

165428

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BETA TALASEMİLİ HASTALARDA OSTEOPOROZ VE
OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE ZOLEDRONİK ASİT KULLANIMI

Dr. MEHTAP EVRAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. EMEL GÜRKAN

ADANA-2005

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamdaki değerli bilimsel katkıları, asistanlığım süresince gösterdiği ilgi, sabır ve anlayıştan dolayı hocam Yrd. Doç.Dr. Emel Gürkan'a teşekkür ederim. Asistanlığım süresince verdiği manevi desteği ve anlayışı nedeniyle hocam Prof. Dr. Fikri Başlamışlı'ya teşekkür ederim. Tez çalışmamdaki manevi destekleri ve anlayışları nedeniyle Yrd. Doç. Dr. Birol Güvenç ve ayrıca Uzm.Dr. Çağatay Ünsal'a teşekkür ederim. Ayrıca asistanlığım süresince bilimsel katkıları nedeniyle tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamdaki katkıları nedeniyle Doç. Dr. Abdullah Tüli'ye teşekkür ederim. Tez çalışmamdaki emekleri ve manevi destekleri nedeniyle Hematoloji polikliniğindeki çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Manevi destekleri nedeniyle aileme, Dr. Meltem Karataşlı, Dr. Serpil Özaykan ve Deniz Evran'a teşekkür ederim.

Dr. Mehtap Evran



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	VI
ABSTRACT and KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Talasemiler	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Talasemi Tipleri	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Patofizyoloji	4
2.1.5. Klinik Bulgular	8
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı	14
2.1.8. Talasemi Hastalarında Yönetim ve Prognoz	15
2.1.9. Prognoz	19
2.1.10. Korunma	19
2.2. Osteoporoz	21
2.2.1. Tanım	21
2.2.2. Tanı Yöntemleri	21

2.2.3. Korunma ve Tedavi	22
2.2.4. Talasemide Kemik Lezyonları ve Osteoporoz	23
2.2.5. Talasemide Osteoporozun Diğer Nedenleri	25
2.2.6. Talasemide Osteoporozun Tedavisi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	32
3.1. Hastalar	32
3.1.1. Klinik ve Laboratuar Takibi	32
3.1.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü	33
3.1.3. Tedavi	34
3.1.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR	68
8. ÖZGEÇMİŞ	73

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1- Talasemili hastaların klinik özellikleri	35
Tablo 2- Talasemili hastalarda saptanan mutasyonlar ve bu mutasyonlara sahip hastaların t-skoru değişiklikleri	36
Tablo 3- Talasemili hastaların bazı laboratuvar bulguları	38
Tablo 4- Tedavi gruplarının tedavi öncesi klinik ve laboratuvar verileri	39
Tablo 5- Zoledronik asit alan tedavi grubunda biyokimyasal parametreler	43
Tablo 6- Kalsitriol alan tedavi grubunda biyokimyasal parametreler	44
Tablo 7- Zoledronik asit ve kalsitriol tedavi gruplarının KMD (gr/cm ²) değerleri	45
Tablo 8- Hipogonadik ve normogonadik hastaların klinik ve laboratuvar verileri	52
Tablo 9- Hipogonadik hastaların bazı bulgularının tedavi sonrası değişimleri	53
Tablo10- Normogonadik hastaların bazı bulgularının tedavi sonrası değişimleri	54
Tablo 11- Hipogonadik hastaların tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri ve KMD (g/cm ²) değişiklikleri	55
Tablo 12- Normogonadik hastaların tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri ve KMD (g/cm ²) değişiklikleri	56

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1- Tedavi gruplarına göre idrar N-telopeptid düzeyindeki değişiklikler	40
Şekil 2- Tedavi gruplarına göre serum N-telopeptid düzeyindeki değişiklikler	40
Şekil 3- Tedavi gruplarına göre IGF-I düzeyindeki değişiklikler	41
Şekil 4- Tedavi gruplarına göre lumbar vertebra (A-P) t-skoru değişiklikleri	46
Şekil 5- Tedavi gruplarına göre femur boynu t-skoru değişiklikleri	46
Şekil 6- Lumbar vertebra (A-P) kemik mineral dansitesi değişiklikleri	47
Şekil 7- Femur boynu kemik mineral dansitesi değişiklikleri	47
Şekil 8- Tedavi gruplarına göre tedavi sonunda lumbar vertebra KMD (g/cm ²) değişiklikleri	48
Şekil 9- Tedavi gruplarına göre tedavi sonunda femur boynu KMD (g/cm ²) değişiklikleri	48
Şekil 10- Tedavi gruplarında cinsiyete göre t-skoru değişiklikleri	49
Şekil 11- Hastaların gonadal durumlarına göre tedavi sonunda lumbar vertebra KMD (g/cm ²) değişiklikleri	50
Şekil 12- Hastaların gonadal durumlarına göre tedavi sonunda femur boynu KMD (g/cm ²) değişiklikleri	51

ÖZET

Talasemili Hastalarda Osteoporoz ve Osteoporoz Tedavisinde Zoledronik Asit Kullanımı

Osteoporoz, uygun transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi alan talasemi major hastalarında bile önemli bir morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bozulmuş osteoblastik fonksiyon ve artmış osteoklastik aktivite, talasemi major hastalarında görülen osteoporoza katkıda bulunan en olası mekanizmalar arasındadır. Bu çalışmanın amacı talasemideki osteoporozda zoledronik asitin etkisini araştırmaktır. Beta talasemi ve osteoporozu olan 38 hastada tedavinin kemik döngüsüne ilişkin biyokimyasal parametreler ve kemik mineral dansitesi (KMD) üzerine etkisi çalışılmıştır. Talasemik hastalar 12 ay süreyle her altı ayda bir 4 mg zoledronik asit ve 0.25 mcg/gün kalsitriol alanlar olmak üzere rastgele iki ayrı gruba ayrılmıştır. Tüm hastalar 1000 mg elemental kalsiyum almışlardır. İnsülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) bazal düzeyleri zoledronik asit ve kalsitriol gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p<0.001$), her iki grupta tedavinin sonunda anlamlı artış görülmüştür (sırasıyla $p=0.04$ ve $p=0.006$). Çalışmanın sonunda lumbar vertebra ve femur boynu KMD zoledronik asit grubunda anlamlı artış gösterdi (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.01$), buna karşın kalsitriol grubunda her iki parametrede de anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.3$ ve $p=0.1$). Çalışma süresince ilaçlarla ilgili yan etki görülmemiştir. Bu çalışmanın verileri talasemiye bağlı osteoporozda zoledronik asit tedavisinin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: IGF-I, osteoporoz, talasemi, zoledronik asit.

ABSTRACT

Osteoporosis in Thalassemia Patients and Use of Zoledronic Acid in the Treatment of Osteoporosis

Osteoporosis remains as a prominent cause of morbidity, even in well-transfused and iron-chelated patients with thalassemia major. Impaired osteoblastic function and increased osteoclastic activities are among the possible contributory mechanisms of osteoporosis seen in thalassemia major. The aim of this study was to investigate the effect of zoledronic acid on the osteoporosis of thalassemia. The effects of treatment on biochemical markers of bone remodeling and bone mineral density (BMD) were studied in 38 patients with beta-thalassemia and osteoporosis. Thalassemic patients were randomly divided to receive either zoledronic acid i.v. at a dose of 4 mg every 6 months over 12 months or calcitriol 0.25 mcg/day. All patients received 1000 mg of elemental calcium. Insulin-like growth factor I (IGF-I) levels which were significantly lower in zoledronic acid and calcitriol groups compared to controls at baseline ($p < 0.001$), increased significantly at the end of treatment in both groups ($p = 0.04$ and $p = 0.006$, respectively). At the end of the study, the lumbar spine and femoral neck BMD had increased significantly in the zoledronic acid group ($p = 0.02$ and $p = 0.01$, respectively) whereas in the calcitriol group neither of the measurements changed significantly ($p = 0.3$ and $p = 0.1$, respectively). No relevant side effects were recorded during the study period. These data suggest that in patients with thalassemia-induced osteoporosis, administration of zoledronic acid is an effective treatment.

Key words: IGF-I, osteoporosis, thalassemia, zoledronic acid.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması ile karakterize bir hastalıktır. Talaseminin alfa ve beta olmak üzere iki ana tipi vardır. Talaseminin patofizyolojisi, fazla miktarda yapılan globulin zincir alt birimlerinin olumsuz etkilerine bağlanabilir. Beta talasemide fazla olan alfa zincirleri, eritrosit öncül hücrelerini ve eritrositleri hasara uğratar ve anemiye neden olur. Morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi, barsaklarda demirin emiliminin artışına ve çok sayıda transfüzyona bağlı olarak endokrin organlar, karaciğer ve kalpte demir birikimidir. Gebeliğin 9 ile 10. haftalarında prenatal tanı yapılarak DNA analizi ile talasemi taşıyıcılığı tespit edilebilir. Hastalığın tedavisi daha çok semptomlara yönelik olup, düzenli kan transfüzyonları, demir şelasyon tedavisi ve uygun zamanda yapılan splenektomiden oluşur. Halihazırda varolan deneysel yaklaşımlar ise fetal hemoglobinin stimülasyonu ve somatik hücre gen tedavisi konusundaki çalışmaları kapsar. Aşırı demir yükü birden fazla sayıda endokrin organ tutulumuna, kardiyak hastalığa ve osteoporoza neden olur. Gelişmiş ülkelerde talasemililerde desferroksamin kullanımına uyumsuzluk hayatın 3. dekatında kardiyak ölüme sebep olurken, gelişmemiş ülkelerde kardiyak ölüm desferroksamin kullanımının olmamasına veya yetersiz kullanımına bağlı olarak 12 yıl önceden başlar.

İyi planlanmış transfüzyon tedavileri ve demir şelasyon programları talasemili hastaların yaşam beklentilerini büyük ölçüde artırmıştır. Talasemide kemik hastalığının şiddeti, altta yatan talasemi tipi ve onun tedavisinden etkilenir. Bu hastalarda morbiditenin en önemli sebebi osteopeni ve osteoporozdur. Bu komplikasyona erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık rastlanmakta olup en şiddetli tutulum yeri vertebra ve femurdur. Osteopeni erken çocukluk döneminde başlar, adolesanda hızlanır, otuz yaş civarında kemik kitlesinin %1'i kaybolur. Beta talasemi majorde en sık olarak bel ağrısı, vertebra kırıkları, kord basısı, tibia, fibula, skapula, ayak parmağı, el parmağı kemiklerinin kırıkları görülür. Başta hipogonadizm olmak üzere hormon yetersizliği ve kemik iliği genişlemesi ile artan demir depolanması, genetik faktörler, desferroksamin toksisitesi, kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri sorumlu tutulan faktörlerdir. Hipogonadizm ve transfüzyon gereksinimi gibi faktörlerin varlığı, kemik mineral dansitesinde belirgin azalmaya neden olmaktadır.

Son yıllarda erişkin talasemiklerde morbiditenin artması osteoporozun tanı ve tedavisinin

yeniden gözden geçirilmesine sebep olmuştur. Talasemide erken dönemde kemik kitlesinde oluşan kaybın önlenmesi ve tedavisi en önemli amaçlardan biri olmalıdır. Önleyici tedbirlerle birlikte tedavide kalsitonin ve bisfosfonatlar etkin bulunmuştur. Seks steroidlerini de içeren birçok hormonun kemik gelişimini yönlendirdiği ve yeniden yapılanmayı düzenlediği ve talasemili hastaların sıklıkla gonadal bozuklukları olduğu bilinmektedir. Hormon replasman tedavisinin kemik metabolizması üzerinde yararlı etkileri mevcuttur. Her ne kadar talasemili hastalarda kemik hastalığının patogenezi multifaktöriyel olsa da bisfosfonatlar gibi antirezorptif ilaçlar kemik metabolizmasını dengelemek ve kırık riskini azaltmak için kullanılabilir. Bisfosfonatlar güçlü antiosteoklastik aktiviteye sahip olup uzun süre kullanıldığında, artmış olan kemik metabolizmasını baskılar ve kemik mineral dansitesini artırır. Güçlü bir bisfosfonat molekülü olan zoledronik asit, düşük dozda ve uzun aralıklarla uygulandığında bile kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektedir.

Biz de çalışmamızda osteoporoz / osteopeni tespit edilen 39 talasemili hastada bir yıl süreyle uygulanan zoledronik asit tedavisinin kemik mineral dansitesi ve biyokimyasal olarak kemik yapım ve yıkım parametreleri üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemiler

2.1.1. Tanım

Talasemiler, hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden birinin veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması ile karakterize olan ve otozomal resesif geçiş gösteren herediter anemilerdir ⁽¹⁾.

2.1.2. Talasemi Tipleri

Beta talasemiler ve alfa talasemiler olarak sınıflandırılır. Beta talasemilerin major, intermedia ve minör şeklinde alt grupları varken, alfa talasemilerin en önemli alt grupları Hb Barts hidrops fetalis sendromu ve Hb H hastalığıdır ⁽¹⁾. Ayrıca alfa talaseminin hafif formları da mevcuttur. Bunlar alfa ve beta globulin grupları ile ilişkilidir ve daha nadir olarak diğer globulin genlerinde anormalliklerin olduğu tipler de vardır. Hepsinde ortak olan özellik, erişkin hemoglobinindeki globulin zincirlerinin yapımındaki dengesizliktir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Beta talasemiler Akdeniz, Ortadoğu, Hindistan ve Pakistan'ın bir kısmı ile Güneydoğu Asya bölgesinde yaygındır. Çin ve Rusya'nın güneyinde de sıktır. Batı Afrika hariç, Afrika kıtasında nadirdir. Bunun yanında β -talasemi sporadik olarak her toplumda görülebilir ⁽¹⁾. Alfa talasemiler Afrika, Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu ve Güney Asya bölgesinde sıktır. Afrika ve Ortadoğu kökenlilerde son derece nadirdir, ancak bu topluluklarda α -talasemi delesyon formları oldukça fazladır.

Bazı çalışmalarda, farklı toplumlarda talasemilerin bağımsız olarak ortaya çıktığı ve seleksiyon ile yüksek frekansa ulaştıkları hipotezi ortaya atılmıştır ⁽¹⁾. Ayrıca her iki talasemi tipinin sıtma için koruyucu olduğu saptanmıştır ⁽²⁾. Talasemik hücreler normal hücrelere göre,

Plazmodium falciparum ile enfekte insan serumundaki antikorları daha fazla bağlar. Bir çok çalışma parazit taşıyan talasemik hücrelerin makrofajlarca parçalanmaya daha duyarlı olduğunu göstermiştir ⁽¹⁾.

2.1.4. Patofizyoloji

İnsan erişkin hemoglobini major olarak Hb A (%96), minör olarak Hb A2 (%2,5-3,5)'den oluşan heterojen bir protein grubudur. İntrauterin hayatta asıl olan Hb F'tir. Erişkinde Hb F düzeyi %1'in altındadır. Hemoglobinlerin yapısı benzerlik gösterir. Her bir hemoglobin molekülü eş globin zincirlerinin iki ayrı çiftinden oluşur. Bazı embriyonik hemoglobinler hariç, tüm normal insan hemoglobinleri bir çift alfa zinciri içerir ki Hb A ($\alpha_2\beta_2$), Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$), HbF ($\alpha_2\gamma_2$) kombinasyonlarından oluşur. İnsan hemoglobini, özellikle fetal hayatta daha fazla heterojenite gösterir ve talasemi patofizyolojisinin anlaşılması ve prenatal tanı için önem arzeder. Fetal gelişim sırasında Hb Gower I, Hb Gower II ve Hb Portland gibi hemoglobinler erken embriyonik dönemde, Hb F ise fetal dönemde dominanttır.

Erişkindeki major hemoglobin olan Hb A, iki alfa ve iki beta zincirinden oluşan bir tetramerdir. Normal şartlarda globin zincir sentezinde α ve non α yapım oranları çok sıkı kontrol altındadır ⁽³⁾. Talaseminin tüm patofizyolojik özellikleri, globin zincir sentezindeki dengesizlikle ilişkilidir. Bu özellik talasemileri, diğer kalıtsal ya da kazanılmış hemoglobinopatilerden ayırır. Hastalığın şiddeti globin zincirindeki azalma ile ilişkilidir. Homozigot β -talasemide, β globin sentezi ciddi bir şekilde azalmış ya da yoktur. Bunun sonucu olarak α globin zincir yapımı belirgin olarak artış gösterir. Alfa globin zincirleri hemoglobin tetramerleri oluşturarak eritroid öncül hücrelerinde çökerler ve intrastoplazmik inklüzyonları oluştururlar. Oluşan bu inklüzyon cisimcikleri ışık veya elektron mikroskopunda görülebilir. Kemik iliğinde hemoglobin taşıyan ilk hücreden, matürasyon sonuna kadar her aşamadaki hücrede bu presipitasyonlar görülür. Inklüzyon cisimcikleri, eritroid öncül hücrelerinin intramedüller hasarlanmasına ve β -talasemide klasik olan inefektif eritropoieze neden olur. Heterozigot β -talasemide de dengesiz bir globin zincir yapımı vardır, ancak burada α zincir miktarı daha azdır ve muhtemelen eritrosit öncül hücrelerindeki proteolitik enzimler bunlarla başedebilir. Hafif bir inefektif eritropoez söz konusudur.

Eritrosit membran hasarı, aşırı α zincirden hemikrom yapılması ve aşırı α zincir ürünlerinin

parçalanması olmak üzere iki yolla gerçekleşir. Membrana bağlı hemikromlar, membranlarda band 3 kümelenmesini oluşturur. Bu kümeler IgG ve kompleman ile opsonize olur ve makrofajlarca yokedilir. Serbest α zincirlerinin yıkım ürünleri de eritrosit membranlarına hasar verir. Aşırı demir, serbest oksijen radikalleri oluşturarak eritrosit membranındaki lipid ve protein gibi komponentlere ve intrasellüler organellere hasar verir. Bu olaylar esnekliği olmayan, sert ve dehidrate eritrosit oluşumuna neden olur. Eritrosit içerisinde esnekliği olmayan cisimciklerin varlığı, eritrositlerin dalaktan geçişi sırasında yıkılmasına da katkıda bulunur ^(1,4).

Beta talasemide görülen aneminin üç komponenti vardır: Eritroid seri öncül hücrelerinin değişen oranda hasarı ile karakterize inefektif eritropoez, α zincir içeren eritrositlerin hemolize uğraması ve hemoglobin sentezinde azalma (hipokromi ve mikrositoz). Beta talasemide eksiklik β zincir yapımında olduğu için Hb F ve Hb A2 yapımı etkilenmez. Gamma zincirinden betaya neonatal geçiş olduğu zaman talasemi kliniği ortaya çıkmaya başlar. Ancak fetal hemoglobin yapımı, hemen tüm β -talasemi formlarında neonatal dönemin sonrasında da devam eder. Heterozigot β -talasemilerde Hb A2 yüksektir. Bu bulgu, defektif β zincir yapımı nedeniyle azalan Hb A ile beraber δ zincir yapımındaki artışı da yansıtır ⁽¹⁾.

Alfa talasemilerde aşırı non- α zincir üretiminin sonuçları β -talasemiden oldukça farklıdır. Alfa zincirleri hem fetal, hem de erişkin hemoglobininde bulunduğu için, defektif α zincir yapımı her iki dönemde de kliniğe yansır. Fetusta aşırı γ zincir üretimi, erişkinde aşırı β zincir yapımına neden olur. Aşırı γ zincirleri γ_4 tetramerleri (Hb Barts), aşırı β zincirleri ise β_4 tetramerleri (Hb H) oluştururlar. Gamma ve β zincirlerinin homotetramerler oluşturması, α ve β talasemilerin patofizyolojisindeki temel farklılığı oluşturur. Gamma ve beta tetramerleri kemik iliğinde çokmediklerinden α -talasemide ciddi inefektif eritropoez görülmez. Yaşlanma ile birlikte tetramerler eritrositler içinde çöker, böylece eritrosit içi inklüzyon cisimcikleri oluşur. Alfa talasemideki aneminin sebepleri, eritrositlerin inklüzyonlar sebebiyle dalağın mikrovasküler yapısında hasara uğramaları ve eritrosit ömrünün kısılmasıdır. Ek olarak hemoglobin sentezindeki bozukluk nedeniyle hücreler hipokrom ve mikrositerdir. Hb H ile karşılaştırıldığında Hb Barts daha stabildir ve büyük inklüzyon oluşturmaz.

Alfa talasemide biriken aşırı globin zinciri eritrosit membranına hasar verir, ancak burada mekanizma β -talasemiden farklıdır. Beta talasemide, oluşan aşırı α zincir birikimi mekanik instabiliteye neden olarak ve oksijen radikalleri ile membran proteinlerinde oksidatif hasar oluşturarak zarar verirken, α -talasemide membranlar aşırı stabil olup, protein oksidasyon ve

disfonksiyonuna ait bulgu yoktur. Bunun yanı sıra β zincir birikimi, eritrositlerde hidrasyon artışına yol açar. Alfa talasemideki anemide doku hipoksisinin bir diğer nedeni ise Hb Barts ve Hb H gibi varyant hemoglobinlerin yüksek oksijen afinitesine sahip olmaları ve dokulara oksijen dağıtımında ciddi bozukluğa neden olmalarıdır ⁽¹⁾. Yüksek Hb Barts düzeyine sahip infantlarda ciddi intrauterin hipoksi, kapiller permeabilite artışı ve hidrops fetalis tablosu gelişir. Genellikle gebeliğin ileri dönemlerinde veya termde fetal ölüm görülür. Ayrıca fetal oksijen düşüklüğü, hipertrofik plasenta ve gelişim anomalilerine sebep olur ⁽¹⁾.

Ağır talasemik çocuklarda, çocuklukta ve daha sonraki dönemlerde fetal hemoglobin miktarı yüksektir. Beta talasemide az miktarda Hb A2 ile birlikte Hb F bulunur. Hb F hücrelerde heterojen dağılmıştır ⁽¹⁾. Beta talasemili hastalardaki yüksek Hb F düzeyi için önemli bir mekanizma, hücre seleksiyonudur. Beta talasemideki inefektif eritropoez ve azalmış eritrosit ömrünün nedeni, aşırı α zincirinin kemik iliğinde eritroid hücre matürasyonu ve kanda eritrosit ömrü üzerindeki olumsuz etkileridir. Gamma zincir yapan eritrositlerin selektif avantajı vardır. Aşırı α zinciri, Hb F yapmak üzere γ ile birleşir ve çökme daha az olur. Böylece yüksek miktarda Hb F taşıyan eritrositler oluşur ve bunlar kanda daha fazla yaşar. Homozigot β -talasemili hastalarda, ağırlıklı olarak Hb A taşıyan ve dalak veya diğer retikülo endotelial sistem dokularında hızla yıkıma uğrayan ve bunun yanında içerdikleri Hb F'e bağlı olarak daha uzun ömürlü olan farklı hücre popülasyonları vardır. Gamma ve δ zincir sentezi arasındaki ters orantılı ilişkiye bağlı olarak homozigot β -talasemili hastaların eritrositlerinde Hb F yüksek, Hb A2 ise göreceli olarak daha az miktarda bulunur. Beta talasemide fetal hemoglobin persistansının diğer bir sonucu da, eritrositlerin yüksek oksijen afinitesine sahip olmasıdır. Talasemideki derin anemi ve yüksek oksijen afinitesi, ciddi doku hipoksisine neden olur. Hb Barts ve Hb H'nin de yüksek oksijen afinitelerine sahip olmasından dolayı, ciddi α -talasemide de, benzer doku oksijenizasyon bozuklukları vardır. Hipoksi, eritropoetin artışına ve diseritropoetik iliğin ekspansiyonuna yol açar. Böylece yüz ve kafa kemiklerinde deformiteler ve uzun kemiklerde gözenekli bir yapılanma ortaya çıkar. Ciddi vakalarda ilikdışı hemapoetik tümörler oluşabilir. Kemik iliği genişlemesi sonucunda patolojik kırıklar oluşabilir. İnefektif drenaj sonucu sinüzit ve orta kulak iltihapları oluşabilir. Gelişme geriliği ve kilo kaybı görülür. Eritroid seride artmış yapım ve yıkıma bağlı olarak sekonder hiperürisemi, gut, folat eksikliği ortaya çıkabilir. Erişkin hayata kadar sağ kalım gösteren α -talaseminin semptomatik formlarında, β -talasemiden daha nadir olarak kemik değişiklikleri ve eritroid ekspansiyonunun diğer sonuçları görülebilir. Dalağın inklüzyon

cisimcikleri taşıyan eritrositlere uzun süre maruziyeti aşırı çalışmaya bağlı hipertrofiye neden olur ⁽¹⁾. Ayrıca uygun olmayan transfüzyonlar ilik dışı hematopoezin yol açtığı masif hipersplenizme neden olur. Bunun yanında, alloimmunizasyon da hipersplenizm gelişmesine katkıda bulunur. Hipersplenizm, nadiren β -talasemi majorun komplikasyonu olan otoimmün hemolitik anemi sonucunda da oluşabilir. Hem α hem de β -talasemide, anemiye daha da derinleştiren ciddi splenomegali olur. Büyümüş dalak eritrositleri sekestre eder, plazma volümünü genişletebilir ve anemi daha da derinleşir. Benzeri durum, splenektomi sonrası büyüyen karaciğerde de olur ^(1,5).

2.1.5. Klinik Bulgular

Klinik olarak en ağır β -talasemi tipi talasemi major, nispeten daha hafif, transfüzyon gereksinimi nadiren olan veya hiç olmayan, daha ileri yaşlarda tanınan talasemi tipi ise talasemi intermedia olarak adlandırılır. Talasemi minör ise, β -talasemi heterozigot taşıyıcılarını tanımlamakta kullanılır.

Beta talasemi majorün komplikasyonlarının bir çoğu anormal demir metabolizmasına bağlıdır. Anemik β -talasemi olgularında eritroid öncül popülasyonunun genişlemesi ile ilişkili olarak barsaktan demir emilimi artar. Artan emilim demirin öncelikle karaciğer Kupffer hücrelerinde ve dalak makrofajlarında, daha sonra ise karaciğer parankim hücrelerinde birikmesine neden olur ⁽¹⁾. Demir yüklenmesine transfüzyona bağlı hemosiderozis de eklenir. Demir özellikle paratiroid, hipofiz ve pankreas olmak üzere endokrin bezlerde, ayrıca karaciğerde ve en önemlisi de miyokard dokusunda birikir. Miyokardta birikim, iletim sisteminde anormalliklere veya kalp yetersizliği nedeniyle ölüme neden olur. Demir birikiminin diğer sonuçları ise diyabetes mellitus, hipotroidi, hipoparatiroidi ve gelişme geriliği ile hipogonadizme neden olan hipotalamopitüiter aks anomalileridir ^(1,3,5,6).

Beta talasemili hastaların %30'unda gelişme geriliği mevcuttur ⁽⁵⁾. Demir şelasyonu başarısızlığının ilk göstergesi büyüme geriliğidir. Büyüme geriliğine katkıda bulunan diğer faktörler ise anemi, hipersplenizm, desferroksamin toksisitesi, hipotroidi, hipogonadizm, karaciğer hastalığı, büyüme hormonu (GH) eksikliği ve direnci olarak sayılabilir. GH sekresyon bozuklukları nörosekretuar disfonksiyon, hipotalamik GH salgılayan hormon eksikliği, pitüiter

GH eksikliği, somatostatin aktivitesinin artışı sonucu oluşabilir. İnsülin benzeri büyüme faktörünün (IGF) karaciğerde bozulmuş sentezi ve GH direnci β -talasemi majorde önemlidir ^(5,7). Alfa talasemide demir metabolizmasına ait komplikasyonlar, tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte daha hafif anemi, daha az transfüzyon veya daha az belirgin olan ilik genişlemesi gibi nedenlere bağlı olarak daha az görülür ⁽¹⁾.

Tüm talasemililerde bakteriyel enfeksiyonlara artmış duyarlılık mevcuttur. Bunun en büyük sebebi, yüksek serum demir düzeyinin bakterilerin çoğalmasını kolaylaştıran bir ortam oluşturmasıdır. Diğer ileri sürülen bir sebep, yüksek eritroid yıkımı nedeniyle monosit-makrofaj sisteminin bloke olmasıdır ⁽¹⁾. Özellikle splenektomi sonrası ve trombositozu olan hastalarda, pulmoner dolaşımda platelet agregasyonundan kaynaklanan ilerleyici pulmoner arter hastalığı ortaya çıkabilir. Talasemi hücrelerinin prokoagulan etkisi, eritrosit yüzeyinde anyonik fosfolipidlerin fazlalığından kaynaklanır. Bu fosfolipidlerin, koagulasyonun aktive olabileceği bir yüzey oluşturdıkları düşünülmektedir ^(1,4).

Beta talaseminin tüm bulgularının aşırı α zincir yapımı ile ilişkilendirilebileceği açıktır. Alfa zincir miktarını azaltan herhangi bir mekanizma hastalığın kliniğini hafifletir. Globin zincir dengesizliği, talaseminin ağırlığını belirlemede en önemli faktördür. Alfa talasemi ile birlikte görülmesi, bazı ciddi β -talasemi formlarının ağırlığını azaltabilir. Bu etki heterozigot β -talasemilerde daha belirgindir. Ciddi β -talasemi, γ zincir yapımını artıran genetik belirteçlerle beraber kalıtım gösterdiğinde klinikte değişkenlik gösterebilir. Bazı β -talasemi oluşturan mutasyonlar, sadece vasat düzeyde β zincir azalmasına sebep oldukları için hafif fenotipler oluştururlar ^(7,8,9).

2.1.5.1. Beta Talasemiler

Beta talasemi majorde etkilenen yenidoğanlar doğumda normal iken, hayatın ilk birkaç ayında gelişen anemi ilerleyici bir şekilde yaşamı etkiler. Gelişme geriliği, beslenme bozuklukları, ateş gibi belirtiler hayatın ilk yılında görülür. Hastalığın seyri yeterli transfüzyon programı uygulanıp uygulanmamasına, tekrarlayan transfüzyonlara bağlı olarak gelişen demir yüküne ve şelasyon tedavisinin etkinliğine bağlı olarak değişir. Beta talasemi intermedia da klinik asemptomatik talasemi taşıyıcısı ile kıyaslandığında daha şiddetli, talasemi majorden ise daha hafif seyreder. Sendrom geniş bir spektruma sahiptir. Beta talasemi minörde ise klinik anormallik

yoktur. Hipokrom mikrositer anemi nedeniyle bu hastalar hatalı olarak demir eksikliği anemisi tanısı ve tedavisi alır. Bu nedenle demir birikimi görülebilir.

Transfüzyon bağımlı homozigot β -talasemililerin çoğu bu semptomları hayatlarının ilk yılında gösterir. Daha sonraki dönemde ortaya çıkması talasemi intermedia formlarından birinin gelişeceğini gösterir ⁽¹⁾. Hastalığın seyri büyük ölçüde yeterli bir transfüzyon programı uygulanıp uygulanmamasına bağlıdır. Hastalık inefektif eritropoez ve tekrarlayan transfüzyonlar nedeniyle demir yükünün arttığı birinci dekatın sonunda sorun olmaya başlar. Yeterli demir şelasyonunun uygulandığı hastalar -bazılarının boyu kısa da olsa- normal gelişim gösterirler. Yetersiz transfüzyon alan çocuk Cooley anemisinin tipik bulgularını sergiler. Maksiller bölgenin fazla gelişmesi, kafa kemiklerindeki değişikliklerle oluşan mongoloid benzeri görünüm oluşur. Kafa kemikleri, uzun kemikler ve el kemiklerinde tipik radyolojik bulgular oluşur. Diploelerin genişlemesi, uzun kemik ve falanksların ağısı trabekülasyonu ve iskelet deformiteleri olabilir. Karaciğer ve dalak büyür, cilt pigmentasyonu artar. Ateş, kilo kaybı, hiperürisemi gibi hiper metabolik durum bulguları oluşabilir. Talasemili çocuklar enfeksiyonlara meyilli olup en sık ölüm nedenlerinden biri de bu enfeksiyonlardır. Artmış hematopoeze bağlı sekonder folik asit eksikliği gelişir. İlik kavitesinin genişlemesi ve uzun kemik ile kafa kemiklerinin incelmesi sonucu spontan fraktürler oluşur. Maksiller deformiteler, maloklüzyon nedeniyle ortodontik sorunlar ortaya çıkar. Belirgin ekstremiteler hematopoez sonucu nörolojik komplikasyonlar gelişebilir. Dev splenomegaliye bağlı sekonder trombositopeni ve lökopeni sıklıkla olur, bu da kanama ve enfeksiyona olan yatkınlığı artırır. Ancak trombositopeni olmaksızın da kanamalar olabilir. Bu durum bazı vakalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir ^(1,3,5,10,11).

İlk dekatta düzenli kan transfüzyonları ile normal büyüme ve gelişme gösteren çocuklarda, özellikle yeterli demir şelasyon tedavisi alamayanlarda, puberteye geçiş döneminde demir yüklenmesine bağlı bulgular ortaya çıkar. Genellikle ilk bulgular, pubertal gelişimin ve kızlarda menarşın olmamasıdır ⁽¹⁾. Daha ileri dönemlerde diyabetes mellitus, hipogonadotropik hipogonadizm, büyüme hormonu yetersizliği gibi endokrinolojik bozukluklar ortaya çıkabilir. Gecikmiş puberte ve büyüme geriliği, pitüiter hasara bağlı hipogonadotropik hipogonadizmi yansıtır. Hipogonadizmin sonucu olarak osteoporoz da gelişebilir. Hipotroidi ve adrenal yetmezlik daha nadirdir. İkinci dekat sonunda kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkar. İkinci veya üçüncü dekatta kalp dokusunda demir birikimi nedeniyle ölüm olur. Bu komplikasyonların çoğu araya giren enfeksiyonlarla tetiklenir. Hipotroidizm talasemi majorlül hastaların %17'sinde olur

(5). Ancak uygun şelasyon yapılanlarda nadirdir. Etkilenmiş tiroid bezi epitelinde ve interstisyumdaki makrofajlarda çok miktarda demir granülü görülür. Bunun sonucunda da orta-ağır şiddette doku fibrozisi olur. Beta talasemi majorde tiroid disfonksiyonu subklinik ya da belirgin olabilir. Belirgin olan formda büyüme geriliği, azalmış aktivite, kuru cilt, kalp yetmezliği ve perikard effüzyonu olabilir. Tedavi, organ yetmezliğinin şiddetine bağlıdır. Tiroid hormonu replasmanı ile birlikte, yoğun demir şelasyonu yapılmalıdır.

Hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi, demir yüklenmesinin gecikmiş bir komplikasyonudur ve iyi şelasyon yapılan hastalarda nadirdir (5). Çoğu hastada hafif hastalık semptomları vardır, pareteziler görülebilir. Daha şiddetli formlarda ise tetani, konvülziyon, kalp yetmezliği gelişebilir. Osteoporoz sonucu spontan fraktürler, genu valgum, boy kısalığı gelişebilir. Alüminyum içermeyen fosfat bağlayıcılarla birlikte oral D vitamini veya analogları ve uygun demir şelasyonu tedavide uygulanan yollardır (5). Özellikle demir yükü artmış hastalarda bozulmuş glikoz toleransı ve diyabetes mellitus sıklığı artmıştır. Pankreas interstisyel hücrelerinde demir depolanması, fazla kollajen depolanmasına ve mikrodolaşımda bozukluklara yol açar. Bozulmuş doku oksijenizasyonu zamanla insülin yetmezliğine neden olur. Bu durum yoğun demir şelasyonu ve iyi oral hipoglisemik kontrol ile geri dönüşümlü olabilir (5). Gecikmiş puberte, primer veya sekonder hipogonadizm ve pubertede duraklama β -talasemi majorde en sık komplikasyonlardandır ve iyi tedavi alan ve şelasyon yapılan hastalarda bile hipogonadizm görülür. Pitüiter gonadotrop hücrelerde hemosiderozis, testiste demir depolanması, overlerde primordiyal folliküllerin azalması bu tür endokrin bozukluklara yol açar. Ön pitüiter bez, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif strese daha duyarlıdır. Burada hafif miktarda demir depolanması bile fonksiyon bozukluğuna yol açar (5). Erkeklerde impotans, kadınlarda amenore, aşırı kilo alımı, sıcak basması, ruh halindeki değişiklikler ve kemik ağrıları şeklinde bulgular oluşur. Tedavide seks hormonu replasmanı yapılmalıdır.

Beta talasemi major hastalarında kalp yetmezliği ve ventriküler aritmiler en önemli ölüm nedenlerindendir. Ölümünün %70'i demir fazlalığının yol açtığı kardiyak dekompanseasyona bağlıdır (3). İletim sistemi ve atriumlar ventriküllere oranla daha az etkilenir. Ventrikülde özellikle epikardiumda daha fazla, endokardiumda orta derecede, orta tabakada ise en az demir birikimi olur (3,5). Kardiyak disfonksiyonun derecesi, bir myokard lifinde depolanan demir miktarına ve etkilenen lif sayısına bağlıdır. Hafif kardiyak disfonksiyonu olanlarda genellikle demir birikimi perinükleer alanlarla sınırlıdır ve bir kaç lif hücresi etkilenir. Belirgin kardiyak disfonksiyonu

olan hastalarda demir depolanması genellikle çok sayıda miyokard lif hücrelerini etkiler. Myositlerdeki büyük hemosiderin granülleri, mikrofilamentlerin kaybına, Z bandlarının hasarlanmasına, lipid ve glikojen depolanmasına, mitokondrilerde şişmeye yol açar. Bazal membran normaldir. İlerlemiş kardiyomyopatide bile hafif derecede bir fibrozis vardır. Serbest demir fazlalığı olduğunda kalp hücrelerinde hasar başlar. Lipid peroksidasyonu, lizozomal rüptür ve hidroksi radikallerinin salınımı meydana gelir. Yüksek dozlarda subkutan DFO, ventriküler disfonksiyonları düzeltebilir. Sürekli intravenöz yoldan verilmesi komplike aritmileri ve ilerleyici kalp yetmezliğini iyileştirebilir ⁽⁵⁾. Semptomlar ani ve geç bir şekilde taşikardi, aritmi, nefes darlığı ve sağ kalp yetmezliği gibi bulgularla ortaya çıkabilir ⁽³⁾. Sağ kalımı belirlemek için en çok kullanılan yöntemler fizik muayene, 24 saatlik Holter EKG, Treadmill egzersiz testi ve istirahat ve streste ekokardiyografidir. 1990'larda, Multigated Kardiyak Sintigrafi (MUGA) tanı için en çok kullanılan tekniktir ve bu teknik dinlenme anında veya stres sonrası talasemi majorlülerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (EF) belirlemede kullanılırdı. Non invaziv olmasına rağmen bu teknik, erken kardiyak demir depolanmasını göstermek için yeterince hassas değildir. Endomyokardiyal biyopsi kardiyak demiri değerlendirmek için önerilmiştir, ancak tekniğin zorluğu, komplikasyon çokluğu, demir dağılımının eşit olmaması ve örneklemme hatası yapma olasılığı nedeniyle bu yöntem de pek kullanılmamaktadır. Kardiyak manyetik rezonans (MRI), demir yükünün şiddetini belirlemede, farklı şelasyon rejimlerinin etkinliğini belirlemede ve demir şelasyon programı seçiminde uygun bir yöntemdir. MRI talasemi major hastalarında yaşam kalitesini ve beklentisini artırmaktadır ^(10,11).

Safra taşı oluşumu talasemi majorlu hastalarda önemli bir sorundur. Talasemililerde kronik hemolitik anemi erken dönemde safra taşı oluşumuna ve safra yolları inflamasyonuna neden olur ve önerilenden daha düşük hemoglobin seviyelerinin sağlandığı transfüzyon rejimleri, talasemi majorlülerde safra taşı oluşumunu %23'e kadar çıkarabilir ^(5,12). İyi bir tedavi inepektif eritropoezi baskılar ve safra taşı insidansı azalır. Splenektomi sırasında profilaktik kolesistektomi önerilmektedir ⁽⁵⁾. Ayak bileğinde ülserasyon talasemi intermedia ve uygunsuz transfüzyon alan talasemi majorlülerde olmaktadır. Ülserasyona katkıda bulunan faktörler arasında venöz staz, vazooklüzyon, anemi, lokal travma sayılabilir. Bu ülserler çok ağrılıdır ve morbiditeye katkısı vardır ⁽⁵⁾.

2.1.5.2. Alfa Talasemiler

Güney Asya' da ölü doğumun sık görülen nedenlerindendir ^(1,3). Gebeliğin 34 ile 40.haftaları arasında ölü doğum görülebilir. Etkilenen yenidoğanlar solukluk, ödem, hepatosplenomegali ve Rh uyuşmazlığındaki gibi hidrops fetalise benzer bir tablo ile doğarlar. Otopside ekstremiteler masif hematopoez ve plasentada büyüme vardır. Prenatal tanı ve exchange transfüzyon ile gelişimi normal canlı doğumlar olmuştur. Bu hastalar da transfüzyon bağımlıdır. Talasemi, gebelikte maternal toksisite artışı ve intrauterin hipoksiye bağlı olarak oluşan iri plasenta nedeniyle zor doğumla ilişkilidir. Hb H hastalığı, 1956'da Amerika ve Yunanistan'da ayrı ayrı tanımlanmıştır. Bazı hastalar talasemi major gibi etkilenmişken, bazılarında daha hafif bir seyir vardır. Ömür boyu anemi ve değişken boyutlarda splenomegali vardır. Kemik değişiklikleri olağan değildir. Alfa talasemi non delesyon formlarına sahip hastalarda yüksek Hb H, daha derin anemi ve daha ciddi bir klinik tablo olur.

Alfa talasemi hafif formları (taşıyıcılar dahil), haploid gen başına iki alfa globin geni olduğundan, değişik etkileşimlere bağlı olarak örtüşen fenotipler nedeniyle birçok farklı durumların olduğu geniş bir spektruma sahiptir. Genellikle asemptomatikler, ancak hafif anemi ile seyreden formlar olabileceği gibi, Hb H hastalığında olduğu gibi belirti veren formlar da vardır. Constant Spring Hb ise karakteristik bir fenotip oluşturarak, orta düzeyde hemolitik anemi ve splenomegali gibi bulgularla seyreder ^(1,3).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

2.1.6.1. Beta Talasemi Major

Hemoglobin düzeyi 2-3 gr/dl veya daha düşük olabilir ⁽³⁾. Periferik yaymada eritrositlerde anizopoikilositoz, hipokromi, hedef hücresi, değişken düzeyde bazofilik noktalanma olur. Kan tablosu dalağın olup olmamasına göre değişir. Henüz splenektomi yapılmayan hastalarda büyük poikilositler sıkken, splenektomi sonrası, büyük, düz makrositler ve küçük, deforme mikrositler sıklıkla görülür. Retikülosit sayısı yüksektir ve periferik kanda hemen her zaman nukleuslu eritrositler görülür. Bunların sayısı splenektomi sonrası artar. Sekonder hipersplenizm yoksa, beyaz küre ve platelet sayıları hafif yüksektir. Genellikle kemik iliği öncül hücrelerinde inklüzyonlar görülebilir. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi mevcuttur. Eritroblastlarda bazofilik

noktalanma ve demir depolanmasında artış dikkati çeker. İnefektif eritropoez ve eritrosit ömründe kısalma mevcuttur. Daha uzun ömürlü hücreler göreceli olarak daha fazla Hb F içerir. Yüksek Hb F düzeyi (%10-90), homozigot β -talaseminin tipik özelliğidir. β^0 talasemide Hb A sentezi yoktur. Hb A2 düzeyi düşük, normal veya yüksek olabilir, ancak her zaman Hb A miktarından fazladır. İn vitro hemoglobin sentezi çalışmaları, ciddi derecede globin zincir imbalansı olduğunu gösterir ⁽⁵⁾. Beta ve gamma zincirlerine göre her zaman alfa globin üstünlüğü vardır.

2.1.6.2. Beta Talaseminin Diğer Klinik Tipleri

Beta talasemi intermediada klinik asemptomatik talasemi taşıyıcısıyla kıyaslandığında daha şiddetli, talasemi majorden ise daha hafif seyreder. Şiddetli kliniğin hakim olduğu olgularda, transfüzyon bağımlısı homozigot β -talasemiklerdekinden daha ileri yaşta ortaya çıkan ve transfüzyon olmadan 6 gr/dl gibi bir hemoglobin düzeyi olan hastalar bulunabilir. Diğer taraftan, erişkin döneme kadar asemptomatik, transfüzyon ihtiyacı olmadan 10-12 gr/dl hemoglobin düzeyini koruyan hastalar da vardır. Büyüme ve gelişmeleri bozuk, ciddi iskelet deformiteleri, artrit, kemik ağrıları, ilerleyici splenomegali, ayak bileği ülserleri olan hastalardır.

Beta talasemi minörde klinik anormallik yoktur. Gebelik, ciddi enfeksiyon gibi stres durumlarında orta düzeyde bir anemi ile kendini gösterebilir. Hemoglobin 9-11 gr/dl arasındadır. Küçük, zayıf hemoglobine eritrositler tipiktir. Heterozigot β -talasemide kemik iliği hafif eritroid hiperplazi gösterir ve çok nadir inklüzyonlar bulunur. Özellikle gebelikte folik asit eksikliğine bağlı nadiren megaloblastik değişiklikler olabilir. Hafif derecede inefektif eritropoez vardır, fakat eritrosit ömrü normal ya da normale yakındır. Hb A2 düzeyi %3,5-7'ye yükselmiştir. Hastaların %50' sinde Hb F düzeyi %1-3'e, nadiren %5 üzerine çıkmıştır.

2.1.6.3. Alfa Talasemiler

Hemoglobin Barts hidrops fetalis sendromu olan bebeklerde periferik kanda bir çok nukleuslu eritrosit ile birlikte ciddi talasemiye özgü değişiklikler vardır. Asıl hemoglobin Hb Barts'tır ve yaklaşık %10-20 arasında Hb Portland vardır ⁽¹⁾. Hb A veya F yoktur. Hemoglobin H hastalığında hipokromi, anizopoikilositoz vardır. Retikülosit %5 civarındadır. Hemen tüm

hücrelerde inklüzyon cisimcikleri vardır. Splenektomi sonrası bazı hücrelerde Heinz cisimcikleri görülür. Bunlar anstabil Hb H'nin invitro ortamda çökmesi sonucu ve sadece splenektomi sonrası görülür. Hb H total hemoglobinin %5-40'ını oluşturur, çok düşük oranda Hb Barts olabilir, Hb A2 düzeyi genellikle normalin altındadır.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Homozigot β -talasemi ve Hb H hastalığında klinik ve hematolojik bulgular oldukça karakteristik olup, tanı kolay olur. Erken çocuklukta, talasemileri konjenital sideroblastik anemilerden ayırmada zorluk olabilir. Ayırıcı tanıda sideroblastik aneminin karakteristik kemik iliği bulgularının olması yardımcıdır. Jüvenil kronik myeloid lösemide (KML) Hb F düzeyi yüksek olduğundan β -talasemiye benzeyebilir. Fakat kemik iliğinde primitif hücrelerin varlığı, Hb A2'nin normal olması ve karbonik anhidrazın düşük olması gibi özellikleri ile jüvenil KML talasemiden ayrılır.

($\delta\beta^0$) Talasemi: Homozigot formu Cooley anemisinden hafif klinik seyir gösterir ve talasemi intermedia karakteri gösterir. Sadece Hb F vardır, Hb A veya Hb A2 yapılmaz. Heterozigot olanları ise hematolojik olarak talasemi minöre benzer. Hb F %5-20'dir, Hb A2 normal veya düşüktür. Hb F'in eritrositler arasında heterojen dağılımı, bu durumu fetal hemoglobinin herediter persistansından ayırt etmede yardımcıdır.

($\delta\beta^+$) Talasemi ve Hb Lepore hastalığı: Tek başına, β veya $\beta\gamma$ talasemi, Hb S veya C ile ilişkili olarak, hem homozigot hem de heterozigot olarak tanımlanmıştır. Homozigotlarda hemoglobinlerin %20'si Hb Lepore, %80'i Hb F'dir. Klinik olarak bazı vakalar transfüzyon bağımlı β -talasemiler gibiyken, bir kısmı ise β -talasemi minöre benzer.

Fetal hemoglobin herediter persistansı (HPFH): Talasemi veya yapısal varyantları ile etkileşimleri dışında, bu durumun değişik formlarının bir önemi yoktur.

($\delta\beta^0$) HPFH: Homozigotlarda %100 Hb F vardır. Heterozigot β -talasemi gibi OEH ve OHC düşüktür. Heterozigotlarda %20-30 Hb F, hafif azalmış Hb A2, tamamen normal kan tablosu vardır. Bu form, γ zincir yapımının iyi derecede α - β yokluğunu kompanse ettiği $\delta\beta$ talasemi formu gibi görünmektedir.

HPFH Non delesyon tipleri: Gamma globin geninde bir çok nokta mutasyonu ile ilişkili, çok sayıda HPFH non delesyon tipi tanımlanmıştır. En sık non delesyon HPFH formu Yunanlılarda

görülür ve homozigot durumda klinik veya hematolojik bozukluk yoktur. Ancak β -talasemi ile kombine heterozigotlarda klinik, β -talasemiden biraz daha ağır olabilir.

Beta zincir yapısal hemoglobin varyantları ile ilişkili beta talasemiler içinde en önemlileri orak hücreli talasemi, Hb C talasemi ve Hb E talasemidir. Orak hücreli talasemilerde hastaların Hb S veya β -talasemi için birer gen taşıyor olmasının klinik sonuçları, tamamen β -talasemi mutasyon tipine bağlıdır. Hb C talasemi, splenomegali ile seyreden hafif hemolitik bir hastalıktır. Hb E talasemi, tüm dünyadaki en önemli hemoglobinopatilerden biridir. Hb E az miktarda yapılır ve hafif β -talasemi fenotipi oluşur. Kliniği, hafif talasemi intermediadan transfüzyon bağımlı talasemi major benzeri duruma kadar değişkenlik gösterir. Ağır Hb E talasemi vakalarında, ciddi anemi, gelişme geriliği, bacak ülserleri, kemik deformiteleri, enfeksiyona yatkınlık, demir yüklenmesi, değişken splenomegali ve hipersplenizm vardır. Ekstramedüller hematopoetik dokuda oluşan geniş tümör kitleleri, beyin tümörlerini taklit edebilen bası bulguları oluşturabilir. Splenektomili hastalarda pulmoner emboliler oluşabilir. Kan tablosu tipik talasemi paternindedir. Hemoglobinler E, F, A2'den oluşur. Hb A yoktur. Beta⁰ talasemiler genellikle Hb E'nin bulunduğu yerlerde daha sık görülür.

Normal Hb A2 düzeyinin olduğu beta talasemiler heterozigotlarda görülür. Klinik önemleri α -talasemi heterozigot tipleri ile karıştırılıp, genetik danışmanlık ve prenatal tanıda problem oluşturmalarıdır.

2.1.8. Talasemili Hastalarda Yönetim ve Prognoz

Ağır talasemili hastaların yönetiminde en önemli unsurlar düzenli kan transfüzyonları, yeterli demir şelasyon tedavisi, akılcı splenektomi ve iyi bir genel bakımdır.

2.1.8.1. Transfüzyon

Hemoglobin düzeyi beta talasemi majorlü hastalarda 9,5-14 gr/dl arasında tutulursa, büyüme ve gelişme normal olur, talaseminin kemik komplikasyonları oluşmaz. Bazı çalışmalar, bunun altında hemoglobin düzeyi ile de gelişim üzerinde olumsuz etki olmadan ve daha az demir yükü oluşturarak benzer sonuç alınabileceğini göstermiştir ⁽¹³⁾. Bu yaklaşımda ortalama transfüzyon

öncesi 9,5 gr gibi bir hemoglobin düzeyi hedeftir. Transfüzyon programı çok erken başlatılmamalıdır. Genellikle kan transfüzyonları her 2-4 haftada bir ayaktan yapılır. Kan transfüzyonunun etkinliği, hemoglobin düzeyindeki azalma oranı ile belirlenebilir. Splenektomili hastalarda 1 gr/hafta; non splenektomili hastalarda 1,5 gr/hafta azalma olması beklenir. Hemoglobindeki azalma beklenenin üstünde olursa, eritrositlerin alloimmünizasyonu, hipersplenizm ve transfüzyon için kullanılan kanın düşük kalitede olduğu akla gelmelidir. Yıllık eritrosit tüketimi 200-250 ml/kg'ı geçtiğinde splenektomi yapılmalıdır ^(1,5).

Beta talasemi majorlülü hastalar hayat boyunca eritrosit desteğine bağımlı olduğundan başlangıçtan itibaren lökositleri azaltılmış veya yatak başı filtre edilmiş eritrosit konsantresi kullanılmalıdır. Ayrıca β -talasemili hastalar kemik iliği transplantasyonu için aday olduklarından graft-versus-host disease'i (GVHD) ve CMV enfeksiyonunu önlemek için lökositleri azaltılmış eritrosit konsantresi verilmelidir ^(5,14). Tanı sırasında tüm çocukların kan grubu antijenleri ile allosensitizasyona karşı tiplendirilmeleri gerekir. Bir çalışmada 1990'larda düzenli kan transfüzyonu alan hastaların %16,7'sinde eritrositlerin antikörle kaplandığı görülmüştür. Bunların %90'ı donör karşılaştırılması ile önlenebilirken, %10'unda ise allosensitizasyon bugünkü koşullarda önlenememektedir ⁽⁵⁾. Düzenli transfüzyon almanın ötesinde, tüm yeni tanı alan beta talasemi major hastaları Hepatit B virüsüne (HBV) karşı bağışık hale getirilmelidir. Ayrıca bu hastaların Hepatit C virüsü (HCV) için yıllık takibi gereklidir. Çünkü enfekte donörlerden yapılan kan transfüzyonu, beta talasemili hastalarda yüksek HCV enfeksiyonu riski oluşturur. Bazı ülkelerde donör testi zorunlu olmadığından HCV riski çok daha yüksektir. HCV enfeksiyonu kronik hepatite, siroza ve hatta hepatosellüler karsinoma yol açabilir. Ancak buna rağmen talasemili hastalarda hepatik hasar, HCV enfeksiyonunun artırdığı, transfüzyona bağlı aşırı demir yüküne bağlıdır ve bu da ölüm sebebi olabilir. Bu hastalarda HCV enfeksiyonunun tedavisi de sorun yaratabilir. Özellikle kombinasyon tedavisi alanlarda eritrositlerin hemolizine bağlı olarak transfüzyon ihtiyacı artar. Bu durum demir şelasyonunun önemini artırır. Beta talasemi majorde HIV enfeksiyonu prevalansı %1-10 arasında değişmektedir. Avrupa'da transfüzyonlarla HIV bulaşma riski milyonda 1-2'ye düşmüşken, gelişmekte olan ülkelerde beta talasemi majorlülü pek çok hasta HIV enfeksiyonu nedeniyle erken kaybedilmektedir. Manconi ve ark. HIV ile enfekte 26 beta talasemili hastayı takip etmiş ve bunların, HIV enfeksiyonlarının şiddetli tutulumlarına karşı göreceli olarak dirençli olduklarını görmüştür ⁽¹⁵⁾. Coostagliola ve ark. 12 ülkedeki HIV ile enfekte 79 beta talasemi hastasında, demir fazlalığının, semptomatik hastalığa gidişi

hızlandırıldığını, desferroksamin ile iyi demir kontrolünün tam tersi bir duruma yol açtığını göstermişlerdir ⁽⁵⁾. Beta talasemi major hastalarında hastalığın klinik olarak aktif hale gelmesi ortalama olarak altı yıl seropozitiflik tespit edilenlerde %20'den fazladır. Semptomatik HIV hastalarında septisemi riskini azaltmak için splenektomiden kaçınılmalıdır. Ayrıca demir fazlalığı olan talasemik hastalarda Yersinia enterokolitika patojenik hale gelebilir.

2.1.8.2. Demir Şelasyonu

Genelde ölüm kardiyak siderozis sonucu olduğu için, transfüzyon programındaki hastalarda hayatın ilk 2-3 yılında şelasyon tedavisine başlamak hayati önem taşır. Desferroksaminin (DFO) karın ön duvarından cilt altından, 8-12 saatlik infüzyonla verilmesi en etkin yoldur. Serum ferritin düzeyi 1000 µg/dl olduğu zaman şelasyona başlanmalıdır. Pratik olarak bu 12-15. transfüzyon sonrasında olur. Başlangıç dozu genellikle 20 mg/kg, haftada beş gece olacak şekildedir ve demir atılımını artırdığı için oral 100-200 mg Vit C ile birlikte verilmesi uygundur. Kardiyak ve endokrin komplikasyonları olan daha yüksek demir yüküne sahip hastalarda 50 mg/kg dozunda sürekli intravenöz DFO infüzyonu tercih edilmelidir. Hepatik demir yükü ile serum ferritini arasında bir korelasyon olmadığı için, eskiden rutin kabul edilen ferritin düzeyi takibi anlamsızdır. Önerilen, hepatik demirin monitorize edilmesidir. Eğer bu mümkün değilse ferritin düzeyinin <1500 µg/l olması sağlanmalıdır. Desferroksamin lokal eritem, ağrılı subkutan nodüller ve allerjik reaksiyonlara yol açabilir. Hastaların %30'unda nörosensoral toksisite gösterilmiştir. Bu bazen semptomatik olan yüksek frekanslı işitme kaybına neden olur. Az sayıda hastada bu işitme kaybı kalıcı olmuştur. Diğer yan etkiler oküler toksisite, kemik değişiklikleri, büyüme geriliği ve kemik ağrılarıdır.

Geniş olarak çalışılmış tek oral şelasyon ajanı 1,2 dimetil-3-hidroksipridin-4-one (deferiprone.L1) dır. Kullanılan dozda demir dengesinin devamlılığı sağlanamamış, %5 hastada ciddi nötropeni, hatta bazılarında agranülositoz nedeniyle ölüm saptanmıştır. Karaciğer fibrozisini artırdığına dair düşünceler vardır.

Hemoglobin düzeyinin yüksek tutulduğu çocuklarda hipersplenizm gelişmediği, bunun yanında, hemoglobin düzeyi düşük tutulanlarda dalak büyümesi ve sonuçta transfüzyon ihtiyacının arttığı bilinmektedir. Dalak büyüklüğü sebebiyle ağrı olduğu veya transfüzyon ihtiyacında dramatik bir artış olduğu zaman splenektomi yapılmalıdır. Pnömonokokal enfeksiyon

riskinde artışa sebep olabileceğinden, hayatın ilk beş yılında splenektomi yapılmamalıdır. Splenektomi öncesi pnömokok aşısı, sonrasında ise penisilin profilaksisi yapılmalıdır. Hemofilus influenza tip B ve meningokok aşıları da önerilmektedir. Karın ağrısı, ishal, kusma ile gelen çocukta Yersinia enterokolitika enfeksiyonu düşünülmeli ve aminoglikozid veya ko-trimaksazol ile ampirik tedavi başlanmalıdır ⁽¹⁶⁾. İleri dönemlerde, hipogonadizm ve osteoporoz durumunda replasman tedavileri ve yapılmalıdır. Talasemi hastalarında enfeksiyonlar iyi tedavi edilmeli, diyetle folat eksik ise replasman yapılmalı, kemik deformiteleri nedeniyle ortaya çıkacak kronik sinüzit, otit gibi enfeksiyonlar önemsenmelidir.

2.1.8.3. Kök Hücre Transplantasyonu

1997'de İtalya'da üç merkezde yapılan binin üzerinde kök hücre transplantasyon sonuçları değerlendirildiğinde, prognozun transplantasyon zamanına kadar yeterli şelasyon tedavisi almakla çok ilişkili olduğu görülmüştür. Bu merkezlerde yapılan çalışmalarda, hastalar üç gruba ayrılmış; birinci grupta yeterli şelasyon tedavisi almış, karaciğerde fibrozisi veya hepatomegalisi olmayanlar; ikinci grupta bu özelliklerden bir veya ikisini taşıyanlar; üçüncü grupta ise her üç özelliği taşıyanlar yer almıştır. Erken dönemde transplant yapılan birinci grupta toplam sağkalım ve hastalıksız sağ kalım oranları sırayla %90 ve %93; ikinci grupta %86 ve %82; üçüncü grupta %62 ve %51'dir. Posttransplant dönem enfeksiyonları bir yana bırakılırsa, komplikasyonların çoğu akut veya kronik GVHD ile ilişkilidir ^(17,18). İngiltere'de ise on yıldan uzun süren ve iki pediatrik merkezde, 55 β -talasemi majorlül çocukta yapılan allojenik kemik iliği transplantasyonunda toplam 8 yıl sağ kalım oranı %94,5 iken, talasemiklerde sağkalım oranı %81,8 bulunmuştur ⁽¹⁴⁾.

2.1.8.4. Diğer Talasemi Tiplerinin Tedavisi

Ciddi anemi ve splenomegali ile ilişkili olmadığı sürece Hb H hastalığında tedavi gerekmez. Bu hastalarda splenektomi sonrası olası tromboembolik komplikasyonlar, β -talasemik splenektomililerden daha fazladır. Hb H hastalığında oksidan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Orak hücreli talasemide tedavi orak hücre hastalığında olduğu gibidir. Beta talasemi intermedia da tedavi sorunludur. Çünkü Hb düzeyi 6-7 gr/dl de stabil olan hastada transfüzyon konusunda emin

olmak zordur. Bu hastalar hayatın ilk yıllarında takibe alınmalıdır ve büyüme geriliği, kemik deformiteleri yoksa transfüzyonsuz takip edilmeli, tersi durumlarda düzenli transfüzyon yapılmalıdır. Anemiye hipersplenizm katkıda bulunuyorsa splenektomi yapılmalıdır. Gerekli şelasyon tedavisi açısından ferritin takip edilmelidir.

2.1.8.5. Tedavideki Deneysel Yaklaşımlar

Bu yaklaşımlar iki temele dayanır. Birincisi Hb F yapımının indüksiyonu veya artırılmasıdır. Bu amaçla farklı sitotoksikler, eritropoetin ve farklı butirat analogları denenmiştir ^(19,20,21). Bunlar tek başına veya kombine olarak kullanıldıklarında Hb F düzeyinde küçük değişiklikler yapmışlardır. Ancak Lepor homozigot veya kombine heterozigotlarda, sodyum fenil butirat ve hidroksiüre ile veya tek başına hidroksiüre ile yapılan çalışmalarda Hb F düzeyinde bir artış gözlenmiştir ⁽²²⁾. İkinci yaklaşım şekli somatik gen tedavisine dayanır. Günümüzde teknik olarak bu girişim retroviral virüsler kullanılarak potansiyel hemopoetik kök hücrelere gen transferi yapılması esasına dayanır.

2.1.9. Prognoz

Son yıllarda, yeterli transfüzyon ve şelasyon tedavisi ile β -talasemi majorlülük vakaların prognozu belirgin bir şekilde düzelmiştir. Yapılan çalışmalar, efektif uzun dönem desferroksamin kullanımının kardiyak hastalık gelişimini önemli derecede azalttığını göstermektedir ^(23,24).

2.1.10. Korunma

İnsidansın yüksek olduğu bölgelerde, talaseminin getirdiği ciddi bir ekonomik yük vardır. Bu yüzden talaseminin farklı formlarından korunma yolları gündemdedir. Birinci yol prospektif genetik danışmanlık olup, okuldayken kişilerin taranması ve taşıyıcı olanların başka bir taşıyıcı ile evlenmemeleri açısından uyarılmaları esasına dayanır. Diğer uygulanan yol ise prenatal tanıdır. Beta-talaseminin prenatal tanısı için gebeliğin 18. haftasında fetal kan örneği alınır ve globin zincir sentezi analizi yapılır. Dezavantajı, gebeliğin göreceli olarak ileri aşamasında yapılıyor olmasıdır. Bu yüzden birinci trimester prenatal tanı yöntemlerine yönelim olmuştur.

İn utero fetal DNA analizi ile hemoglobinopatilerde tanı koymak mümkündür. Bu analiz amniyotik sıvıdan yapılabilir. Ama bunun da dezavantajı, geç uygulanması ve yeterli DNA çoğalması için amniyotik hücrelerin kültürde büyütülmek zorunluluğudur. Koryonik villus örneklenmesi ile 9.haftada bile DNA elde etmek mümkündür. Ancak bu dönemde yapılması ekstremitte deformitelerine yol açabilir. Beta talasemi yapan nokta mutasyonlarının üçte biri restriksiyon enzim bölgelerini değiştirir ve dolayısıyla gen haritası ile tanınır. Bu yöntemle %80 oranında fetusun etkilendiği saptanabilir. Bir çok toplumda sık görülen az sayıda mutasyon olduğu için, bir çok vakada anne ve babada mutasyonu belirlemek, sonra da fetal DNA analizi ile fetusta bunları belirlemek mümkündür. PCR ve belirli mutasyonları bulmaya yönelik işaretli oligonükleotid prob kullanımının kombine edilmesi, prenatal tanının hızını ve doğruluğunu artırır. Bu yöntemlerin kullanılması, özellikle Akdeniz’de talasemili bebek doğum oranında ciddi azalmaya neden olmuştur.



2.2. Osteoporoz

2.2.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre osteoporoz, ilerleyici sistemik iskelet hastalığıdır ⁽²⁵⁾. Kemik dokusunun yapısal bozukluğu ve kemik kırılabilirliğinde artış mevcuttur. Osteoporoz, kemik mineral dansitesinin veya kemik mineral içeriğinin genç erişkin ortalama değerinin 2,5 ya da daha fazla standart deviasyonunun altında olmasıdır (t-skor $<-2,5$). Osteopeni ise t-skorunun (-1) ile (-2,5) arasında saptanmasıdır ⁽²⁵⁾. Bu tanımlar, postmenapozal kadınlar içindir. Çocuklarda, adolesanlarda, erkeklerde ve çok yaşlılarda kemik mineral dansitesi değerleri tanımlanmamıştır. Osteoporotik kırıklar en çok vertebral korpuslarda, distal ön kolda ve proksimal femurda görülür.

2.2.2. Tanı Yöntemleri

Tanısal yaklaşımlar öykü ve fizik muayeneyi, radyolojik değerlendirmeyi, kan ve idrar biyokimya testlerini, kemik mineral dansitesi ölçümlerini ve kemik biyopsisini içerir.

2.2.2.1. Radyolojik Tanı Yöntemleri

Kemik mineral dansitesinin çeşitli ölçüm metodları vardır. Birincisi iyonize radyasyon kullanan metodlardır. Bunlarda radyasyon kaynağı gama radyasyon veya x-ray tüpleridir. Single-energy photon absorbtionmetry (SPA), radyoaktif izotopa dayanarak mineral ölçümü yapar. Bu metod, ölçüm yapılan yerin yağ oranına dayanarak yapılır. Dual energy x-ray absorbtionmetry (DEXA), kemik mineral ölçümünü lumbar vertebra ve femur boynu, ön kol, topuk ve tüm vücutta yapmak için uygun bir yöntemdir. Lumbar vertebra için ölçümler L1-L4 vertebralardan yapılır ve her biri için ayrı ayrı değerlendirilir. Kalça ölçümünde femur boyun, baş ve shaftının bir bölümü alınır. Ölçüm zamanı kısa ve radyasyon dozu rölatif olarak düşüktür. Genelde talasemili hastalarda yapılan çalışmalarda, kemik mineral dansitesi ölçümleri için bu yöntem kullanılmıştır.

İkinci ölçüm yöntemi non iyonize enerji kaynağı kullanan yöntemlerdir. Bunlar, manyetik

rezonans tomografi veya ultrasonografiden (USG) oluşur. Kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) yönteminde lomber vertebra ve femur kemik mineral dansitesi ölçümü yapılırken, kortikal ve trabeküler iskeletin ayrı ayrı ölçülme imkanı mevcuttur ancak radyasyon dozu daha yüksektir ⁽²⁶⁾. Kantitatif USG ve sintigrafi diğer kullanılabilecek yöntemlerdir ^(27,28).

2.2.2.2. Biyokimyasal Tanı Yöntemleri

Osteoblastik aktiviteyi (kemik formasyonunu) yansıtan parametreler içinde, kemik alkalen fosfataz ve serum osteokalsin düzeyleri en hassas belirteçlerdir ⁽²⁹⁾. Ayrıca kemik Gla proteini (BGP) ve tip I prokollajenin karboksi terminal propeptidi (PICP) son yıllarda önemi saptanan parametrelerdir ⁽³⁰⁾. Osteoprotegerin (OPG) ise, preosteoblastik ilik stromal hücrelerinin ve osteoblastların üretiminde ve RANKL'ın (nükleer faktör kappanın reseptör aktivatörünün ligandı) indüklediği osteoklast diferansiyasyonunu inhibe eden bir moleküldür ⁽³¹⁾. Kemik rezorpsiyonunu yansıtan parametreler ise idrar N-terminal prokollajen tip 1 peptitlerin atılımı, kemik rezorpsiyonunun biyokimyasal en hassas belirteci olarak kabul edilmiştir ⁽³²⁾. Ayrıca idrar OH prolin düzeyi ve idrar piridolin / kreatinin oranı ve idrar deoksipiridolin / kreatinin oranları da önemli sonuçlar vermektedir.

2.2.3. Korunma ve Tedavi

Osteoporozda korunma ve rehabilitasyonun anahtar kelimesi kırıklardan korunmadır. Primer ve sekonder olmak üzere iki türlü yaklaşım söz konusudur. Primer korunma topluma yönelik korunma şeklidir ve erişkin dönemde kemik kitlesinin en üst seviyeye çıkarılması esasına dayanır. Bu korunma daha intrauterin dönemde başlar. Kemik kitlesinin belirlenmesinde genetik yanında, diyet, fiziksel aktivite, vitamin D ve güneş ışınlarına maruz kalma gibi çevresel faktörler de önemli rol oynar. Sekonder korunmada ise yapılması gerekenler, yüksek riskli kişilerin saptanması ve genellikle postmenapozal kadın popülasyonunda kemik mineral yoğunluğunun artırılarak kırık riskinin azaltılmasıdır. Medikal tedavi yaklaşımındaki amaçlar arasında kırıkların önlenmesi, kemik kütlesinin stabilizasyonu ve bir miktar artışın sağlanması, iskelet deformitelerinin azaltılması, azalmış olan fiziksel kapasitenin artırılmasıdır.

Bu amaçla kullanılan ajanlar arasında kemik yıkımını baskılayan ajanlar (hormonal ajanlar,

östrojen deriveleri ve reseptör agonistleri, kalsiyum, bisfosfonatlar, kalsitonin gibi) ve kemik yapımını uyaran ajanlar (sodyum florid, PTH, anabolik steroidler, D vitamini ve aktif metabolitleri, soya ve K2, B12 ve B6 vitamini, ayrıca sodyum, fosfat ve protein alımını azaltmak) sayılabilir ^(1,3,5,33).

2.2.4. Talasemide Kemik Lezyonları ve Osteoporoz

Yakın zamandaki terapötik yaklaşımlarla talasemili hastalardaki yaşam süresi ve kalitesi artmıştır ve patolojik kırıklara sebep olabilen osteoporoz, hastalığın en önemli iskelet bulgusu ve morbidite sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır ⁽³³⁾. Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma, kemik yapısında bozulma, kemik kuvvetinde azalma ve artmış kırık riski ile birlikte gelişen bir durumdur. Osteoporotik kırıklar için tipik bölgeler vertebralar, ön kol distali ve proksimal femurdur ⁽³⁴⁾.

Talasemilerde kemik lezyonlarını ilk olarak Reynolds tanımlamıştır. Reynolds bu değişikliklerin, kan transfüzyonu ile engellenemeyen kemik iliği hiperplazisine bağlı olduğunu belirtmiştir ⁽³⁵⁾. Buna karşın Choremis ve ark. ossifikasyonu etkileyen hatalı bir metabolizma bozukluğunun bulunduğunu göstermişlerdir ⁽³⁴⁾. Günümüzde, genu valgum, dismetri, platispondilia, osteoporoz ve spontan kırıklar ileri yaştaki talasemiklerde en çok görülen kemik değişiklikleridir. Kalsiyum ve fosfor metabolizma bozuklukları, düşük PTH düzeyi, düşük 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ düzeyi, hipogonadotropik hipogonadizm, GH / IGF-1 eksikliği, gecikmiş puberte, hipotroidi, diabetes mellitus, erkek cinsiyet, kemik iliği hiperplazisine bağlı kemik iliği ekspansiyonu, sedanter yaşam tarzı, uygunsuz kan transfüzyonu ve kemikte aşırı demir birikimi ve genetik nedenler osteoporoz patogeneğinde suçlanan faktörlerdir ^(36,37,38). Ayrıca DFO'ya bağlı kemik displazileri de bildirilmiştir ^(38,39). Yeterli transfüzyon desteği almayan talasemi hastalarında kemik lezyonları görülmesinin çeşitli nedenleri mevcuttur ⁽³³⁾. Bu hastalarda düzensiz α ve β zincir sentezine bağlı ciddi anemi görülür. Beta globin sentez yetersizliği sonucu talasemik eritrositler fazla miktarda hemoglobin alt birimleri (özellikle α zinciri) içerir. Oksidasyonu takiben bu alt birimler serbest oksijen radikalleri (süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi) oluşturur. Bu oksijen radikalleri, methemoglobin ve hemikrom oluşumu ve erken eritrosit ölümüyle sonuçlanan bir dizi oksidatif olay zincirini başlatır. İneffektif eritropoezin bir sonucu olarak anemi, eritropoetin üretiminde artma ve kemik iliğinin normalin 15 ila 30 katı kadar

genişlemesiyle sonuçlanır. Bu, kemiklerin distorsiyon ve frajilitesine neden olur. Kafatası uzar, maksiller hipertrofi ve üst dudakta retraksiyon gelişir. Burun kökü deprese olur ve yüz mongoloid bir görünüm alır. Epifiz hatlarının erken kapanmasına bağlı olarak, üst kol, tek ya da iki taraflı olarak kısalır. Humerustaki kısalık, kolların tam abduksiyon ve elevasyonunu kısıtlar. Kemik iliği aşırı genişlemesi ile ciddi osteoporoz ve ekstremiteler hematopoeze bağlı olarak omurga deformiteleri, skolyoz, kifoz, vertebral çökmeler ve kord basısı gelişir. Bu deformitelerin radyolojik değişiklikleri geç oluşur. Kafatasında osteopeni, diploik alanda genişleme, kemik dış kısmında incelme, içte yeni kemik oluşumu, paranasal sinüs yokluğu ve kafatasında multipl pnömotize osteolitik alanlar gelişir. Humerus ve femurda epifizyel hatta trabekülasyon ve segmentel obliterasyonla birlikte uzun kemikte incelme görülür. Ekstremiteler hematopoez en sık dalak, karaciğer, toraksta görülürken, daha nadir olarak paravertebral bölge ve beyinde görülür. Kostalar tüm yaşlarda hematopoetik ilik içerir ve aşırı aktif ilik, kostalarda osteoporozla sonuçlanır. Kortikal erozyonlar ve "kosta içinde kosta" deformitesi gelişebilir ⁽³³⁾. Piomelli ve ark. hemoglobinin 9.5 gr/dl'e yükseltilmesinin, bu komplikasyonların çoğunu önleyebileceğini bildirmişlerdir ⁽³³⁾.

Beta talasemi majorde kemik deformitelerine neden olan diğer faktörler endokrin bozukluklardır. Bunlar arasında hipoparatiroidizm, hipotiroidizm ve osteoporoz sayılabilir. Demir birikimi fazla olanlarda C vitamini eksikliği de, epifizyal sınırda patolojik kırıklara neden olabilir. Düşük ya da normalin alt sınırında 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ ve osteokalsin varlığı, iskelet anormalliklerine ve osteoporoza katkıda bulunur.

Yeterli transfüzyon ve demir şelasyonu uygulananlarda DFO toksisitesi ile ilişkili kemik lezyonları farklılık gösterir ^(33,39). DFO erken çocukluktan itibaren ömür boyunca güvenli bir şelatör olarak kullanılmasına rağmen, iskelet gelişimine toksik etkilerinin yanı sıra, işitme ve görme üzerine de toksik etkileri bulunmaktadır. Desferroksamin, DNA sentezini ve kollajen formasyonunu inhibe eder ve çinko eksikliğine yol açar. Uygun tedavi alan talasemili hastalarda ise osteoporozun belirlenmesi ve klinik olarak izlemi önemlidir.

Kemik mineral artışı çocukluk döneminde başlar ve seksüel matürasyon gelişene kadar adolesan dönemde dramatik artış gösterir. Dokuz yaşındaki bir talasemili hastada tüm vücut kemik mineral içeriği yaklaşık 900 gram iken, 21 yaşındaki bir talasemi hastasında ise bu rakam 2200 grama ulaşır ⁽³³⁾. Dünya Sağlık Örgütü 1994 kriterine göre osteopeni ve osteoporoz değerleri erişkin kadınlar için sınıflandırılmasına rağmen, talasemili hastalardaki çalışmalarda da

baz alınmıştır. İyi transfüzyon ve şelasyon tedavisi yapılan talasemili hastalarda yapılan ölçümlerde, her iki cinsten de vertebralarda yüksek osteoporoz insidansı ve yaş uyumlu kontrol gruplarına göre de, yaşla artış gösteren bir osteoporoz insidansı saptanmıştır. Yine bu hastalarda aynı zamanda vertebral fraktür riski de yüksek bulunmuştur. Uygun tedavi alan hastaların %42'sinde osteoporoz saptanmaktadır. Erkek hastalarda lomber vertebra ve femur etkilenirken, bayanlarda özellikle vertebra tutulumu görülmektedir. On iki yaş gibi erken yaşlarda bile düşük kemik mineral dansitesi saptanmaktadır ⁽³³⁾. Osteoporotik beta talasemili hastalarda en sık klinik bulgu alt bel ağrısı ve kord basılarıdır. Femur, tibia, fibula, skapula, ayak ve el parmağı kırıkları minimal travma ile gelişebilir ve yavaş iyileşir. Beta talasemi majorlül çocukların yapılan kemik biyopsi çalışmalarında, kemiğin mineralize olan kısmında demir depolanması ile birlikte kortikal kemik anormallikleri de bulunur. Bu anormallikler, küçük fissürler ve fokal osteoid alanlar ile birlikte makrofajlarda artıştan -ki osteoblastik aktiviteyi stimule edebilir- oluşmuştur. Bu değişikliklerin normal kemik oluşumunu nasıl etkilediği bilinmemektedir ⁽³³⁾. Uygun tedavi alan beta talasemililerde biyokimyasal parametreler kullanılarak yapılan çalışmalarda, kemik oluşumunun azaldığı, ancak rezorpsiyonunun arttığı saptanmıştır. Kemik kaybı erişkin talasemiklerde de devam ettiğinden, erken tanı ve tedavi önemlidir.

2.2.5. Talasemide Osteoporozun Diğer Nedenleri

2.2.5.1. Anemi

Talasemili hastalarda bazal hemoglobin düzeyleri 7-11 gr/dl olarak değişir ⁽¹⁾. Hemoglobin seviyelerindeki bu farklılıkların eritroid aktiviteyi ve osteoporozun şiddetini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Eritroid aktivite, serum transferin reseptör seviyesinin ölçümü ile net olarak değerlendirilebilir ⁽³³⁾. Demir ihtiyacı olan tüm hücreler yüzeylerinde transferrin reseptörü ekspres eder. Solubl transferin reseptörleri serumda belirir ve toplam selüler reseptör düzeyini yansıtabilecek şekilde ölçülebilir. Bu oran, eritroid öncül hücre sayısı ile değişiklik gösterir. Ancak serum transferrin reseptör seviyesi ile osteoporoz şiddeti arasında net bir ilişki saptanamamıştır ⁽³³⁾. Serum eritropoetin düzeyleri, transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin seviyeleri ile ters orantılıdır. Bazal hemoglobin düzeyleri ne kadar düşükse, endojen eritropoetin üretimi o kadar yüksek ve ineffektif eritropoez o kadar artmıştır ^(1,5,33).

2.2.5.2. Genetik Faktörler

Kemik kitlesinin kalıtımı östrojen reseptör genleri, vit D reseptör genleri (VDR), COLLIA I ve COLLIA II genleri gibi çok sayıda genin kontrolü altındadır ⁽⁵⁾. Transforming growth faktor beta-1 (TGF- β 1) kemik matriksinde bulunur ve kemik oluşumu ve rezorpsiyonunun bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir. TGF- β 1’de oluşan polimorfizm, normal ve osteoporotik kadınlarda, artmış kemik metabolizması ve şiddetli osteoporoz ile ilişkilidir. VDR geni Bsm1 polimorfizmi ile talasemi majorlül hastalarda yapılan çalışmalarda BB genotipi taşıyanlarda, bb taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında vertebral kemik dansitesi azalmış olarak bulunmuştur. Bu da Bsm1 VDR polimorfizminin osteopeninin şiddetine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir ^(36,40).

Tip I kollajen kemiğin temel yapı proteindir ve COLLIA I ve COLLIA II genleri tarafından kodlanır. Transkripsiyon faktörü Sp-I tanınma yerinde COLLIA I’in düzenleyici bölgesinde ortaya çıkan G→T polimorfizmi, azalmış kemik kitlesi ve osteoporotik kırıklarla ciddi bir korelasyon gösterir. Beta talasemi majorde Ss ya da ss polimorfizmi şiddetli osteoporozun bir göstergesi olup, bu genotipleri taşıyan hastalar SS’den daha düşük kemik kitlesine sahiptir ve bisfosfonat tedavisine gecikmiş yanıt vardır. COLLIA I polimorfizmi kemiğin kollajen yapısını etkileyerek kemik metabolizmasını etkilediğinden, osteoporoza genetik yatkınlık açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Homozigot resesif (ss) genotip taşıyıcılığı sadece osteopenik veya osteoporotiklerde saptanmıştır ⁽³⁶⁾. Bu tür hastaların sayıca azalmasından dolayı, erkek ve kadınlar arasında kemik mineral dansitesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak polimorfik Sp1’de heterozigot veya homozigot olan erkek talasemililerin, kadın talasemililere göre daha düşük kemik mineral dansitesine sahip oldukları bilinmektedir. Bu kişilerde bisfosfanatlarla tedaviye yanıt yoktur ^(5,36,40).

2.2.5.3. Hipogonadizm

Gecikmiş puberte, hastaların yaklaşık %70’inde mevcuttur ve en sık rastlanan endokrin anomalidir ^(5,41). Talasemili hastalarda hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın bozulması, anormal seksüel gelişimin en belirgin nedenlerinden biridir. Talasemik hastaların büyük çoğunluğunda

gözlenen ve gonadotropin sekrete eden hücrelerin fonksiyonel hasarına bağlanabilen gonadal yetmezlik, bu hastaların bozulmuş kemik metabolizmasının saptanmasında kullanılabilir. Gonadal yetmezliği olan talasemiklerde hem femoral, hem de vertebral düzeyde, ögonadallere göre daha ciddi osteoporotik bulgulara rastlanmaktadır. Bu gözlemler, seks hormonlarının kemik dokusu üzerine olan etkilerinin ve erken dönemde hormon replasmanının önemini desteklemektedir ⁽⁴²⁾. Yapılan bazı çalışmalarda talasemi majorlülük erkeklerin % 22.9'unda, kadınların % 12'sinde hipogonadizm saptanırken, bazı çalışmalarda ise bu oranlar % 60-70'lere kadar çıkmaktadır ^(43,44). Çalışmalardaki bu farklılıklar, farklı transfüzyon ve şelasyon tedavi programlarına bağlanmıştır. Primer amenore prevalansı ise %33 olarak bildirilmiştir ⁽⁵⁾. Hipogonadizm, primer amenore ve menstrüel düzensizlikleri olan talasemik hastalarda, normal zamanda menstrüasyonu olanlara göre serum ferritin seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Boy kısalığı hastaların % 39'unda mevcut olup, bu hastalarda serum ferritin seviyeleri, aynı yaştaki normal kontrollerden farklı değildir ⁽⁴⁵⁾. Retrospektif bir çalışmada, hipogonadizmi olan talasemik hastalarda, sürekli hormon replasmanı alan hastalara göre daha düşük kemik mineral dansitesi saptanmıştır. Hormon replasmanı alan hastalar diğer talasemiklere göre en yüksek kemik mineral dansitesine sahiptir. Prospektif takipte ise, sürekli replasman tedavisi alan hastalardaki kemik mineral dansitesi ölçümleri, düzensiz replasman alanlara göre daha fazla yükselmiştir ⁽⁴⁵⁾. Sonuç olarak, kadınlarda östrojen, erkeklerde HCG preparatları ile sürekli tedavi kemik dansite parametrelerinde en çok iyileşme sağlayan yöntemlerdir ⁽⁴⁵⁾.

2.2.5.4. IGF-I / IGFBP-III Aksının Rolü

Büyüme hormonu, IGF-I, seks hormonları ve reseptörleri gibi hormonların kemik metabolizması ve iskelet olgunlaşmasından sorumlu olduğu bilinmektedir ^(30,32,46). Ağır talasemili hastalarda hemoglobin düzeylerinin iyileştirilmesine, yeterli şelasyon ve hormon replasmanına rağmen osteopeni, rezorptif fazın artışı ve düşük IGF-I ve IGFBP-III düzeyleri ile korele olarak üretim fazının azalması ile karakterize, dengesiz bir kemik döngüsü görülmektedir. Seks steroidlerinin kemik dokusu üzerine direkt ve/veya lokal faktörler aracılığı ile etki gösterip göstermediği açık olmamakla birlikte, lokal faktörlerden iyi tanımlanan biri IGF-I olup, kemik yapımının güçlü bir uyarıcısı olduğu düşünülmektedir. IGF-I, dolaşımda ve hücre dışı alanlarda bulunmakta, özellikle IGFBP-III'e bağlanma göstermektedir. IGF-I en çok karaciğerde olmak

üzere iskelet hücreleri tarafından da salınabilen bir polipeptittir. Kemik dokusu oluşumunu uyardığı gibi, aynı zamanda osteoblastlar tarafından da üretilerek, kemik dokusu oluşumunu sağlayan hücrelerin uyarılması ve çoğalması üzerine hem otokrin hem de parakrin etki gösterir. Seks hormonlarının kemik hücrelerinde IGF-I sentezi ve IGF-I yanıtı üzerindeki etkisi dikkate değerdir. Bunun dışında tüm kemik hücreleri, IGF-I'in son etkilerini modifiye edebilecek IGFBP sentezleme kapasitesindedir. Bu hastalardaki, seks hormonlarının etkisi ile kemik metabolizması arasındaki bozuk ilişkinin, IGF-I / IGFBP-III azalması sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Diğer bir deyişle, hormon replasman tedavisi diğer vakalarda kemik üzerine koruyucu ve yararlı etkiler yaparken, talasemik hastalarda IGF-I / IGFBP-III aksının değişiminden dolayı, kemik üzerinde tam etki gösterememektedir. Sonuç olarak talasemik hastalardaki kortikal ve trabeküler kemik kaybının esas mekanizması, kemik formasyonu ve rezorpsiyonu arasındaki dengesizlik ile birlikte, osteoblast aktivitesindeki azalmadır. Yeni kanıtlar ışığında IGF-I tedavisi talasemik hastalarda osteoporoz için geçerli bir tedavi seçeneği olabilir ⁽⁴²⁾.

2.2.5.5. Kalsiyum / Fosfor Dengesi ve Vitamin D Eksikliği

Yapılan bir çok çalışmada hastaların yaklaşık % 3-7'sinde hipoparatiroidi saptanmaktadır. Hipoparatiroidi prevalansının en sık olduğu dönem 20 yaş civarıdır ⁽⁴³⁾. Şiddetli vitamin D eksikliği (<25 nmol/L) talasemik hastalarda yaygındır. Transfüzyon bağımlı talasemililerle transfüzyon bağımlı olmayan talasemililer arasında vitamin D düzeyleri arasında fark bulunmazken, yaş uyumlu kontrollere göre anlamlı olarak düşüklük saptanmaktadır. Ancak serum kalsiyum düzeyleri transfüzyon bağımlı hastalarda, transfüzyon bağımlı olmayan hastalara göre hafif düşük, serum fosfor düzeyleri ise hafif yüksek bulunmuştur ⁽⁴⁶⁾. Serum 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ ve PTH arasında korelasyon saptanmamıştır ⁽⁴⁷⁾. PTH düzeyleri, transfüzyon bağımlı olan ve olmayanlarda farklı olmamasına rağmen, her iki değer de, yaş uyumlu kontrollerden yüksek bulunmuştur ⁽³⁸⁾. Vitamin D eksikliği talasemiklerde düşük kemik mineral dansitesine katkıda bulunabilir. Hastalardaki düşük 1.25-(OH)₂-vitamin D₃'ün nedenleri arasında vitamin D substrat eksikliği, karaciğer 25-hidroksilasyonunda bozulma, intestinal malabsorbsiyon, azalmış güneş ışığı maruziyeti sayılabilir.

2.2.5.6. Demir Birikimi

Kemiklerde fazla demir birikimi osteoblast sayısını ve aktivitesini etkiler, mineralizasyonu bozar ve osteoporoza neden olur. Artmış serum ferritin düzeyleri, özellikle transfüzyon bağımlı talasemililerde, kemikler dahil organlarda demir depolanmasına işaret eder. Buna rağmen, serum ferritin seviyeleri ile kemik mineral dansitesi arasında korelasyon yoktur. Yetersiz transfüzyon ve demir şelasyonu, ağır talasemililerde, hafif talasemililere göre daha düşük boy, kilo ve kemik mineral dansitesine yol açar ⁽³⁸⁾. İliak kemikten yapılan biyopsilerde, artmış osteoid kalınlık, osteoid matürasyon ve mineralizasyonunda gecikme, ek olarak fokal demir birikimleri saptanmıştır, bunun yanında suboptimal düzeyde kan transfüzyonu yapılmış demir yüklenmesi olan hastalardaki kemik hastalığının patogenezinde, gecikmiş kemik matürasyonu ve fokal osteomalazi suçlanmaktadır ⁽⁴⁸⁾.

2.2.5.7. Desferroksamin Toksisitesi

Desferroksamin DNA sentezini, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen formasyonunu inhibe eder ⁽³⁹⁾. Bunun yanısıra çinko eksikliğine yol açar. Demir yüklenmesi az olmasına rağmen, yetersiz olarak DFO alan hastalarda bir süre sonra, kalça ve sırt ağrıları başlar, yürüme zorluğu, takiben büyümede yavaşlama ve duraklama ortaya çıkabilir. İncelmiş metakarpal kemik korteksi ile gösterilen osteoporoz da, iskelet displazisinin durumuna bağlı olmaksızın, hastalarda kendini göstermektedir. Bunlarda serum ferritin düzeyi genelde 1000 µg/l'nin altındadır ve GH ölçüldüğünde normal bulunur. DFO dozunun azaltılması kemik hasarını önleyebilir, ancak büyüme hızını artırmaz ⁽³⁹⁾.

2.2.5.8. Çinko ve Diğer Eser Element Eksiklikleri

Eser elementler kemik metabolizmasında kritik rol oynar. Talasemili hastalarda yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık % 80'inde serum çinko düzeyleri düşük bulunmuştur. Kemik mineral dansitesi düşük ölçülen kadın hastalarda, serum çinko düzeyleri, diğer hastalardan daha düşük bulunmuştur ⁽⁴⁹⁾. Özellikle serum çinko düzeyleri, femoral kemik mineral dansitesi ile değil, lomber kemik mineral dansitesi ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁴³⁾. Ayrıca hastaların çoğunda serum bakır düzeyleri düşük olmasına rağmen bu düşüklüğün kemik mineral dansitesi ile ilgisi

saptanmamıştır. Bu faktörlerin yanısıra, diyabet, hipotroidizm, kalsiyum ve vitamin D yetersiz alımı da suçlanan faktörlerdendir.

2.2.6. Talasemide Osteoporoz Tedavisi

Ağır talasemili hastalarda osteoporoz tedavisinde yapılacak olan en etkin girişim erken dönemde kemik kitlesinde oluşan kaybın önlenmesi ve tedavisidir. Adolesan bir hastada yıllık kemik mineral ölçümlerinin yapılması çok önemlidir. Fiziksel aktivite için hastalar her zaman cesaretlendirilmelidir. Osteoporozu önlemenin yanı sıra egzersiz, kardiyovasküler sistem üzerindeki olumlu etkileri, diyabet riskini azaltması ve depresyonu önlemesi bakımından da ek yarar sağlar. Sigara kullanımı kesinlikle önlenmeye çalışılmalıdır. İskelet sisteminin gelişimi sırasında yeterli kalsiyum ve çinko desteğinin sağlanması erişkin yaşa gelindiğinde kemik kitlesinde artışa neden olacaktır. Düşük doz vitamin D ile birlikte uygulandığında ise kemik kitlesindeki kaybı ve kırık riskini azaltacaktır. Bu tür önleyici tedbirlerin yanı sıra tedavide kullanılan diğer ajanlardan kalsitonin, osteoporozu azaltıp, kortikal kemik kalınlığını artırır. Güçlü antiosteoklastik aktivitesi olan bisfosfanatlar ile uzun süreli tedavinin, artmış kemik metabolizmasını baskıladığı ve kemik mineral dansitesini artırarak negatif kemik dengesini tersine çevirdikleri saptanmıştır. Absorbe edildikten sonra ilacın %20-50'si kemik tarafından alınır ve kemik rezorpsiyonunu önler. Özellikle kemik mineralizasyonunu iyileştirmek amacıyla da kullanılabilirler⁽⁴⁷⁾.

Şiddetli semptomatik osteoporozu olan 39 talasemik hastada kullanılan aylık intravenöz Pamidronat'ın kemik mineral dansitesinde vertebralarda %26, kalçada ise %37 oranında bir iyileşme sağladığı saptanmıştır⁽⁵⁾. Kemik gücünde artış ve kırıkları önlemesi açısından kesin kanıtlar yoktur. İlk transfüzyondan sonra oluşan ve analjeziklere yanıt veren kemik ağrısı ve hipokalsemi en belirgin yan etkileridir. Yirmi altı beta talasemili osteoporotik hastada yapılan randomize bir çalışmada ise, on altı hastaya ayda 30 mg ve on hastaya 60 mg Pamidronat bir yıl süreyle verilmiş, talasemik osteoporozlularda lumbar vertebrada kemik mineral yoğunluğunu düzelttiği, ancak diğer bölgelerde değişiklik yapmadığı saptanmıştır⁽⁵⁰⁾.

İki yıl süren bir başka çalışmada diğer jenerasyon bisfosfanatlardan klodronat etkisiz bulunmakla birlikte alendronatın kemik mineral dansitesini daha belirgin artırdığı saptanmıştır⁽⁵¹⁾.

Zoledronik asit ise, güçlü bir bisfosfonat molekülü olup düşük dozda bile kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve uzun doz aralıkları ile uygulanabilir. Zoledronik asit osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ⁽³¹⁾. Azot içeren bir bisfosfonat olduğu için protein fenilasyonunu inhibe eder ve osteoklast apoptozisini uyarır. Zoledronik asit için ileri sürülen etki mekanizmaları; osteoklast matürasyonu ve inhibisyonu, kemik rezorpsiyon bölgesine osteoklast toplanmasının inhibisyonu, olgun osteoklast işlevlerinin baskılanması, sitokin (interlökin-6) üretiminin azaltılması, direkt antitümör etkinlik (sitostatik ve sitolitik), tümör hücrelerinin yayılması ve kemik matrikse adezyonunun ve invazyonunun önlenmesi ve antianjiyojenik etki şeklinde sayılabilir.

Zoledronik asit in vitro olarak osteoklastların matürasyonu ve işlevi üzerinde dolaysız bir etkiye sahiptir. Osteoklast matürasyonu, progenitör ve prekürsör hücrelerin proliferasyonu ile farklılaşmasını takiben füzyon ve kemik yüzeyde monositik prekürsörlerin olgunlaşmasından ibarettir. Fare kalvaryaya testlerinde PTH, PTHrP ve insan interlökin-1 β ile uyarılan kalsiyum salınımını inhibe etmede pamidronattan 40-100 kat daha güçlü bulunmuştur ⁽⁵²⁾. İn vivo çalışmalarda büyüyen sıçanların zoledronik asit ile kısa dönem tedavisi pamidronat ile karşılaştırıldığında kortikal kemiği etkilemeden, trabeküler kemikte kalsiyum ve hidroksi prolin içeriğini ve radyografik dansiteyi önemli ölçüde artırmıştır ⁽⁵³⁾.

Postmenapozal osteoporotik kadınlarda yapılan çalışmalarda, yılda bir kez intravenöz verilmesi ile, kemik metabolizması ve dansitesi üzerine günlük oral bisfosfonatlar kadar etkili olduğu ve kırıklara karşı korumada daha etkili olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁴⁾. Talasemik ve osteoporotik 29 transfüzyon bağımlı hastada yapılan bir çalışmada, 3 aylık aralarla, 1 mg intravenöz zoledronik asit bir yıl boyunca verildiğinde, osteoprotegerin üretimini ve osteoblastik hücre matürasyonunu artırdığı saptanmıştır. Buna göre, zoledronik asit, RANK / RANKL / OPG sistemine direkt etki etmektedir. Ayrıca bu çalışmada zoledronik asit tedavisi sonrası serum IGF-I düzeylerinde de artış gösterilmiştir ⁽³¹⁾.

Hormon replasman tedavisi, kemik rezorpsiyonu ciddi biçimde artmış talasemili hastaların osteoporozunun tedavisinde ve önlenmesinde önemlidir. Kullanılan preparatlar, erkeklerde metil testosteron ya da HCG, kadınlarda ise 17- β -estradiol ve medroksi progesteron asetat şeklindedir. Rekombinant GH ve PTH preparatlarının da etkili olduğuna dair çalışmalar sürmektedir ⁽³⁰⁾. Talasemik osteoporotik hastalarda da kalsiyum ve vitamin D₃ replasmanının faydaları bilinmektedir ⁽⁴⁶⁾.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ünitesinde takipte olan toplam 39 talasemili hasta alındı. Osteoporoz tanısı Dünya Sağlık Örgütü standart kriterlerine göre (kemik mineral dansitesinde t-skoru < -2,5) konuldu ⁽²⁷⁾. Bu hastalar 21 erkek, 18 kadından oluşmaktaydı. Yaşları 15-60 arasında olan bu hastaların içinde, 33 hasta transfüzyon bağımlı talasemi major, 6 hasta ise talasemi intermedia tanısıyla takip edilmekteydi. Bu hastalardan 25'i normogonadik, 14'ü ise hipogonadik idi. Yaş ortalaması 23.1 ± 1.3 ve kemik yaşı ortalaması 16.3 ± 0.35 olarak saptandı.

Hastalardan 34'ü (%87) splenektomiliydi. Splenektomi yaşı ortalama olarak zoledronik asit grubunda 13 ± 5.3 , kalsitriol grubunda 17.5 ± 10.1 olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda 13'ü kadın toplam 25 gönüllü yer almakta olup ortalama yaş ($\pm$ SEM) 26.4 ± 0.9 idi.

3.1.1. Klinik ve Laboratuvar Takibi

Tüm hastalar aylık periyodlarla takip edildi ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Tüm hastaların boy, ağırlık ve kemik yaşı ölçümleri yapıldı. Pubertal değerlendirmeleri Tanner sınıflamasına göre yapıldı. Transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi verileri kaydedildi. Tüm hastaların kardiyak fonksiyonları, sigara kullanma durumu, tedavinin 0. 6. ve 12. aylarında hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum kalsiyum (Ca), alkalen fosfataz (ALP), fosfor (P), osteokalsin, 1.25 (OH)₂-vitamin D₃, serum ve idrarda N-telopeptid (NTx) düzeyleri ile, idrar OH-prolin ve kreatinin düzeyleri çalışıldı. NTx düzeyleri ölçülmek üzere çalışmanın 0. 6. ve 12. aylarında hastalardan alınan serumlar -70°de, idrarlar ise -20°de saklandı. Çalışmamızda idrardaki biyokimyasal testler, hastaların toplanan 24 saatlik idrar örneklerinden çalışıldı. Talasemili hastalarda idrar NTx sonuçları idrar kreatinine göre düzeltildi. Ayrıca hastalardan saklanan bu serumlardan 0. ve 12. aylarda insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) düzeyleri çalışıldı. Çalışmanın 0. 6. ve 12. aylarında serum parathormon (PTH) düzeyleri ile tedavinin başlangıcında, seks hormonlarından follikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), östrojen, testosteron, di-hidro-epi-androsteron-sülfat (DHEASO₄) düzeyleri ile tiroid

stimüle edici hormon (TSH) ve serbest T4 düzeyleri ölçüldü. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyetleri uyumlu 25 sağlıklı bireyin serum ve idrar NTx düzeyleri ve IGF-I düzeyleri ölçüldü.

Serum ve idrarda NTx düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemiyle (Osteomark, Ostex International Inc., Seattle, WA, USA) ölçüldü. Serum osteokalsin düzeyleri, elektrokemülümnesans yöntemi ile (Roche Diagnostic Elecsys E-170, Germany) belirlendi. Serum 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) yöntemiyle Chromosystem test kiti (Chromosystem, Munich, Germany) kullanılarak ölçüldü. Yirmi dört saatlik idrarda OH-prolin düzeyleri kolorimetrik-manuel yöntemle (FAR S.r.l., Italy) ölçüldü. Çalışmanın başlangıcında serbest T4, TSH, FSH, LH, östrojen, DHEASO₄, PTH düzeyleri elektrokemülümnesans yöntemi ile, BİO DPC (Diagnostic Products Corporation), Los Angeles, USA kiti kullanılarak ve İmmulite ONE cihazı ile belirlendi. Serbest testosteron ise radyoimmünoassay yöntemiyle ve BİO DPC, Los Angeles, USA kiti kullanılarak ölçüldü. Büyüme hormonu (GH) düzeyleri de çalışmanın başlangıcında İRMA yöntemi ile, Biosource Europa S.A. Rue de l'Industrie, 8, B-1400 Nivelles Belgium kullanılarak belirlendi.

Serum Ca, Mg, P düzeyleri kolorimetrik yöntem, alkalen fosfataz düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak ve Roche Diagnostic, DPP Modüler Sistem ile belirlendi. Serum IGF-I düzeyleri, çalışmanın 0. ve 12. aylarında ELİSA yöntemiyle (Quantikine, R&D Systems Inc., USA) kullanılarak ölçüldü. Hemoglobin elektroforezleri sellulöz asetat ile değerlendirilirken, Hb A₂ ise DEAE-52 kolon kromatografi ile, Hb F alkali denaturasyon yöntemi ile tayin edildi. Lökositlerden DNA analizleri Ponez ve ark.'nın metodu ile çalışıldı (55). Hastaların mutasyonları ARMS (the amplification refractory mutation system) yöntemi ile belirlendi.

3.1.2. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü

Hastaların kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümleri tedavinin başında, 6. ve 12. ayında, antero-posterior ve lateral lumbar vertebralardan (L1-L4) ve sol femur boynundan yapıldı. Ölçümler dual energy X-ray absorptiometry (DEXA, Norland, XR 46, USA) ile yapıldı. Kemik mineral dansitesi sonuçları g/cm² olarak ve t-skoru olarak ifade edildi. Varyasyon katsayısı (CV) lumbar vertebra için %1, femoral boyun için %1.2 olarak hesaplandı.

3.1.3. Tedavi

Hastalar sırasıyla zoledronik asit ya da kalsitriol tedavi grubuna alındılar. Zoledronik asit bir yıl süreyle intravenöz yoldan 4 mg olmak üzere altı ayda bir uygulandı. Diğer grupta ise kalsitriol 0.25 mcg oral yoldan hergün verildi. Her iki gruptaki hastalara günde 1000 mg elemental kalsiyum desteği önerildi. Kalsitriol grubundan bir hasta tedavi almadan kendi isteği ile çalışmadan ayrıldı. Zoledronik asit ve kalsitriol tedavi gruplarından sırayla 6 ve 8 hasta hormon replasman tedavisi aldı. Hormon replasman tedavisi olarak erkekler testosteron, kadınlar ise kombine östrojen-progesteron tedavisi aldılar. On yedi yaşındaki bir hasta, çalışmanın tamamlanmasından 10 ay sonra konjestif kalp yetmezliği ve pnömoni nedeniyle kaybedildi. Tüm hastalar DFO ile şelasyon tedavisi almaktaydı. Tedavi protokolü için yerel etik kuruldan onay ve tüm hastalardan gönüllü onay formu alındı.

3.1.4. İstatistiksel Analiz

Takip edilen bu hastalardan elde edilen veriler SPSS (versiyon 10.0) paket programı kullanılarak değerlendirildi. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. Ortalamalar Mann-Whitney U ve Wilcoxon Signed Ranks ile karşılaştırıldı. Hastaların 0., 6. ve 12. aylarındaki parametreleri arasındaki farklılıklar paired-samples t-testi ile değerlendirildi. Tekrarlayan ölçümlerin tedavi gruplarına göre karşılaştırılmasında “repeated measures analysis of variance” testi kullanıldı. Biyokimyasal parametrelerle kemik mineral dansitesi arasındaki ilişki Spearman’s rank korelasyon testi ile çalışıldı ve $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan talasemili hastaların klinik özellikleri Tablo 1’de belirtilmektedir.

Tablo 1- Talasemili hastaların klinik özellikleri (ortalama $\pm$ SEM)

Tanı	
Talasemi major (n)	33
Talasemi intermedia (n)	6
Hormonal durum	
Hipogonadik (n)	14
Normogonadik (n)	25
Tanner (n)	
Stage 0	2
Stage 1	13
Stage 2	10
Stage 3	9
Stage 4	5
Boy (cm)	157.7 $\pm$ 1.9
Yaş (yıl)	23.1 $\pm$ 1.3
Kemik yaşı (yıl)	16.3 $\pm$ 0.35
Splenektomi yaşı (yıl)	15.9 $\pm$ 1.4
DFO süresi (yıl)	11.5 $\pm$ 1.9
Toplam transfüzyon sayısı (Ü)	180 $\pm$ 15.9
Ağırlık (kg)	47.9 $\pm$ 1.4

Tüm hastaların başlangıçta standart X-ray ile değerlendirilmesinde %94.8’inde (n=37) osteopeni veya osteoporoz bulgularına rastlandı. Çalışmaya alınan talasemili hasta popülasyonunda 18 farklı mutasyon bulundu. Bu hastaların 9’unda (%24) IVS-1-110 / IVS-1-110 mutasyonu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2- Talasemik hastalarda saptanan mutasyonlar ve bu mutasyonlara sahip hastaların t-skoru değerleri.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Mutasyon	KMD (lumbar vertebra) (t-skor)	KMD (femur boynu) (t-skor)
1	23	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-6	-3.6	0.09
2	28	K	T.intermedia	-30 / -30	-3.8	0.9
3	22	K	T.major	-30 / -30	-3.8	1.9
4	22	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	0.5	1.4
5	27	E	T.intermedia	IVS-1-110/FSC-74-75	-2.9	-0.85
6	23	E	T.intermedia	IVS-1-6/IVS-1-6	-3.6	0.77
7	17	K	T.major	IVS-2-1/IVS-2-1	-2.1	-0.95
8	15	K	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-4.6	-2.1
9	19	K	T.major	Cd8/Cd8	-4.9	-2.6
10	36	K	T.major	IVS-1-110/IVS-1-5	-4.8	-2.8
11	29	K	T.major	IVS-1-6/IVS-1-6	-2.5	0.64
12	19	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-5.0	-1.4
13	18	K	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-4.1	-2.1
14	20	E	T.major	IVS-1-110/Cd8	-4.9	-1.0
15	20	K	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-4.5	-3.0
16	22	E	T.major	Cd8/FSC-9-8	-4.4	1.8
17	15	K	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-5.7	-2.8
18	23	K	T.major	IVS-1-110/-30	-5.9	-2.8
19	25	K	T.major	IVS-1-110/-30	-4.7	-3.9
20	22	E	T.major	IVS-1-6/Cd-76	-3.3	1.01
21	16	E	T.major	74-75 / 74-75	-4.1	1.1
22	18	K	T.major	IVS-1-6/FSC-44	-3.5	-1.3
23	21	K	T.major	IVS-1-6/FSC-44	-3.8	-1.8
24	20	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-5	-2.5	0.18
25	28	E	T.intermedia	IVS-2-1/Cd-39	-2.2	1.1
26	39	K	T.intermedia	Cd-39/Cd-39	-4.6	-2.9
27	60	K	T.intermedia	IVS-1-6/IVS-1-6	-5.1	-1.3
28	19	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-6	-2.2	-0.3
29	18	K	T.major	IVS-2-1/IVS-2-1	-5.4	-1.9
30	18	K	T.major	IVS-2-745/IVS-2-745	-4.4	-0.8
31	21	E	T.major	IVS-1-110/Cd8	-2.5	1.3
32	19	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-2.7	1.4
33	18	E	T.major	Cd-39/Cd-39	-4.4	-1.2
34	23	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-4.1	-1.2
35	22	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-110	-4.1	-0.15
36	33	E	T.major	IVS-1-110/Cd-39	-4.6	-1.08
37	23	E	T.major	IVS-1-110/IVS-1-1	-3.8	0.18
38	17	E	T.major	IVS-1-1/IVS-1-1	-3.7	-0.9

Talasemi intermedia tanısı ile takip edilen ve çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 34.1 ± 5.6 , kemik yaşı 18.1 ± 1.0 , toplam transfüzyon sayısı 66 ± 26 Ü, DFO başlama zamanı 28 ± 7 yaş, splenektomi yaşı 29 ± 6 yaş, bazal Hb düzeyi 8.8 ± 0.6 g/dl, bazal IGF-I düzeyi 0.98 ± 0.26 ng/ml olarak saptandı.

Tüm talasemili hastaların tedavi öncesi laboratuvar bulguları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Kontrol grubunun ortalama Hb düzeyi 13.3 ± 0.34 idi. Hastaların bazal IGF-I ve kemik yıkım belirteçlerinden olan serum NTx düzeyleri kontrol grubunun düzeylerine göre düşük saptandı. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 3.1 ± 0.25 ng/ml ve 4.6 ± 0.8 U/ml idi. İdrar kreatinin düzeylerine göre oranlanmadan bakılan idrar NTx düzeyleri talasemili hastalarda (1025 ± 191 nMBCE) kontrollere göre (518 ± 118 nMBCE) belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0.014$). Hastalara ait bu bazal değerlerin kontrol grubu değerlerine göre farklı olmasının nedeni, muhtemelen talasemili hastalarda kemik döngüsünün sağlıklı kontrollere göre hızlı olması ile ilişkili olabilir.

Zoledronik asit ve kalsitriol tedavi grupları bazal hemoglobün, ferritin ve diğer biyokimyasal parametrelerden serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum ve kreatinin düzeyleri yönünden kıyaslandığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 3- Talasemili hastaların laboratuvar bulguları (ortalama $\pm$ SEM)

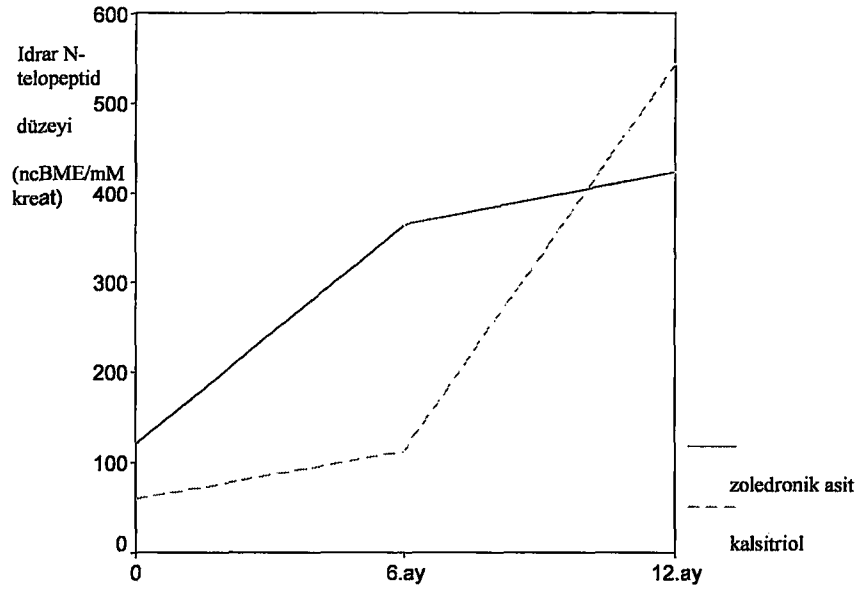
Hb (g/dl)	7.2 $\pm$ 0.22
Retikülosit (%)	5.1 $\pm$ 0.5
Beyazküre (/ μ l)	61.764 $\pm$ 9113
Platelet (/ μ l)	668.037 $\pm$ 45.750
Total bilirubin (mg/dl)	3.1 $\pm$ 0.2
Direkt bilirubin (mg/dl)	0.7 $\pm$ 0.1
SGOT (U/ml)	73 $\pm$ 7.3
BUN (mg/dl)	11.7 $\pm$ 0.6
Kreatinin (mg/dl)	0.5 $\pm$ 0.019
Albumin (g/dl)	4.2 $\pm$ 0.1
Ca (mg/dl)	9.3 $\pm$ 0.15
P (mg/dl)	5.1 $\pm$ 0.2
ALP (U/l)	328 $\pm$ 20
Serum NTx (U/ml)	20.1 $\pm$ 2.0
İdrar NTx (NcBME/Mmol)	1025 $\pm$ 191
Osteokalsin (ng/ml)	22.3 $\pm$ 2.0
İdrar OH-prolin (mg/gün/m ²)	27 $\pm$ 3.6
Ferritin (ng/ml)	2048 $\pm$ 386
PTH (pg/ml)	34.8 $\pm$ 3.5
1,25-(OH) ₂ -vitamin D ₃ (pg/ml)	37.6 $\pm$ 2.1
IGF-I (ng/ml)	1.02 $\pm$ 0.08
Lumbar vertebra KMD (t-skor) (g/cm ²)	-3.8 $\pm$ 0.18 0.63 $\pm$ 0.02
Femur boynu KMD (t-skor) (g/cm ²)	-0.86 $\pm$ 0.25 0.774 $\pm$ 0.027

Ortalama serum NTx düzeyi tedavi öncesi incelendiğinde zoledronik asit alan grupta kalsitriol grubuna göre daha yüksek bulundu (p=0.03) (Tablo 4). İdrar NTx düzeyleri her iki

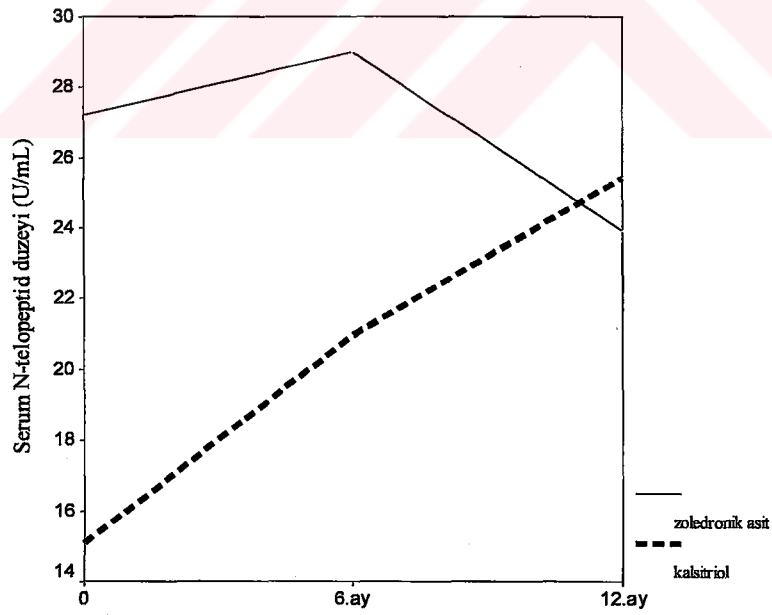
grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0.014$). Serum ve idrar NTx düzeyleri her iki grupta tedavinin 6. ve 12. aylarında kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ($p=0.000$). Zoledronik asit ve kalsitriol gruplarının her ikisinde de idrar NTx düzeyleri tedavi öncesine göre 12. ayda anlamlı artış gösterdi (sırasıyla $p=0.046$ ve $p=0.012$). Bu bulgular Şekil 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Tablo 4- Tedavi gruplarının tedavi öncesi klinik ve laboratuvar verileri

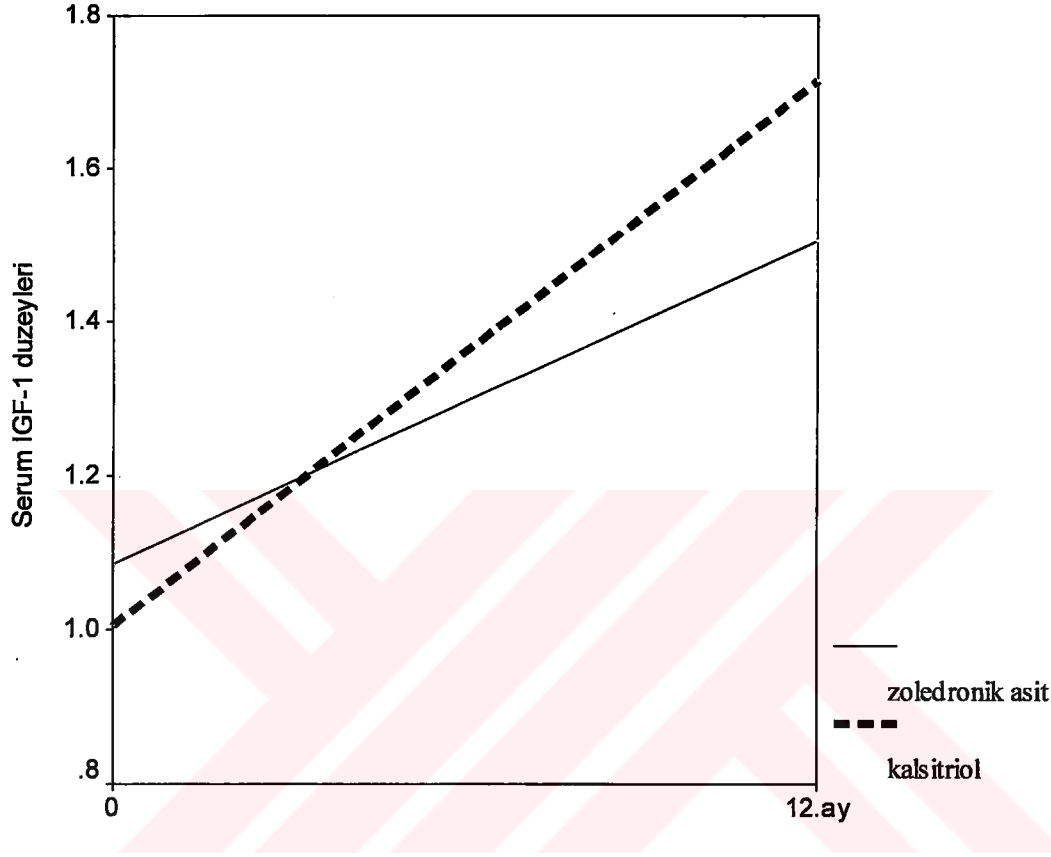
	Zoledronik asit tedavisi alanlar (n=19)	Kalsitriol tedavisi alanlar (n=19)	p-aralığı
Kadın/Erkek	7 / 12	13 / 6	0.1
Yaş (ort±SEM)	22.3 ± 1.2	23.9 ± 2.4	0.7
Kemik yaşı (yıl)	19.1	18.8	0.8
Tanı			
Talasemi major	16	16	
Talasemi intermedia	3	3	
Ağırlık (kg)	45.6 ± 2.1	50.5 ± 1.7	0.07
Boy (cm)	157 ± 3.3	158 ± 2.2	0.6
Hipogonadik hastalar (n)	6	8	
Serum NTx (U/ml)	24.6 ± 2.7	15.7 ± 2.8	0.03
İdrar NTx (NcBME/mMol)	95.6 ± 63.7	226±94	0.26
IGF-I (ng/ml)	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.95
Ferritin (ng/ml)	1551 ± 408	2545 ± 648	0.2
Hemoglobin (g/dl)	7.2 ± 0.2	7.2 ± 0.4	0.9



Şekil 1. Tedavi gruplarına göre idrar N-telopeptid düzeyindeki değişiklikler



Şekil 2. Tedavi gruplarına göre serum N-telopeptid düzeyindeki değişiklikler



Şekil 3.Tedavi gruplarına göre serum IGF-I düzeyindeki değişiklikler

Zoledronik asit ve kalsitriol tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin kendi içlerinde kıyaslanmaları Tablo 5 ve 6'da görülmektedir. Bu bulgulara göre zoledronik asit tedavisi alan grupta serum osteokalsin, idrar NTx ve serum PTH düzeyleri tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlere göre anlamlı bir şekilde artış gösterirken (sırasıyla $p=0.045$, $p=0.046$, $p=0.023$), serum $1.25-(OH)_2$ -vitamin D₃ ve ALP düzeyleri anlamlı olarak azalma göstermiştir (sırasıyla $p=0.005$ ve $p=0.044$). Kalsitriol tedavi grubunda ise serum NTx düzeyleri tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı bir farklılık göstermezken, idrar NTx düzeylerinde anlamlı bir artış ($p=0.012$) ve serum $1.25-(OH)_2$ -vitamin D₃ düzeylerinde anlamlı bir azalma ($p=0.00$) görülmüştür.

Her iki tedavi grubunda serum transaminazları, albumin, Ca, P ve serum ferritini gibi diğer

biyokimyasal parametrelerde tedavi boyunca anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$).

İdrar fosfor düzeyleri zoledronik asit grubunda tedavinin 12. ayında bazal değerlere göre anlamlı bir azalma gösterdi ($p=0.038$). Kalsitriol grubunda ise idrar fosfor düzeylerinde tedavi sonrası anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. İdrar-OH prolin düzeylerinde her iki tedavi grubunda tedavi sonrası anlamlı farklılık gözlenmedi. Her iki tedavi grubunda serum IGF-I düzeyleri tedavi sonrası belirgin olarak arttı (zoledronik asit grubunda $p=0.044$ ve kalsitriol grubunda $p=0.006$). Zoledronik asit ve kalsitriol grupları arasında IGF-I artışı yönünden anlamlı fark bulunmadı. Ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında her iki tedavi grubunda tedavi öncesi ölçülen IGF-I düzeyleri belirgin olarak düşük idi (Şekil 3).



Tablo 5- Zoledronik asit alan tedavi grubunda biyokimyasal parametreler (Ortalama $\pm$ SEM)

	Bazal	6. ay	p-aralığı (0-6)*	12. ay	p-aralığı (0-12)**
Osteokalsin (24-70 ng/ml)†	19.5 $\pm$ 2.3	20.4 $\pm$ 2.8	0.09	25.0 $\pm$ 6.0	0.045
Serum NTx (7.7-19.3 U/ml)†	24.6 $\pm$ 2.8	28.2 $\pm$ 3,6	0.5	22,4 $\pm$ 4.0	0.4
İdrar NTx (NcBME/mMol)†	95.6 $\pm$ 63.7	342.5 $\pm$ 160	0.2	361 $\pm$ 104	0.046
1.25 (OH)2vitD3 (18.7-47 pg/ml)†	32.7 $\pm$ 1.7	33.9 $\pm$ 2.8	0.7	24.9 $\pm$ 2.3	0.005
PTH (10-69 pg/ml)†	35.1 $\pm$ 3.7	49.2 $\pm$ 7.1	0.02	50.4 $\pm$ 8.0	0.02
IGF-I (ng/ml)†	1.1 $\pm$ 0.1	-	-	1.5 $\pm$ 0.1	0.04
Serum Ca (8.8-10.2 mg/dl)†	9.5 $\pm$ 0.2	9.4 $\pm$ 0.2	0.5	9.5 $\pm$ 0.1	0.7
Serum P (2.7-4.5 mg/dl)†	5.1 $\pm$ 0.2	5.2 $\pm$ 0.2	0.7	4.9 $\pm$ 0.3	0.05
ALP (5-240 U/l)†	340 $\pm$ 31	308 $\pm$ 40	0.2	296 $\pm$ 36	0.04
Ferritin (ng/ml)†	1551 $\pm$ 408	1429 $\pm$ 385	0.8	1526 $\pm$ 485	0.7
İdrar OH-prolin (10-40 mg/gün/m ²)†	27.6 $\pm$ 6.2	25.5 $\pm$ 4,5	0.6	22.7 $\pm$ 4.2	0.2
İdrar P (0.4-1.3 g/gün)†	200 $\pm$ 66.9	76 $\pm$ 30.3	0.18	4.3 $\pm$ 2.3	0.03
İdrar Ca (100-320mg/gün)†	87.6 $\pm$ 41.1	107 $\pm$ 31.2	0.7	142 $\pm$ 53.5	0.8

† Normal değer aralığı

* 0. ve 6. ay arasındaki parametrelerin karşılaştırılması

** 0. ve 12. ay arasındaki parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 6- Kalsitriol alan tedavi grubunda biyokimyasal parametreler (Ortalama $\pm$ SEM)

	Bazal	6. ay	p-aralığı(0-6) *	12. ay	p-aralığı (0-12) "
Osteokalsin (24-70 ng/ml)†	27.5 $\pm$ 3,5	32.3 $\pm$ 6.1	0.52	32.7 $\pm$ 4.7	0.40
Serum NTx (7.7-19.3 U/ml)†	15.7 $\pm$ 2.8	21.7 $\pm$ 2.9	0.080	25.4 $\pm$ 3.8	0.07
İdrar NTx (NcBME/Mmol)†	226 $\pm$ 94	144 $\pm$ 50.7	0.64	461 $\pm$ 91	0.012
1.25(OH) ₂ vit-D ₃ (18.7 7-47pg/ml)†	42.7 $\pm$ 3.7	30.0 $\pm$ 2.0	0.002	23.6 $\pm$ 1.7	0.000
PTH (10-69 pg/ml)†	34.6 $\pm$ 6	33 $\pm$ 5.8	0.73	41.1 $\pm$ 6.2	0.16
IGF-I (ng/ml)†	1.0 $\pm$ 0.1	-	-	1.7 $\pm$ 0.2	0.006
Serum Ca (8.8-10.2 mg/dl)†	9.1 $\pm$ 0.2	9.3 $\pm$ 0.3	0.57	9.5 $\pm$ 0.2	0.026
Serum P (2.7-4.5 mg/dl)†	5.2 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 0.4	0.92	5.3 $\pm$ 0.4	0.71
ALP (5-240 U/l)†	317 $\pm$ 27	357 $\pm$ 36	0.23	342 $\pm$ 44	0.50
Ferritin (ng/ml)†	2545 $\pm$ 648	2497 $\pm$ 444	0.92	2591 $\pm$ 606	0.94
İdrar OH-prolin (10-40 mg/gün/m ²)†	26.4 $\pm$ 3.8	27.1 $\pm$ 3.3	0.9	29.2 $\pm$ 5.6	0.4
İdrar P (0.4-1.3 g/gün)†	106.9 $\pm$ 66	161.6 $\pm$ 74	0.61	0.7 $\pm$ 0.1	0.12
İdrar Ca (100-320 mg/gün)†	130 $\pm$ 40.6	134 $\pm$ 44.3	0.44	119 $\pm$ 29.1	0.73

† Normal değer aralığı

* 0. ve 6. ay arasındaki parametrelerin karşılaştırılması " 0. ve 12. ay arasındaki parametrelerin karşılaştırılması

Her iki tedavi grubunda kemik mineral dansitesi değerleri ve t-skorları Tablo 7’de görülmektedir. Zoledronik asit grubunda lumbar vertebra (anteroposterior) ve femur boynu DEXA ölçümlerinde bu bölgelere ait t-skorlarında belirgin bir düzelme sağlanmıştır. Kalsitriol grubunda da aynı şekilde lumbar vertebra (anteroposterior) t-skorlarında ve femur boynu ortalama t-skorunda anlamlı bir düzelme saptanmıştır. Tedavi gruplarına göre lumbar vertebra ve femur boynu DEXA ölçümlerinden elde edilen t-skoru değişiklikleri Şekil 4 ve 5’te gösterilmiştir. ANOVA analizi ile değerlendirildiğinde tedavi süresince lumbar ve femur boynu KMD ile t-skorundaki değişimler her iki grup arasında farklılık göstermiyordu ($p>0.05$)

Tablo 7- Zoledronik asit ve kalsitriol gruplarının KMD (gr/cm^2) değerleri (ortalama $\pm$ SEM)

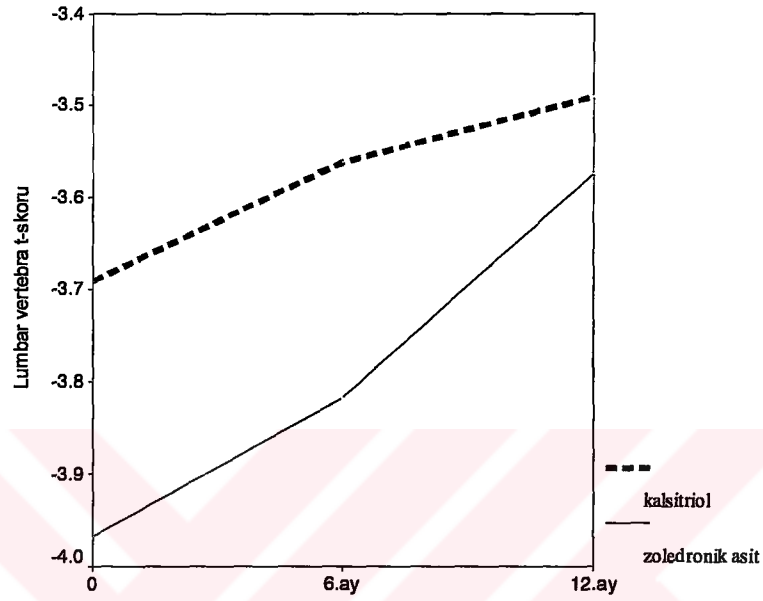
	Zoledronik asit				Kalsitriol			
	0.ay	6.ay	12.ay	p-aralığı (0-6/0-12)*	0.ay	6.ay	12.ay	p-aralığı (0-6/0-12)*
Lumbar vertebra (AP) (g/cm^2)	0.62 ± 0.03	0.67 ± 0.03	0.67 ± 0.04	0.005/0.032	0.65 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.66 ± 0.025	0.37/0.34
Femur boynu (g/cm^2)	0.74 ± 0.03	0.77 ± 0.05	0.80 ± 0.07	0.07/0.192	0.80 ± 0.03	0.80 ± 0.03	0.91 ± 0.048	0.54/0.038

* : Tedavi öncesi ile 6.ay ve tedavi öncesi ile 12. ay değerlerinin p-aralıkları sırasıyla gösterilmektedir.

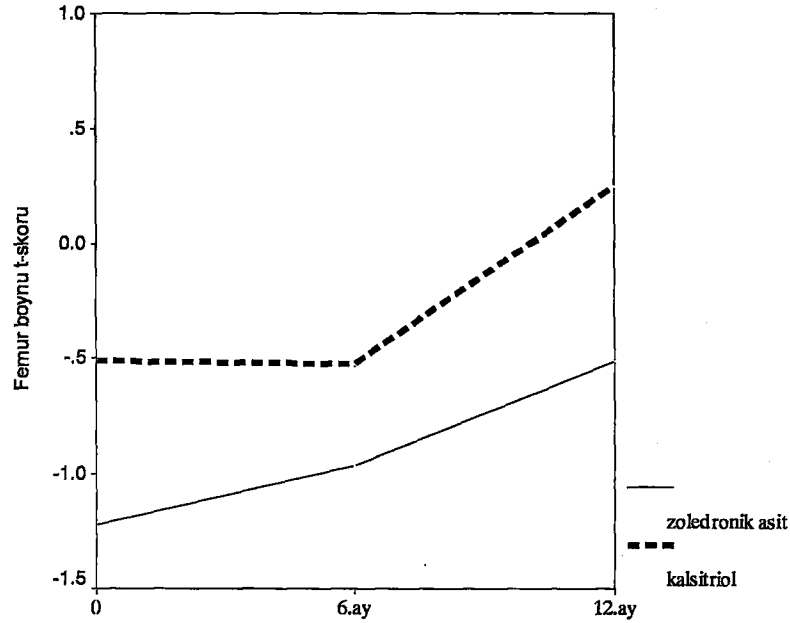
Zoledronik asit tedavi grubunda lumbar AP vertebra t-skor bazal değerleri -4.0 ± 0.3 ve femur boynu bazal değerleri -1.3 ± 0.3 olarak saptanırken, tedavi sonunda ise bu değerler lumbar vertebrada -3.6 ± 0.4 ve femur boynunda -0.4 ± 0.6 şeklinde artış göstermiştir (sırasıyla lumbar AP için $p=0.025$ ve femur boynu için $p=0.011$). Kalsitriol tedavi grubunda ise bazal lumbar vertebra t-skor -3.7 ± 0.2 ve femur boynu t-skor -0.4 ± 0.3 iken tedavi sonunda bu değerler sırasıyla -3.6 ± 0.2 ve 0.1 ± 0.3 şeklinde artış göstermiştir (sırasıyla lumbar AP için $p=0.03$ ve femur boynu için $p=0.11$).

Tedavi öncesi ile kıyaslandığında lumbar vertebra ve femur boynu KMD değerlerinde zoledronik asit alanlarda sırasıyla $\%9.4 \pm 3.7$ ve $\%8.6 \pm 6.1$ ’lik bir artış saptanırken, bu artış oranları kalsitriol grubunda sırasıyla $\%3.4 \pm 2.8$ ve $\%16.5 \pm 7.0$ şeklinde belirlenmiştir. Tedavi

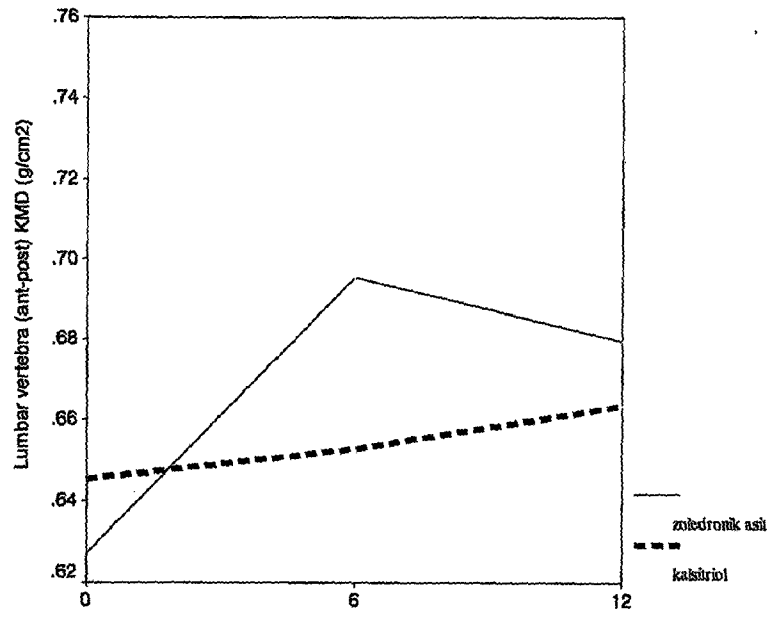
gruplarına göre t-skor değişiklikleri Şekil 4 ve 5'te, kemik mineral dansitesi (g/cm²) değişiklikleri Şekil 6-9'da gösterilmiştir.



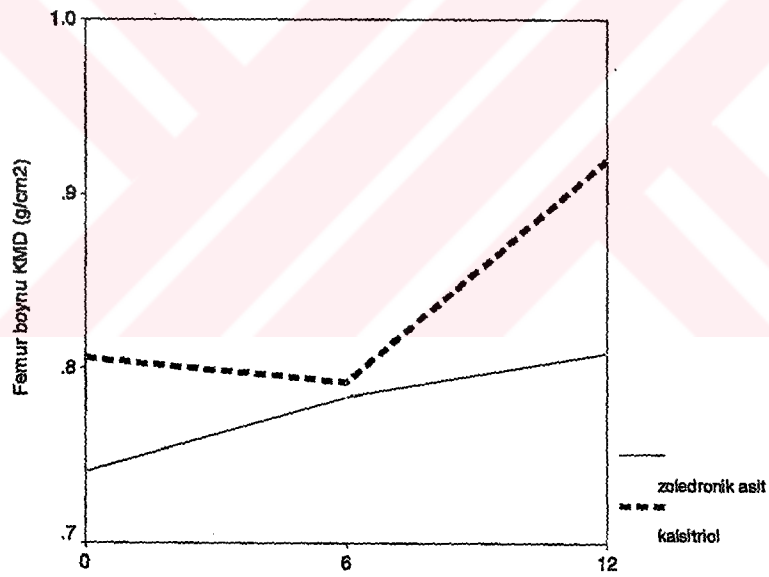
Şekil 4. Tedavi gruplarına göre lumbar vertebra (A-P) t-skoru değişiklikleri



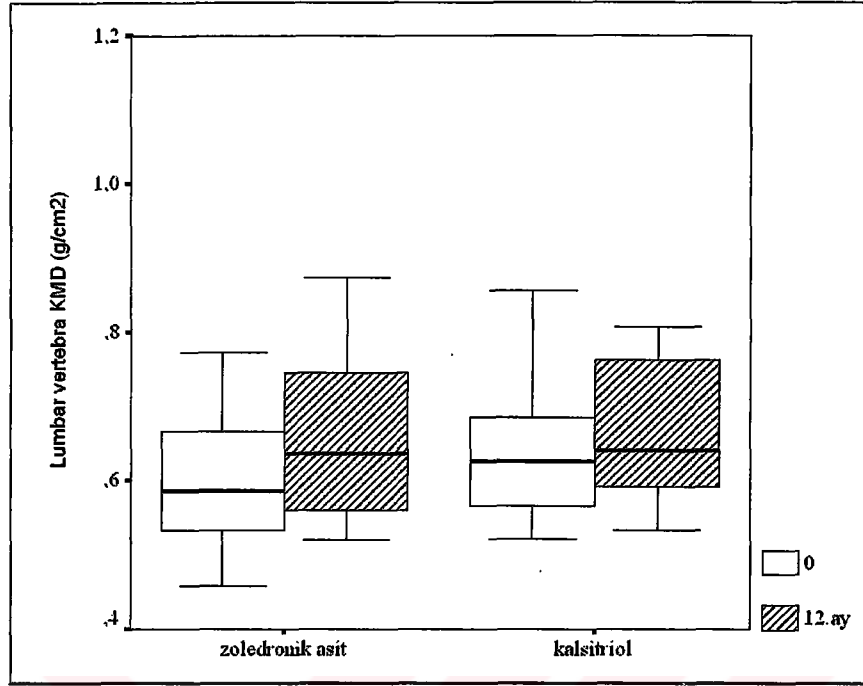
Şekil 5. Tedavi gruplarına göre femur boynu t-skoru değişiklikleri



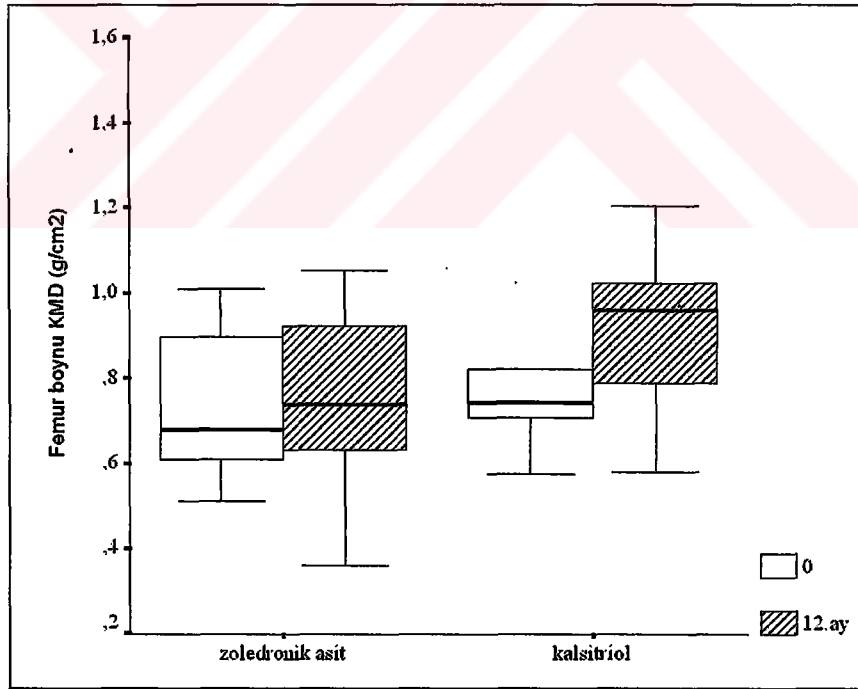
Şekil 6. Lumbar vertebra (A-P) kemik mineral dansitesi değışiklikleri



Şekil 7. Femur boynu kemik mineral dansitesi değışiklikleri

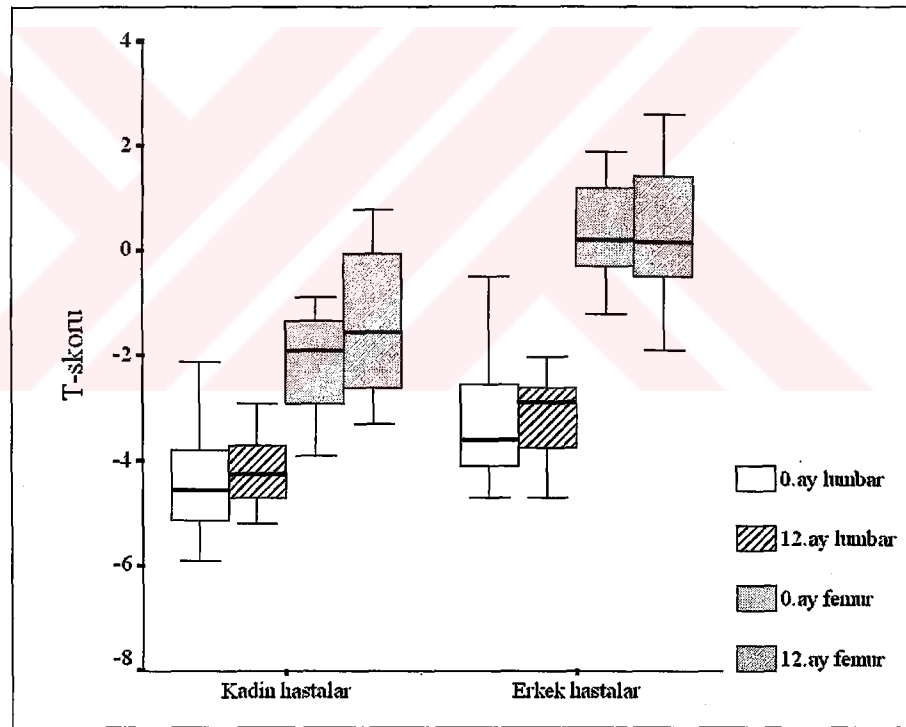


Şekil 8- Tedavi gruplarına göre tedavi sonunda lumbar vertebra KMD (g/cm²) değışiklikleri



Şekil 9- Tedavi gruplarına göre tedavi sonunda femur boynu KMD (g/cm²) değışiklikleri.

Tüm talasemili hastalar incelendiğinde kadınlarda ($147.8 \pm 27.6 \text{ Ü}$) erkeklere ($209 \pm 15.2 \text{ Ü}$) göre toplam transfüzyon sayısı daha düşüktü ($p=0.007$). Ancak hemoglobin düzeyi kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla 7.6 ± 0.27 ve 6.7 ± 0.3 , $p=0.015$). Bunun yanında serum NTx düzeyleri de kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksekti (sırasıyla 24.5 ± 3.2 ve 16.1 ± 2.4 , $p=0.04$). DFO başlama süresi, splenektomi yaşı, osteokalsin, 1,25-(OH)₂-vitamin D₃, idrar NTx, ferritin, PTH ve IGF-I bazal değerleri değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların cinsiyet durumuna göre kemik mineral dansitesi değişiklikleri (t-skor) Şekil 10'da gösterilmiştir. Kadın hastalarda kemik mineral dansitesi erkek hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (lumbar vertebra için $p=0.013$ ve femur boynu için $p=0.00$).

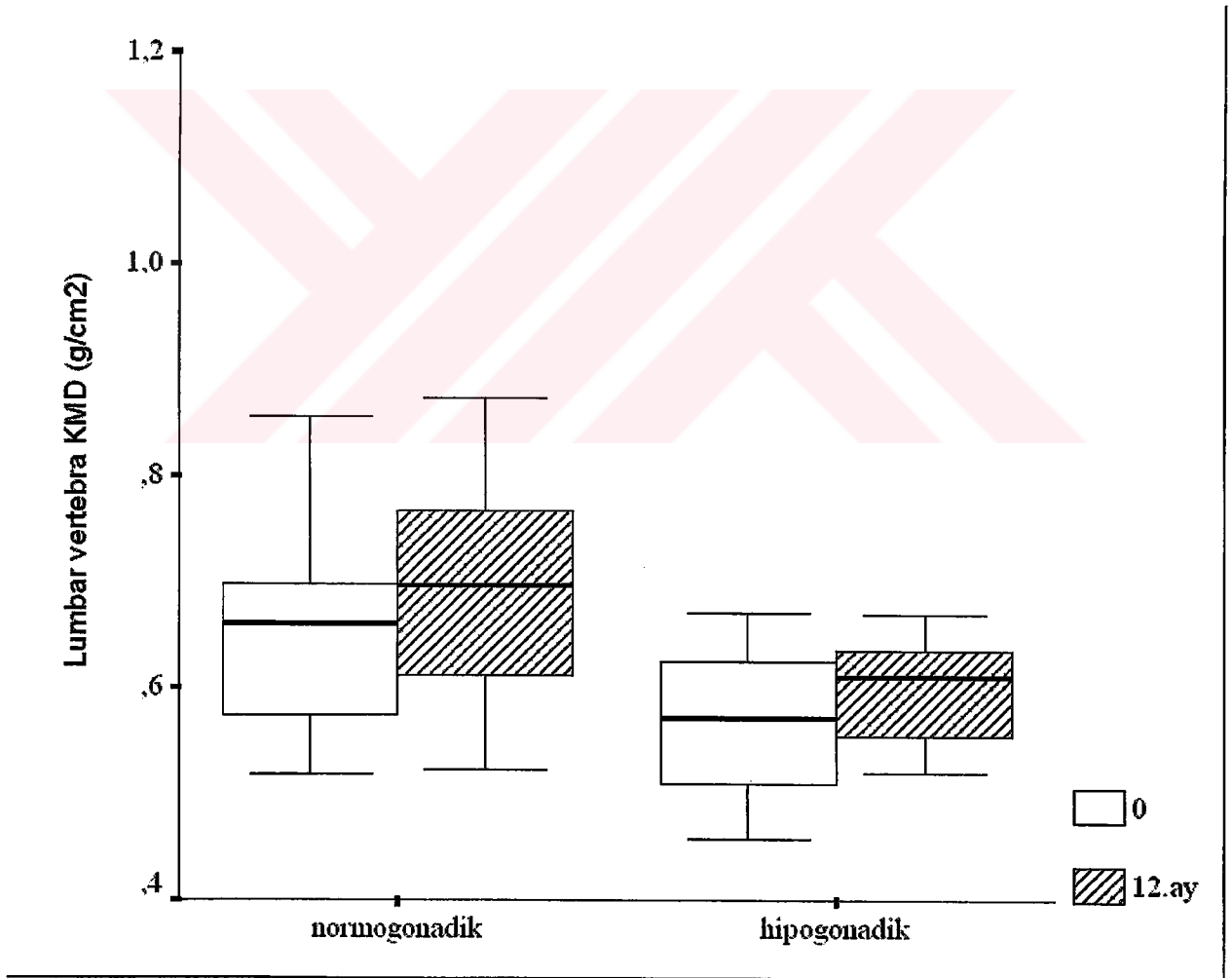


Şekil 10- Tedavi gruplarında cinsiyete göre t-skoru değişiklikleri

Hipogonadizm talasemi hastalarında oldukça sık görülen bir bulgu olup bu hastalarda osteoporozun gelişimine katkıda bulunabilir. Bizim çalışmamızda da hastalardan 14'ünde hipogonadizm tespit edildi. Bu hastalara ait klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 8'de görülmektedir. Hipogonadik ve normogonadik hastaların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık yönünden aralarında anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak hipogonadik hastaların serum ALP ve ferritin

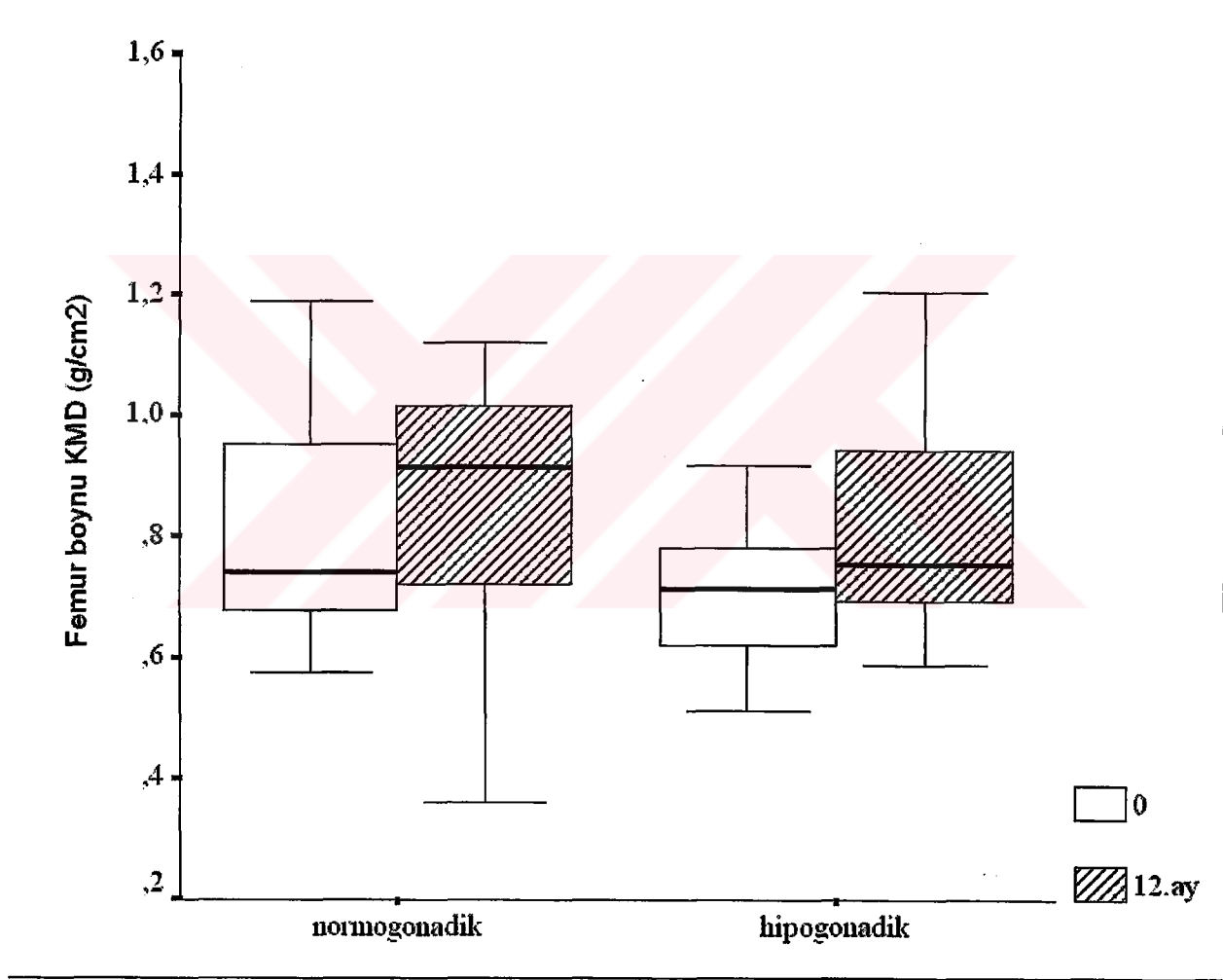
düzeyleri normogonadik gruba kıyasla belirgin olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.04$ ve $p=0.02$).

Hipogonadik ve normogonadik hastalarda serum 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ ve idrar fosfor düzeylerinde tedavi süresinin sonunda belirgin bir azalma görüldü (hipogonadiklerde sırasıyla $p=0.035$ ve $p=0.004$; normogonadiklerde sırasıyla $p=0.00$ ve $p=0.001$). Serum PTH düzeyi normogonadik hastalarda belirgin olarak artarken ($p=0.019$), hipogonadik grupta gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Hormonal durumlarına göre talasemili hastalarda tedavi sonrasına ait değişiklikler Tablo 9 ve 10'da görülmektedir.



Şekil 11- Hastaların gonadal durumlarına göre tedavi sonunda lumbar vertebra KMD (g/cm²) değerleri

Hormon replasmanı yapılan hipogonadik hastalarda lumbar vertebra ve femur boynu t-skoru anlamlı artış gösterdi. Ancak bu artış femur boynunda g/cm^2 olarak gözlenmedi. Normogonadik grupta ise ortalama lumbar vertebra t-skorunda anlamlı bir değişiklik görülmemekle birlikte femur boynu t-skoru belirgin olarak düzelmiş bulundu, ancak KMD değerlerinde gr/cm^2 olarak değişiklik saptanmadı (Şekil 11 ve 12).



Şekil 12- Hastaların gonadal durumuna göre tedavi sonunda femur boynu KMD (g/cm^2) değerleri

Tablo 8- Hipogonadik ve normogonadik hastaların klinik ve laboratuvar verileri (ortalama $\pm$ SEM)

	Hipogonadik hastalar (n=14)	Normogonadik hastalar (n=24)	p-arahğı
Yaş (yıl)	21.4 $\pm$ 1.2	24.1 $\pm$ 2.0	0.7
Cinsiyet (K/E)	10 / 4	10 / 14	0.1
Ağırlık (kg)	45.9 $\pm$ 2.4	49.3 $\pm$ 1.7	0.2
Boy (cm)	154.6 $\pm$ 3.3	159.4 $\pm$ 2.4	0.4
Hb(gr/dl)	6.7 $\pm$ 0.3	7.5 $\pm$ 0.3	0.057
Kreatinin (mg/dl)	0.5 $\pm$ 0.03	0.5 $\pm$ 0.02	0.7
ALP(U/l)	367 $\pm$ 27	306 $\pm$ 27	0.04
İdrar NTx (ncBME/mMol)	269.5 $\pm$ 127	97.7 $\pm$ 49.8	0.15
Osteokalsin (ng/ml)	27.7 $\pm$ 3.4	19.4 $\pm$ 2.3	
İdrar OHprolin(mg/gün/m ²)	30.7 $\pm$ 5.1	25 $\pm$ 4.9	0.1
İdrar Ca (mg/gün)	119.1 $\pm$ 55.7	103.4 $\pm$ 32.4	0.1
IGF-I(ng/ml)	1.0 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.09	0.1
PTH(pg/ml)	29.6 $\pm$ 4	38 $\pm$ 5	0.9
1,25-(OH) ₂ -D ₃ (pg/ml)	39.9 $\pm$ 4.2	36.4 $\pm$ 2.4	0.4
Ferritin(ng/ml)	2805 $\pm$ 807	1606 $\pm$ 376	0.5
Toplam kan transfüzyonu (Ü)	214.7 $\pm$ 31.8	158.1 $\pm$ 15.4	0.02
DFO başlangıç yaşı (yıl)	7 $\pm$ 2	14 $\pm$ 3	0.1
Kemik mineral dansitesi			0.1
Lumbar vertebra (AP)			
(t-skoru)	-4.3 $\pm$ 0.3	-3.7 $\pm$ 0.3	0.1
(g/cm ²)	0.58 $\pm$ 0.02	0.66 $\pm$ 0.028	0.11
Femoral boyun			
(t-skoru)	-1.1 $\pm$ 0.5	-0.7 $\pm$ 0.3	0.6
(g/cm ²)	0.74 $\pm$ 0.04	0.79 $\pm$ 0.03	0.38

Tablo 9- Hipogonadik hastaların bazı bulgularının tedavi sonrası değişimleri

	0.AY	12.AY	P-aralığı
Hb (g/dl)	6.6±0.3	6.3±0.34	0.064
Serum Ca (mg/dl)	9.1±0.25	9.4±0.2	0.124
İdrar Ca (mg/gün)	119±55	148±60	0.5
İdrar P (g/gün)	200.5	1.7	0.004
SerumNTx (U/ml)	18.2±13	29.8±13.5	0.056
İdrar OHprolin (mg/gün/m ²)	30.6±5.1	25.7±5.7	0.4
Osteokalsin (ng/ml)	27.7±3.4	32.4±6.7	0.6
ALP (U/l)	367±27	319±22	0.1
İdrar NTx (NcBME/Mmol)	269.5±127	507.8±123	0.03
1.25-(OH) ² -D ₃ (pg/ml)	39.9	26.2	0.03
PTH (pg/ml)	29.6	33.7	0.2
IGF-I (ng/ml)	1.03±0.5	1.5±0.8	0.1
Ferritin (ng/ml)	2805±807	2385±733	0.1
Lumbar vertebra (t-skör)	-4.3	-4.0	0.03
(g/cm ²)	0.58±0.02	0.62±0.024	0.04
Femoral boyun (t-skör)	-1.1	-0.2	0.015
(g/cm ²)	0.74±0.04	0.85±0.08	0.06

Tablo 10- Normogonadik hastaların bazı bulgularının tedavi sonrası değişimleri

	0.AY	12.AY	P-aralığı
Hb (gr/dl) (g/dl)	7.5±0.3	7.3±0.3	0.6
Serum Ca (mg/dl)	9.4±0.18	9.6±0.15	0.355
İdrar Ca (mg/gün)	103±32	118±32	0.6
İdrar P (g/gün)	123.6	2.9	0.001
SerumNTx (U/ml)	21.2±13	20±16.7	0.50
İdrar OHprolin (mg/gün/m ²)	25±4.9	26.3±4.6	0.6
Osteokalsin (ng/ml)	19.3±2.3	26.8±4.4	0.2
ALP (U/l)	306±27	322±47	0.6
İdrar NTx (NcBME/Mmol)	97.7±49	352±79	0.017
1.25-(OH) ₂ -D ₃ (pg/ml)	36.4	22.7	0.000
PTH (pg/ml)	38	54	0.019
IGF-I (ng/ml)	1.01±0.43	1.7±0.5	0.006
Ferritin (ng/ml)	1606±376	1916±468	0.4
Lumbar vertebra (AP) (t-skör)	-3.6	-3.3	0.266
(g/cm ²)	0.66±0.028	0.70±0.035	0.15
Femoral boyun (t-skör)	-0.8	-0.04	0.043
(g/cm ²)	0.79±0.03	0.85±0.05	0.135

Hipogonadik grupta zoledronik asit alan hastalarda tedavi sonunda lumbar vertebra ve femur boynu KMD değerleri anlamlı artış göstermemiştir. Aynı şekilde hipogonadik olupta kalsitriol alan grupta da lumbar ve femur boynu KMD değerlerinde değişiklik tespit edilmemiştir. Yine hipogonadik olan ve zoledronik asit alan hastalarda tedavinin sonunda idrar NTx düzeyleri anlamlı olarak artarken, kalsitriol grubunda değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 11). Serum IGF-I düzeyindeki artış sadece normogonadik hastalarda anlamlı iken, kalsitriol alanlarda idrar NTx düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır.

Tablo 11- Hipogonadik hastaların tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri ve KMD değişiklikleri (ortalama $\pm$ SEM)

	Zoledronik asit alanlar			Kalsitriol alanlar		
	0. ay	12.ay	p-aralığı	0.ay	12.ay	p-aralığı
Osteokalsin (ng/ml)	25.7 $\pm$ 4.9	32.4 $\pm$ 14 .1	0.7	29 $\pm$ 5.1	32.5 $\pm$ 7.4	0.5
İdrar NTx (NcBME/Mmol)	45 $\pm$ 39	635 $\pm$ 212	0.02	438 $\pm$ 205	380 $\pm$ 122	0.57
İdrar OH-prolin (mg/gün/m ²)	33.5 $\pm$ 9.7	16.4 $\pm$ 2.5	0.1	28.5 $\pm$ 5.7	33.7 $\pm$ 9.7	0.4
Serum NTx (U/ml)	29 $\pm$ 4.3	26 $\pm$ 6.1	0.46	10.1 $\pm$ 2.6	32.6 $\pm$ 4.4	0.012
IGF-I (ng/ml)	0.9 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.3	0.1	1.1 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.3	0.4
Lumbar vertebra (t-skoru)	-5.0 $\pm$ 0.3	-4.5 $\pm$ 0.2	0.04	-3.6 $\pm$ 0.3	-3.6 $\pm$ 0.3	0.4
(g/cm ²)	0.52 $\pm$ 0.02	0.58 $\pm$ 0.02	0.05	0.64 $\pm$ 0.03	0.65 $\pm$ 0.03	0.4
Femur boynu (t-skoru)	-2.2 $\pm$ 1.0	-0.7 $\pm$ 1.3	0.06	-0.4 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.4	0.1
(g/cm ²)	0.66 $\pm$ 0.06	0.81 $\pm$ 0.17	0.19	0.80 $\pm$ 0.04	0.90 $\pm$ 0.07	0.25

Normogonadik hastalarda ise her iki tedavi grubunda lumbar vertebra ortalama t-skorlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak normogonadik olupta kalsitriol tedavisi alanlarda idrar NTx ve İGF-I değerleri tedavinin sonunda anlamlı olarak artış göstermiştir.(Tablo 12).

Tablo 12- Normogonadik hastaların (tedavi sonrası biyokimyasal parametreleri ve KMD değişiklikleri (ortalama $\pm$ SEM)

	Zoledronik asit alanlar			Kalsitriol alanlar		
	0.ay	12.ay	p-aralığı	0. ay	12.ay	p-aralığı
Osteokalsin (ng/ml)	17.5 $\pm$ 2.5	20.9 $\pm$ 5.7	0.2	25 $\pm$ 5.0	33 $\pm$ 6.5	0.9
İdrar NTx (NcBME/Mmol)	121 $\pm$ 94	178 $\pm$ 46	0.7	72 $\pm$ 25	510 $\pm$ 127	0.01
İdrar OH-prolin (mg/gün/m ²)	25 $\pm$ 8	26.5 $\pm$ 6.4	0.5	25 $\pm$ 5.4	26 $\pm$ 7.0	0.9
SerumNTx (U/ml)	22.6 $\pm$ 3.4	20 $\pm$ 5.5	0.38	19.7 $\pm$ 4.1	19.6 $\pm$ 5.3	0.79
IGF-I (ng/ml)	1.1 $\pm$ 0.1	1.4 $\pm$ 0.1	0.2	0.9 $\pm$ 0.1	1.9 $\pm$ 0.2	0.01
Lumbar vertebra (t-skoru)	-3.6 $\pm$ 0.4	-2.9 $\pm$ 0.5	0.2	-3.8 $\pm$ 0.3	-3.7 $\pm$ 0.2	0.8
(g/cm ²)	0.66 $\pm$ 0.04	0.72 $\pm$ 0.05	0.18	0.65 $\pm$ 0.03	0.68 $\pm$ 0.03	0.69
Femur boynu (t-skoru)	-1.0 $\pm$ 0.4	-0.2 $\pm$ 0.5	0.09	-0.5 $\pm$ 0.4	0.04 $\pm$ 0.5	0.2
(g/cm ²)	0.77 $\pm$ 0.04	0.79 $\pm$ 0.07	0.78	0.81 $\pm$ 0.06	0.93 $\pm$ 0.06	0.09

Tüm talasemili hastalar ele alındığında osteoporozun şiddeti ile hastanın yaşı, DFO başlama yaşı, splenektomi yaşı, toplam transfüzyon sayısı, aneminin şiddeti ve serum vitamin D düzeyi, PTH, osteokalsin, OH-prolin, IGF-I düzeyi gibi diğer biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Talasemili hastalarda serum N-telopeptidleri ile PTH düzeyi arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0.353$, $p=0.031$). Toplam transfüzyon sayısı yüksek olan hastalarda serum NTx düzeyleri de yüksekti ($r=0.439$, $p=0.007$)

5. TARTIŞMA

Talasemi, dengesiz globin zincir sentezi nedeniyle yetersiz eritropoez ve artmış periferik hemolize yol açan herediter bir hastalıktır. Artmış eritropoez ve kemik iliğinde ineffektif eritropoez kemik iliği boşluğunun genişlemesine, azalmış kortikal ve trabeküler kemik dokusuna ve dolayısıyla osteoporoza yol açar ⁽³⁸⁾. Kronik anemi ve hipoksemi sonucunda büyüme ve pubertal gelişim bozulur ve bu hastalarda yaşam süresi uzadıkça osteoporoz önemli bir problem haline gelir. Osteoporoz ilerleyici bir hastalık olduğundan, tedavisi kadar erken tanısı ve önlenmesi de önemlidir ⁽⁵⁹⁾. Cooley ve Lee'nin bu hastalığın orijinal raporlarında belirttiği gibi sık kırıklar kadar, belirgin kafatası ve yüz deformiteleri gerçeğine rağmen, talasemi majorde kemik hastalığının altta yatan sebeplerinin araştırılması, göreceli olarak geç başlamıştır ⁽²⁹⁾. Bununla birlikte son yıllarda, daha etkili tedavi ile hastaların yaşam süresinin artması, bu hastalarda osteoporoz gibi önemli morbidite faktörlerinin prevalansında artışa neden olmuştur. Bu nedenle talasemililerde kemik metabolizması çalışmaları gerekli hale gelmiştir.

Talasemili hastalarda kemik metabolizmasının en iyi kantitasyonu DEXA ile yapılmaktadır. Ek olarak kemik yapımı ve yıkımının değişik biyokimyasal belirteçleri de kullanılmaktadır ⁽²⁹⁾. Bu çalışmada merkezimizde düzenli olarak takip edilen talasemili hasta grubunda, her iki metoda da yer verilerek kemik hastalığının derecesi ve aldıkları tedavi rejimlerine göre bu belirteçlerde olabilecek değişimler araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda SPA kullanılmış ve bu yöntemin, radyasyon dozunun düşüklüğü sebebiyle hareket artefaktlarına bağlı hatayı en aza indirdiği belirtilmiştir ⁽³⁴⁾. Hastalarımızda osteoporoz tanısı WHO standart tanı kriterlerine göre konulmuştur (t-skor < -2.5). Bu kriterler postmenapozal dönemdeki kadınlarda osteoporoz tanısı için hazırlanmıştır ve bunlarda kemik kitlesi ile kırık riski arasındaki ilişki net olarak saptanmıştır ⁽⁵⁴⁾. Talasemili hastalar için ise bu şekilde net osteoporoz tanı kriterleri bulunmamaktadır. 2004 yılında erkekler, premenapozal kadınlar, adölesanlar ve çocuklarda osteoporoz tanısı için bir dansitometrik kriter bulunmadığı ve bu grup hastalarda z-skor < -2.0 saptanması halinde "yaşa göre düşük kemik mineral dansitesi" olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir ⁽⁵⁹⁾. Bizim

çalışmamızda, hastanemiz DEXA cihazı ile ölçümlerde yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş referans değeri bulunmadığından z-skor ölçümü yapılamamıştır ve KMD ölçümleri t-skor ve g/cm² olarak belirtilmiştir. Belirlenmesi gereken bir durum, farklı kemik dansitesi ölçüm tekniklerinin referans aralıkları ve güvenilirliklerinin populasyonun etnik özelliklerine göre farklılık göstermesidir ⁽³⁷⁾. Yine skolyoz, vertebral fraktür ve dejenerasyon varlığı KMD değerlerini etkileyebilir ⁽³⁷⁾. Diğer önemli bir nokta ise, yapılan bir çok çalışmada iyi transfüzyon ve hormon replasmanı yapılan hastalarda bile genellikle lomber vertebralarda osteoporoz saptanmış ve iyi tedavi almayanlarda femur boynu da etkilenmiştir ⁽⁴⁷⁾. Bu nedenle lomber vertebra ve femur boynu KMD ölçümleri talasemili hastalarda öncelikle yapılmalıdır. Bizim hastalarımızın tamamında standart X-Ray veya DEXA ile değerlendirme sonucunda osteoporoz bulguları mevcuttu. Bunun muhtemel nedenleri arasında hastalarımızın bir çoğunun pubertal gelişiminin yeterli düzeyde olmaması sayılabilir. Hastalarımızın 25'inde (%65) Tanner'in pubertal sınıflamasına göre pubertal gelişim stage 3'ün altında bulunmuştur. Ayrıca yetersiz demir şelasyonuna bağlı olarak gelişen sekonder hemosiderozis ve aşırı demir birikiminin kemikte osteoblast sayısı ve aktivitesini olumsuz etkilemesi, düzensiz veya yetersiz kan transfüzyonu rejimleri ve buna bağlı olarak gelişen kronik anemi ve kemik iliği genişlemesi, yetersiz IGF-I düzeyleri, genetik faktörler ve beslenme bozuklukları gibi faktörler hastalarımızda osteoporoz gelişiminin başlıca sebepleri olarak düşünülebilir. Diğer bir çok çalışmada da buna benzer nedenlerin, talasemili hastalarda osteoporoz gelişiminde en önemli role sahip olduğu kabul edilmiştir ^(29,38,39).

Çalışmamızda hastalar iki temel tedavi grubuna ve gonadal durumları göz önüne alınarak dört tedavi alt grubuna ayrılmışlardır. Ayrıca yaş ve cinsiyetleri uyumlu 25 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Zoledronik asit ve kalsitriol tedavisi alan hastaların ağırlık, yaş, kemik yaşı ve cinsiyeti arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Talasemililerde kemik hastalıklarının patogeneğinde bir çok faktörün rol almasına rağmen kemik metabolizmasındaki rezorpsiyon fazının artmış olması, tedavide bisfosfonatlar gibi antirezorptif ilaçların kemik döngüsünü kısıtlamak ve kırık riskini önlemek için kullanılması gerektiğini düşündürmektedir ^(27,60). Bizim çalışmamızda tedavi süresince lomber AP vertebra ve

femur boynu KMD ile t-skorundaki değişimler zoledronik asit ve kalsitriol tedavi grupları arasında farklılık göstermiyordu. Ancak KMD değerleri gr/cm² olarak değerlendirildiğinde ise tedavi sonunda zoledronik asit tedavisi alanlarda lumbar vertebrada anlamlı artış saptanırken, kalsitriol alanlarda femur boynunda anlamlı artış görölmüştür. Daha önce bisfosfonat kullanılarak yapılan çalışmalardan birinde iki yıl boyunca üç haftalık aralıklarla 300 mg intravenöz klodronat ile aktif plasebo (kalsiyum ve vitamin D) karşılaştırılmış ve klodronat ile plasebo grubu arasında kemik kitle stabilitesi açısından fark bulunmamıştır ⁽²⁷⁾. Morabito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iki yıl süreyle, günlük oral alendronat veya on gün arayla intramüsküler klodronatın KMD ve kemik yapım ve yıkım belirteçleri üzerindeki etkileri incelenmiş; iki yıl sonunda lumbar vertebra ve femur boynu KMD değerleri klodronat alan grupta değişiklik göstermezken, alendronat grubunda ise lumbar vertebra KMD düzeylerinde hafif yükselme, femur boynu KMD değerlerinde belirgin yükselme gösterilmiştir ⁽⁵¹⁾. Perifanis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da beta talasemi ile ilişkili osteoporozu bulunan 30 hastada 3 ay arayla 1 mg zoledronik asit intravenöz kullanılarak bir yıllık takip süresince bazı biyokimyasal parametreler ve KMD (t-skor) değerlendirilmiş ve bu değerlerde anlamlı düzeltilmeler saptanmıştır ⁽³¹⁾.

Çalışmamıza alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde kadın hastalarda transfüzyon sayısı erkeklere göre daha düşük, bazal hemoglobin düzeyleri ve serum NTx düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında kadın hastalarda lumbar AP ve femur boynu KMD ile t-skoru düzeyleri erkeklere oranla düşük bulundu. Ancak diğer biyokimyasal parametreler açısından iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Genel popülasyonda osteoporoz kadınlarda daha sık olmasına rağmen Jensen ve arkadaşlarının 82 transfüzyon bağımlı talasemili hastada yaptıkları çalışmada bunun tersi bir sonuç elde edilmiştir ⁽³⁷⁾. Bazı çalışmalarda ise erkek talasemik hastalarda COL1A1 geni üzerinde Sp1 polimorfizminin olmasının erkeklerde osteoporozun daha ciddi ve fazla olmasını açıkladığı görüşü bildirilmiştir ⁽³⁸⁾.

Son yıllarda kemik hastalığı olanların idrar veya serumlarında bazı belirteçlerin olduğunun saptanması patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur. 1996 yılında Withold ve arkadaşları, kemik formasyonunda en hassas belirteçlerin kemik kaynaklı ALP ve osteokalsin olduğunu bildirmişlerdir ⁽⁵⁸⁾. 1997 yılında ise, Schneider ve Barret-Connor kemik rezorpsiyonunu

gösteren en iyi belirtecin idrar NTx düzeyi olduğunu belirtmişlerdir ⁽³²⁾.

Sağlıklı kontrol grubunun bazal hemoglobin, serum NTx, IGF-I düzeyleri hastaların bazal değerleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek iken, bazal idrar NTx düzeyleri ise hastalara göre anlamlı olarak düşüktü. Bu bulgulara göre talasemik hastalarda kemik yapımı ve yıkımının artmış olduğunu ve sağlıklı kontrollerde ise kemik yapımı artmışken, yıkımının yavaş olduğunu düşünebiliriz. Bazı çalışmalarda yaş ve cinsiyeti uyumlu sağlıklı kontrol gruplarının da DEXA ölçümleri yapılmış ve talasemili hastalarla kıyaslandığında talasemililerde KMD değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ⁽⁵⁷⁾. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı kontrol grubunun DEXA ile değerlendirilme imkanı olmadığından böyle bir kıyaslama yapılamamıştır. Çalışmamızda serum NTx düzeyleri, tedavi öncesinde zoledronik asit tedavisi alanlarda kalsitriol tedavisi alanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.03$). Ancak serum NTx düzeyleri her iki tedavi grubunda da tedavinin sonunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yükseldi. Bu artış düzeyleri yönünden tedavi grupları arasında fark yoktu. Voskaridau ve arkadaşlarının 26 osteoporotik talasemili hastada yaptığı çalışmada, hastaların serum NTx düzeyleri, sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve düzenli transfüzyon alanlarda ve düzensiz transfüzyon alanlarda veya hiç transfüzyon almayanlarda pamidronat tedavisi sonrası anlamlı azalma göstermiştir ⁽⁵⁰⁾.

Tüm hastalarımızda tedavi öncesi ortalama PTH ve 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ düzeyleri normal sınırlar içerisinde, ALP düzeyleri ise normal sınırların üzerinde bulunmuşken, osteokalsin düzeyleri zoledronik asit tedavi grubunda düşük saptanmıştır.

Voskaridau ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada tüm hastalarda idrar NTx düzeyleri ile idrar OH-prolin / kreatinin oranları yüksek, idrar OH-prolin düzeyleri normal sınırlarda, ALP ve osteokalsin düzeyleri normal veya hafif yüksek bulunmuş ve özellikle DFO tedavisine erken başlanan hastalarda osteoblast fonksiyonlarının bozulduğu, daha geç başlananlarda osteoblast fonksiyonlarının göreceli olarak korunduğu sonucuna varılmıştır. Nitekim aynı çalışmada talasemi intermedia tanısı ile takip edilen hastalarda kemik hastalığı daha hafif bulunmuştur ⁽²⁹⁾. Bu bulgular, 1995 ve 1998 yıllarında yoğun DFO tedavisinin talasemili çocuklarda büyümenin bozulması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmaları desteklemiştir ^(13,33). Çalışmamızda DFO başlama zamanı talasemi intermedialı hastalarımızda talasemi majorlü

hastalara göre daha geç olup kemik gelişiminin bir göstergesi olan kemik yaşı değerlendirmesi daha iyi bulunmuştur, osteoporozun şiddeti ise talasemi majorlü hastalarımızla benzerlik göstermekteydi.

Voskaridau ve arkadaşlarının 26 osteoporotik talasemili hastada potent bir bisfosfonat olan pamidronatın 30 ve 60 mg'lık dozlarda 12 ay süreyle uygulandığı çalışmada KMD ve biyokimyasal parametrelerde tedavi sonunda belirgin iyileşme sağlanmıştır ⁽⁵⁰⁾. Ancak bu çalışmada hastalar gonadal durumlarına göre değerlendirmeye alınmamıştır. Ayrıca hastaların tamamında idrar NTx düzeyleri bizim çalışmamızda olduğu gibi sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek, serum TRACP-5b, ALP, osteokalsin ve sRANKL düzeyleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bizim  alışmamızda ise başlangıçta bakılan serum NTx düzeyleri her iki tedavi grubunda da kontrollere oranla yüksek iken, idrar NTx düzeylerindeki yükseklik sadece kalsitriol grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi.

Bu sonuçlara göre talasemili hastalarımızda kemik yıkımında varolan bir artışın osteoporozun gelişimine katkıda bulunduğunu söyleyebiliriz. Ancak idrar NTx düzeylerini değerlendirirken sağlıklı kontrol grubunda idrar kreatinine göre oranlamalar yapılamadığından bu konuda kesin sonuca varmaktan kaçınmak gerekir. Bunun yanında gerek zoledronik asit, gerekse kalsitriol grubundaki hastalarda tedavi sonrası serum NTx ve d zeltimiş idrar NTx düzeylerinde belirgin bir iyileşme görülmedi. Kemik mineral dansitesi ve t-skorlarında her iki grupta da görülen belirgin iyileşmeye rağmen biyokimyasal parametrelerde iyileşme olmaması tedavi süresinin yeterli olmamasından kaynaklanabilir.

Lasco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemili hastalarda kemik rezorpsiyon belirteçlerinden olan idrarda piridolin ve deoksipiridolin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek iken, kemik yapım belirteçlerinden olan osteokalsin, IGF-I, IGFBG-III düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulunmuş ve kemik döngüsünün dengesiz olduğu kabul edilmiştir. Bu sonuçlara göre yeni kemik yapımında artmış bir rezorpsiyon fazı ve azalmış bir üretim fazı bulunmaktadır. Aynı çalışmada lumbar vertebra ve femur boynu KMD değerleri de düşük bulunmuş ve bu değerler, yukarıda sözü edilen kemik yapım belirteçleriyle korelasyon

göstermiştir ⁽⁴²⁾.

Morabito ve arkadaşlarının alendronat ve klodronat ile yaptığı çalışmada, her iki tedavi grubunda da plasebo grubuna göre tedavi süresince kemik rezorpsiyon belirteçlerinden olan idrar piridolin ve deoksipiridolin düzeyleri anlamlı azalmalar göstermiştir ⁽⁵¹⁾. Bir kemik yapım belirteci olan osteokalsin ise plasebo grubunda tedavi gruplarına göre hafif düşme göstermiştir. Penisi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, iki yıl boyunca üç haftalık aralıklarla 300 mg intravenöz klodronat ve D vitamini verilen gruplar karşılaştırılmış ve klodronat alan grupta idrar deoksipiridolin düzeyi ilerleyici bir şekilde azalma göstermişken, vitamin D grubunda değişme gözlenmemiştir ⁽²⁷⁾.

Talasemili hastalarda düşük serum IGF-I düzeyleri osteopeni ve osteoporoz, dengesiz kemik döngüsü, rezorptif fazın artışı ve kemik yapım fazının azalması ile ilişkili bulunmuştur. Düşük serum IGF-I düzeyine sahip hastalarda osteoblastik hücre proliferasyonunda ve kemik matriks yapımında azalma görülmüştür. 2004 yılında yapılan bir çalışmada beta talasemi ile ilişkili osteoporozu olan hastalarda zoledronik asit kullanılmış ve çalışmanın sonunda talasemili hastalarda bazal düzeylerle kıyaslandığında serum IGF-I, osteoprotegerin ve KMD (t-skor) değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır ⁽³¹⁾. Bizim çalışmamızda, tedavi öncesi serum IGF-I düzeyleri her iki tedavi grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olup iki tedavi grubunda da tedavinin sonunda anlamlı bir artış gözlemlendi. Serum IGF-I düzeyindeki artış yönünden her iki grup arasında bir fark saptanmamıştır.

Hormon replasman tedavisi, talasemili hastaların osteoporozunun tedavisinde ve önlenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu nedenle çalışmamızda hastalarımızı gonadal durumlarına ve aldıkları tedavilere göre gruplandırdık. Bizim hastalarımızdan 14'ü (%36) hipogonadik idi. Hipogonadik ve normogonadik hastalar da birbirinden yaş, cinsiyet, boy ve ağırlık yönünden farklılık göstermemesine rağmen, hipogonadik olan grubun bazal KMD değerleri normogonadik gruba göre daha düşük idi (sırasıyla lumbar vertebrada $p=0.11$ ve femur boynunda $p=0.38$). Ancak kalsitriol tedavisi alan hastaların bazal KMD değerleri gonad durumuna göre farklılık göstermiyordu (Tablo 11 ve 12). Hastalarımızdan hipogonadik olup zoledronik asit ve hormon replasmanı alanlarda tedavi sonrasında lumbar vertebra t-skoru olarak

anlamli artiş (p=0.04) saptanırken, KMD'deki (g/cm²) artiş istatistiksel olarak anlamli bulunmadı. Bu tedavi grubunda femur boynu KMD değerlerinde tedavi sonunda anlamli bir farklılık görülmemiştir. Kalsitriol ve hormon replasmanı alan hipogonadik hastaların ise KMD değerlerinde artiş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamli bir düzeye erişememiştir. Bizim  alışmamızda, her iki tedavi grubunda hasta sayılarının göreceli olarak az olması elde ettiğimiz sonuçların istatistiksel açıdan anlamli bir düzeye erişememesine katkıda bulunmuş olabilir. Normogonadik hastalarımızda ise her iki tedavi grubunda t-skoru değişiklikleri anlamli bulunmamıştır. Bizim çalışmamızın sonunda, hipogonadik olup zoledronik asit alan ve hormon replasmanı yapılan hastalar, tedaviden en çok fayda gören hastalar olmuşlardır. 1995 yılında 67 talasemili hastada yapılan bir çalışmada, en yüksek KMD değerleri sürekli hormon replasman tedavisi alan grupta saptanmıştır ⁽⁴⁵⁾. Dört yıllık bir takip süresi olan ve Molyvda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yaşları 9-28 arasında değişen 50 hasta pread lesan, adölesan ve erişkin olmak üzere üç gruba ayrılmış ve hepsi kalsiyum ve D vitamini alırken, sekiz hastaya hormon replasmanı yapılmış. Tüm hastaların KMD düzeyleri sağlıklı gruptan düşük bulunmuş ve normal gonadal fonksiyonu olan tüm adölesan hastalar, erişkin hastalar ve hormon replasman tedavisi alanlarda takip döneminde KMD değerlerinde artiş g r lm ştir. Ancak hipogonadizmi olupta hormon replasmanı alamayan adölesan ve erişkin hastalarda KMD değerlerinde azalma g r lm ştir ⁽⁵⁶⁾. Yine aynı çalışmada Tanner'in pubertal değerlendirme sınıflamasına göre evresi 4-5 olan adölesan hastaların KMD değerleri evre 2-3 olan hastalara göre daha düşükken, normal gonadal fonksiyonu olan erişkinlerin KMD değerlerine eşit bulunmuştur.

Çalışmamızda hipogonadik olupta zoledronik asit tedavisi alan hastalarda tedavi sonunda lumbar vertebra KMD değerlerinde belirgin bir düzelme saptandı, fakat femur boynunda anlamli bir değişme gözlenmedi. Kalsitriol tedavisi alan hipogonadik hastaların hem lumbar vertebra, hem de femur boynu KMD değerleri değişiklik göstermedi.

Hipogonadik hastalardan zoledronik asit alanlarda serum NTx düzeyleri 12. ay sonrasında değişmezken, kalsitriol tedavisi alanlarda artiş göstermiştir. Bazal ferritin ve alkalen fosfataz düzeyleri hipogonadik hastalarda normogonadik hastalara göre daha fazlaydı. Serum PTH değerleri normogonadik hastalarda anlamli bir artiş gösterdi. Mahackoklertwattana ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hastaların yarısında 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ düzeyleri normal sınırların altında idi ve PTH düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek idi ⁽⁴⁸⁾. Bir başka çalışmada hastalardan %72'sinde PTH normal, %28'inde düşük bulunurken, serum 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ hastaların %76'sında düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada serum ALP düzeyleri kemik yaşının gecikmesi ile korelasyon göstermiştir ⁽⁵⁵⁾. Bizim çalışmamızda ise beklenildiği gibi zoledronik asit tedavisi alanlar ile normal gonadal fonksiyona sahip hastalarda tedavi sonunda PTH düzeyleri anlamlı olarak artmıştır. Çalışmamızda bu hastalarda kemik metabolizmasının biyokimyasal olarak ölçülen parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Serum IGF-I düzeyinde tedavi sonunda en belirgin artış normogonadik grupta görülmüştür (p=0.006). Lasco ve arkadaşları talasemi majorlu hastalarda yeterli hormon replasmanı ve demir şelasyonuna rağmen, osteopeni ve kemikte rezorptif fazın artışı ve muhtemelen düşük IGF-I ve IGFBG-III düzeyleri ile korele, kemik yapım fazının azalması ile karakterize, dengesiz bir kemik döngüsü olduğunu göstermişlerdir ⁽⁴²⁾. IGF-I'in, seks steroidlerinin kemik dokusu üzerine etki etmesinde lokal bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hormon replasman tedavisinin kemik dokusu üzerine olan etkilerinin önemi ve erken dönemde talasemili hastalara başlandığında göstereceği faydalar dikkate değerdir. Sartorio ve arkadaşları prepubertal GH eksikliği olan talasemi majorlü 5 hastaya verilen rekombinant GH tedavisi sonrasında boyda 1 yılın sonunda hızlı bir artış olduğunu göstermişlerdir ⁽³⁰⁾. Serum IGF-I, kemik Gla-protein (BGP) ve Tip I kollajenin karboksi terminal telopeptidi (ICTP) gibi GH'un indüklediği kemik döngüsünde rol alan parametrelerin düzeylerinde de anlamlı artışlar saptanmış, ancak bu değerler normal sınırlara ulaşmamıştır. Bu tedavi sonrasında lumbar ve femoral kemik mineral dansitelerinde belirgin etki görülmemiş ve bir yıl süreyle GH tedavisinin anlamlı, ancak normal sınırları sağlamayan kemik yapımı artışına yol açtığı sonucuna varılmıştır ⁽³⁰⁾.

Çalışmamıza alınan talasemili hasta popülasyonunda 18 farklı mutasyon olduğu gözlemlendi. Bu hastaların %24'ünde (n=9) IVS-1-110 / IVS-1-110 mutasyonu saptandı ⁽⁵⁵⁾. Filosa ve arkadaşlarının 54 talasemili ve osteoporotik hastada genetik yapıyı belirlemek için yaptıkları çalışmada KMD düzeyi ve hematolojik fenotip arasında güçlü bir korelasyon olduğu belirtilmiştir

ve en şiddetli hematolojik fenotipin hipogonadizm ve kemik mineralizasyon bozukluğu ile orantılı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada mutasyonların kombinasyonuna sahip olan hastalar, en şiddetli hematolojik fenotipe sahip olan grupta yer almışlardır ⁽³⁴⁾. Bizim hastalarımızdan 20'sinde mutasyonlar kombinasyon şeklinde saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda özellikle hipogonadizmi olupta zoledronik asit tedavisi verilen hastalarda, zoledronik asitin en az osteoporoz tedavisinde kullanılan diğer klasik ilaçlar kadar etkili olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre zoledronik asit talasemili hasta popülasyonunda artmış kemik rezorpsiyonunu baskılamak suretiyle osteoporoz tedavisinde güvenle kullanılabilir bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Uygulanan doz aralıklarının oldukça uzun olması ve tek doz uygulama kolaylığı gibi nedenlerle pratik bir tedavi yaklaşımıdır. Ek olarak tedavi maliyeti diğer seçeneklerle karşılaştırıldığında oldukça ekonomik olup minimal yan etki profili ile güvenle denenebilir. Ancak tedavi etkinliğinin kesin olarak ortaya çıkması için daha homojen ve fazla sayıda hasta popülasyonunda yapılacak randomize çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇ

1. Tedavi süresince lumbar (A-P) vertebra ve femur boynu KMD ile t-skorundaki değişiklikler zoledronik asit ve kalsitriol grubunda farklılık göstermedi. Genel popülasyonda olduğu gibi kadın hastalarda KMD düzeyleri erkek hastalara göre anlamlı olarak düşük idi. KMD ve t-skorlarına göre p-aralığı aynı bulundu. (Lumbar vertebra için $p=0.013$ ve femur boynu için $p=0.00$)
2. Serum NTx ve idrar NTx düzeylerinde her iki tedavi grubunda anlamlı bir iyileşme gözlenmedi.
3. Tüm hastaların tedavi öncesi PTH, 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ düzeyleri normal sınırlarda, ALP düzeyleri normalden yüksek iken, osteokalsin düzeyleri sadece zoledronik asit grubunda düşük bulundu. Ancak osteokalsin ve PTH düzeyleri tedavi sonunda zoledronik asit grubunda artış gösterdi. Ayrıca zoledronik asit tedavi grubunda tedavi sonunda ALP ve 1.25-(OH)₂-vitamin D₃ düzeyleri azalmış bulundu.
4. Talasemi intermediyası olan hastaların osteoporoz şiddeti talasemi majorlü hastalarla benzerlik göstermekteydi.
5. İdrar OH-prolin düzeyleri tüm hastalarda tedavi öncesi normal sınırlardaydı ve tedavi sonunda zoledronik asit tedavi grubunda anlamlı olmayan bir azalma dışında değişiklik göstermedi.
6. Serum IGF-I düzeyleri tedavi öncesinde sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak düşüktü. Ancak her iki tedavi grubunda da tedavi sonunda tedavi öncesine göre anlamlı artış gösterdi ve bu artış yönünden iki grup arasında fark saptanmadı.
7. Hipogonadizmi olan hastalarımızın bazal KMD değerleri normogonadik olan hastalarımıza göre daha düşük saptandı.
8. Hipogonadik olupta zoledronik asit tedavisi alanlarda lumbar vertebrada t-skorunda anlamlı bir artış, KMD (g/cm²) olarak anlamlı olmayan bir artış görüldü. Ancak aynı hasta grubunda femur boynu KMD değerlerinde değişiklik saptanmadı.
9. Normogonadik hastalarda her iki tedavi grubunda da KMD değerlerinde anlamlı bir artış saptanmadı.
10. Hipogonadik olup zoledronik asit ve hormon replasmanı alan grup, en çok fayda gören gruptur ve bunların lumbar vertebra KMD düzeyleri belirgin olarak düzelmiştir.
11. Beklenildiği gibi serum ferritin düzeyleri hipogonadik hastalarda belirgin olarak yüksek bulundu. Ancak çalışmamızda hipogonadik hastalarda KMD düzeyleri normogonadik hastalara göre daha düşük bulunmasına rağmen, gonadal yetmezliğin KMD üzerindeki etkisi gösterilemedi.

12. Zoledronik asit tedavisinin osteoporozu olan talasemili hastalarda KMD’de pozitif yönde etkinliği olmakla birlikte, daha uzun süre uygulandığı ve daha fazla sayıda hasta içeren randomize çalışmalara gereksinim vardır.



7. KAYNAKLAR

- 1- **Weatherall DJ.** The thalassemias. In **Ernest B, Erslev AJ, Lichtman MA, Williams WJ.** Hematology, 6th ed., Newyork: McGraw-Hill Book Company, : 2000, 547-580.
- 2- **Flint J, Harding RM, Boyce AC, Clegg JB.** The population genetics of the hemoglobinopathies (abstr). Clin Haematol, 1998; 11:1.
- 3- **Benz EJ, MD Jr.** Clinical manifestations of the thalassemias. Erişim: www. uptodate.com, **October 2004.**
- 4- **Weatherall DJ.** Pathophysiology of beta-thalassemia. Clin Haematol, 1998; 11 (1): 127-46.
- 5- **Wonke B.** Clinical Management of β -Thlasemia Major. Semin Hematol, 2001; 38: 350-359.
- 6- **Jessup M, Manno CS.** Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. Ann NY Acad Sci, 1998; 850:242-248.
- 7- **Roth C, Pekrun A, Bartz M.** Short stature and failure of pubertal development in thalassemia major; evidence for hypothalamic neurosecretory dysfunction of growth hormone secretion and defective pituitary gonadotrophin secretion. Eur J Pediatr, 1997; 134: 264-267.
- 8- **Thein SL, Wainscoat JS, Sampietro M, Old JM, Cappelini D, Fiorelli G, Modell B, Weatherall DJ.** Association of thalassemia intermedia with a beta-globin gene haplotype. Br J Haematol, 1987; 65: 367-373.
- 9- **Thein SL, Hesketh C, Wallace RB, Weatherall DJ.** The molecular basis of thalassemia major and thalassemia intermedia in Asian Indians: Application to prenatal diagnosis. Br J Haematol, 1988; 70: 225-31.
- 10- **Anderson L, Porter JB, Wonke B.** Cardiac iron deposition is not predicted by conventionel markers of iron overload in homozygous β -thalassemia. Blood, 2000; 96: 606 (suppl, poster 2601).
- 11- **Anderson L, Porter JB, Wonke B.** Relationship of myokardial iron overload to right and left ventriculer in β -function thalassemia. Blood, 2000; 96: 605a (suppl, poster 2597).
- 12- **Premawardhena A, Fisher CA, Fathiu F, de Silva S, Perera W, Peto TE, Olivieri NF, Weatherall DJ.** Genetic determinants of jaundice and gallstones in haemoglobin E beta thalasemia. Lancet, 2001; 357: 1945-6.
- 13- **Olivieri N.** Thalassemia: Clinical management. Clin Haematol, 1998; 11 (1): 147-62.
- 14- **Lawson SE, Roberts AG, Amrolia P, Dokal I, Szydlo R, Darbyshire PJ.** Bone marrow transplantation for β -thalassemia major: the UK experience in two pediatric centres. British Journal of Haematology, 2003; 120: 289-295.

- 15- **Costagliola DG, Girot R, Rebulla P, Lefrere JJ.** Incidence of AIDS in HIV-1 infected thalassemia patients. *Br Hematol*, **1992**; 81: 109-112.
- 16- **Wang SC, Lin KH, Chern JPS, Lu MY, Jou ST, Lin DT, Lin KS.** Severe bacterial infection in transfusion-dependent patients with thalassemia major. *Clinical Infectious Diseases*, **2003**; 37: 984-988.
- 17- **Lucarelli G, Giardini C, Barongiani D.** Unrelated bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of the Italian Bone Marrow Transplant Group (GITMO). *Heamatologica*, **2002**; 87 (8 Suppl): 58-61.
- 18- **La Nasa G, Giardini C, Locatelli F, Arras M, Argioli F, Sanna MA.** Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: The effect of extended haplotypes. *Blood*, **2002**; 99 (12): 4350-6.
- 19- **Olivieri NF.** Reactivation of fetal hemoglobin in patients with β thalassemia. *Semin Hematol*, **1996**; 33:24-30.
- 20- **Olivieri NF, Weatherall DJ.** The therapeutic reactivation of fetal haemoglobin. *Hum Mol Genet*, **1998**; 7 (10): 1655-8.
- 21- **Swank RA, Stamatoyannopoulos G.** Fetal gene reactivation (abstr). *Curr Opin Genet Dev*, **1998**; 8 (3): 366-70.
- 22- **Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD.** Treatment of thalassemia major with phenylbutyrate and hydroxyurea. *Lancet*, **1997**; 350: 491-3.
- 23- **Hahalis G, Manolis AS, Gerasimidou I, Alexopoulos D, Sitafidis G, Kourakli A, Korfer R.** Right ventricular diastolic function in beta-thalassemia major: echocardiographic and clinical correlates. *Am Heart J*, **2001 Mar**; 141 (3): 428-34
- 24- **Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zoumbos NC.** Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassemia major. *Eur Heart J*, **2002**; 23 (2):147-56.
- 25- **World Health Organisation:** Assesment of fracture risks and its application to screening for post-menopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland **1994**: WHO Technical Report Series 843.
- 26- **Akpek S, Canatan D, Araç M, and Ilgit ET.** Evaluation of osteoporosis in thalassemia by quantitive computed tomography: Is It Reliable?. *Pediatric Hematology and Oncology*, **2001**; 18: 111-116.
- 27- **Pietra P, Pizzarelli G, Spina M, Riccobene S, Fiore CE.** Quantitative ultrasound of bone and clodronate effects in thalassemia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, **2003**; 21: 402-408.
- 28- **Armijo S, Hidalgo P.** Scintigraphic evaluation of bone involvement in beta thalassemia major. *Alasbimn*

Journal, October 2000; 3(9).

- 29- **Voskaridou E, Kyrtsenis MC, Terpos E, Skordili M, Bergele A, Theodoropoulos I, Diamanti E.** Bone resorption is increased in young adults with thalassemia major. *British Journal of Haematology*, **2001**; 112: 36-41.
- 30- **Sartorio A, Conte G, Conti A, Masala A, Alagna S, Rovasio P, Faglia G.** Effect of 12 months rec-GH therapy on bone and collagen turnover and bone mineral density in GH deficient children with thalassemia major. *J Endocrinol Invest*, **2000**; 23: 356-361.
- 31- **Perifanis V, Vyzantiadis T, Vakalopoulou S, Tziomalos K, Garypidou V, Harsolis F.** Treatment of beta-thalassemia-associated osteoporosis with zoledronic acid. *British Journal Haematology*, **2004**; 125:90-102
- 32- **Schneider DL, Barrett-Connor EL.** Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic and osteoporotic bone mineral density (abstr). *Archives of Internal Medicine*, **1997**; 157 (9): 1241-1245.
- 33- **Wonke B.** Bone disease in β -thalassemia major. *British Journal of Haematology*, **1998**; 103: 897-901.
- 34- **Filosa A, Mario S, Di, Vocca S, Saviano A, Esposito G and Pagano L.** Longitudinal monitoring of bone mineral density in thalassemic patients. Genetic structure and osteoporosis. *Acta Pediatr*, **1997**; 86: 342-6.
- 35- **Reynolds L, Caffey J.** Cooley's anemia: a review of the roentgenographic findings in the skeleton. *AJR Am J Roentgenol*, **1957**; 78:381.
- 36- **Perrotta S, Cappelini MD, Bertoldo F, Servedio V, D'Agruma L, Gasparini P, Siciliani MC.** Osteoporosis in β -thalassemia major patients: analysis of the genetic background. *British Journal of Haematology*, **2000**; 111: 461-466.
- 37- **Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, Prescott E, Hoffbrand AV and Wonke B.** High prevalence of low bone mass in thalassemia major. *British Journal of Haematology*, **1998**; 103: 911-915.
- 38- **Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisrirot R, Chouptum L.** Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with β -thalassemia disease. *Clinical, Endocrinology*, **2003**; 58: 273-279.
- 39- **Chan YL, Pang LM, Chik KW, Cheng JCY, Li CK.** Patterns of bone diseases in transfusion-dependent homozygous thalassemia major: predominance of osteoporosis and desferrioxamine-induced dysplasia. *Pediatr Radiol*, **2002**; 32: 492-497.
- 40- **Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M, Erten S, Tuck S.** Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **1998**; 11 Suppl 3: 795-801.

- 41- **Italian Working Group on Endocrine Complications in Non-Endocrine Diseases.** Multicentre study on prevalence of endocrine complications in thalassaemia major (abstr). *Clin Endocrinol (Oxf)*, Jun 1995; 42 (6): 581-6
- 42- **Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Crisafulli A, Meo A, Denuzzo G.** Osteoporosis and β -thalassemia major: Role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest*, 2002; 25: 338-344
- 43- **Shamshirhaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Paurzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, Hashemi R.** Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders*, 2003; 3 (4): 1-6.
- 44- **Kwan EY, Lee AC, Li AM, Tam SC, Chan CF, Lau YL, Low LC.** A cross-sectional study of growth, puberty and endocrine function in patients with thalassaemia major in Hong Kong (abstr). *J Paediatr Child Health*, Apr 1995; 31(2): 83-7.
- 45- **Anapliotou ML, Kastanias IT, Psara P, Evagelou EA, Liparaki M, Dimitriou P.** The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in thalassemia major: new therapeutic approaches. *Clin Endocrinol (Oxf)*, Mar 1995; 42 (3): 279-87.
- 46- **Vernejoul De MC, Girot R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, Mautalen C.** Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1982; 54 (2): 276-281.
- 47- **Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N.** Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta-thalassemia major. *Osteoporosis Int*, 2001; 12: 570-575.
- 48- **Mahacholertwattana P, Sirikulchayanonta V, Chuansumrit A, Karnsombat P, Chouptum L.** Bone histomorphometry in children and adolescents with beta-thalassemia disease: iron associated focal osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88 (8): 3966-72.
- 49- **Bekheirnia MR, Abllah Shahirsaz A, Kamgar M, Bouzari N, Erfanzadeh G, Pourzadehgilani N, Tatai SM, Kimiagar M, Ezzati F.** Serum zinc and its relation to bone mineral density in beta-thalassemic adolescents. *Biol Trace Elem Res*, 2004; 97 (3): 215-24.
- 50- **Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A.** Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassemia. *British Journal of Haematology*, 2003; 123: 730-737.
- 51- **Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, Frisina N.** Bisphosphonates in the Treatment of Thalassemia-Induced Osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 2002; 13: 644-649.
- 52- **Binkley N, Kimmel D, Bruner J, et al.** Zoledronate prevents the development of absolute osteopenia following ovariectomy in adult rhesus monkeys (abstr). *J Bone Miner Res*, 1998; 13: 1775-1782.

- 53- **Bare S, Kimmel D, Binkley N.** Zoledronate (CGP 42'446) suppresses turnover in cortical bone of the ovariectomized non-human primate (abstr). *J Bone Miner Res*, **1997**; 12 (suppl1): 473.
- 54- **Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A.** Intravenous Zoledronic Acid in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med*, February 28, **2002**; Vol. 346, No.9: 653-661.
- 55- **Benigno V, Bartelloni S, Baroncelli GI, Bertacca L, Di Peri S.** Effects of thalassemia major on bone mineral density in late adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **Mar 2003**; 16 Suppl 2: 337-342.
- 56- **Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Angellaki M, Pazaitou I.** Bone Mineral Density of Patients with Thalassemia Major: Four-Year Follow-Up. *Calsif Tissue Int*, **1999**; 64: 481-484.
- 57- **Angastiniotis M, Pavlides N, Aristidou K, Kanakas A, Yerakaris M, Eracleous E, Posporis T.** Bone pain in thalassemia: assessment of DEXA and MRI findings. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **1998**; 11 Suppl 3: 779-84.
- 58- **Withold W.** Monitoring of bone turnover; biological, preanalytical and technical criteria in the assesment of biochemical markers (abstr). *European Joournal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, **1996**; 34: 785-799.
- 59- **Writing Group for the ISCD Position Development Conference.** Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children (abstr). *J Clin Densitom*, **2004 Spring**; 7 (1): 17-26.
- 60- **Vichinsky EP.** The Morbidity of Bone Disease in Thalassemia. *Annals New York Academy of Sciences*, **1998**; 344-348.

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehtap Evran

Doğum Tarihi ve Yeri : 01.06.1967, Adana

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Güzelyalı m, Süleyman Demirel bul, Bedri Yeter sit, D blok, kat: 6, no: 21, Seyhan, Adana

Telefon : 2320520

E-mail : mehtapevran @superonline.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Artvin Verem Savaş Dispanseri
Kozan 2 No'lu Sağlık Ocağı
Adana Haydaroğlu Sağlık Ocağı

Dernek Üyelikleri : Türk Tabipler Birliği
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezunları Derneği

Yabancı Dil : Almanca, İngilizce