



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**K2 VİTAMİNİNİN TALASEMİYE BAĞLI KEMİK
MİNERAL YOĞUNLUĞU AZALMASI ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kenan YILMAZ

KAYSERİ - 2011



T.C

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**K2 VİTAMİNİNİN TALASEMİYE BAĞLI KEMİK
MİNERAL YOĞUNLUĞU AZALMASI ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Kenan YILMAZ

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR

KAYSERİ - 2011

TEŞEKKÜR

Tezin her aşamasında titizlikle duran, değerli vakitlerini benimle paylaşan, bana güven ve cesaret veren, engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Akif Özdemir'e teşekkür eder, sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Mustafa K. Öztürk olmak üzere tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hastanemizin hemşire, sekreter ve hasta bakıcılarına,

Sevgisi, sabrı ve özverisi ile her zaman yanımda olan biricik eşime ve varlığıyla hayatımı dolduran oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Kenan YILMAZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Talasemi Sendromları	3
2.1.1. Talaseminin Tarihçesi	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2. Talasemilerin Genel Özellikleri	5
2.3. Talasemilerin Sınıflandırılması.....	10
2.4. Talasemilerde Kemik Hastalığı.....	12
2.5. Talasemiye Bağlı Osteopatilerde Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ..	17
2.6. Tedavi Modaliteleri	19
2.7. Talasemik Osteopati Tedavisinde K Vitamininin Yeri.....	20
3. MATERYAL VE METOD.....	24
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER	46
TEZ ONAY SAYFASI.....	50

KISALTMALAR

BMD	: Bone Mineral Density
BMP	: Bone Morphogenetic Protein
cOC	: Karboksile Osteokalsin
COLIA 1	: Kollajen Tip Ia1
CO₂	: Karbondioksit
DEXA	: Dual enerji X ray absorbtimetry
DPA	: Dual Photon Absorbtimetry
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GLA	: Gama-karboksiglutamat
Hb	: Hemoglobin
IFN	: Interferon
IGFs	: Insulin-like growth factors
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
M-CSF	: Makrofaj-Koloni Stimulan Faktör
MGP	: Matrix Gla protein
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
MK	: Menakinon
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NTBI	: Non-transferrin bound iron (Transferrine bağlı olmayan demir)
O₂	: Oksijen
PDGF	: Platelet kökenli Büyüme Faktörü

PTH	: Parathormon
QCT	: Kantitatif bilgisayarlı tomografi
QUS	: Kantitatif ultrasonografi
RANKL	: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RBC	: Red blood cell
RES	: Retiküloendotelyal sistem
SXA	: Single enerji X-Ray absorbtimetry (SXA)
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
T4	: Tiroksin
ucOC	: Gammakarboksi Glutamat Kalıntısı Taşımayan Osteokalsin
UCR	: Ankarboksile/karboksile osteokalsin oranı
WHO (DSÖ)	: World Healty Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Türkiye'nin talasemi haritası.....	5
Şekil 2: Hemoglobin A'nın yapısı	5
Şekil 3: Hem molekülü	6
Şekil 4: İnsan globin zincirlerinin sentez zamanı	7
Şekil 5: Talasemi major hastalarında kemik yapılanmasında rol oynayan faktörler	15
Şekil 6: K1 Vitamini (Fillokinon)	21
Şekil 7: K2 Vitamini (Menakinon-n, MK-n).....	21
Şekil 8: Kemik mineral yoğunluğunun zamana göre değişimi.....	29
Şekil 9: Z skorunun zamana göre değişimi.....	29

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hemoglobin tipleri.....	8
Tablo 2: Alfa talasemilerin sınıflandırılması	11
Tablo 3: Talasemili hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	27
Tablo 4: Hastaların Z skoruna göre osteopati durumları.....	27
Tablo 5: Aylara göre kemik mineral yoğunluğu ve z skoru değişimi.....	28
Tablo 6: Aylara göre karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri.....	30
Tablo 7: Protrombin zamanı.....	30

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada talasemi major tanısıyla takip edilen çocukluk çağı hasta grubunda, sıklıkla oluşan kemik mineral dansitesi azalması üzerine vitamin K türevi menakinonun etkisini görme amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi polikliniğinde takip altında olan ve yaşları 3 ile 18 arasında değişen, en az ayda bir kere eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan, herhangi bir iskelet deformitesi olmayan 20 β talasemi major olgusu çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Hastalara hergün vitamin K2 türevi menakinon-7 oral yolla 50 mcg dozunda verilerek bir yıl süreyle takipleri yapıldı.

Çalışmanın başlangıcında tüm hastaların Dual Enerji X-ışını Absorpsiometrisi (DEXA) yöntemi ile kemik mineral yoğunlukları (KMY) ölçülerek, karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri için serum örnekleri alındı. Aynı işlemler 6. ve 12. aylarda tekrar edildi.

Bulgular: Hastaların başlangıçta, 6. ve 12. aylardaki kemik mineral yoğunluğu ve Z skoruna bakıldığında istatistiksel olarak (KMY için P:0.004, Z skoru için P:0.003) anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Aynı parametreler başlangıçta ve 6. ay (P:0.211) ile 6. ve 12. ay (P:0.279) arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hasta serumlarından başlangıçta, 6. ve 12. aylarda çalışılan karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ve ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ancak başlangıç ile 6. aydaki ankarboksile osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel olarak (P:0.035) anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Yine ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalma olduğu görülmüştür.

Sonuç: Talasemi majorlu hastalarda 1 yıllık zaman diliminde tedavi edilmediği takdirde negatif bir gelişme beklenirken, K2 vitamini (menakinon) hastaların kemik mineral yoğunluğunda belirgin bir artış sağlamıştır.

Anahtar kelimeler: K2 Vitamini, Talasemi Major, Osteokalsin, Kemik Mineral Yoğunluğu

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is detecting the protective effect of menaquinone in pediatric thalassemia major patients whose bone mineral density frequently reduced because of thalassemia.

Material and method: This study was conducted on β thalassemia major patients who received at least one red blood cell transfusion per month, and did not have any skeletal malformations under regular follow-up at the Department of Pediatric Hematology, Fevzi Mercan Children's Hospital, Erciyes University Faculty of Medicine. 20 patients between the ages of 3 and 18 years enrolled the study.

Menaquinon-7 derivative of vitamin K2, was given orally at a dose of 50 mcg administered daily to patients for one year period.

At the beginning of the study, all patients bone mineral density were measured with Dual Energy X-ray absorptiometry (DEXA) and serum samples were collected for the determination of carboxylated - undercarboxylated osteocalcin. The same procedures were repeated 6th and 12th months.

Results: Bone mineral density and Z scores detected were evaluated at beginning, sixth and twelfth months and significant increasing.

There was no significant difference between Carboxylated - undercarboxylated osteocalcin levels and carboxylated - undercarboxylated osteocalcin ratio.

However, baseline and 6th months of uncarboxylated osteocalcin levels were reduced statistical significantly.

Ratio of under carboxylated/ carboxylated osteocalcin was decreased but this was not significant statistically.

Conclusion: In patients with thalassemia major, if not treated although a negative development of bone mineral density was expected. But, by vitamin K2 supplementation for one-year period provided a significant increase in bone mineral density.

Key words: Vitamin K2, Thalassemia major, Osteocalcin, Bone mineral density

GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler, eritroblastlarda hemoglobinin yapısında bulunan globin zincirlerinden bir veya daha fazlasının yapılamaması veya az miktarda yapılması nedeniyle oluşan otozomal resesif geçişli hemolitik anemilerdir. Değişik derecelerde anemiyle karşımıza çıkan beta talasemi, 11 nolu kromozomun kısa kolu üzerinde beta globin geninin mutasyonu sonucunda erişkin hemoglobini için gerekli zincir sentezinin yapılamamasının sonucudur. β globin zincirleri ile birleşmesi gereken alfa globin zincirleri yeterli tetramerler oluşturamadıkları için eritrosit öncülleri ve eritrositlerde çökmek suretiyle hemolize neden olurlar.

Talasemi hastalarında transfüzyon, kronik hemoliz ve intestinal demir emiliminin artması nedeni ile total vücut demiri giderek artmakta ve organlarda birikerek komplikasyonlara neden olmaktadır (1).

Bu hastalarda demir birikimini önlemek için demir bağlayıcı ajanlar olan desferrioksamin, deferipron ve deferasiroks önerilmektedir. Diğer bir tedavi seçeneği ise şimdiye kadar dünyada yaklaşık 1000 talasemi major hastasında uygulanan HLA-uygun donörlerden kemik iliği transplantasyonudur (2,3).

Sık transfüzyon sonucu demir birikimi en sık görülen komplikasyondur. Ayrıca eritrositlerin hiperhemolizi ve intestinal demir emiliminin fazla olması demir yüküne katkıda bulunmaktadır. Vücutta biriken demir kendi olumsuz etkileri yanında kaçınılmaz olarak başta kalp, karaciğer, hipofiz bezi ve endokrin organlar

olmak üzere birçok organ hasarını da beraberinde getirir (4). Son yıllarda talasemili olgularda tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların yaşam sürelerinin uzaması, kaçınılmaz olarak birçok morbiditeyi de beraberinde getirdi. Bu morbiditelerin birisi de düşük kemik kitlesi ve kemik mikromimarisinin bozulması nedeniyle dayanıklılığının azalması ve kırılma riski artışıyla giden osteoporozdur. Bu duruma, kemik iliği ekspansiyonu nedeniyle oluşan kortikal incelme, artmış demir yükü, şelatör ajanların kalsiyum ve fosfor emilimini olumsuz etkilemeleri ve sıklıkla bulunan hipoparatroidi ve hipogonadizm neden olurlar (5-7).

Çocuklarda kemik kitlesinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan teknik Dual X ray absorbtometry (DEXA) yöntemidir. Rutin DEXA taramalarıyla osteopenilerin erken yakalanması mümkün olmuş ve zamanında tedavinin düzenlenmesi ile yaşam kalitesi ve morbidite üzerinde belirgin olumlu katkıları gözlenmiştir (5). Bu metod ile elde edilen veriler (Z skoru) yaşa göre sağlıklı grupla karşılaştırılarak değerlendirme yapılır. Z skoru -2,5 altında olduğu durumda osteoporoz, - 1 altında olduğunda da osteopeniden söz edilir (8).

Talasemi ile ilişkili osteoporoz tedavisinde en iyi politika erken kemik kaybını önlemektir. Halen tedavi amacıyla kullanılan pamidronat türevi ilaçların maliyet ve yan etkileri bakımından sakıncaları vardır. Vitamin K2'nin önemli metabolik etkilerinden birisinin, kalsiyumun kemikte yerleşmesini sağladığı, böylece çocuklarda güçlü ve sağlıklı kemikler için gerekliliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (9). Özellikle K2 vitamininin osteoklast aktivasyonunu inhibe ettiği ve osteokalsin üzerinden kemik oluşumunu aktive ettiği gösterilmiştir (10,11).

Bu çalışmada transfüzyona bağımlı talasemik hastalarda sıklıkla oluşan kemik mineral dansitesi azalması üzerine vitamin K2 türevi menakinonun önleyici etkisinin olup olmadığını görmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1.TALASEMİ SENDROMLARI

2.1.1.Talaseminin tarihçesi

Tarihte anemilere ait ilk tanımlamaları 1889 yılındaki orijinal çalışmasında von Jaksch Wartenhurst yapmış olup anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir hastayı “Anemia Infanticum Pseudoleucemicum” olarak isimlendirmiş, ancak sonrasında hastalığın aslında bir lösemi formu olmadığı anlaşıldığında, hastalık kendi ismine ithafen “von Jaksch Anemisi” olarak adlandırılmıştır. 1925 yılında hayatının ilk yılında derin anemiye giren ve splenomegalisi olan bebeklere, pediatrist Thomas Cooley (1871-1945) “Cooley Anemisi” adını vermiştir. Literatürde zaman içinde “Splenic Anemi” ve “Eritroblastozis” gibi isimler de almış olan talasemi sendromlarına bugün dilimizde de sıkça kullanılan “Mediterranean Anemia- Akdeniz Anemisi” ismi ilk olguların İtalya ile Yunanistan arasındaki topraklarda sıkça görülmesine bağlı olarak verilmiştir. 1932 yılında George Whipple ve Lesley Bradford vakalara Akdeniz ülkelerinde daha sık rastlanılmasına dayanarak “Thalassemia- Büyük Deniz” isminden esinlenerek “Thalas Anemia- Büyük Deniz Anemisi” adını uygun görmüşlerdir. 1938 yılında Caminopetros, hastalığın Mendel kurallarına uygun kalıtıldığını göstermiştir. 1944 tarihinde Valentine ve Neel talasemileri “major” ve “minor” olmak üzere iki ayrı grup altında toplamışlar, 1949 yılında Chini ve Valeri ise kafa iskeletinde kemik değişiklikleri olan ilk insanların Sicilya’da, Sardinya’da Amerikanın ilk yerlilerinde, Peru’nun İnkalarında, Kolombiya yerlilerinde, Meksika Azteklerinde, Yucatan’da Maya yerlilerinde ve

daha bir çok yerde ortaya çıktığını yayınlamışlardır. 1959'da Ingram ise α ve β talasemiler olarak sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur.

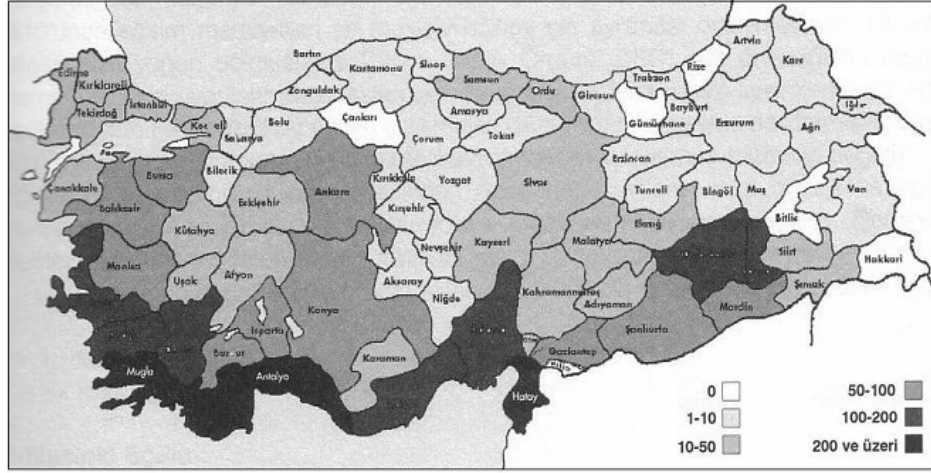
Ertesi yıl Wolman, Talasemi'de transfüzyon tedavilerini tanımlamıştır. 1960 yılında ilk kez çalışmaları yapılan desferrioksamin tedavisi, 10 yıl sonra 1970 yılında kullanılmıştır(12). Ülkemizde ilk β Talasemi major vakası 1941 yılında tanımlanmıştır. Ancak Talasemilerin bir sağlık problemi olarak dikkate alınması 1950'li yıllara denk gelmektedir. Türkiye'de β Talasemi major hem klinik olarak hem de hematolojik olarak heterojen bir tablo göstermektedir (13).

2.1.2.Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlarına göre, dünyada talasemi ve anormal hemoglobin taşıyıcı sıklığı %5'dir ve yaklaşık 266 milyon taşıyıcı vardır. Her yıl yaklaşık 365.000 hasta çocuk dünyaya gelmektedir (14).

Komşumuz Yunanistan'da β talasemi geninin taşıyıcılığının sıklığı yaklaşık olarak %5 olarak rapor edilmekteyken, bu oran İtalya'da %0.5-2; İspanya, Fransa ve Portekiz'de %1-2; Cezayir'de %3; Mısır'da %2,6-4; Kuzey Kıbrıs'ta %14; Güney Kıbrıs'ta %15; Rodos'ta %25 olarak bildirilmektedir.

Ülkemizde ilk tarama çalışması Çavdar ve Arcasoy tarafından yapılmış olup Türkiye insidansının %2,1 olduğu bildirilmiştir. Ancak bu oran bölgelere göre değişmektedir. Türkiye'de yaklaşık 1 400 000 taşıyıcı ve 4500 civarında hasta vardır. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyi 1995-2000 yılları arasında Marmara, Ege ve Akdeniz bölgesindeki 16 merkezin yaptığı tarama çalışmalarını toplamış ve sıklığı %4,3 olarak bildirmiştir. Türkiye'de yapılan tarama çalışmaları ve buna ek olarak kayıtlı hasta sayısı dikkate alındığında talasemi ve anormal hemoglobinlerin ulusal bir sağlık sorunu olduğu görülmektedir. Bu nedenle 30.12.1993 tarih ve 21804 sayılı Resmi Gazete'de 3960 sayılı Kalıtsal Kan Hastalıkları ile Mücadele Kanunu çıkarılmıştır. Ülkemizde akraba evliliklerinin fazla olması, evlilik öncesi tarama testleri ile yeni hasta doğumunun engellenebilmesi için Hemoglobinopati Kontrol Programı başlatılmıştır. Bu çerçevede taşıyıcı sıklığının yüksek olduğu Konya, Isparta, Denizli, Çanakkale, Gaziantep, Diyarbakır ve Kayseri gibi 33 ilde tarama merkezleri kurulmuştur (14,15).

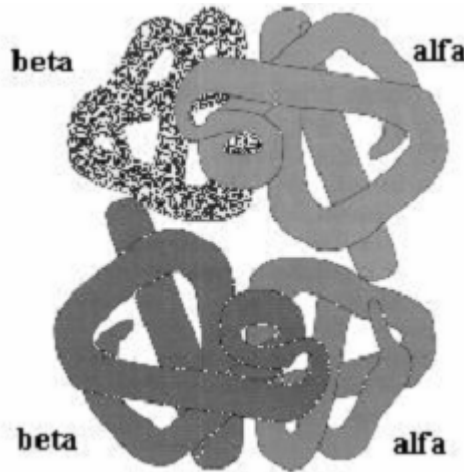


Şekil 1: Türkiye'nin talasemi haritası (14)

2.2.TALASEMİLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Hemoglobin

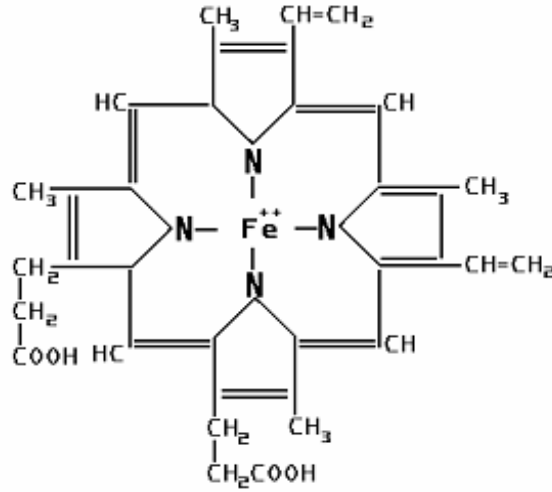
Hemoglobin oksijeni (O_2) akciğerlerden alıp dokulara götüren ve dokulardan karbondioksiti (CO_2) alarak akciğerlere getiren taşıyıcı bir proteindir. Eritrositin yaklaşık %30'unu oluşturan 64400 dalton ağırlığında tetramerik bir yapıdadır. Polipeptid zincirlerinden oluşan iki çift globin ve her birine bağlı hem adı verilen renkli prostetik gruplar içerir (16). (Şekil 2)



Şekil 2: Hemoglobin A'nın yapısı

Kana kırmızı rengin verilmesinden sorumlu olan hem, ferrus (Fe^{+2}) şeklinde demir atomu ve dört pirol halkasından meydana gelen protoporfirin kompleksinden oluşur (şekil 3).

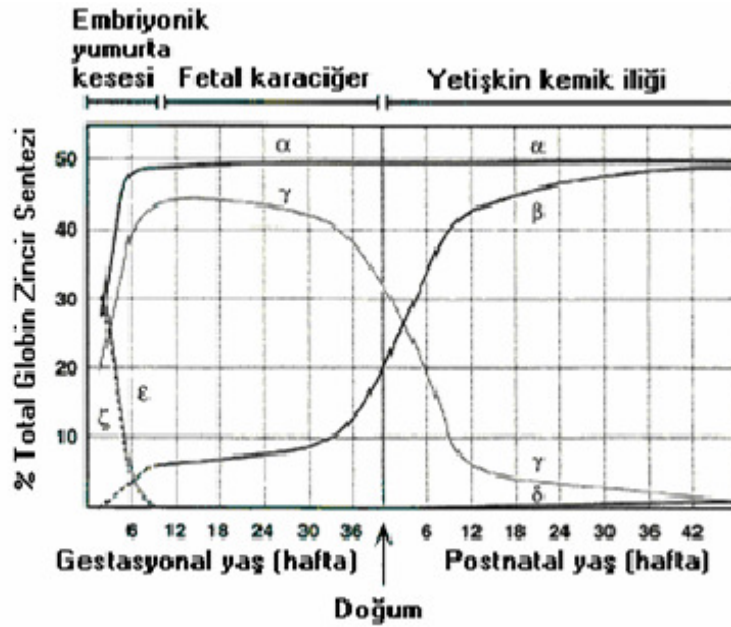
Meten köprüleri ile birbirine bağlanan dört pirol halkasından meydana gelen tetrapirel halkasına yan zincir olarak dört metil, iki vinil ve iki propiyonat eklenmiştir. Hem içindeki demir atomları oksijeni bağlayarak taşınmasını sağlar. Tüm hemoglobinlerde hem grubunun yapısı aynıdır ve hidrofobik bir ortam oluşturan hem cepleri içerisinde yerleşmiştir fakat globin zincirlerinin amino asit sayıları ve cinsleri farklıdır (17).



Şekil 3: Hem molekülü

Fetal yaşam boyunca geçici olarak bulunan embriyonik hemoglobinler vardır. Bunlar Gower-I, Gower-II ve Portland hemoglobindir. Bu hemoglobinler gelişim esnasında oksijen ihtiyacının giderek değişimi sonucunda oluşan fizyolojik adaptasyona bağlı oluşmaktadır. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılır. Gower 1 hemoglobini, 2 zeta ve 2 epsilon zinciri içerir. Daha sonra portland hemoglobini (zeta2 gamma2) ortaya çıkar. Gebeliğin 37. gününde embriyonun Hb yapısı Gower 1 (% 42), Gower 2 (% 24), Hb F (% 34)'den oluşur. Uzunluğu 30 mm olan bir embriyoda Hb F %50, Hb portland %20 oranındadır. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar Hb F (alfa2 gamma2) hakim hemoglobindir. Altı aylık fetusta total hemoglobinin %90-95'i Hb F'dir (Tablo 1). Bundan sonra bu oran giderek azalarak doğumda ortalama %70'e iner. Doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde Hb ve eritrosit yapım hızı süratle düşer. Doğumda %55-85 oranlarında olan Hb F doğumdan sonra hızla düşmeye başlar (şekil 4). Yapım hızının düşük ve eritrositlerin yaşam süresinin nispeten kısa oluşu sonucu, yaklaşık 2. ayda Hb değerleri en düşük düzeye ulaşır (ortalama 11 g/dl) (15,19).

Normal erişkinde %96 HbA, %2,5-3,5 HbA2 ve %1'in altında HbF bulunur. Erişkin insanlardaki baskın Hb olan HbA, 2 α ve 2 β polipeptid zincirinden oluşan bir tetramer ($\alpha_2\beta_2$) yapısında olup, α zinciri 141, β zinciri 146 aminoasit içerir (18). Hem grupları, merkezlerindeki demir ile beta zincirinde 92. pozisyonunda ve alfa zincirindeki 87. pozisyonundaki proksimal histidinin imidazol grubuna bağlanır. Erişkin insanda normalde az miktarda bulunan diğer hemoglobinler ise HbA2 ve HbF'dir. HbA2'de 2 alfa, 2 delta zinciri ($\alpha_2\delta_2$) ve HbF'de 2 alfa, 2 gama zinciri ($\alpha_2\gamma_2$) bulunur. Gama ve δ zincirleri β zinciri ile ilişkili olup β benzeri globinler olarak tanımlanırlar. Fetal Hb ise erişkin kırmızı kürelerde az miktarda (% 0,3 - 1,2) olup, intrauterin hayatta özellikle son iki trimestirde dominant hemoglobindir (19).



Şekil 4: İnsan globin zincirlerinin sentez zamanı (19)

Tablo1:HemoglobinTipleri(19)

İsim	Dönem	Formül	Erişkin değeri	Fetusta Yapım Zamanı
Hb Gower I	Embriyonik Hb	$\zeta_2\epsilon_2$	-	İlk 3 ayda
Hb Gower II	Embriyonik Hb	$\alpha_2\epsilon_2$	-	İlk 3 ayda
Hb Portland I	Embriyonik Hb	$\zeta_2\gamma_2$	-	İlk 3 aydan sonra ve kordon kanında
Hb Portland II	Embriyonik Hb	$\zeta_2\beta_2$	Hb H ve talasemi taşıyıcılarında az miktarda	İlk 3 aydan sonra
Hb F	Fetal Hb	$\alpha_2\gamma_2$	%1'den az	İntrauterin 10-12. haftada
Hb A	Erişkin Hb	$\alpha_2\beta_2$	%97	3. trimesterde
Hb A ₂	Erişkin Hb	$\alpha_2\delta_2$	%2,5-3,5	6-8. haftada yapımı başlar

Patofizyoloji

Tüm talasemilerde ana patoloji globin sentezindeki dengesizliktir. Beta talasemide moleküler genetik bozukluk beta zincirinin hiç yapılmamasına veya az miktarda yapılmasına neden olur. Alfa zincir yapımı normal hızda devam ettiği için alfa zincir lehine bir dengesizlik oluşur. Fazla miktardaki α -globin zincirleri hemoglobin tetramerlerini oluşturamazlar ve kırmızı küre prekürsörleri içinde ışık ve elektron mikroskopunda görülebilen büyük inklüzyon cisimcikleri (Heinz cisimciği) olarak çökerler. Globin dengesizliğinin fazla olduğu hücreler dolaşıma geçmeden yıkılmakta ve kemik iliğinde eritrosit (RBC) prekürsörlerinin ölümüne (apoptoza) ve inefektif hematopoeze neden olmaktadır (20,21). Eritrosit membranı çift katlı bir lipid zar ve altında onu destekleyen iskelet proteinlerinden oluşur. Bu iskelet proteinleri; spektrin (alfa ve beta), protein 4.1, protein 3, aktin ve glukoforinlerdir. Fazla miktardaki α -zincirleri denatüre olup hemikrom oluşturarak membranda yapısal değişikliğe veya α -zincirinin parçalanma ürünleri (hem, hemin, demir) membran hasarına yol açarlar (22). Ortamdaki serbest α -14 zincirleri protein 4.1'in yapısını değiştirir, spektrin aktine bağlanmasını azaltır ve membranların normal iskelet stabilitesini bozarlar (23). Eşleşmemiş alfa zincirlerinin hem direkt ilişkisi, hem yarattığı oksidatif hasar nedeniyle eritrosit membranının antijenik yapısında değişiklik de olmaktadır. Bu antijenik yapı değişikliği otoreaktif IgG antikorların oluşumuna yol açmaktadır. IgG antikorları antigalaktosit ile reaksiyona girer ve

eritrositlerin retiküloendotelyal sistemde (RES) yıkımı artar. Serbest, eşleşmemiş globin subünitleri süperoksit ve hidroksil radikal oluştururlar. Bunlar oksidatif olaylar zincirini başlatırlar. Önce methemoglobin oluşur, sonra reversibl ve irreversibl hemikromlar presipite olurlar ve membranin çeşitli komponentleri ile ilişkiye girerler. Hem ve globülini parçalarlar. Hemin degradasyonu ile açığa çıkan serbest demir (nonhem-demir), $\{ \text{Fe}^{++} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{+++} + \text{OH} + \text{OH}^- \}$ yolu ile çok güçlü şekilde okside radikal oluşumuna yol açmaktadır. Demirin yol açtığı okside radikal oluşumuna Fenton reaksiyonu denir. Burada oluşan ve çok toksik olan hidroksil radikal, eritrosit oksidatif hasarında çok önemli bir rol oynar. Membran iskeletinde bozulma ile, deformabilitede azalma, rijiditede artma, membran lipidlerinde peroksidasyon, antijenik değişme ile eritrositlerde erken yaşlanma, kation değişiminde bozulma ile hücre içi K^+ kaybı gibi olaylara da neden olmaktadır. Talasemik eritrositlerde membran fosfolipidlerinin dağılımında zarın iç kısmında fosfotidil kolin (PC) ve fosfotidil etanolamin (PE) da değişiklik olmaktadır. Fosfotidil etanolamin düzeyinde azalma oluşurken poliansatüre yağ asitlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca membran proteinlerinin transferine bağlı olmayan serum demiri (NTBI, Non transferrin bound serum iron) ile oksidasyonu sonucu fosfotidilserin (PS) gibi antijenik maddeler oluşmaktadır. PS ise talasemik eritrositin (RBC) rijitleşmesine, hasarlanmasına ve erken ölümüne neden olur. Adnexin V (apoptoz insan proteini) kullanılarak yapılan çalışmalarda, fosfotidilserine maruziyet sonucunda membran fosfolipid asimetrisini kaybetmekte ve eritroid prekürsörlerin makrofajlarca yıkılmasına neden olmaktadır. Sonuçta hipokrom mikrositer bir anemi ortaya çıkar. Talasemi majordaki ağır anemi ve artmış O_2 afinitesi şiddetli doku hipoksisine neden olur. Buna cevap olarak da eritropoetin üretimi artar ve eritroid hiperplazi meydana gelir. Bu inefektif kemik iliğindeki artış normalin 10-30 katı kadar olup, özellikle yüz ve kafatası kemiklerinde deformitelere neden olduğu ve ekstramedüller hematopoetik odaklar oluşturarak, bunların çevre dokularda yaptığı bası veya destrüksiyona bağlı bulgular ortaya çıkardığı bilinmektedir. Artmış eritroid aktivite vücuda fazladan metabolik yük yaratmakta bu da çocuklarda büyüme geriliğine, kas gelişiminin zayıf olmasına yol açmaktadır. Kemik iliğindeki genişleme ile plazma hacmi artmakta, splenomegali ile birlikte aneminin derinleşmesine neden olmaktadır. Artmış plazma hacmi ve anemi ise kardiyak yetmezliğe yol açmaktadır. Beslenme bozukluğu ile birlikte artmış hücre döngüsü folat eksikliği

oluşturarak anemiye daha da derinleştirmektedir. İçerisinde inklüzyon cisimleri çökmüş eritrositleri yıkma faaliyeti ve ekstrasplenik hemato-poezin etkisi ile progresif gelişen splenomegali RBC kütle-sini sekestre ederek anemiye derinleştirir (21-23).

2.3.TALASEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Talasemiler, yapımında problem olan hemoglobin zincirinin adıyla anılırlar.

α Talasemiler (24,25)

Alfa globin zinciri 16. kromozomda her allelde iki gen tarafından kodlanır.

Alfa genleri üzerinde meydana gelen delesyonlar veya nokta mutasyonları sonucu alfa globin zincir sentezi azalmakta veya tamamen engellenmektedir.

A-Sessiz Taşıyıcı: Dört alfa geninden birinde delesyon veya fonksiyonel bozukluk vardır ($\alpha\alpha/\alpha-$). Hematolojik ve klinik olarak normaldirler.

B- α -Talasemi Trait: 2 alfa geninde delesyon mevcuttur. Tek kromozomda 2 alfa geninin eksik olması ($--/\alpha\alpha$) veya her 2 kromozomda birer alfa geninin($\alpha-/ \alpha-$) eksik olması nedeni ile meydana gelir. İlmli anemi ve RBC indekslerinde düşüklük mevcuttur.

C-HbH Hastalığı: 3 α geninin delesyonu veya inaktivasyonu sonucu ($--/\alpha-$) oluşur. Hafif veya orta derecede hemolitik anemi, splenomegali, ikter ve anormal RBC indeksleri ile karakterizedir. Retikülosit preparatları incelendiğinde RBC içerisinde inklüzyon cisimcikleri görülür. Bunlar β -zincir tetramerleridir (HbH), eritrosit içersinde presipite olup RBC'ye golf topu görünümü verirler. Bunlara ayrıca Heinz cisimciği denmektedir.

D- α -Talasemi major: Her iki kromozomda alfa geninde komplet delesyon mevcuttur ($--/--$). İntrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal Hb sentezi de yoktur. Fetus hemoglobininin çoğunu Hb Bart's (gama 4) oluşturur. Az bir oranda da Hb Portland saptanır. Hb Barts'ın oksijene afinitesi fazla olduğundan, dokularda çok belirgin hipoksi vardır. Bu nedenle olgular, hidrops fetalis tablosunda ölü doğarlar veya kısa bir süre sonra ölürlür.

Tablo2: Alfa talasemilerin sınıflandırılması (25).

Alfa Talasemiler	Delesyon sayısı	% Hb Barts (γ)	α / β sentez oranı	Yorum
Sessiz Taşıyıcılık ($\alpha^-/\alpha\alpha$)	1	1-2	0,8-0,9	Genetik/moleküler çalışmalarla tanısı konulabilir
Ağır Alfa Talasemi Taşıyıcılık (α^-/α^-) veya ($-/\alpha\alpha$)	2	3-10	0,7-0,8	Mikrositoz, hipokromi, hafif anemi
HbH Hastalığı ($-/\alpha^-$)	3	25	0,3-0,6	Değişken ağırlıkta hemolitik anemi, HbH mevcut
Hidrops Fetalis ($-/-$)	4	80-100	0	İn-utero veya doğumdan hemen sonra exitus

Beta-Talasemiler (20,25)

Beta globin zincirinin sentezi 18. kromozomdaki gen tarafından kodlanır.

A-Sessiz Taşıyıcı: Klinik ve hematolojik olarak normaldirler. Neden olan mutasyon hafiftir.

B- β -Talasemi Trait: Bir beta talasemi alleleline sahip olan kişi (β talasemi minör) klinik olarak sağlıklıdır. Hematolojik karakterleri ise hipokromik, mikrositik kırmızı hücreler ve bazofilik noktalanmadır. Erişkin bir kişide Hb miktarı 10-11 gr/dl kadardır. Beta talasemi heterozigotun önemli bir özelliği de HbA2 seviyesinin normale göre yaklaşık iki kat (% 3.5’den fazla) yükselmesidir. Vakaların yarısında HbF % 1-5 arasındadır.

C-Talasemi İntermedia: Beta talasemi intermedia sendromları, talasemi taşıyıcıları ile talasemi major (β^0 homozigot) arasındaki spektrumu içine almakta

olup hastaların çoğu transfüzyona bağımlı değildir. Bu grup hastalarda gözlenen klinik ve genetik bozukluklar, beta globin geninin heterojen olmasına bağlıdır.

D-Talasemi Major: İki β^0 alleli taşıyan homozigot veya çift heterozigot vakalarda, beta globin zinciri hiç sentezlenemiyorsa bunlara talasemi major denir. Beta talasemi majorlu bebek doğduğunda normaldir, üçüncü aydan sonra gama geni yapımı durdurulup beta geninin aktifleşmesi ile anemi başlar ve progresif olarak derinleşir. Kırmızı kürelerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, bazofilik noktalanma ve periferal kanda çekirdekli hücreler gözlenmektedir. Olgular yaklaşık 1 yaş civarında transfüzyon bağımlı hal alırlar. Etkin kan transfüzyonu tedavisi başlanmadığı durumlarda Hb 2 gr/dl'ye kadar düşebilir.

2.4.TALASEMİLERDE KEMİK HASTALIĞI

Genel Bakış

Talasemili hastalarda kemik deformiteleri ve osteopatiler 1925 yılında Thomas B. Cooley tarafından hastalık ilk tanımlandığı zamanlardan beri bilinmektedir. Özellikle 1960-1970 yılları arasında, transfüzyon tedavinin ana prensibi olmaya başladığı zamanlarda, osteopatilerin önlenebileceği ortaya konuldu. Ancak zamanla, etkin transfüzyona rağmen kemik iliği ekspansiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan osteopatilerin devam ettiği gözlemlendi (26). Kemikte demir depolanması toksik etki oluşturur, ancak demir şelatörlerinin de kemik üzerine toksik olduğu ortaya konulmuştur. Buna ek olarak demir birikimi nin endokrin organlar üzerindeki toksik etkisi de talasemik osteopatilere katkı da bulunmaktadır. Ayrıca genetik faktörlerin ve yaşa bağlı kemiklerde ortaya çıkan sekonder dejeneratif değişikliklerin de osteopatileri ağırlaştırdığı bilinmektedir (1).

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü vasıtasıyla talasemili hastalarda osteopatilerin ilk kez ortaya konulması 1993 yılında olmuştur. Sonrasında bu konu üzerine pek çok çalışma yapılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kırık risk kriterlerini (WHO fracture risk criteria) taşıyan bireyler tedavi altına alınmıştır. Düşük kemik mineral yoğunluğuna neden olan hormonal faktörler ve hastalıklar şöyle sıralanabilir (26):

1. Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-1) eksikliği
2. Hipogonadizm ve gecikmiş puberte
3. Diabetes mellitus
4. Hipoparatiroidizm
5. Hipotiroidizm
6. Düşük leptin düzeyleri

Bu hormonal faktörlerin yanı sıra talasemili hastalarda osteopatilerin etiyolojisinde suçlanan diğer faktörler şu şekilde sıralanabilir (26):

1. Vitamin D reseptör (VDR) ve kollajen tip Ia1 (COLIA1) genindeki polimorfizmler
2. Osteoblastlar üzerine demirin direkt toksik etkisi
3. Kalsiyum, D vitamini ve çinko eksiklikleri
4. Yetersiz fiziksel egzersiz

Bu faktörlerin çoğu kemik yeniden yapılandırılmasındaki (remodeling) dengeyi osteoblast aleyhine azaltmak ve/veya osteoklast lehine arttırmak suretiyle değiştirir.

Patogeneze

Kemikte yeniden yapılandırmanın gerçekleştiği alanlara “Kemik Metabolizması Birimi- Bone Metabolism Unit (BMU) ” adı verilir. Bu birim osteoblast ve osteoklast adı verilen hücrelerin fonksiyonuyla işlev görür. Bu nedenle her ne kadar rölatif olarak kemik hacminde kapladıkları yer küçük olsa da, osteoblast ve osteoklastlar işlevsel olarak kemik için büyük öneme sahiptir. Kemik yıkımı osteoklastların fonksiyonu neticesinde başlamaktadır. Mekanik yük, büyüme faktörleri, hormonlar ve sitokinler gibi çok çeşitli faktörlerin etkisi ile osteoklastlar kemik matriksinde harabiyet başlatarak, laküna adı verilen yapıların oluşmasını sağlamaktadır. Rezorpsiyon adı verilen bu süreç ortama osteoblastların gelerek yeni kemik oluşumunu başlatmasıyla son bulmaktadır. Osteoblastların salgılamaya başladığı yeni kemik matriksi sayesinde, rezorpsiyon neticesinde oluşmuş olan laküna adı verilen kaviteler dolmaktadır. Lakünalar osteoid yapıyla dolduktan sonra yeni

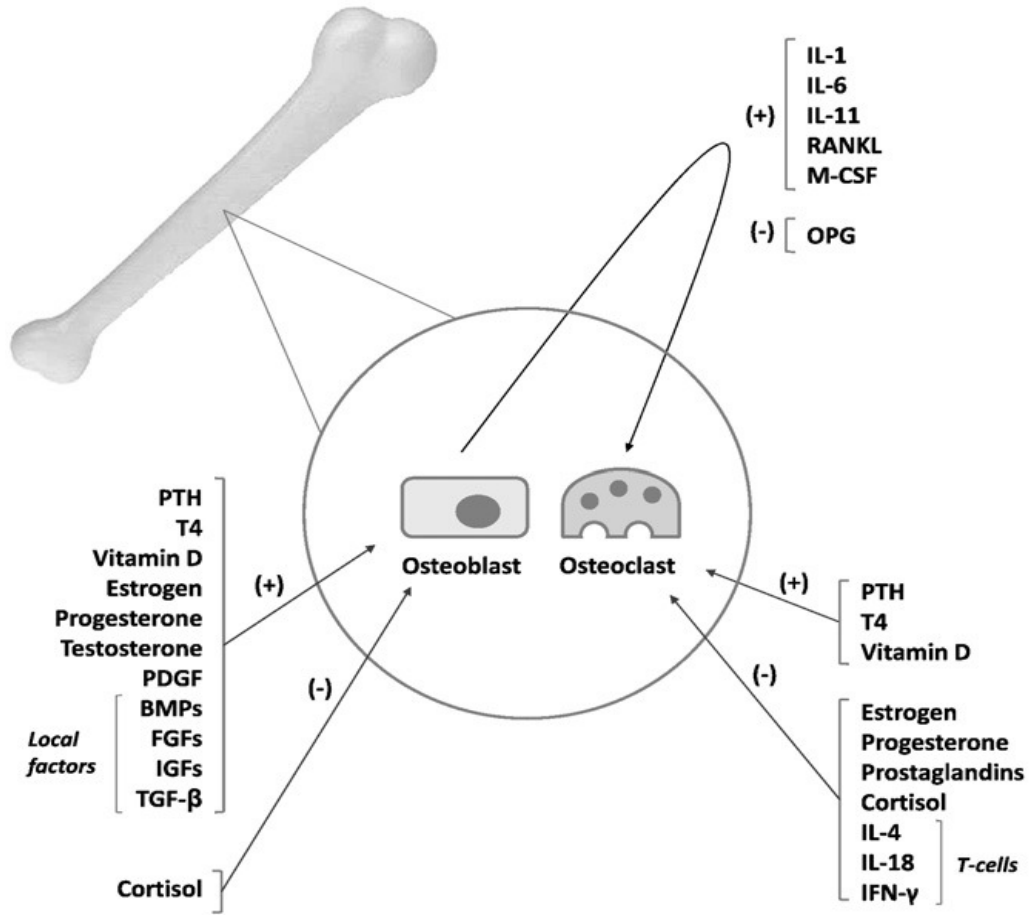
oluşmuş olan bu matriks yapısı hidroksiapatit ile mineralize edilir ve kemik metabolizması birimleri kuvvetlendirilmiş olur.

Osteoklastlar: Monosit ve makrofaj serisinden köken alan hücrelerin mononükleer progenitörlerinin füzyonu ile ortaya çıkan multinükleer hücrelerdir. Osteoklastlar salgıladıkları proteazlar sayesinde kemik rezorpsiyonu yaparlar. Kemik iliğinin stromal hücreleri eksprese ettikleri iki molekül sayesinde osteoklastogenezisi stimüle ederler. Bunlar Makrofaj-Koloni Stimulan Faktör (M-CSF) ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ailesinden RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) adlı moleküllerdir (26,27).

Osteoblastlar: Mezenkimal hücrelerden kökenini alan ve matriks salgılayarak kemik oluşumunu sağlayan hücrelerdir. Kemik Morfogenetik Proteini (Bone Morphogenetic Protein-BMP), osteoblast oluşumu için kritik öneme sahiptir. Buna ek olarak Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor-FGF), İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Tip I ve II (Insulin Like Growth Factor-IGF Tip I ve II), Transforme Edici Büyüme Faktörü β (Transforming Growth Factor Beta -TGF- β) ve Platelet kökenli Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor-PDGF) de prekürsör hücreleri, osteoblastik yöne doğru hareketlendirir (26).

Osteositler: Kemik içerisinde sayıca en fazla olan, en uzun süre yaşayan hücrelerdir. Osteoblastların kendi sentezledikleri matriksle lakünaların içerisinde hapsedilmesi ile oluşurlar.

Yüksek düzeylerdeki parathormon (PTH), tiroksin (T4), kortizol ve azalmış seviyelerdeki östrojen (E2), testosteron (T), vitamin D, kalsitonin ve insülin kemik kaybını hızlandırmaktadır (27).



Şekil 5: Talasemi major hastalarında kemik yapılanmasında rol oynayan faktörler (28).

(PTH=parathyroid hormone; T4=thyroxine; PDGF=platelet-derived growth factor; BMPs=bone morphogenetic proteins; FGFs=fibroblast growth factors,

IGFs=insulin-like growth factors; TGF- β =transforming growth factor-beta; IL=interleukin; M-CSF=macrophage colony-stimulating factor; RANKL=receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand; OPG=osteoprotegerin; IFN=interferon).

Talasemi Major ve ağır Talasemi İntermedia hastalarında ortaya çıkan kemik hastalıklarının patogenezinde suçlanan faktörler:

1.Genetik Faktörler: Tip I kollajen, kemiğin ana matriks proteinidir. Kollajen Tip Ia1'in (COLIA 1), tek nükleotid polimorfizmi (Sp 1 polimorfizmi) iyi çalışılmış genetik çeşitliliklerden biridir (29). Dresner-Pollack ve ark. talasemili hastalarda

osteoporoz açısından önem taşıyan bir diğer gen olan Vitamin D Reseptör (VDR) polimorfizmini ortaya koymuşlardır (30).

2.Kazanılmış Faktörler: Bu grubun içerisinde; hormon bozuklukları, demir yüklenmesi, kemik iliği ekspansiyonu, kalsiyum ve D vitamini eksiklikleri ve yetersiz fiziksel aktivite sayılabilir. Bu faktörler osteoblast aktivitesini baskılayarak veya osteoklast aktivitesini uyarak etki göstermektedir (30).

3.Endokrinolojik Komplikasyonlar: Talasemili hastalarda hipotiroidi, hipoparatiroidi, diabetes mellitus ve hipogonadizm durumlarında osteopatiler ortaya çıkmaktadır. Bu durumlardan pitüiter gonadotropik hücrelerde ortaya çıkan hemosiderozis ve testis ve over gibi hedef organlarda biriken demir moleküllerinin sorumlu olduğu bilinmektedir (27).

4.Demir Birikimi ve Şelatörler: Vücudumuza 1 Ünite eritrosit suspansiyonunun transfüze edilmesiyle yaklaşık olarak 200-250 mg demir girer. Ancak vücudun günde en fazla 2-4 mg demiri uzaklaştırabildiği göz önünde bulundurulursa, 3-4 hafta aralıklarla 1-2 Ünite eritrosit transfüzyonu almakta olan hastada yılda ortalama 5-10 gr. Demirin birikeceği sonucuna ulaşılmaktadır (31). Bu metal iyonunun osteoblast formasyonu üzerinde supresyon ve osteoklastlar üzerine de stimulan etkileri iyi bilinmektedir. Demir vücutta özellikle beyin, endokrin organlar, kalp, karaciğer, iskelet sistemi, cilt ve dalakta birikmektedir. Subsellüler düzeyde demir birikiminin makrofajlarda, mikroglia hücrelerinde ve endotel hücrelerinde gerçekleştiği bilinmektedir (30). Kemik yeniden yapılandırılma (remodeling) sisteminde osteoblastlar demir birikimine çok hassas iken, osteoklastlar yoğun demir miktarlarında bile fonksiyonlarını sürdürürler.

5.Kemik İliği Ekspansiyonu: Transfüzyon sıklığına göre üç gruba ayrılabilir:

- a. Transfüzyon öncesi Hb değeri 8 g/dl'nin altında olan hastalar: Bu grupta kemik iliğinin aşırı aktif olduğu kabul edilmektedir. Bu aşırı aktivitenin kemiği zayıflattığı bilinmektedir.
- b. Kan transfüzyonuna geç başlanan hastalar: Bu grupta kortikal kemikte erozyonlar ve osteoporoz ortaya çıktığı kemiğin histolojik yapısı incelenerek ortaya konulmuştur.
- c. Erken yaşlardan itibaren düzenli ve yeterli transfüzyon alan hastalar: İskelet gelişiminin hızlı olduğu erken yaşlarda kemik iliğinin aşırı aktivitesi

baskılanacağından, bu hastaların dış görünüşleri normal yaşlılarına yakın olmaktadır. Sonuç olarak kemik iliği ekspansiyonunun derecesi transfüzyon sıklığına, transfüzyonun miktarına ve başlangıç yaşına bağlı olarak değişmektedir (26).

6.Vitamin Eksiklikleri: Aşırı demir yüküne maruz kalan hastalarda, düşük serum askorbik asit düzeyleri ile osteoporoz sıklığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Vitamin D, hem osteoblast hem de osteoklastlar üzerinde etkili olarak kemiğin yeniden yapılandırılmasında önem taşımaktadır (30).

7.Yetersiz Fiziksel Aktivite: Talasemi majorlu hastalar, hastalığa bağlı komplikasyonlar nedeniyle ya da ailelerinin aşırı korumacı tutumu nedeniyle düşük fiziksel aktivite göstermektedirler.

Egzersizin kemik üzerindeki pozitif osteojenik etkileri çok iyi belirlenmiş bir durumdur. Lane ve ark. yaptıkları çalışmada, 50 yaşının üzerindeki erkek ve kadın atletlerin lomber kemik mineral yoğunluğunun sedanter yaşayan akranlarına göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (30).

2.5.TALASEMİYE BAĞLI OSTEOPATİLERDE KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Direkt Radyografiler: Kalça, lomber vertebra ve uzun kemiklerin direkt grafi ile değerlendirilmesi osteopatilerin değerlendirilmesi için belki de en uzun zamandır kullanımda olan yöntemdir. Radyolojik değişimin patogenezindeki en önemli nokta, yaygın kemik iliği proliferasyonudur. Talasemili hastaların kemik iliğinin normal bireylere oranla 6-30 kat daha aktif olmasından dolayı, ortaya çıkan kemik iliği ekspansiyonu kortikal incelmeye neden olmakta ve sonuçta sekonder ve tersiyer trabeküller rezorbe olarak ortaya dev primer trabeküler yapılar çıkmaktadır. Bu da sonuçta kemik mineral yoğunluğunun jeneralize kaybına neden olmaktadır. Ek olarak talasemilere eşlik eden endokrinopatiler neticesinde kemik mineralizasyonunda da ciddi bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Son olarak tüm bu süreçlere demir yüklenmesi ve şelatörlerin toksik etkileri de eklenince kemiğin normal mikromimarisinde büyük değişiklikler ortaya çıkmaktadır .

Radyografik değişiklikler bu patogeneze neticesinde aksiyel ve appendiküler iskelet sisteminde ortaya çıkabilir. Aksiyel sistemde kafatası, yüz kemikleri, paranazal

sinüsler ve ağırlık taşıyan kemikler etkilenirken, appendiküler sistemde el ve ayak kemiklerinde ve kostalarda değişiklikler ortaya çıkmaktadır (26,32).

Dual Enerji X-ışını Absorptiometrisi (DEXA): Osteopeni ve osteoporozun tespit edilmesinde günümüzde altın standard olarak tanımlanmaktadır. Pubertenin başlangıcından sonra yıllık kontroller önerilen bu yöntemin çalışma prensibi, farklı enerji düzeyine sahip iki ayrı X-ışını hüzmelerinin yoğunluğu ölçülmek istenen kemik üzerine odaklanması ve verilen toplam X-ışınının yumuşak dokular tarafından tutulan kısmının çıkarılması prensibine dayanır.

Düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir ve kullanımının kolay olması DEXA yöntemini günümüzde osteoporozun tanısı için en kullanışlı yöntem haline getirmiştir. Osteopatilerin tanısı lomber spinal ve proksimal femurdan ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerlerine göre konulmaktadır. Bu bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu değerleri sağlıklı genç erişkinlerin ortalama değerlerinden 2.5 standart derivasyon altında (T skor: ≤ 2.5) ise 'Osteoporoz' ile uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Kemik dansitometrisini en duyarlı şekilde üç boyutlu olarak (g/cm^3) değerlendirebilen kantitatif bilgisayarlı tomografinin daha pahalı olması ve DEXA'dan daha fazla radyasyon maruziyeti nedeniyle günlük pratikte kullanımı kısıtlıdır. Kantitatif ultrasonografi (QUS) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü sadece periferik iskelete (kalkaneus, patella, tibia, el parmakları) uygulanabilir. DEXA yönteminin bir diğer üstünlüğü ise diğer dansitometrik testlerden farklı olarak kemiğin yapısal veya sertlik ve elastisite gibi mekanik özellikleri hakkında da bilgi verebilmesidir.

Çocuklarda yöntemin kullanılması sırasında erişkin hasta popülasyonunun ideal değerleri (T- skoru) ile mukayese yapıldığında kemik mineral yoğunluğunun hatalı olarak düşük saptandığı gözlenmiştir. Bu nedenle çocukların kemik mineral yoğunluğunun doğru olarak değerlendirilebilmesi amacıyla aynı yaş ve cinsiyetteki diğer çocuk popülasyonu ile kıyaslanabilmesi açısından Z-skoru hesaplanması gerekir. -1 ile -2,5 arasındaki değerler osteopeni olarak değerlendirilirken, -2,5 altındaki değerler osteoporoz olarak tanımlanmaktadır (33,34).

Bu yöntemlere ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) de kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi

amacıyla kullanılabilir. Ancak daha çok araştırma materyali olarak seçilmiş vakalarda kullanılması önerilmektedir.

2.6.TEDAVİ MODALİTELERİ:

Korunma ve Genel Önlemler: Talasemili hastalarda ortaya çıkan kemik kaybına bağlı komplikasyonların önlenmesinde korunma en önemli basamağı oluşturmaktadır. Adolesan çağından başlayarak yapılan yıllık kemik dansitometri (DEXA) taramaları ile yapılan çalışmalarda özellikle yüksek fiziksel aktivite gösteren hastalarda kemik kaybının daha az olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda egzersiz sadece kemik sağlığını korumakla kalmamakta, ilave olarak kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkiler göstermekte, diabet riskini ve depresyon insidansını azaltmaktadır. Hastalarda sigara içiminin önüne geçilmesi bir diğer koruyucu yöntemdir. Yeterli düzeylerde alınan kalsiyum ve D vitamini ile erişkin çağıdaki kemik yoğunluklarının yeterince almayan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ek olarak uygun şelasyonla demir toksisitesinin önüne geçilmesi ve kemik iliği ekspansiyonunun engellenmesi amacıyla düzenli transfüzyonların yapılması önem taşımaktadır.

Hormon Replasmanı: Talasemili hastalarda hipogonadizmin önlenmesiyle kemik deformitelerinin ve osteoporozun büyük ölçüde azaltılabileceği bildirilmektedir. Transdermal östrojen alan kadınların ve human koryonik gonadotropin (HCG) alan erkeklerin kemik dansite parametrelerinin anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak yine de tüm hormon replasmanı çabalarına rağmen talasemili hastalar kemik kitlesini kaybetmeye devam etmektedir.

Kalsitonin Uygulanması: Potent bir osteoklast inhibitörü olan kalsitoninin talasemili hastalarda kemik üzerine etkileri araştırılmış ve bir yıl boyunca haftada üç kez uygulanan 100 IU kalsitoninin, günlük 250 mg kalsiyum ile kombine kullanımı halinde tedavi sonunda kemik ağrılarının anlamlı oranda azaldığı, osteoporozun radyolojik bulgularında düzelme olduğu ve fraktür riskinin azaldığı gösterilmiştir.

Hidroksiüre Kullanımı: Günlük tez doz 1,5 gr. oral yoldan kullanılan hidroksiüre tedavisinin, hastalarda kemik ağrısını azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında hastaların kemik MR görüntülemelerinde de düzelme bulguları ortaya çıkmıştır. Ancak çalışmadaki sınırlı hasta sayısı (n:10) ve bir başka çalışmada hidroksiürenin 2

yıl devamlı kullanılmasına rağmen kontrol grubu ile arada anlamlı bir fark bulunamaması ilacın etkinliğinin tartışılmasına neden olmuştur.

Bifosfonatlar: Günümüzde bifosfonatlar, talasemik hastalarda ortaya çıkan osteoporozun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun potent bir inhibitörü olan bifosfonatlar, osteoklastların bir araya gelmesini, matürasyonunu ve monosit prekürsörlerinin osteoklastlara farklılaşmasını önlemek, osteoklastların apoptozunu indüklemek ve osteoklastların kemik yüzeyine tutunmasını engellemek yoluyla bu etkilerini gerçekleştirirler (35-38). Ancak bifosfonatlara bağlı birçok yan etki tespit edilmiştir. En ciddi yan etkilerinden biri böbrek yetmezliğidir. Ayrıca bulantı, kusma, kas ve eklem ağrıları, grip benzeri semptomlar, anemi, lökopeni, trombositopeni, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipofosfatem, maksilla veya mandibulada osteonekroz, anafilaktik şoka kadar ilerleyebilen alerjik reaksiyonlar da görülebilmektedir (39).

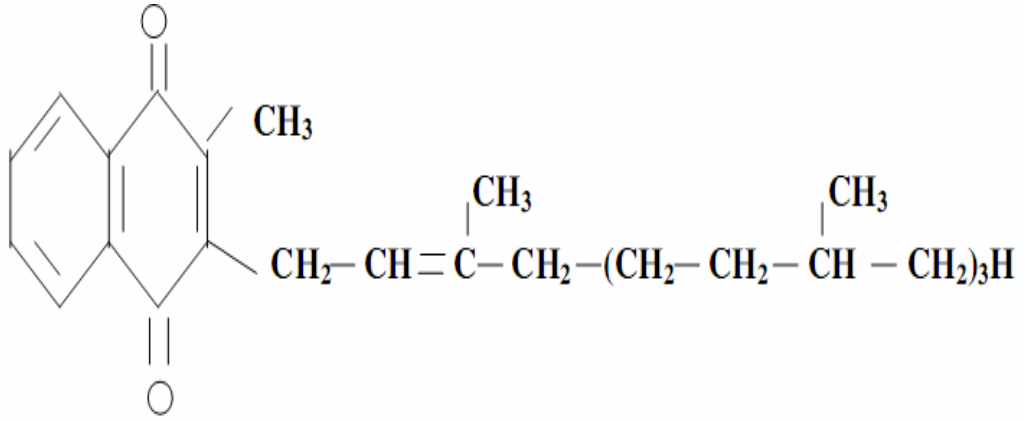
2.7.TALASEMİK OSTEOPATİ TEDAVİSİNDE K VİTAMİNİNİN YERİ

K Vitamini Ve Çeşitleri

K vitamini bir tesadüf sonucu keşfedilmiştir. Danimarka’da Henrick Dam 1929 yılında tavukların diyetinde kolesterolün gerekli olup olmadığını incelemek için deneyler yaparken tavukları, lipid çözücü maddelerle ekstrakte edilmiş bir yemle besliyordu. Yağsız diyetle beslenen tavukların kanama yüzünden öldüğünü gözlemledi. Bir başka gruba yeşil yapraklı kaba yonca verdiğinde kanama olmadığını saptadı. Böylece besinlerde antihemorajik bir faktörün varlığını keşfetmiş oldu. Bu araştırmalar yayınlandığında “Koagulationsvitamin” kelimesinin baş harfinden gelen K vitamini doğdu (40).

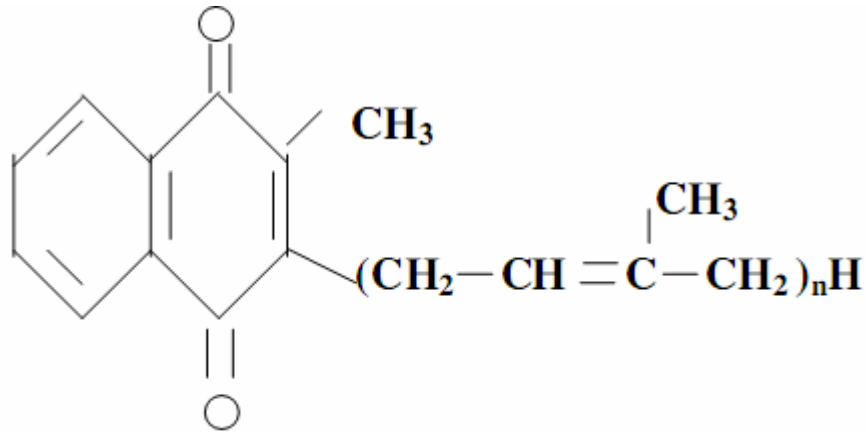
K vitamini yağda eriyen vitaminlerden biridir. Biyokimyasal olarak yapısında 2-metil-1,4-naftokinon grubu içerir. Doğada iki tane doğal, bir de sentetik olmak üzere üç tipi mevcuttur (41-43).

K1 Vitamini (fitonadion yada filokinon): Yukarıdaki ana gruba bir fitil grubunun bağlanması ile oluşur (2 metil-3-fitil-1,4- naftokinon). Bu vitamin yeşil bitkilerin yapraklarında sentezlenir. Fotosentezde ve fosforilasyonda rol oynar.



Şekil 6: K1 Vitamini (Fillokinon)

K2 Vitamini (Menakinon): Naftokinon grubuna eklenmiş difanersil grubu içerir. Bu gruptaki vitaminler MK-n olarak ifade edilirler, (n) alifatik yan zincirdeki izoprenoid kalıntıların sayısını belirler. 13 grup identifiye edilmiştir. İn vitro en etkin şekli MK-4 olarak bildirilmiştir. Fermentasyon yapan mikroorganizmalar insanda terminal ileum ve kolonda yerleşmiş olan barsak bakterileri tarafından sentez edilir(41-43). Yiyeceklerden japon yöresel yiyeceği nattoda bulunur (44).



Şekil 7: K2 Vitamini (Menakinon-n, MK-n)

K3 Vitamini (menadion ya da menafton): Sentetik olarak yapılan ve yağda çözünen, en basit yapıya K vitamini türüdür. Bundan türeyen menadion sodyum bisülfid ile menadiol sodyum disülfat, menadionun ve yukarıda sayılan doğal vitaminlerin aksine, suda çözünen K vitaminleridir. Diasetomenafton türevi ilaç

olarak kullanılır. Bu sentetik K vitaminlerinin etkinliği yağda çözünen doğal K vitaminlerinininkine göre daha düşüktür ve etkileri daha geç başlar (43).

K Vitamininin Fizyolojik Önemi

Temel fonksiyonu karaciğer hücrelerinde ve karaciğer dışı hücrelerde fonksiyonel önemi olan proteinlere bağlı glutamat rezidülerinin gama-karboksiglutamata (Gla) dönüştürülmesidir. Proteinlerdeki gama-karboksi glutamatın bilinen tek etkisi kalsiyum iyonu bağlamasıdır. Bu bağlama, protein molekülündeki biyolojik etkinlik için gerekli değişikliği sağlar (41,42).

Bu dönüşüm karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda glutamat rezidüsünün gama-hidrojeni yerine karboksil grubu getirilmesi suretiyle yapılır. Bu reaksiyon gama-glutamil karboksilaz enzimi tarafından katalizlenir. K vitamini nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) veya nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) varlığında aktif formuna (hidrokinon) indirgenir. Hidrokinon, epoksit vitamin K'ya oksitlenir. Bu ikinci reaksiyon, K vitamini bağımlı proteinleri aktive eden karboksilasyon reaksiyonuna bağlıdır. Sonuçta epoksit vitamin K, epoksit redüktaz aracılığıyla K vitaminine dönüşür. Epoksit redüktaz dithiol bağımlıdır ve antikoagölanlar tarafından inhibe edilir (41).

Koagölasyon proteinleri dışında; kemik, kıkırdak, akciğer, böbrek ve başka dokularda da K vitaminine bağımlı proteinler izole edilmiştir . Bunlardan iki tanesi iyi bilinen osteokalsin ve matrix Gla protein (MGP) dir. Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenir ve kemiğin kalsifikasyonunda rol oynar. MGP ise, kıkırdak, kemik ve kan damarlarında sentezlenir. Kemik mineralizasyonunu ve arteriyel damar duvarında kalsifikasyonu inhibe etmektedir (42,45).

Osteokalsin düzeyinin K vitamini eksikliğinde düşmesi nedeni ile K vitamini eksikliğinin tespitinde iyi bir gösterge olduğu düşünölmektedir.

Postmenapozal osteoporozlu kadınların bir kısmında idrarla K vitamini kaybının artması, gebeliğin ilk üç ayında antikoagölan kullanımının kemik ve kıkırdakta bozukluklar meydana getirmesi ve uzun süre antikoagölan alanların kemiklerinde belirgin kalsiyum kaybının olması, kemik mineralizasyonunda K vitaminin önemi göstermektedir (43).

Osteokalsin (OC) Ve Gammakarboksi Glutamat Kalıntısı Taşımayan Osteokalsin (ucOC):

OC, 5800 kDa molekül ağırlığında nonkollajen küçük bir proteindir ve osteoblast ve odontoblastların bir ürünüdür . Kemikte kollajen olmayan proteinin çoğunluğunu oluşturur. OC'nin çoğu, hidroksiapatite bağlanarak kemik matriksinin içine girer. Küçük bir fragman ise, dolaşıma salınır (46).

Kemik döngüsünün arttığı durumlarda serum düzeyi artar. Ayrıca puberte, primer hiperparatroidi, hipertroidi, renal osteodistrofi, tedavi edilmemiş osteomalazi ve metastatik kemik hastalıklarında serum OC düzeyi artar. Hipoparatroidi, hipotroidi, Cushing sendromu, Multiple Myelom ve malign hiperkalsemi gibi glukokortikoidle tedavi edilen hastalıklarda ve östrojen kullanımında OC düzeyi düşer (47,48).

Osteoblastlar tarafından OC'nin sentezi, γ -karboksile glutamik asit (Gla) kalıntısının oluşumu için Vitamin K2'yı ve üretimin uyarılması için vitamin D3'ü gerektirir. Yeni sentezlenen OC dolaşıma sekrete edilir ve geri kalanı kemik matriksinde tutulur. Vitamin K2'ye bağlı karboksilasyonu ile 17, 21 ve 24. pozisyonlardaki glutamat (Glu) kalıntılarından Gla rezidüleri oluşur. Bu modifikasyon konformasyonel değişime neden olur, proteinin α -helikal yapılarını daha stabilize hale gelir. Kalsiyum ve hidroksiapatit için yüksek affiniteyi sağlar (49,50).

Serum ucOC düzeyleri, yaşla beraber belirgin olarak artmakta, fakat K2 Vitamini tedavisi ile normal düzeylere getirilebilmektedir. Serum ucOC konsantrasyonları yaşlı kadınlarda kalça kırığının tahmini için kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca OC, osteoporotik tedavinin izlenmesi için uygundur. OC, kemik belirteci olarak sıklıkla kullanılır. Serum ucOC artışı ile femur kırığı arasında pozitif korelasyon vardır (51,52).

MATERYAL VE METOD

Hasta Populasyonu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji Ünitesi polikliniğinde takip edilmekte olan 3-18 yaşları arasındaki 20 β talasemi major olgusu hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Ünitesi polikliniğinde takip edilmekte olan, en az ayda bir kere eritrosit transfüzyonu ihtiyacı olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi bir kronik hastalığı olan, ailevi geçişli kemik metabolizması hastalığı olan, başka bir hastalığa bağlı olarak kemik metabolizmasını etkileyecek uzun süreli ilaç tedavisi kullanma gereksinimi olan, herhangi bir iskelet displazisi ve deformitesi mevcut olan hastalar çalışma programına dahil edilmemiştir.

Yukarıdaki kriterleri karşılayan randomize olarak seçilmiş 20 hasta ve ailelerine tek tek çalışmanın ayrıntıları anlaşılır bir dille açık olarak anlatılmıştır. Hastaların aile bireylerinden birinci derece akraba olanlarından, daha önceden hazırlanmış olan aydınlatılmış onam belgeleri imzalatılarak hastaların takip dosyalarına eklenmiştir.

Çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışmanın başlangıcında, 6. ve 12. aylarda Dual Enerji X-ışını Absorpsiometrisi (DEXA) yöntemi ile kemik mineral yoğunlukları ölçümü yapılarak, karboksile ve ankarboksile osteokalsin tayini için serum örnekleri alındı.

Hastaların koagülasyon durumunu değerlendirmek amacıyla 2. ve 8. aylarda protrombin zamanı ölçüldü.

Hastalara K2 vitamini menakinon-7 oral yolla 50 mcg/gün dozunda başlandı. Menakinon-7 (MENA K2) Japon yemeği nattodan elde edilen doğal bir özüttür. Kullanılan preparat kapsül formunda olup hastaların hergün sabah saat: 09'da almaları sağlandı. Hastalarla her ay düzenli olarak bire bir görüşüldü ve gerekli ilaç desteği yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların Dual Enerji X-ışını Absorpsiometrisi (DEXA) yöntemi ile kemik mineral yoğunlukları ölçümü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim dalında gerçekleştirildi ve nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.

DEXA görüntülemesi ile lomber vertebraların (L1-L4) kemik mineral yoğunluğu g/cm² olarak hesaplandı. Elde edilen BMD değerleri çocuk yaş grubunda yaş ve cinsiyete uygun olarak belirlenmiş olan Z skoru olarak ifade edildi. Çocukların kemik mineral yoğunluğunun doğru olarak değerlendirilebilmesi amacıyla aynı yaş ve cinsiyetteki diğer çocuk popülasyonu ile kıyaslanabilmesi açısından Z-skorumları dikkate alınarak çalışma yapıldı. -1 ile -2,5 arasındaki değerler osteopeni olarak değerlendirilirken, -2,5 altındaki değerler osteoporoz olarak tanımlandı.

Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serumlara osteokalsini korumak amacıyla, sığır akciğerinden elde edilen, proteinaz inhibitörü olan aprotinin eklendi ve serum örnekleri -80°C'de saklandı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Cusabio marka Human osteokalsin/bone gla protein ve Human underkarboksile osteokalsin Elisa kitleri kullanılarak serum örneklerinden karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ayrı ayrı çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 ve Sigma Stat 3.5 programları kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren verilerde zamana göre karşılaştırmalar tekrarlanan lmlerde varyans analiziyle, normal dağılım göstermeyen verilerde Friedman varyans analiziyle değerlendirildi. $P < 0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada yer alan talasemili hastaların yaş ve cinsiyet dağılım özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Talasemili hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

	Ortalama değer	Ortanca değer
Kız Hasta Sayısı (n)	12 (%60)	
Erkek Hasta Sayısı(n)	8 (%40)	
Yaş (yıl) (min-maks)	3-18	9.5

Hastaların Z skoruna göre çalışmanın başlangıcındaki ve sonundaki osteopati durumları tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların Z skoruna göre osteopati durumları

	Başında	Sonunda
Normal	9 (%45)	11 (%55)
Osteopeni	9 (%45)	8 (%40)
Osteoporoz	2 (%10)	1 (%5)

Değerlendirmede Z skoru > -1 normal kemik mineral yoğunluğu olarak kabul edilirken, Z skoru -1 ile $-2,5$ arasında iken osteopenik, Z skoru $< -2,5$ olan değerler

ise osteoporotik olarak kabul edildi. Çalışmanın başlangıcında Z skoruna göre normal kemik mineral yoğunluğuna sahip 9 hastadan 4'ü (%50) erkek, 5'i (%41.7) kız olarak saptandı. Toplam 9 osteopenik hastadan 3'ü (%37.5) erkek, 6'sı (%50) kız; 2 osteoporotik hastanın 1'i (%12.5) erkek, 1'i (% 8.3) kız idi.

Çalışmanın sonunda ise Z skoruna göre normal kemik mineral yoğunluğuna sahip 11 hastadan 5'i (% 62.5) erkek, 6'sı (%50) kız olarak bulundu. Toplam 8 osteopenik hastanın 2'si (%25) erkek, 6'sı (% 50) kız; osteoporotik olan 1 (%12.5) hasta ise erkek olarak tespit edildi.

Çalışmanın başlangıcında osteopatisi olanların yaş ortalaması 9.7 ± 4.7 , osteopatisi olmayanların yaş ortalaması 8.8 ± 4.4 idi. Yine osteopatisi olan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1561 ± 912 , osteopatisi olmayan hastaların ferritin düzeyi ise 1906 ± 736 olarak hesaplandı.

Hastaların aylara göre kemik mineral yoğunluğu ve Z skoru değişimi aşağıdaki tablo 5'te şematize edilmiştir.

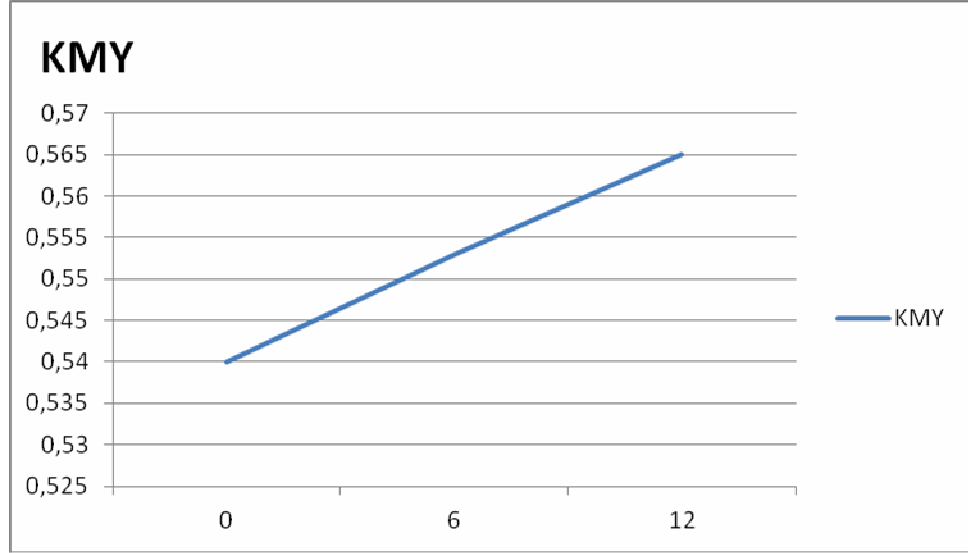
Tablo 5: Aylara göre kemik mineral yoğunluğu ve z skoru değişimi

	0. ay	6. ay	12. ay	P değeri
KMY (g/cm ²)	0.540 ± 0.131	0.553 ± 0.117	0.564 ± 0.128	0.004
Z skoru	-1.18 ± 1.10	0.96 ± 1.08	0.81 ± 1.23	0.003

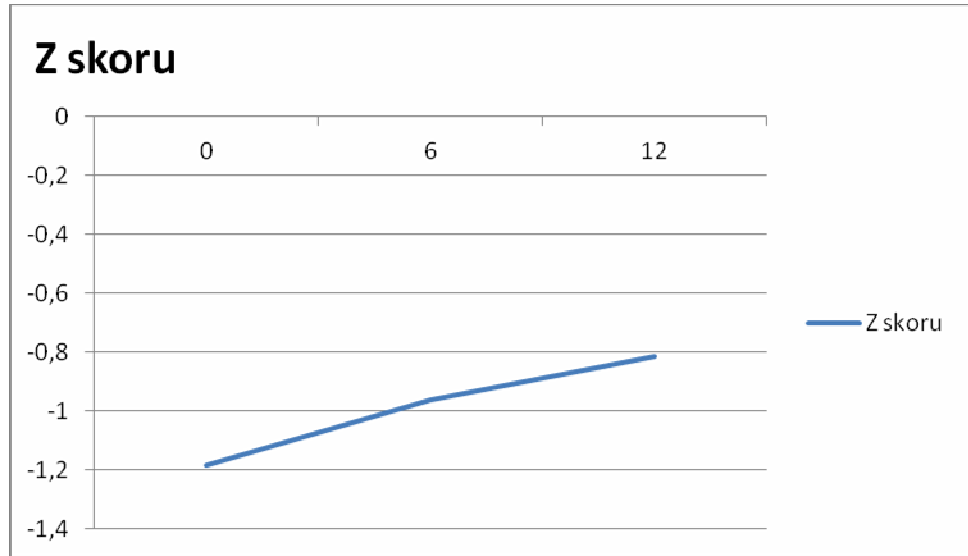
Not : Ortalamayla birlikte standart sapma değerleri verilmiştir.

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Hastaların tedavi başlangıcında, 6. ve 12. aylardaki kemik mineral yoğunluğu ve Z skoruna bakıldığında istatistiksel olarak (KMY için P:0.004, Z skoru için P:0.003) anlamlı bir artış olduğu görülmüştür. Aynı parametreler 0. ve 6. ay (P:0.211) ile 6. ve 12. ay (P:0.279) arasında kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışma süresince kemik mineral yoğunluğundaki değişim şekil a' da, Z skorundaki değişim şekil b'de gösterilmiştir.



Şekil 8: Kemik mineral yoğunluğunun zamana göre değişimi



Şekil 9: Z skorunun zamana göre değişimi

Hastalardan tedavi öncesinde, 6. ve 12. aylarda alınan serum örneklerinden çalışılan karboksile ve ankarboksile osteokalsin değerleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Aylara göre karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri

	0.ay	6. ay	12. ay	P değeri
cOC (ng/ml)	1.91(1.21-2.49)	1.74(1.02-2.51)	1.86(0.97-2.63)	0.664
ucOC (ng/ml)	0.96(0.28-1.77)	0.65(0.19-1.00)	1.00(0.21-1.20)	0.081
UCR	0.41±(0.10-1.10)	0.28(0.10-0.58)	0.32(0.09-0.92)	0.568

Not : Ortancayla birlikte 25. ve 75. persentiller verildi.

cOC : Karboksile osteokalsin ucOC: Ankarboksile osteokalsin

UCR: Ankarboksile/karboksile osteokalsin oranı

Hasta serumlarından başlangıçta, 6. ve 12. aylarda çalışılan karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ve ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Ancak başlangıçtaki ve 6. aydaki ankarboksile osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel olarak (P:0.035) anlamlı bir azalma bulunmuştur. Yine ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da azalma olduğu görülmüştür.

Tablo 7: Protrombin zamanı

	PTZ ortalama	PTZ minimum	PTZ maksimum	Standart sapma
1. Kontrol	13.0	11.8	14.1	0.64
2. kontrol	13.0	11.6	14.6	0.80

(Normal değer:10.1-14.9 sn)

Çalışmanın 2. ve 8. aylarında protrombin zamanı değerleri normal sınırlarda bulunmuştur.

TARTIŞMA

Talasemi major, globin zincir sentezindeki bozukluklara bağı olarak ortaya çıkan, yetersiz eritropoez ve eritrositlerin artmış hemolizi ile karakterize olan, günümüzde Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülebilen, hayatı tehdit edici bir konjenital kan hastalığıdır. Talasemi majorlu hastalarda görülen artmış eritrosit yapım kapasitesinin, inefektif eritropoez şeklinde ortaya çıkması nedeniyle kemik iliğı boşluğu genişlemekte, kortikal ve trabeküler kemik dokusu daralmakta ve neticede osteopatiler ortaya çıkmaktadır.

Genel olarak osteopeni ve osteoporoz olarak iki alt sınıf altında toplanabilecek olan osteopatiler, Talaseminin Thomas B. Cooley ve Pearl Lee tarafından ilk tarif edildiğı 1925 yılında beri bilinmekle birlikte, 1993 yılında Bisbocci ve ark. tarafından kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılarak şiddet derecesi ölçülebilir değerlerle ortaya konulmuştur. Günümüzde uygulanan transfüzyon ve şelasyon rejimleri sayesinde talasemili hastaların beklenen yaşam sürelerindeki uzamanın doğal sonucu olarak, hastalığa bağı komplikasyonların sıklığında da artış olmuştur. Talasemiye bağı olarak ortaya çıkan osteopeni ve osteoporoz, günümüzde bu hastalığın major komplikasyonlarından biri olarak kabul görmektedir. Osteopeni ve osteoporoz ilerleyici durumlar olduğundan, hastaların yaşam kalitesi açısından bu problemin tedavisi kadar erken tanınması ve önlenmesi de önem taşımaktadır (26).

Günümüzde, talasemik osteopatiler üzerinde araştırmacıların uzlaşısı sağladığı altın standart olarak kabul görmüş bir tanı ve görüntüleme protokolü bulunmamaktadır. Bununla birlikte kalça, lomber vertebra ve uzun kemik direk grafileri, DEXA, MRI

ve QCT modaliteleri, 6 aylık aralıklarla yapılan rutin endokrinolojik kan tetkikleri, yıllık takiplerde kontrolü yapılan 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeyleri ve kemik histomorfometri çalışmaları, klinisyenin tecrübe ve tercihine bağlı olarak yaygın olarak kullanılan tarama modaliteleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Netlik kazanmamış olmasına rağmen yöntemin düşük maliyetli, ulaşılabilir ve kullanımının kolay olması DEXA görüntülemesini günümüzde osteoporozun tanısı için en kullanışlı yöntem haline getirmiştir. Bununla birlikte günümüzde kullanımda olan yöntemler arasında, kemik metabolizmasını kantitatif değer olarak en iyi değerlendiren modalite olması da DEXA görüntülemesine ayrı bir önem kazandırmaktadır (6,34).

Bu çalışmamızda, merkezimizde düzenli olarak poliklinik takiplerinde tutulan talasemi majorlu hasta grubunda hem DEXA, hem de karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri kullanılarak, kemik hastalıklarının derecesi ve K2 vitamininin kemik hastalığı üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda talasemi majorlu hastalarımızın kemik mineral yoğunluğu, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2004 yılında temel aldığı değerler üzerinden değerlendirilmiştir. Bu sınıflamaya göre elde edilen Z skorları, hasta yaş ve cinsiyetine göre ortalama Z skorunun $-2SD$ ($Z < -2,5$) altında ise osteoporoz olarak sınıflandırılmakta, $-1SD$ ($Z < -1$) altında ise osteopeni olarak kabul edilmektedir (5).

Vitamin K'nın biyokimyasal yollardaki işlevlerinin en önemlilerinden birisi karboksilasyon reaksiyonlarının kofaktörlüğünü yapmaktır. Vitamin K analogları içerisinde gama karboksilasyon aktivitesi en güçlü olanı K2 vitamindir. Osteokalsindeki glutamik asidin gama karboksilasyonu, K vitamini bağımlıdır ve glutamik asit rezidülerinin gama karboksi glutamik asit rezidülerine dönüşümünü sağlar. Gama karboksiglutamat içeren osteokalsin kalsiyum alımı ve kemik mineralizasyonunda rol alır. Osteokalsin sadece osteoblastlarda sentezlenir. Osteokalsinin gama karboksilasyonu için gerekli olan K vitamini düzeyi yüksek iken, kan koagülasyon proteinlerinin gama karboksilasyonu için ihtiyaç duyulan K vitamini düzeyi çok düşük seviyelerdedir (50).

Binkley ve arkadaşlarının (51) yaptığı bir çalışmada 219 sağlıklı erişkinin ortalama bir Amerikan dietinde aldığı K vitamini normal protrombin zamanını sağlarken, osteokalsinin gama karboksilasyonu için yetersiz bulunmuştur. Vitamin K alımının artışıyla osteokalsin karboksilasyonunda belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir.

Yine aynı çalışmada 6-18 yaş arası sağlıklı çocuklar ile erişkinlerin serum ankarboksile osteokalsin düzeyleri karşılaştırılmış ve çocuklarda daha yüksek bulunmuş. Yine ankarboksile/karboksile osteokalsin oranı K vitamini için bir gösterge olarak tanımlanmış. Bu oranın yüksek olması diyetle alınan ve kemikte bulunan K vitamini düzeyinin düşüklüğüyle ilişkili bulunmuş.

Benzer bir çalışmada 45 mcg/gün dozunda menakinon-7 sekiz hafta boyunca sağlıklı prepubertal çocuklara verilmiş. Ankarboksile/karboksile osteokalsin oranının K vitamini düzeyi ile ilişkisi bulunmuş. Menakinon-7 verilen grupta ankarboksile osteokalsin miktarının dolaşımında azaldığı tespit edilmiştir (53).

Ankarboksile osteokalsinin serum düzeyi artışının K vitamin eksikliğini gösterdiği, sağlıklı yaşlı kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda azalma ve kırık riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

Kalkwarf ve arkadaşları (54) yaşları 3 ile 16 arasında değişen 245 sağlıklı kız çocukta ankarboksile osteokalsinin oranındaki değişimi belirlemişler ve K vitamini alımının ile kemik yıkımında azalma sağladığını göstermişlerdir. K1 vitamininin serum düzeyi ile ankarboksile osteokalsin arasında ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda, hastalardan başlangıçta, 6. ve 12. aylarda alınan serum örneklerinden karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ayrı ayrı çalışıldı. Her bir osteokalsin seviyesi ve ankarboksile/karboksile osteokalsin oranının zamana göre değişimi incelendiğinde; Başlangıçtaki ve 6. aydaki ankarboksile osteokalsin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ($P:0.035$) anlamlı bir azalma bulunmuştur. Yine ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ($P:0.568$) azalma olduğu görülmüştür.

K2 vitamininin insan osteoblastlarında kemik mineralizasyonunun en önemli indükleyicisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Vitamin K2 ve vitamin D3 kombinasyonunun osteokalsin üretimini artırdığı bulunmuştur (55).

İnvitro çalışmalarda K2 vitamininin osteoklastogenezis üzerinde inhibitör etkisinin olduğu, osteoklastik inhibisyon mekanizmasının hücre toksisitesi veya hücre proliferasyonunu etkileme üzerinden olmayıp, onun yapısal özelliğiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (56,57).

İnsanlar üzerinde yapılan birçok çalışmada osteoporoz tedavisinde K2 vitamininin etkili olduğu bulunmuştur. Randomize bir çalışmada, 241 osteoporotik kadının 120 'sine 45 mg/gün K2 vitamini ile birlikte 150 mg elementel kalsiyum verilirken, kalan 121 'ine ise sadece 150 mg elementel kalsiyum verilmiş ve 2 yıl sonra lomber kemik mineral yoğunluğu değerlerinin K2 vitamini verilenlerde değişmediği gösterilmiş. K2 alan grupta kırık insidansının %10, kontrol grubunda %30 olduğu tespit edilmiştir (58).

Çift kör, plasebo kontrollü, 24 haftalık bir çalışmada osteoporotik 80 hastaya 90 mg/gün K2 vitamini veya plasebo verilmiş. Plasebo ile karşılaştırıldığında ikinci metakarpal kemik mineral yoğunluğunda 2.20 ± 2.48 artış olduğu bulunmuştur (59). Osteoporoz insidansının yüksek olduğu bir grupta postmenopozal kadınlardır. Kontrollü klinik bir çalışmada, 172 osteoporotik veya osteopenik ($BMD < 0.98$ g/cm²) kadına randomize olarak vitamin K2 (45 mg/gün), 1-alfa-hidroksikolekalsiferol vitamin D3, her ikisi veya plasebo 24 ay boyunca verilmiş. Kombinasyon tedavisi alan grupta BMD'de önemli bir artış (4.92 ± 7.89) olurken, sadece K2 vitamini alanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan (0.135 ± 5.44) bir artış görülmüş. Fakat 18. ve 24. aylar değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre K2 verilen grupta önemli bir artış bulunmuştur. Bu çalışma K2 ve D3 kombinasyonunun tek başına verilen desteğe göre daha koruyucu olduğunu göstermiştir (60).

55 ile 81 yaşlarında 92 postmenopozal kadından randomize olarak seçilen 4 gruba: K2 vitamini (45 mg/gün), 1-alfa-hidroksivitamin D3 (0.75 mcg/gün), K2 ve D3 vitamini birlikte ve kalsiyum laktat (2g/gün) verilmiş. 2 yıl sonra K2 ve D3 vitamini verilen grup kalsiyum verilen grupla kıyaslandığında BMD'de önemli düzeyde artış

olduğu, kombine tedavi verilen grupta ise lomber BMD’de çok daha fazla artış olduğu görülmüştür (61).

Yine yapılan farklı çalışmalarda prednizolon tedavisi verilen çocuklarda ve anoreksi hastalarında oluşan osteoporozu önleme ve tedavi için verilen K2 vitamini desteğiyle kemik mineral yoğunluğunda önemli derecede artış olduğu gösterilmiştir (62,63).

Kemik yapılarının sağlıklı olup olmadığını değerlendirme ölçütümüz, hastanın KMY değerini kendi yaş grubu KMY değeri ile karşılaştırılarak belirlenen **Z-skoru**dur. Birimi standart sapmadır (7). Z skorunun > -1 oluşu normal KMY olarak kabul edilirken, Z skoru -1 ile $-2,5$ arasında iken osteopenik, Z skoru $< -2,5$ olan değerler ise osteoporotik olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızın başlangıcında Z skoru değerlerine göre 20 talasemi hastamızdan 9’u(%45) normal, 9’u(%45) osteopenik, ve 2’si(%10) osteoporotik sınırlarda idi. K2 vitamini verdiğimiz bir yıllık süreçte başlangıç, 6. ve 12. aylardaki kemik mineral yoğunluğuna ve Z skoruna bakıldığında istatistiksel olarak (KMY için $P:0.004$, Z skoru için $P:0.003$) anlamlı bir artış olduğu görülmüştür.

Vitamin K’nın eksikliğinde kanamaya eğilim olduğunun bilinmesi, eksiklik olmadan verilen vitamin K’nın tromboza eğilim yapıp yapmayacağı sorusunu akla getirmektedir. Ancak Günde 40 mg’ın üzerinde K2 vitamini verilen geniş çaplı araştırmalarda hiperkoagülabilitenin herhangi bir tipiyle ilgili yan etki rapor edilmemiştir (58-60,64). Bir çalışmada 10 gün boyunca 250 mg/kg dozunda K2 vitamini verilen ratlarda trombosit agregasyonunda veya kan koagülasyon özelliğinde bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştü (65). Hastalarımızın takip sürecinde de bakılan PT ve aPTT değerlerinde bir değişiklik olmadığı gibi tromboza eğilimi işaret edecek hiçbir klinik bulgu ve belirti de izlenmemiştir.

Sonuç olarak talasemi majörlü hastalarda kemik rezorpsiyonu önemli komplikasyon olup, erişkin yaşama ulaşıldığında önemli morbidite sebebidir. Bu problemin önlenmesi yahut tedavisi için pamidronat tedavisi önerilmektedir (38). Çalışma grubumuzda 1 yıllık zaman diliminde KMY’lerinin negatif bir süreç izlemesi beklenirken, günde 50 mikrogram vitamin K2 tedavisiyle mevcut durum kötüye gitmediği gibi, Z skorlarında yükselme olduğu belirlenmiştir. Osteoporozlu bir hastanın osteopeniye, osteopenili hastanın da normal sınırlarda KMY değerlerine

yükselmesini sağlayan, etkisini fizyolojik yolla gösteren, yan etkisi olmayan ve maliyeti düşük (günde 1 TL) bu ilacın, hastalarımızda rutin kullanılmasının kemik rezorpsiyonunu önleyerek daha sağlıklı kemiği olan talasemili erişkin oluşumuna katkı sağlayabileceğini ümit edebiliriz.

SONUÇLAR

1. Çalışmada yer alan talasemili hastaların 12'si (%60) kız, 8'i (%40) erkek, yaşları 3-18 (9.5) yıl idi.
2. Bu çalışmanın başlangıcında Z skoruna göre 20 talasemi hastasının 9'u(%45) normal, 9'u(%45) osteopenik, 2'si(%10) osteoporotik idi.
3. Çalışmanın başlangıcında Z skoruna göre normal kemik mineral yoğunluğuna sahip 9 hastadan 4'ü (%50) erkek, 5'i (%41.7) kız olarak saptandı. Toplam 9 osteopenik hastadan 3'ü (%37.5) erkek, 6'sı (%50) kız; 2 osteoporotik hastanın 1'i (%12.5) erkek, 1'i (% 8.3) kız idi.
4. Çalışmanın sonunda ise Z skoruna göre normal kemik mineral yoğunluğuna sahip 11 hastadan 5'i (% 62.5) erkek, 6'sı (%50) kız olarak bulundu. Toplam 8 osteopenik hastanın 2'si (%25) erkek, 6'sı (% 50) kız; osteoporotik olan 1 (%12.5) hasta ise erkek olarak tespit edildi.
5. Başlangıçta osteopatisi olan hastaların yaş ortalaması 9.7 ± 4.7 , osteopatisi olmayanların yaş ortalaması 8.8 ± 4.4 olarak bulundu.
6. Osteopatisi olan hastaların ortalama ferritin düzeyi 1561 ± 912 , osteopatisi olmayanların ortalama ferritin düzeyi 1906 ± 736 olarak tespit edildi.

7. Hastaların başlangıçta, 6. ve 12. aylardaki kemik mineral yoğunluğuna ve Z skoruna bakıldığında istatistiksel olarak (KMY için P:0.004, Z skoru için P:0.003) anlamlı bir artış olduğu görülmüştür.
8. Hasta serumlarından 0, 6 ve 12. aylarda çalışılan karboksile ve ankarboksile osteokalsin düzeyleri ve ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
9. Ankarboksile osteokalsinin başlangıçta ve 6. aydaki düzeyleri arasında istatistiksel olarak (P:0.035) anlamlı bir azalma bulunmuştur.
10. Çalışmanın başlangıcında, 6. ve 12. aylarda ankarboksile osteokalsinin karboksile osteokalsine oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma olduğu görülmüştür.
11. Bu çalışmada 2. ve 8. aylarda bakılan protrombin zamanlarının normal değerlerde olduğu tespit edilmiş ayrıca hastalarda herhangi bir trombotik bulgu veya belirti gözlenmemiştir.
12. Normal protrombin zamanını sağlayan K vitamini düzeyinin, kemik osteokalsin aktivitesini sürdürmede yeterli olmadığı görülmüştür.
13. Bu dozlarda K2 vitamininin çocuklarda toksik duruma veya hiperkoagülabilitateye neden olmadığı tekrar belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. DeBaun MR, Vichinsky E: Hemoglobinopathies. Nelson Textbook of Pediatrics. Ed by Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF; Philadelphia, Saunders, 2007;2025-2037.
2. Olivieri NF. The beta-thalassemias. N Engl J Med1999; 341:99-109.
3. Jensen CE, Tuck SM, Old J, et al. Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with beta-thalassaemia. Eur J Haematol. 1997 Aug ;59(2):76-81.
4. A.T. Taher, K.M. Musallam and A. Inati. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. Hemoglobin 2009;33 Suppl 1:S46-57.
5. Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I. Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up. Calcif Tissue Int. 1999; 64: 481-4.
6. Dresner Pollack R, Rachmilewitz E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. Br J Haematol 2000; 111: 902-7.
7. Bachrach LK: Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. Endocr Pract. 2007;13:513-20
8. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T : Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. J Clin Densitom 2006;9:84-90.

9. Van Summeren M, et al. Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content , British Journal of Nutrition(Published online by Cambridge University Press 18 Feb 2008)
10. Hara K, Akiyama Y, Nakaruma T, et al. The inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. Bone . 1995;16(2):179-184
11. Van Summeren M, Braam L, Lilien MR et al. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. Br J Nutr. 2009 Oct ;102(8):1171-8.
12. Dinçol G. Thalassemia. Türkiye Klinikleri J Haematol 2004;2(2):144-152
13. β -thalassemia in Turkey: A review of the clinical, epidemiological, molecular, and evolutionary aspects.Hemoglobin 2001;25(2):227
14. Canatan D. Dünyada ve Türkiye’de talasemi ve anormal hemoglobinler. Canatan D, Aydınok Y. Talasemi ve Hemoglobinopatiler, Retma, 2007: 11-19.
15. Canatan D, Köse MR, Üstündağ M, Haznedaroğlu D, Ozbaş S.. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9: 124-126
16. Klinken SP. Red blood cells. IntJ Biochem Cell Biol, 2002; 34:1513-1518.
17. Onat T, Erk K, Sözmen Y.E. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık. 2002: 135,535-536.
18. Orkin SH, Nathan DG. Thalassemias. Nathan and Oski’s Hematology of Infancy and childhood. 6th ed. 2003: 842-921.
19. Higgs D.R., Thein S.SL, Wood W.G. Human Haemoglobin in Weatherall The Thalassemia syndromes 4th edition 2001: 65-120.

20. Thein SL. Pathophysiology of β Thalassemia. A Guide to Molecular Therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005.
21. Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. Curr Opin Hematol 2002.
22. Rund D, Rachmilewitz E. Pathophysiology of alpha- and beta-thalassemia: therapeutic implications. Semin Hematol 2001; 38: 343-349.
23. Stanley L. Schrier. Pathophysiology of the Thalassemias. West J Med 1997;167:82-89.
24. Weatherall D.J., Clegg J.B.Editors; Historical perspectives: The Thalassemia syndromes 4th ed..Oxford: Blackwell Scientific UK 2001: 1-55.
25. Lanzkowsky P, Atlas M. Hemolytic Anemia; Thalassemias. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th ed. New York 2005: 181-191.
26. Sanctis V, Angastiniotis M, Eleftheriou A: Thalassemic Bone Disease, An Overview. Pediatric Endocrinology Reviews; Oct 2008; Vol.6, Sup.1, 71-80.
27. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. J Osteoporos. 2010 May 26.
28. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major. Bone. 2011 Mar 1;48(3):425-32
29. Guzeloglu-Kayisli O, Cetin Z, Keser I et al. Relationship between SP1 polymorphism and osteoporosis in beta-thalassemia major patients. Pediatr Int. 2008 Aug ;50(4):474-6.
30. Weinberg ED. Role of Iron in osteoporosis. Pediatric Endocrinology Reviews; Oct 2008 Vol.6 Sup.1, 81-93,
31. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, et al. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11 (Supl 3): 795-801.

32. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA . The radiological appearances of thalassaemia. Clin Radiol. 2006 Jan; 61(1):40-52.
33. Khosla S, Riggs BL, Melton LJ III. Clinical spectrum. Riggs BL, Mellton LJ III, ed. Osteoporosis, 2nd ed. Philadelphia-New York:Lippincott-Raven, 1995:205-224
34. Bedair EM, Helmy A, Yakout K, Solimon A. Review of radiological skeletal changes in thalassemia. Pediatric Endocrinology Reviews: Oct 2008 Vol 6, Sup 1, 123-126.
35. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassemia. Br J Haematol 2004;127:127-139
36. Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. Acta Haematol 1995 ;93:20-24
37. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. Osteoporos Int. 1999 ;9 Suppl 2:S 66-80.
38. Patiroglu T, Torun YA, Kula M, Karakukcu M. Treatment of thalassemia-induced osteoporosis with intermittent pamidronate infusions: Two-year follow up. Turk J Hematol. 2008; 25(2): 79-82
39. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann Oncol. 2006 Jun;17(6):897-907.
40. Dam H. Antihemorrhagic vitamin of the chick; occurrence and chemical nature. Nature 135:652-3, 1935.
41. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phylloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. J Nutr 1998;128:220-223

42. Booth S, Saltzman EA. Vitamin K: Structure and function. In: Encyclopedia of Life Sciences. London, England: 2001.
43. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Hacettepe-Taş, Ankara 2002: 1480-1484.
44. Schurgers, LJ, Geleijnse JM, Grobbee, DE, et al. Nutritional intake of vitamins K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone) in the Netherlands. J. Nutr. Environ. Med. 1999;9: 115–122.
45. Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. Acta Paediatr Suppl. 1999;88(430):95-103.
46. Price CP, Thompson PW. The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. Ann Clin Biochem 1995;32:244-60.
47. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am 1998;27:303-23.
48. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Mar ;82(3):717-8.
49. Colford J., Sailer D., Langham C., Five osteocalcin assay compared tracer specificity, fragment interference and calibration. Clin. Chem. 1997;43:1240-1
50. Garnero P., Grimux M., Sequin P., Delmas P. D. :Characterization of immunoreactive forms of osteocalcin generated in vivo and in vitro. Bone Miner Res. 1994;9:255-264.
51. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, et al. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. Am J Clin Nutr 2000;72:1523-1528.

52. P. Vergnaud, P. Garnero, P. J. Meunier, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women :the EPIDOS study.J.Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 Mar. Vol. 82 No:3 719-724.
53. Marieke J. H. van Summeren, Lavienja A. J. L. M. Braam, Marc R. Lilien et al. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. British Journal of Nutrition (2009), 102, 1171–1178
54. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Bean J, Elliot JG Vitamin K, bone turnover, and bone mass in girls. Am J Clin Nutr 2004;80:1075–1080.
55. Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, Shiraki M. Vitamin K2 promotes 1alpha,25(OH)₂ vitamin D₃-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. Calcif Tissue Int 1996;59:466-473.
56. Hara K, Akiyama Y, Tajima T, Shiraki M. Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE₂ synthesis in vitro. J Bone Miner Res 1993;8:535-542.
57. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al. The inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. Bone 1995;16:179-184.
58. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. J Bone Miner Res 2000;15:515-521.
59. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. J Bone Miner Metab 1998;16:106-112.

60. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;41:211-221.
61. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000;5:546-551.
62. Inoue T, Sugiyama T, Matsubara T, et al. Inverse correlation between the changes of lumbar bone mineral density and serum undercarboxylated osteocalcin after vitamin K2 (menatetrenone) treatment in children treated with glucocorticoid and alfacalcidol. *Endocr J* 2001;48:11-18.
63. Iketani T, Kiriike N, Murray, et al. Effect of menatetrenone (vitamin K2) treatment on bone loss in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2003;117:259-269.
64. Asakura H, Myou S, Ontachi Y, et al. Vitamin K administration to elderly patients with osteoporosis induces no hemostatic activation, even in those with suspected vitamin K deficiency. *Osteoporos Int* 2001;12:996-1000.
65. Ronden JE, Groenen-van Dooren MM, Hornstra G, Vermeer C. Modulation of arterial thrombosis tendency in rats by vitamin K and its side chains. *Atherosclerosis* 1997;132:61-67.

EKLER

Ek tablo 1: Hastaların dosya numaraları, yaş ve cinsiyetleri

Dosya no	isim	yaş	Cinsiyet
1478332	Alb	6	E
1667681	Aa	18	E
1352652	Sy	14	E
1351867	Hie	7	E
1492658	Rb	4	E
1087248	Aa	10	E
1902823	Et	12	E
1907953	Dö	14	E
1207783	Ea	10	K
1560385	Na	5	K
1874183	Sy	11	K
1407420	Eny	3	K
1310099	Rç	17	K
1907952	Kö	12	K
1902500	Fa	14	K
1709173	Me	9	K
1357923	Gk	6	K
1355561	Bip	6	K
1595935	Ky	4	K
1207140	Enç	8	K

EK Tablo 2: Hastaların 0., 6. ve 12. aylardaki kemik mineral yoğunluğu değerleri (g/cm²)

Dosya no	KMY 0.	KMY 6.	KMY 12.
1207783	0.495	0.508	0.483
1478332	0.439	0.479	0.437
1667681	0.613	0.612	0.606
1560385	0.316	0.404	0.366
1874183	0.663	0.680	0.653
1407420	0.407	0.402	0.413
1310099	0.760	0.768	0.811
1907952	0.679	0.626	0.684
1352652	0.613	0.602	0.649
1351867	0.478	0.513	0.556
1492658	0.403	0.396	0.437
1902500	0.710	0.697	0.728
1709173	0.469	0.487	0.473
1357923	0.385	0.417	0.423
1087248	0.498	0.561	0.553
1902823	0.718	0.708	0.746
1355561	0.589	0.638	0.632
1595932	0.428	0.448	0.502
1207140	0.461	0.446	0.462
1907953	0.681	0.668	0.682

EK Tablo 3: Hastaların 0., 6. ve 12. aylardaki Z skoru değerleri

Dosya no	Z SKORU 0.	Z SKORU 6.	Z SKORU 12.
1207783	-2.1	-2.1	-2.3
1478332	-1.5	-0.8	-1.6
1667681	-3.3	-3.3	-3.4
1560385	-2.7	-1.6	-2.1
1874183	-0.6	-0.4	-0.6
1407420	-0.4	-0.4	-0.3
1310099	-2.4	-2.3	-1.6
1907952	-0.8	-1.3	-0.8
1352652	-0.7	-0.8	-0.4
1351867	-0.8	-0.1	0.6
1492658	-1.1	-1.2	-0.5
1902500	-1.1	-1.2	-0.9
1709173	-1.7	-1.3	-1.6
1357923	-1.8	-1.4	-1.3
1087248	-2.2	-0.9	-1.1
1902823	1.1	0.9	1.6
1355561	0.8	1.5	1.4
1595932	-0.6	-0.3	0.4
1207140	-1.7	-2.0	-1.7
1907953	-0.1	-0.3	-0.1

Ek tablo 4 : Hastaların protrombin zamanı değerleri

Dosya no	isim	1. Kontrol	2. Kontrol
1478332	Alb	12.2	11.9
1667681	Aa	12.8	13.2
1352652	Sy	12.5	12.4
1351867	Hie	12.8	14.6
1492658	Rb	13.9	12.8
1087248	Aa	13.0	12.9
1902823	Et	13.2	13.8
1907953	Dö	11.8	14.1
1207783	Ea	12.8	13.6
1560385	Na	13.9	14.5
1874183	Sy	13.4	12.5
1407420	Eny	12.3	12.4
1310099	Rç	13.6	12.6
1907952	Kö	14.0	13.1
1902500	Fa	13.6	13.1
1709173	Me	14.1	12.9
1357923	Gk	12.5	11.6
1355561	Bip	12.8	13.4
1595935	Ky	13.1	13.0
1207140	Enç	13.2	12.1

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

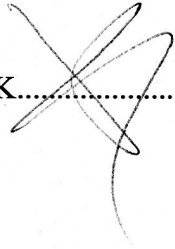
Dr. Kenan YILMAZ'a ait “**K2 VİTAMİNİNİN TALASEMİYE BAĞLI KEMİK**
MİNERAL YOĞUNLUĞU AZALMASI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ”

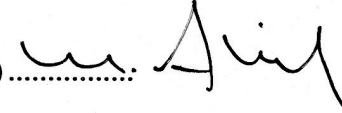
adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim

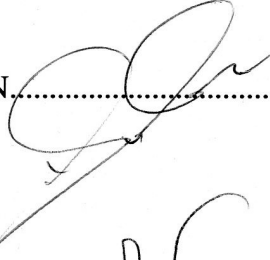
Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

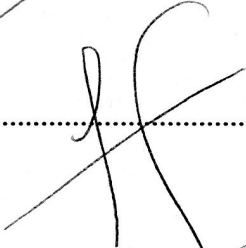
Tarih: 12.07.2011

İmza: 

Başkan: Prof. Dr. Mustafa K. ÖZTÜRK.....


Üye: Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZDEMİR (Danışman).....


Üye: Prof. Dr. Nazmi NARİN.....


Üye: Doç. Dr. Fulya TAHAN.....


Üye: Doç. Dr. Musa Karakükçü.....
