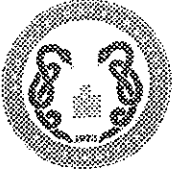


T1589



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**TALASEMİ MAJÖRLÜ HASTALARDA
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ve
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Ümit DÜNDAR

Uzmanlık Tezi

T1589/1-1

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Tiraje TUNCER

Bu Çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu Tarafından Desteklenmiştir
(Proje no:2003 04 0103 010)

“Kaynakça Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir”

ANTALYA, 2004

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca tıbbi bilgi ve birikimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında bilgi ve desteklerini esirgemeyen ve kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof Dr. Tiraje Tuncer'e;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerinden yararlandığım Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim görevlileri; Prof Dr. Mehmet İ. Arman, Prof Dr. Bülent Bütün, Doç Dr. Nilüfer Balcı, Doç Dr. Sibel Çubukçu, Yrd Doç Dr. Cahit Kaçar, Yrd Doç Dr. Erdal Gilgil ve Öğretim Görevlisi Nehir Samancı'ya;

Tezimi hazırlamama yardımcı olmasının yanında sıcak dostluklarını da paylaştığım Uzm Dr. Fatih Çay'a

Asistanlığım boyunca beraber hüznlerimi ve sevinçlerimi paylaştığım başta Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği asistanları olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma;

İyi günümde ve kötü günümde yanımda olan, sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen eşime;

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıklarını esirgemeyen sevgili Anneme, Babama ve kardeşlerime;

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

Saygılarımla
Dr. Ümit Dündar

İÇİNDEKİLER

Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1. β -Talasemi Majör	2
2.2. β -talasemi majörde kemik dokuda gözlemlenen değişiklikler	3
2.3. β -talasemi majörde diğer dokularda görülen değişiklikler	4
2.4. β -talasemi majörde tedavi	7
2.5. Osteoporoz	8
2.6. Kemik matriksi ve hücresel elamanların anatomi ve biyolojisi	8
2.7. Osteoporozun Sınıflandırılması ve Etiyopatogenezi:	14
2.8. Osteoporozun klinik bulguları	18
2.9. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri	18
2.10. Osteoporozda laboratuvar incelemeleri	19
2.11. Osteoporoz Tedavisi	22
3.Hastalar ve Yöntem	28
4.Bulgular	30
5.Tartışma	42
Sonuçlar	51
Özet	53
Kaynaklar	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Hasta grubu ve kontrol grubunun kemik mineral dansitesi	32
4.2. Hasta grubu ve kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA T skoru	33
4.3. Hasta grubu ve kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA Z skoru	33
4.4. Hasta grubu ve kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total kemik mineral dansitesi	33
4.5. Hasta grubu ve kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA T skoru	34
4.6. Hasta grubu ve kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA Z skoru	34
4.7. Hasta grubu ve kontrol grubunun hemoglobin ve hematokrit seviyeleri	35
4.8. Hasta grubu ve kontrol grubunun kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin seviyeleri	35
4.9. Hasta grubu ve kontrol grubunda kemik yıkım belirteçlerinden serum N-telopeptid seviyeleri	36
4.10. Hasta grubu ve kontrol grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri	36
4.11. Hasta grubu ve kontrol grubunda serbest testosteron ve total testosteron seviyeleri	37
4.12. Hasta grubu ve kontrol grubunda estradiol seviyesi	38
4.13. Hasta grubu ve kontrol grubunda progesteron seviyesi	38
4.14. Hasta grubu ve kontrol grubunda LH ve FSH seviyeleri	39
4.15. Hasta grubu ve kontrol grubunda serbest T3 seviyeleri	39
4.16. Hasta grubu ve kontrol grubunda fosfor seviyeleri	40
4.17. Hasta grubu ve kontrol grubunda kalsitonin seviyeleri	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 Talasemilerin klinik tipleri	2
2.2 Kemik remodellingini etkileyen faktörler	11
2.3 Osteoporozun değişik özelliklerine göre sınıflandırılması	14
2.4 Osteoporozun Etiyolojiye göre sınıflandırılması	15
2.5 Serum örneğinde çalışılan kemik döngüsü belirteçleri	20
2.6 İdrar örneğinde çalışılan kemik döngüsü belirteçleri	20
2.7 Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar	22
4.1 Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	30
4.2 Hasta grubunun ve kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra ve femur DEXA skorları	32
4.3 Hasta grubu ve kontrol grubunun serumda ve idrarda çalışılan biyokimyasal belirteçlerinin düzeyleri	41

GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz kemik kütlesi kaybı ve kemiğin mikromimarisinin bozulması sonucu artmış kırık riski ile karakterize bir hastalıktır.

β -talasemi hemoglobin molekülündeki β globulin sentezinin yokluğu yada azalması ile kendini gösteren kalıtsal hemolitik anemiye yol açan bir hastalıktır. Talasemi hastalığının seyirinde bir çok anlamlı kemik değişikliği görülebilmektedir ve bunlardan biri de osteoporozdur. Talasemili hastaların tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ile birlikte bu hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Bu hastalar günlük yaşam aktivitelerine daha çok katılmakta ve bu aktiviteler sırasında daha fazla küçük travmalar ile karşılaşmaktadırlar. Böylece talasemili hastalarda görülen osteoporozda sekonder gelişebilecek kırıklar bu hastaların yaşam kalitesi üzerine önemli etkilere neden olabilecektir. Bu nedenle bu hastalarda osteoporozun erken teşhis edilmesi ve de osteoporoz gelişimine yol açan faktörlerin belirlenmesi, hastaların tedavi protokollerinin belirlenmesine yardımcı olacak ve osteoporoz daha etkili olarak tedavi edilebilecektir. Böylece hastaların yaşam kalitesi artırılabilir ve osteoporozla bağlı kalça kırığı gibi kötü komplikasyonların görülme sıklığı azaltılabilecektir.

Bu çalışmanın amacı aşağıdaki sorulara cevap bulmaktır:

1. β -talasemi majörlü çocuklarda kemik mineral metabolizmasını etkileyen faktörler nelerdir?
2. Growth hormone(GH)/İnsulin like growth factor-1(IGF-1)/ İnsulin like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) aksının β -talasemi majörde osteoporoz gelişimi üzerine etkisi nedir?
3. Siderozis gerçekten osteoporoz gelişiminde önemli midir?
4. β -talasemi majörlü hastalarda gözlenen hipogonadizm ile osteoporoz gelişimi arasındaki ilişki nelere bağlıdır?
5. β -talasemi majörde osteoporoz gelişiminde kemik yapım azlığı, kemik rezorpsiyon fazlalığı veya her ikisi de mi önemlidir?

GENEL BİLGİLER

Talasemiler hemoglobin sentezini etkileyen mutasyonlar sonucu gelişen heterojen kalıtsal anemilerdir. Normal insan hemoglobini iki alfa(α) ve iki beta(β) globilini içeren tetramer yapısındaki polipeptidlerden oluşur. Talasemi sendromlarında bir veya daha fazla globin zincirinin üretimi yapılamamaktadır veya azalmıştır(1). Eğer α -globin sentezi azalmış ise α -talasemi, β -globin sentezi azalmışsa β -talasemi olarak isimlendirilir. β -talasemide β -globin sentezi ya yoktur(β^0 -talasemi), ya da çok azalmıştır(β^+ -talasemi). β -globin genleri 11 numaralı kromozom üzerinde yerleşmiştir. Buna karşılık α -globin 16 kromozom üzerinde bulunur(2).

Talasemilerin klinik tipleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 2. 1: Talasemilerin klinik tipleri

Klinik Tipler	Klinik Özellikler	Mutasyonla Etkilenen Gen Sayısı
Sessiz taşıyıcı(α -talasemi) α -talasemi minör	Anemi yoktur, normal kırmızı hücreler Hafif anemi, hipokromik ve mikrositik eritrositler	1 α -globilin geni 2 α -globilin geni
Hemoglobin H hastalığı (α -talasemi)	Orta şiddette anemi, fragmanete, hipokromik, mikrositik eritrositler, inklüzyon cisimleri gösterilebilir	3 α -globilin geni
α -talasemi majör (hidrops fetalis) β -talasemi minör	Uterus ağır anemiye bağlı ölüm görülür	4 α -globilin geni
β -talasemi majör (Cooley anemisi)	Hafif anemi, hipokromik ve mikrositik eritrositler Ağır anemi, kan transfüzyonu gerekli, büyüme geriliği, hepatosplenomegali, kemik iliği ekspansiyonu ve kemik deformiteleri	1 β -globilin geni 2 β -globilin geni

2.1. β -Talasemi Majör

β -talasemi majör genellikle yaşamın ilk yılında bulgu verir. Etkilenen bebekler bir çok değişik semptom gösterirler: yetersiz büyüme, kilo almada yetersizlik, infeksiyonlara yatkınlık, beslenme problemleri, irritabilite, ateş, kusma, ishal, abdominal distansiyon ve artış gösteren solgunluk. Ağır anemi ve hepatosplenomegaliye sıklıkla rastlanır. Tanı için alınan kan testlerinde, mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz, deforme kırmızı kan hücreleri ve değişken sayıda eritroblastların eşlik ettiği ağır anemiye rastlanır. Tanıyı doğrulamak için yapılan hemoglobin elektroforezinde; artmış fetal hemoglobini,

azalmış veya saptanamayan erişkin hemoglobini ve değişken miktarda hemoblobinA2 seviyeleri tesbit edilir(3)

β -talasemi majörde gözlenen aneminin patogeneğinde iki etken rol oynar Yavaşlamış β -globilin sentezi yetersiz erişkin hemoglobini(HbA) yapımıyla sonlanır Böylece hücre içi hemoglobin yoğunluğu azalır ve hücreler hipokromik görünür β -talasemide ki daha önemli bir etken de hemolitik faktördür Burada sorun β -globilin yapımının azlığı değil normal olan α -globilin zincir yapımındaki göreceli artıştır. Serbest α -globilin zincirleri çözünmez kümeler oluşturarak eritrositler içinde çökerler. Bu inklüzyonlar hücre membranlarını zedeler, esnekliğini azaltır ve eritrositlerin mononükleer fagositik sistem (retikulo-endotelyal sistem) hücreleri tarafından fagositozuna yol açar Böylece olgun eritrositler erken parçalanmaya uğrarken, eritroblastlar da içlerindeki inklüzyonlar nedeniyle daha kemik iliği içindeyken parçalanırlar, buna etkisiz eritrosit yapımı(inefektif eritropoez) da denir(2).

Otopsi çalışmalarında kemik iliğinin çok büyük miktarlarda ekspansiyon gösterdiği gözlemlenmiştir Ekstramedüller hematopoez β -talasemi majörde görülen önemli bir özelliktir ve kendini belirgin hepatosplenomegali ve/veya intratorasik veya intra-abdominal kitleler ile gösterir Serumda demir miktarında belirgin bir yükselik vardır ve serum ferritin seviyeleri de yaşla orantılı olarak artış gösterir Kan transfüzyonu ile tedavi yapılmaz ise, bu hastalar genellikle yaşamlarının ilk yıllarında kaybedilirler

β -talasemi majörde artmış demir yüküne sekonder dokularda demir birikimine, kemik iliğinin ekspansiyonuna, ekstramedüller hematopoeze ve kronik hipoksiye bağlı olarak vücutta bir çok organın fonksiyonunda bozukluk gözlenir

2.2. β -talasemi majörde kemik dokuda gözlemlenen değişiklikler;

Medüller boşluktaki kemik iliğinin genişlemesi (medüller ekspansiyon), kortikal incelme, kemikte kistik alanların ve çeşitli sitrialarla birlikte trabekül kaybının görülmesidir Genu valgum, dismetri, platispondili ve kırıklar en sık görülen patolojilerdir 1960'lı yıllardan itibaren kan transfüzyonu tedavisindeki ilerlemeler ile birlikte, bu hastalarda iskelet sisteminin gelişiminde, uzun kemiklerin ve yüz kemiklerinin kozmetik görünümlerinin düzeltilmesinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bununla beraber hastalarda halen kemik mineral

yoğunluğunda kayıp, osteopeni ve sonrasında osteoporoz gelişebilmektedir Kafatası kemiklerinde diploe mesafesinde genişleme, trabeküllerin vertikal doğrultuda yer değiştirmesi grafilerde kenarlarda fırçamsı görünüme yol açar Hastalarda maksiller kemiklerde pnömatisasyon bozuklukları ile birlikte maksiller kemiklerin aşırı büyümesi ve üst kesici dişlerin belirginleşmesi klasik talasemi yüz görünümünün gelişimine neden olur. Medüller ekspansiyona bağlı kostaların genişlemesi ve çentiklenmesi görülür. Vertebralar kareleşir(1)

Bu hastalarda kemik hastalığının etiyojisi multifaktöriyeldir Hormonal eksiklikler, kemik iliği ekspansiyonu, yetersiz gıda alımı ve desferoksamin toksisitesi önemli nedenlerdendir Gecikmiş puberte, gonadal yetmezlik, artmış demir depoları, kalsiyum ve vitamin D eksikliği, başlangıçtaki düşük hemoglobin seviyesi ve yaşlı hasta olma risk faktörlerini oluşturur(4) Kemik yoğunluğunun azalması her iki cinsiyette de gözlenmektedir Gonadal fonksiyonları normal olan veya hormon replasman tedavisi alan hastalarda bile kemik yoğunluğunda azalma gözlenebilmektedir Bununla beraber gonadal disfonksiyon osteoporoz gelişiminde çok önemlidir. Her iki cinsiyet için de gecikmiş puberte öyküsü osteoporoz için en önemli risk faktörüdür(4). Yetersiz transfüzyon tedavisi de kemik iliği ekspansiyonunu artıracığı için osteoporoz gelişim riskini artırır Kemik iliği ekspansiyonu hem mekanik olarak kemik formasyonunu engeller hemde sitokin salınımlarında bozukluklara yol açarak kemik iliği rezorpsiyonunu artırır Bununla beraber yüksek transfüzyon tedavisi alanlarda bile beklenmeyen ve devam eden kemik iliği hiperplazisine bağlı osteoporoz gelişebilmektedir

β -talasemi minörlü hastalarda da osteoporoz araştırması yapılmıştır β -talasemi minörlü 43 hasta ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve sonuçta β -talasemi minörün osteoporoz için risk taşımadığı belirlenmiştir(49) Bununla beraber β -talasemi minörlü hastalarda diğer romatolojik patolojiler görülebilmektedir(79)

2.3. β -talasemi majörde diğer dokularda görülen değişiklikler:

Talasemili hastalarda artan demir birikimi kompüterize tomografi(CT) ile gösterilebilir Karaciğer, dalak, pankreas, adrenal bezler ve abdominal lenf nodlarında artan demir birikimine bağlı olarak dansite artışı CT ile tesbit edilebilir(1)

Transfüzyon ile hemogloblin seviyesi istenilen düzeye getirilen hastalarda eritroid hiperplazisi ve ona bağıli gelişen medüller ekspansiyona sekonder oluşabilecek komplikasyonların gelişimi azaltılabilir. Bununla beraber hastalarda transfüzyona sekonder artan demir yükü problem yaratır. Otopsielerde karaciğer, pankreas, tiroid, paratiroid, adrenal bezler, böbrek medullası, kalp, kemik iliğı ve dalakta belirgin demir depolanması gösterilmiştir. Parankim dokusundaki demir birikimi ve kandaki artmış demir yükünün talasemi majördeki morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olduğı kabul edilmektedir(1).

Demir parankimal dokularda ferritin olarak depolanır. Serum ferritin seviyesi ile vücuttaki toplam demir miktarı hastalığın ilk yıllarında korelasyon gösterirken, ilerleyen yıllarda bu ilişki devam etmekle birlikte azalır. Serum ferritini bir akut faz reaktandır ve enfeksiyonlar, konjestif kalp yetmezliğı ve hepatit serum ferritin seviyelerini yükseltebilir. Ferritin molekülleri dokularda biriktikçe, molekülün protein kısmı ayrılır ve daha küçük fakat demir oranı daha yüksek olan hemosiderin granülleri oluşur. Biriken hemosiderin molekülleri hücre için toksik olan lizozomlardan hidrolitik enzimlerin salınmasına neden olurlar. Bu enzimlerde hücre membranının oksidasyonu sonucu hücre hasarına yol açarlar. Potent bir antioksidan olan vitamin E seviyesinin demir yükünün fazla olduğı talasemik hastalarda azaldığı gösterilmiştir.

100 üniteden daha fazla eritrosit süspansiyonu ile transfüzyon tedavisi alan ve gastrointestinal demir kaybı olmayan hastalarda genellikle belirgin bir miyokardiyal demir birikimi gözlenir. Demir birikimine bağıli atriyel ve ventriküler kavitelere dilatasyon, kas tabakasının kalınlaşması ve sonuçta kalp ağırlığında iki veya üç kat artış görülür. Rekürren perikardit kardiak demir birikimin ilk bulgusu olabilir. Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon, ağır konjestif kalp yetmezliğı hastalar için ölümcül olabilir.

Genellikle on yaşından daha büyük talasemi majörlü çocuklarda hepatik demir birikimine sekonder hepatomegali gelişir. Zamanla karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile birlikte fibrozis ve siroz gelişebilir. Transfüzyona sekonder gelişebilecek viral hepatitler progresif karaciğer hasarını artırabilir.

Talasemi majörlü hastalarda kemik yaşında gerileme ile birlikte büyüme geriliğı de görülür. Transfüzyon ve çelasyon tedavisi alanlarda büyüme geriliğı

daha az sıklıkta görülmektedir. Fakat çok fazla desferoksaminin kendisi de büyümeyi engelliyebilir. Büyüme geriliği bu hastalarda ki endokrin disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. Bazı talasemi majörlü hastalarda azalmış GH salınımı rapor edilmiştir fakat bu diğerlerinde doğrulanamamıştır(60). Hastaların bazılarında ise GH normal olmakla birlikte somatomedin seviyeleri azalmıştır. Somatomedin GH yanıt olarak karaciğerde üretilen ve kartilaj büyümesini uyaran bir faktördür(61). Adrenal bezlerin androjen salınımında ki yetersizlikte, büyüme geriliğine katkı sağlıyor olabilir(62). Ayrıca tiroid bezinin disfonksiyonu da büyüme geriliğine neden olan bir başka faktördür. Puberte β -talasemi majörlü hastaların 1/3'ünde normal olarak gelişir ve bu hastalarda büyüme geriliği en az görülmektedir.

Transfüzyon tedavisi alan hastalarda seksüel maturasyon geriliğinin görülmesi demir toksitesinin ilk bulgusu olabilir. Bayanlarda meme gelişimi normalken menstruasyon genellikle daha geç yaşlarda(20 yaşına yakın) başlar. Normal olarak puberteye giren bir çok hastada da sonunda progresif demir birikimine bağlı olarak sekonder amonere gelişir. Erkeklerde bazal testesteron seviyeleri düşük olma eğilimi gösterse de insan koryonik gonodotropinine cevap genellikle normaldir. Spermatogenez hastanın seksüel gelişimi ile koreledir. Seksüel maturasyonda ki yetersizliğin hipotalomopituitar akstaki disfonksiyona bağlı geliştiği düşünülmektedir. Hızlı büyüme gösteren ve pubertal gelişimi normal olan hastalar genellikle regüler ve yüksek transfüzyon programına giren ve yeterli çelasyon tedavisi alanlardır.

Tiroid dokusunda belirgin olarak yüksek demir birikimi olsa da, disfonksiyon subklinik hipotiroidizm ile sınırlıdır. 31 talasemili hasta ile yapılan bir çalışmada serum tiroksin ve tiroid stimulator hormon(TSH) seviyeleri incelenmiş ve tiroksin anlamlı olarak düşük bulunurken, TSH anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuştur(63).

Adrenal bezlerde demir birikimi primer olarak mineralokortikoid üretiminde önemli olan zona glomeruloza ile sınırlıdır. Fakat demir zona fasikulatada da birikebilir.

Diabet talaseminin sık görülen bir komplikasyonudur ve pankreastaki yetersiz üretim ile birlikte insülin rezistansına bağlı olarak gelişir. Glukoz tolerans testi uygulandığında talasemili hastaların yaklaşık %50'sinde patolojiye rastlanır.

Demir birikimine bağlı, tetani, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile karakterize semptomatik paratiroid hastalığı nadir bir komplikasyondur(64). Semptomatik paratiroid hastalığı nadir görölse de büyüme için önemli olan kalsiyum metabolizmasını bozması nedeniyle önemlidir

2.4. β -talasemi majörde tedavi

B-talasemi majör tedavisinde transfüzyon hayati öneme sahiptir Transfüzyon ile kandaki hemoglobin konsantrasyonu artırılarak kanın oksijen taşıma kapasitesi artırılır ve doku hipoksisi azaltılır Eritropoetin seviyesinin transfüzyon ile azaltılması sağlanarak, anemiye sekonder gelişen belirgin eritroid hiperplazinin önüne geçilir Bunlara ek olarak doku oksijenin artırılması normal büyümeyi sağlamaya yardım eder

Transfüzyon tedavisinin hayatı tehdit eden en önemli komplikasyonu artmış demir yüküdür. Eğer çelasyon tedavisi uygulanmazsa hastalar onlu yaşlarda kardiyak disfonksiyona bağlı olarak kaybedilirler. Düzenli olarak desferoksamin ile çelasyon tedavisinin hastalardaki demir yükünü azalttığı gösterilmiştir Kardiyak hastalık geciktirilmiş veya önlenmiş, enfeksiyonlara yatkınlık azaltılmış ve hastaların yaşam süreleri uzatılmıştır Bununla beraber endokrin disfonksiyonun önüne geçilememiştir 30-40mg/kg dozunda subkutan olarak uygulanır.

Hastalar için bazı vitaminlerin tedavide destek olarak kullanılmaları önerilmektedir Vitamin C(askorbik asit) bu hastalarda kullanılmakla birlikte iyi ve kötü yönde etkileri olabilmektedir Hastalarda hemosiderozisin sonucu olarak artmış katabolizmaya bağlı olarak vitamin C eksikliğine görülebilmektedir Vitamin C replasmanı desferoksamin tedavisine yanıt olarak oluşan demir eksresyonunu anlamlı olarak artırmaktadır Askorbik asit ferritin molekülünün hemosiderine dönüşümünü engelleyerek çelasyon için ortamda daha fazla serbest demir bulunmasını sağlar (65). Bununla beraber askorbik asit demire bağlı membran lipidlerinin peroksidasyonunu ve membran hasarını artırır(66)

Kronik transfüzyon tedavisi alan bir çok talasemi majörlü hastada vitamin E eksikliğine rapor edilmiştir(67) Vitamin E kuvvetli bir antioksidandır ve membran lipidlerini serbest radikallerin(demir molekülleri dahil) zararlı etkilerinden korur. Eksikliğinde değişen oranlarda hemoliz gözlenir. Aşırı demir yükü bulunan hastalarda, vitamin E demire bağlı hücre hasarını azaltabilir

Folik asid eksikliğine bağlı megaloblastik anemi talasemi mojörlü hastalarda azalmış bağırsak absorpsiyonu, diyetle eksik alma ve ekspansiyona uğramış kemik iliğinin artmış ihtiyacına bağlı olarak gelişebilir Bir çok hasta günlük folik asid desteğinden fayda görür

Hastalarda osteoporozun önlenmesi amacıyla diyetlerine kalsiyum ve vitamin D desteği de eklenmelidir Bu nedenle en az günlük 1200 mg kalsiyum tedaviye eklenmelidir

2.5. Osteoporoz

Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır(5) Sadece İngiltere’de yılda osteoporoza bağlı 200000 kırık vakasının görüldüğü belirtilmiştir Bu kırıklara bağlı toplam maliyetin 492 milyon sterlin olduğu rapor edilmiştir(14) Osteoporozun tanımı çok değişik şekillerde yapılmaktadır Osteoporozun ilk defa kesin tarifi 1829 da gözenekli kemik anlamına gelen “porous bone” başlığı ile Jean Georges Lobstein tarafından yapılmıştır Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır(5) 1996’da Amsterdam’da yapılan dünya osteoporoz kongresi sonunda yapılan konsensusa göre osteoporoz tanımı yeniden düzenlenmiştir Buradaki tanımlama tanı yöntemlerinden Dual enerji X-ray absorpsiyometre(DEXA) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre yapılmaktadır

1. Normal: genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun veya kemik mineral içeriğinin 1 standart sapmanın(SD) altında olması
2. Osteopeni: kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -1SD ile-2,5SD arasında olması
3. Osteoporoz: kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -2,5 SD’dan az olması
4. Yerleşmiş osteoporoz: Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -2,5 SD’dan az olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması(5,6,7)

2.6. Kemik matriksi ve hüresel elamanların anatomi ve biyolojisi

Kemik kırıldakla birlikte iskeleti oluşturan özel bir bağ dokusudur Mekanik(destek ve kasların yapışması sonucu hareketin oluşması),

koruma(yaşamsal organlar ve kemik iliği için) ve metabolik(kalsiyum ve fosfat başta olmak üzere çeşitli iyonların deposu) olmak üzere 3 temel işlevi vardır(8,18). Tüm bağ dokularında olduğu gibi kemik dokusunu da hücreler ve ekstraselüler matriks oluşturur. Kemik matriksi kollajen lifler ve kollajen dışı çeşitli proteinler içerir. Kemik matriksin en önemli özelliği kalsifikasyon yeteneğidir.

Anatomik olarak iskelet kemikleri (kafa kemikleri, skapula, mandibula vb) ve uzun kemikler(tibia, femur ve humerus) olmak üzere ikiye ayrılır. Histogenetik olarak yassı kemiklerin intramembranöz ossifikasyon, uzun kemiklerin ise endokondral ossifikasyon ile oluştuğu kabul edilmiş olsa da uzun kemiklerin oluşumunda her iki yolunda yer aldığı bilinmektedir(8,9). Uzun kemiklerin her iki genişçe olan uç bölgelerine epifiz, silindire benzer orta kısmına shaft veya diyafiz, ikisinin arasındaki geçiş bölgesine de metafiz denir. Büyüme dönemindeki bir uzun kemikte ise epifiz ve metafiz bölgelerinin arasında epifiz kırıkdağı(büyüme plağı) denen bir kırıkdağ katmanı vardır. Epifiz kırıkdağı kemik dokunun uzunlamasına büyümesini sağlamaktadır.

Kemiğin dış kısmında sert ve kalsifiye bir yapı olan kompakt kemik tabakası(kemik korteksi), iç kısmında özellikle metafiz ve epifiz bölgesinde trabeküler kemik doku(süngerimsi kemik) bulunur. Kompakt kemik ve trabeküler kemik aynı histolojik özelliklere sahip olan ancak organizasyonları farklı iki yapıdır. Kompakt kemikte kalsifikasyon oranı %80-90, trabeküler kemikte ise %15-25 arasındadır. Kortikal kemik daha çok mekanik ve koruyucu özellikleri ile ön planda iken, trabeküler kemik esas olarak metabolik fonksiyonların yoğun olduğu yapıdır. Trabeküler kemik iskelet yapının %20'sini, fakat kemik döngüsünün olduğu ortamın %80'ini oluşturmaktadır. Vertebradaki kemik yapıda trabeküler kemik oranı %50 iken bu oran femur boynunda %30'dur. Kemik döngüsünün arttığı durumlarda, kemik yıkımı ve osteoporoz vertebralarda femur boynuna göre daha önce ortaya çıkmaktadır(9,10).

Kemik özel bir konnektif dokudur ve bu doku esas olarak intersellüler yerleşimli kalsifiye olmuş bir matriks ve hücrelerden oluşur. Kemik matriksi organik ve inorganik bileşenleri olan bir yapıdır. Matriks kuru ağırlığının yaklaşık %50'si inorganik madde tarafından oluşturulmaktadır(8). İnorganik yapı

içerisinde yüksek oranda kalsiyum ve fosfat bulunur. Bu moleküller kemikte hidroksiapatit kristali oluştururlar(18) Kalsiyum ve fosfatın yanısıra; magnezyum, bikarbonat, sodyum, potasyum, klor, sitrat ve flor da inorganik kemik matriksi içinde yer almaktadır(8) Kemik matriksinin organik komponentinin yaklaşık %90-95'lik kısmı tip I kollajenden oluşmaktadır. Organik matriks içerisinde kollajen dışında, glikozaminoglikanlar ve glikoproteinler yer alır. Kondroitin-4 sülfat, kondroitin-6 sülfat ve keratan sülfat kemik dokuya ait glikozaminoglikanlardır. Osteokalsin, glikoprotein yapıda osteonektin, bir fosfoprotein olan osteopontin, sialoproteinler, trombospondin ve özellikleri tam anlaşılmamış diğer bazı proteinler de organik matriksin diğer elamanlarıdır. Bu proteinler esas olarak kemik matriksin kalsifikasyonundan sorumludur(11)

Hidroksiapatit kristalleri ile kollajen liflerinin birbirleri ile olan ilişkisi kemiğin karakteristik sertliğini ve rezistansını sağlamaktadır. Kemik eğer dekalsifiye olursa morfolojik görünümünü korur ancak kıvamı bir tendon kadar esnek olarak kalır. Eğer bu yapıdan organik komponent çıkarılacak olursa morfolojik görünüm gene korunur ancak kemik oldukça kırılgandır ve dışardan müdahale edilirse kolaylıkla ufalanabilir(8) Kemik yapı içerisinde; osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar olmak üzere üç farklı hücre bulunur.

Kemik sürekli kendini yenileyen bir dokudur. Kemiğin yeniden oluşumu(remodelling) beş aşamadan oluşan bir süreçtir;

- 1 Aktivasyon (remodelling oluşacak alanda osteoklastlar aktive olur)
- 2 Rezorpsiyon
- 3 Geri dönüşüm (osteoblastlar rezorpsiyon alanına doğru yönelirler)
- 4 Formasyon
- 5 Sükunet (remodelling alanındaki oluşan doku yeni bir remodelling siklusuna kadar sükunet içerisinde kalmaya devam eder)

Trabeküler kemik kortikal kemiğe oranla remodelling açısından daha aktiftir. Kemik döngüsü yerel(lokal) ve sistemik olarak etkili faktörler olmak üzere iki grup tarafından kontrol edilmektedir. Lokal etkili faktörler iskeletin kendi hücreleri tarafından sentezlenen bazı büyüme faktörleri ile prostaglandinlerdir. Bunun dışında bazı immünolojik kökenli olan sitokinlerin de kemik döngüsü üzerine etkili oldukları bilinmektedir. Sistemik olarak etkili olan faktörler hormon

yapısında olan faktörlerdir. Bunların etkilerini sentezlenip salındıkları bölgenin uzağında bir bölgede gösteriyor olmaları karakteristik özellikleridir.

Tablo 2.2: Kemik remodellingini etkileyen faktörler

Sistemik faktörler	Lokal faktörler	Sitokinler
Paratiroid hormon(PTH)	TGF	IL-1
Kalsitonin	IGF-1 ve 2	IL-6
D vitamini	FGF	GM-CSF
Büyüme hormonu(GH)	PDGF	TNF- α ve β
Tiroid hormonları	Prostaglandinler	İnterferon γ
Glukokortikokoidler		
Seks steroidleri		
insülin		

Sistemik etkili faktörler:

PTH paratiroid bezler tarafından salgılanır. Majör etkisi; serumdaki iyonize kalsiyum seviyelerini 6-10 mg/dl arasında tutmaktır. Bu etkisini kemik rezorpsiyonunu uyarmanın yanı sıra, renal tubül hücrelerinden ve kalın bağırsaktan kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak gösterir. PTH etkisindeki osteoblast aktivitesi ile osteoklastların kemik rezorbe edici etkilerini sitümüle edici sinyaller üretilmektedir. PTH eğer sürekli etkin olursa kemik matris formasyonunda azalmaya, aralıklı etkin olursa da kemik oluşumunda artışa neden olur. Bu dual etki kemik döngüsündeki olayların birbiri ile eşleşmiş olmalarının bir sonucudur. PTH'un bazı fonksiyonlarının insülin benzeri büyüme faktörü(IGF) üzerinden olduğu ve bu faktörün sentezini artırdığı bilinmektedir. Bu faktörün kemik döngüsündeki proseslerin eşleşmesinde rol oynadığı düşünülmektedir(12).

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Esas fonksiyonu kemik dokudan kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe etmek dolayısıyla kemik yıkımını baskılamaktır. Sonuçta kalsiyum seviyesini azaltıcı etkiye sahiptir.

D vitamini(1-25 dihidroksivitamin D3) deriden UV ışınlarının etkisi ile 7-dehidrokolesterolden üretilen bir hormondur. Diyetle alınan vitamin D3 karaciğerde Vitamin D3-25-hidroksilaz enzim aktivitesi ile hidroksillenir. Sonuçta vücutta D vitaminin esas depolanan formu olan 25-hidroksi D3 oluşur. Bu madde

renal tubül hücrelerinde 1-alfa-hidroksilaz ile tekrar hidroksillenir ve 1-25-dihidroksi-vitD3 oluşur Bu vitamin en aktif formdur ve kalsitriol olarak da adlandırılır D vitaminin kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği, kemik formasyonu üzerine de kompleks etkilerinin olduğu bilinmektedir Vitamin D3 kemik formasyonu üzerine olan etkisini osteoblastlar üzerinden osteokalsin aracılığı ile gerçekleştirmektedir Vitamin D intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır Bu etki her şey normalken kemik büyüme ve gelişimine katkıda bulunur Ancak diyetle kalsiyum ve fosfor alımı yetersiz olursa kalsitriol osteoklast prekürsör hücrelerini stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu sağlamak üzere matür osteoklastların gelişimine zemin hazırlamaktadır Bu etkinin sonucu ise kemik dokudan kalsiyum ve fosfor rezorpsiyonudur(12)

Büyüme hormonu(GH) hipofizden salgılanır Kemik rezorpsiyonu üzerine direkt etkisi yoktur Kemik formasyonu üzerine olan etkisi ise tartışmalıdır Bunun sebebi ise kemik hücrelerinin oldukça düşük oranda GH resöptörüne sahip olmasıdır İskelet hücrelerinde GH etkisi ile IGF-1 stimülasyonu olmaktadır ve bu faktör ile etkisini modüle etmektedir

Tiroid hormonlarının esas etkisi kıkırdak dokunun büyümesi üzerinedir Ayrıca bu hormanlar kemik rezorpsiyonunu stimüle edici etkiye sahiptir

Glukokortikoidler in vitro ortamda kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır Glukokortikoidler fizyolojik dozlarda kemik kollajen sentezini artırır, ancak uzun dönem etkiler inhibitör özelliktedir ve glukokortikoidlerin preosteoblastik hücre replikasyonunu önemli oranda baskılaması ile ilgilidir Bunun sonucunda osteoblast sayıları azalmaktadır Yüksek dozda kemik dokusunun IGF-1 sentezini inhibe etmektedir Bunun sonucunda kemik formasyonunda azalma ortaya çıkmaktadır

Seks steroidlerinden östrojenler osteoblast proliferasyonunu artırırken, PTH'un osteoblastlar üzerine olan etkilerini zayıflatmaktadır Ancak östrojenlerin esas etkisinin kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek olduğu bilinmektedir Osteoblastik hücrelerde androjen reseptörleri gösterilmiştir ve erkeklerde androjen eksikliği osteoporoza yol açar(18)

İnsülin kemik matriks sentezini ve kollajen sentezini stimüle edici ve kemik mineralizasyonunu artırıcı etkilere sahiptir. Ayrıca karaciğerden IGF-1 sentezini artırır.

Lokal etkili faktörler:

Bu faktörler aslında kemik dokunun kendi bünyesi içinde bulunan ve kemik rezorpsiyonu sonucunda ortaya çıkan maddelerdir. Transforming growth factor- β (TGF- β) osteoblast öncülerinin kemotaksisini sağlar, ayrıca kemik kollajen sentezini indükleyici etki gösterir. Ek olarak osteoblast fenotipi sergileyen hücrelerin sayısında artış sağlamak ve farklılaşma göstermiş olan osteoblastların fonksiyonlarını modüle etmek gibi fonksiyonlara da sahiptirler. Osteoklastların kemik rezorpsiyonunu azaltıcı etkileri de vardır.

İnsülin benzeri büyüme faktörleri(IGF) kemik doku dahil bir çok dokuda sentezlenmektedir. IGF-1 ve IGF-2 özellikle kemik doku üzerinde etkilidir. IGF-1 kemik kollajen ve matriks sentezini artırmakta, özellikle osteoblast serileri üzerinde hücre replikasyonunu artıran ve osteoblast fonksiyonlarını doğrudan modüle eden özelliğe sahip bulunmaktadır.

Fibroblast büyüme faktörü(FGF) kemik hücre replikasyonunu ve dolaylı olarak da kemik dokudan kollajen sentezini artırır.

Platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF) kemik rezorpsiyonunu ve kemik hücre replikasyonunu stimüle etmektedir.

Sitokinler:

İnterlökin-1(IL-1) kemik hücre replikasyonunu ve kemik rezorpsiyonunu stimüle edici etkiye sahiptir. Kronik seyirli inflamatuvar artritlerde ortaya çıkan osteoporozun oluşumunda rol oynamaktadır. IL-6 osteoklastların biyolojik etkilerinin düzenlenmesinde etkindir. IL-6 etkisi ile osteoklast öncü hücrelerinin büyümesi artar. Östrojen kemik mikroçevresindeki IL-6 konsantrasyonunu azaltır. Tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) kemik rezorpsiyonunun yanı sıra kemik hücre replikasyonunu artırıcı etkiye sahiptir. TNF etkisi altındaki kemik hücrelerinin kollajen sentezleme kapasiteleri artmıştır. İnterferon- γ osteoklast farklılaşmasını baskılayıcı etkiye sahiptir(13).

2.7. Osteoporozun Sınıflandırılması ve Etiyopatogenezi:

Osteoporozun sınıflandırılması pek çok farklı açıdan yapılabilmektedir. Bu sınıflandırmalar Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3: osteoporozun değişik özelliklerine göre sınıflandırılması

Yaşa göre	Juvenil Erişkin (posmenopozal, tip 1 osteoporoz) Senil (tip 2 osteoporoz)
Lokalizasyona göre	Genel Bölgesel
Etkilenen kemik dokuya göre	Trabeküler Kortikal
Etiyolojiye göre	Primer Sekonder
Histolojik görünümüne göre	Hızlı kemik döngüsüne sahip Düşük kemik döngüsüne sahip

Osteoporozun patogenezinin anlaşılması için genellikle etiyolojik bir etkenin varlığına göre yapılan primer ve sekonder osteoporoz sınıflandırılması esas alınmaktadır. Tablo 2.4'de osteoporozun etiyolojik sınıflandırılması gösterilmiştir.

Erişkin bir insanın sahip olduğu kemik kütlesi, iskelet gelişimi sırasında elde edilen doruk kemik kütlesinin, ilerleyen yaş ve yaş dışındaki faktörler ile kaybedilen kemik kaybının net sonucu olarak ortaya çıkar. Kemik kütlesinin büyük bir kısmı yaşamın ilk iki dekadında kazanılmaktadır. Çocukluk çağında iken erişkin yaşlara kadar yavaş ama istikrarlı bir iskelet gelişimi izlenir. Ergenlik döneminde, vücut gelişiminde ki ani hızlanmayla beraber kemik kütlesinde de hızlı bir gelişim olur. Bu dönemde toplam kemik kütlesinin yaklaşık %60'ı oluşturulmuştur. 18 yaşında hemen hemen gelişimini tamamlamış olan iskelete 30'lu yaşlara kadar kemik kütlesi katılımı devam eder. Doruk kemik kütlesinin oluşumunda genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. Doruk kemik kütlesinin %60-80'inin oluşumunda genetik faktörlerin etkili olduğu geride kalan %20-40'luk kısmın ise çevresel faktörlerin etkisi ile oluştuğu bildirilmektedir. Genetik faktörler arasında bazı hormonal ve kollajen genlere ait özellikler, cinsiyet, ırk ve osteoporoz açısından olumlu aile öyküsünün varlığı sayılabilir. Genetik faktörler arasında üzerinde en çok çalışılan ve osteoporoz etiyojisinde rol oynayabileceği düşünülen genlerden birisi vitamin D reseptör genidir. Bu genin b ve B versiyonları mevcut olup bb kombinasyonuna sahip olan kişilerin diğer kombinasyonlara oranla yüksek doruk kemik kütlesine ulaşabildikleri

bildirilmiştir. Genetik faktörlerden cinsiyet önemli bir faktördür. Erkekler ve kadınlarda puberte öncesinde kemik kazanımı açısından hemen hemen fark yoktur. Ancak puberte sonrası dönemde erkekler daha yüksek kemik kütlesine ulaşırlar.

Tablo 2.4: Osteoporozun Etiyolojiye göre sınıflandırılması

Primer	İdiyopatik
	-Juvenil
	-Adult
	Postmenopozal
	Senil
Sekonder	Endokrin nedenler
	-Hipogonadizm
	-Over agenezi
	-Hipertiroidi
	-Hiperparatiroidi
	-Cushing hastalığı
	-Diabetes mellitus
	Gastrointestinal nedenler
	-Subtotal gastrektomi
	-Malabsorbsiyon
	-Kronik obstrüktif sarılık
	-Ağır malnütrisyon
	-Primer bilier siroz
Bağ dokusu hastalıkları	
-Romatoid artrit	
-Ehler danlos sendromu	
-Osteogenesis imperfekta	
-Homosistinüri	
-Marfan sendromu	
Diyette ilgili	
-Diyette kalsiyum azlığı	
-Artmış protein tüketimi	
İmmobilizasyon	
Malign hastalıklar	
-Multipl miyelom	
-Lenfoma	
-Lösemi	
-Yaygın karsinom	
İlaç kullanımı	
-Heparin	
-Steroidler	
-Antikonvulsanlar	
-Metotreksat	
Diğer	
-Alkolizm	
-Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	
-Skorbüt	
-Sigara	

Ailesinde osteoporoz öyküsü olan kadınların bu öyküye sahip olmayanlara göre daha düşük kemik kütlesine sahip oldukları bilinmektedir

Kemik doruk kütlesinin oluşmasında etkili olan hormonal faktörlerden belki de en önemlisi östrojen hormonunun etkisidir Erken menarş ve oral kontraseptif kullanımı ile yüksek kemik yoğunluğu arasında ilişki bulunmuştur Amonere gelişimi sonradan menstrüasyon yeniden başlasa da kemik yoğunluğunda azalmaya yol açmaktadır

Beslenme de doruk kemik kütlesinin oluşumunda önemlidir Diyetle yeterli kalsiyum alımı çok önemlidir Hem premenopozal hemde erişkin çağlarda diyetle alınan kalsiyum miktarının artırılması sonucunda lomber omurga ve diğer bölgelerdeki kemik yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir Kalsiyumun etkisinin doruk kemik kütlesi oluşumunda kritik bir dönem olan puberte döneminde en üst düzeyde olduğu bildirilmiştir Yüksek miktarda diyetle alınan proteinin idrarla atılan kalsiyum miktarını artırmakta olduğu, bunun yanısıra diyetle düşük protein alımı sonucunda doruk kemik kütlesinin oluşumunda olumsuz etkilerin ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir Diyetle alınan fosfor ve D vitamini miktarları da doruk kemik kütlesinin oluşumunda etkili olan diğer faktörlerdir.

Doruk kemik kütlesinin kazanımında etkili olduğu öne sürülen bir diğer önemli faktör de egzersizdir Mekanik ağırlık taşıma stresi kemikte yeniden yapılanmaya neden olmakta ve bu etki ile kemik gelişimi, doruk kemik kütlesinin oluşumu ve aynı zamanda kemik kütlesinin devamlılığının sağlanmasında en etkili ekzojen faktör olarak kabul edilmektedir Ultraviyole ışık D vitamini biyosentezi üzerinden etkili olan çevresel bir faktördür Pek çok sistemik hastalığa yol açtığı bilinen sigaranın kemik formasyonu üzerine olumsuz etkilerinin yanısıra kemik kayıp hızını artırıcı etkilerinden de söz edilmektedir(15,16,17)

Doruk kemik kütlesine ulaşıldıktan sonra kemik kaybı başlar Yaşam boyu erkekler %20-30, kadınlar %45-50 arasında değişen oranlarda kemik dokusunu kaybederler Doruk kemik kütlesinin düşüklüğü bireyin kırık riskini artırır Bu nedenle osteoporozdan korunmada birincil koşul genetik şifrenin olanak tanıdığı ölçüde doruk kemik kütlesinin yüksek değere çıkarılabilmesidir

Erişkinde kemik kaybına yol açan en önemli faktör gonadların fonksiyon kaybıdır Postmenopozal dönemde kemik kaybının en önemli etkeni östrojen

hormonunun yetersizliğidir. Kemik döngüsünün hızlanmış olması menopozdan hemen sonraki dönemde görülen kemik kaybının sebebidir. Trabeküler kemikte kemik döngüsü kortikal kemiğe göre daha hızlıdır. Bunun doğal sonucu olarak postmenopozal dönemde kemik kaybı trabeküler kemikte başlar. Kadınlar menopoz öncesi dönemde her dekat için %3-5'lik bir kemik kütlelerini kaybederler. Ancak perimenopozal dönemde ve postmenopozal 5-10 yıllık dönemde kadınlarda her yıl ortalama %2 oranında kemik kütle kaybı olmaktadır. Yeniden yapılanma evresinde etkili oldukları bilinen PTH, GH, 1-25dihidroksivitamin-D3 ile östrojenlerin, istirahat halindeki kemik yüzey hücrelerini aktif hale getirmeleri önemlidir. Bunlar osteoblast sentezini ve çeşitli sitokinlerin sekresyonunu stimüle ederler. IL-1, IL-6 ve IL-11 ile GM-CSF, TNF gibi sitokinlerin osteoklast aktivitesini artırıcı yönde etkileri mevcuttur. Bu sitokinler kemik döngüsü sırasında osteoklast aktivitesinin devam ettiği süre içerisinde serbest hale geçmeye devam ederler. Bu serbestleşme, daha fazla kemik rezorpsiyonuna ve sonrasında kemik formasyonuna yol açar. Sonuçta formasyon ve rezorpsiyon aynı hızda tutulmaya çalışılır. Bu süreç içerisinde osteoblastlarda bulunan östrojen resöptörleri aracılığı ile sitokinleri aktive eden faktörlerin serbestleşmesi baskılanmış olur. Östrojen eksikliği durumunda ise sitokin sentezi ve salınımına neden olan bir elementi stimüle eder ve sitokinlerin etkinliğinin artışına neden olur. Bunun sonucunda da kemik rezorpsiyonu lehine kemik döngüsünün devamı sağlanmış olur. Artmış olan kemik rezorpsiyonu, kemikten kalsiyum mobilizasyonunun artışına ve kan kalsiyum seviyesinde ve idrarla atılan kalsiyumun artmasına neden olur. Kan kalsiyum seviyesindeki artış, PTH aktivitesinde azalmaya, Bu azalma da aktif D vitamini sentezinin azalmasına neden olur. D vitamininin fonksiyonundaki düşüş bağırsaktan emilen kalsiyumda azalmaya neden olacaktır. Östrojen eksikliğinin bir başka etkisi ise kalsitonin salınımındaki azalmadır. Tüm bu olayların net etkisi kemik kayıp hızında artış olmasıdır(18)

Erkeklerde ve 70 yaş üzerindeki kadınlarda beslenme faktörleri ve gonadal steroidler dışındaki hormonal faktörler kemik kaybında rol oynarlar. Kemik kütlelerinin yaşla beraber azalmasında ki ilk mekanizma osteoblastların aktivitelerindeki azalma sonucunda kemik formasyonunda azalmanın ortaya

çıkmasıdır. İkinci mekanizma ise kalsiyum absorpsiyonundaki azalmadır. Bu azalmaya diyetle alınan kalsiyum miktarındaki azalma da katkıda bulunur. Yaşla beraber azalan D vitamini metabolizması da kan kalsiyum seviyelerinde azalmaya neden olur. Tüm bunların sonucunda sekonder hiperparatiroidizm gelişecek ve kan kalsiyum seviyelerini belli bir noktada tutabilmek için kemik rezorpsiyonunda artışa neden olacaktır(18)

2.8. Osteoporozun klinik bulguları:

Osteoporozda hastalar kemik ağrısından yakınabilmektedirler. Ancak ağrının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ağrı en çok ilerlemiş osteoporoz olgularında ortaya çıkar ve sırt bölgesinde hissedilir. Hareket, yük kaldırmak, uzun süre aynı postürde kalmak ağrıyı provoke eden faktörlerdir. Vertebralardaki kompresyon fraktürü sonucunda ani başlangıçlı sırt ağrıları ortaya çıkabilir. Omurganın hareketleri ileri derecede kısıtlanmıştır. Kısıtlanma fleksiyonda daha belirgindir. Çökme kırıkları ağrının yanısıra boy kısalmasına da neden olur.

Ağrı dışında en önemli klinik bulgular arasında kemik fraktürleri yer alır. Kırık için majör bir travma gerekmez bazen günlük aktiviteler sırasında da gelişebilir. Kırıklar sıklıkla, Vertebra, distal radius, femur boynu, kostalar, pelvis, metakarpal ve metatarsal kemikler ile tibia ve humerusta görülür. Postmenapozal osteoporozda trabeküler kemik kaybı daha fazla olduğu için vertebra korpusu ve distal radiustaki kırıklar daha yüksek oranda görülmektedir. Senil osteoporozda ise hem trabeküler hem de kortikal kemik kaybı söz konusudur. Bu vakalarda vertebra korpusu ile beraber, pelvis, kalça ve uzun kemik kırıkları ön plandadır. Senil osteoporozda en sık proksimal femur kırıklarına rastlanmaktadır(10)

2.9. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri

İskelet sisteminin incelenmesinde en sık radyografiler kullanılır. Kırıkların saptanmasında, metabolik kemik hastalıklarına bağlı morfolojik değişikliklerin görüntülenmesinde faydalanılabilir. Osteoporozda ilgili bölgelerin radyolojik görüntülenmesi ile kemik kütlesi hakkında fikir edinilebilir. Ancak kemikteki kayıp en azından %30'a ulaşana dek direk grafide bulgulara rastlanmaz. Osteoporozda sıklıkla torakal, lomber ve pelvisin görüntüleri kullanılmaktadır. Kırıklar radyolojik olarak tespit edilebilir. Vertebralarda kamalaşma, bikonkav görünüm ve kompresyon osteoporozda radyografi ile saptanabilen patolojilerdir.

Osteoporozla ilgili görüntülerin standardizasyonu için Meunier, Singh, Eastell, Nielsen gibi kemik yoğunluk indeksleri kullanılmaktadır(19)

Osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilen en çok kullanılan yöntem çift enerjili X-ray absorpsiyometri(DEXA)dir. Kemik mineral içeriği ve yoğunluğu sırasıyla gr ve gr/cm² olarak hesaplanır. Lomber omurga ile femur boynu, intertrokanterik bölge ve ward üçgeni DEXA ile ölçümün en sık yapıldığı alanlardır. Buradan elde edilen değerler hem gr/cm² cinsinden ifade edilmekte, hemde bu değerlerin genç erişkinlere ait değerlerle kıyaslanması sonucu karşı geldiği standart sapma değeri T değeri olarak; yaşa göre eşleştirilmiş bireylere ait sonuçlara göre tekabül ettiği standart sapma değeri Z değeri olarak ifade edilmektedir. Kalçaya ait kemik mineral yoğunluk ölçüm skorlarında her 1 standart sapmalık azalma, kırık riskinin 2,6 kat artışına neden olmaktadır. Kortikal ve trabeküler kemik arasında ayırım yapamaması, omurgada ki osteofit oluşumlarından etkilenmesi, cihazın pahalı olması bu tekniğin dezavantajlarıdır(14,20)

DEXA yönteminin dışında kemik mineral yoğunluğunu belirlemede ultrasonografi, kantitatif ultrasonografi, kantitatif kompüterize tomografi, magnetik rezonans görüntüleme, fotodansitometri, tek foton absorpsiyometri ve çift foton absorpsiyometri kullanılabilir.

2.10. Osteoporozda laboratuvar incelemeleri

Osteoporozda laboratuvar incelemeleri hem hastalığa ait ayırıcı tanı uygulamasında hem de seçilecek olan en uygun tedaviyi saptamada önemlidir. Osteoporoz tanısı almış bir hastada eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz seviyesi, tam idrar tetkiki, PTH, vitamin D seviyeleri, tiroid fonksiyon testleri, serum kortizol düzeyi, LH, FSH, prolaktin düzeyi ile erkeklerde testosteron seviyeleri araştırılmalıdır.

Serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri primer osteoporozda genellikle normaldir. Bunların referans değerlerinin dışında olması paratiroid problemleri ile beraber, adrenakortikal fonksiyon bozuklukları veya özellikle kalsiyum yüksek oranlarda ise multiple myeloma gibi malign hastalıkları düşündürmektedir. İdrarla atılan günlük kalsiyum seviyeleri genellikle 2-4mg/kg'ı geçmez. Kadınlarda 250 mg,

erkeklerde ise 300mg/gün idrar kalsiyum atılımı yüksek olarak kabul edilir Gerek 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı gerekse sabah idrarındaki kalsiyum/kreatinin oranları kemik yıkım derecesini saptamak için kullanılan ucuz ve kolay uygulanan yöntemlerdir Rutin incelemeler dışında özellikle osteoporoz tanısı ve takibinde kullanılan kemik yapımına ve yıkımına ait biyokimyasal belirleyici özelliğe sahip testlerde mevcuttur Kemik metabolizmasına ait markerler mevcut hastalık tipinin sınıflandırılmasında, uygulanacak tedavinin seçimi ve tedavi etkinliğinin takibinde kullanılabilirler(27).

Tablo 2.5: serum örneğinde çalışılan kemik döngüsü belirteçleri

Kemik yapım belirleyicileri	Kemik yıkım belirleyicileri
Total ve kemiğe spesifik alkalen fosfataz(BAP)	Tatrat rezistan alkalen fosfataz
Osteokalsin	Tip 1 kollajen çapraz bağlı telopeptid(ICTP)
Prokollajen 1 propeptidleri(PICP ve PINP)	Pridinolin ve deoksi pridinolinler
Kollajen olmayan kemik proteinleri	Tip 1 kollajen bağlı telopeptidler(NIX)

Tablo 2.6: idrar örneğinde çalışılan kemik döngüsü belirteçleri

Kemik yıkım belirleyicileri
Hidroksiprolin
Hidroksilizin glikozidleri
İdrarda kalsiyum/kreatinin oranı
Tip 1 kollajen bağlı telopeptidler(NTX, INTX)
Pridinolin ve deoksi pridinolin çapraz zincirleri

Kemik yapımının takibinde kullanılmakta olan tüm belirleyicilerin kaynağı osteoblastlardır Kemiğe spesifik alkalen fosfataz(BAP) osteoblast membranında bulunur ve buradan salgınarak dolaşıma katılır Total alkalen fosfataz karaciğer, böbrek, bağırsak ve plasenta kaynaklı olabilir Bu enzimin özellikle karaciğer ve kemik kaynaklı olan izoenzimlerinin ayrıştırılması ile kemik hastalıklarında kullanılacak daha hassas bir marker olan BAP elde edilmeye çalışılmaktadır Total alkalen fosfatazın sensitivitesi ve spesifitesi yetersiz olmakla birlikte kemik formasyonunun belirleyicisi olarak çok yaygın kullanılmaktadır Menapoz sonrasında yaşın artışıyla birlikte aktivitesinin arttığı gösterilmiştir Vertebral osteoporozlu hastalarda alkalen fosfataz normal veya çok az bir artış gösterebilir Alkalen fosfataz Paget hastalığında, primer hiperparatiroidizmde, osteomalazi, primer veya sekonder malign iskelet hastalıklarında, renal osteodistrofide, kırıklardan sonra ve çocukların büyüme döneminde artar(22)

Osteokalsin osteoblast aktivitesinin spesifik belirleyicilerinden bir diğeridir. Yüksek döngülü osteoporozu olan kişilerde serum osteokalsin seviyeleri yükselmiş olabilir.

Prokollajen 1 peptidleri(PICP ve PINP) kemik organik matriksinin esas elamanlarıdır. Bu peptidler dolaşımda bulunurlar ve kemik yapım belirteçleri olarak vücuttaki tip bir kollajen yapımı hakkında fikir verirler. Ancak deri, tendon, diş gibi organlar da bu maddeyi sentezleyebilmektedir.

Osteonektin ve kemik sialoprotein 2 osteoblastlarca salgılanan iki major kemik proteindir. Bunlar kemik yapım belirleyicisi olarak kullanılabilir. Ancak bunların trombositler tarafından da üretiliyor olması serum ölçümünü etkileyebilir.

Kemik yıkım belirleyicilerinden tartrat rezistan asit fosfataz(TRAP) lizozomal bir enzimdir ve primer olarak kemikte osteoklastlarda bulunur. Multiple miyelom, Paget hastalığı, metastatik kemik hastalığı gibi artmış kemik döngüsünün olduğu durumlarda ve postmenapozal osteoporotik kadınlarda TRAP seviyelerinde artış görülür.

Tip 1 kollajen karboksiterminal çapraz bağlı telopeptid(ICIP), kemikte yüksek oranda yer alır. Kemik metastazlarında ve anabolik steroidle tedavi edilen osteoporotik hastalarda serum seviyeleri artmış bulunmuştur(22).

Pridinolin ve deokspiridonilinler hem serumda hem idrarda bakılabilen kemik yıkım belirteçlerindedir. Pridinolin kemik ve kıkırdakta bulunur, deokspiridonilin ise sadece kemikte bulunur. Bu belirleyiciler kemik döngüsünün arttığı durumlarda artış gösterirler.

İdrarda kalsiyum kreatinin oranı normalde 0,03-0,28 arasında değişir. Oranın artması kemikten kalsiyum rezorpsiyonunun arttığını düşündürür.

Tip 1 kollajen amino çapraz bağlı telopeptid(INTP) ve tip 1 kollajen çapraz bağlı N-telopeptid(NTX) büyük oranda kemik orijinlidirler. Kemik yıkımının spesifik belirleyicilerindedirler. Son yıllarda yapılan çalışmalarda artan oranda kullanılmaktadırlar.

Hidroksiprolin kollajen yıkımı ile serbestleşir ve total miktarın sadece %10'u idrara geçer. Kemik yıkım belirleyicisi olarak hassasiyeti düşüktür. Kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlar hidroksiprolin seviyesini azaltırlar. Bu nedenle osteoporoz tedavisinin takibinde kullanılmaktadır.

Hidroksilizin primer olarak kollajen ve kollajen benzeri peptidlerde bulunan bir amino asittir. Hidroksilizin hidroksiproline oranla daha spesifik ve sensitiftir ve idrar örneğinde çalışılır(22)

2.11. Osteoporoz Tedavisi

Tedavide birincil hedef kemik kütlesinin korunmasıdır. Osteopenik dönemde korunma ön planda iken, düşük kemik kütlesi ile birlikte fraktür öyküsü bulunan yerleşmiş osteoporoz vakalarında tedavi kemiğin onarılmasını(restorasyonunu) hedeflemelidir.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar iki ana başlık halinde incelenmektedir; kemik rezorpsiyon inhibitörleri(yıkımı azaltanlar) ve formasyon stimulanları(yapımı artıranlar)(23)

Tablo 2.7: Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlar

Kemik yıkımını azaltanlar(antirezorptifler)	Kemik yapımını artıranlar
Östrojen	Fluoridler
Kalsitonin	Anabolik steroidler
Bifosfonat	Paratiroid hormon(PTH) ve peptidleri
Kalsiyum	Growth hormonlar(büyüme hormonları)
Vitamin D ve aktif metabolitleri	İpriflavon
Tiazide grubu diüretikler	
İpriflavon	

Kalsiyum

Kalsiyum osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Temel etkisi kemik kayıp hızını azaltmaktır. Kalsiyum paratiroid hormon(PTH) sekresyonunu baskılayarak antirezorptif etki göstermektedir. Optimal düzeyde kalsiyum tüketimi bireyin adolesan dönemde doruk kütlesini en yüksek düzeye çıkaran, erişkin dönemde koruyan, daha ileri dönemde ise kemik kaybını minimum seviyede tutan kalsiyum miktarıdır. Önerilen kalsiyum alım şekli besinler yolu ile alınmasıdır. Eğer besinler ile yeterli kalsiyum alınamıyorsa kalsiyum preparatları kullanılır. Bunlar arasında en yüksek elementer kalsiyum miktarı % 40 ile kalsiyum karbonata aittir. Önerilen günlük doz 1200 mg/gün, ileri yaşlarda ise 1500 mg/gün kalsiyum alımıdır(7,24)

D vitaminleri

Osteoporoz tedavisinde vitamin D(kalsiferol) ve aktif metabolitleri; alfakasidol(1-alfa-hidroksi vitamin D) ve kalsitriol(1,25-dihidroksi vitamin D)

kullanılmaktadır Her üç molekülde intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırıcı etki göstermektedir Eksikliklerinde serum PTH düzeyi artarak osteoklastik kemik rezorpsiyonu hızlanır Hem kortikal hem de trabeküler kemik kaybı ortaya çıkar Diyetle ve/veya güneş ışığı ile vücut için gerekli D vitamin seviyesi sağlanamıyorsa, bu vitaminin uygun preparatlar ile sağlanması gerekmektedir Yaşlılarda önerilen günlük doz 400-800 IU'dır Ancak eve bağımlı, güneş ışığı alamayan bireylerde bu miktar 2000 IU/gün'e kadar yükseltilebilir Aktif D metabolitleri için ise 0,25-1µg dozlarda günlük kullanım önerilmektedir Kalsiyum ile birlikte uygulanan vitamin D tedavisinin kalça ve vertebra dışındaki diğer kırıkların oranını azalttığı ve serum PTH düzeylerini düşürdüğü belirlenmiştir(6,25)

Bifosfonatlar

Doğal pirofosfat bileşiklerinin stabil analoglarıdır ve antirezorptif etkilidirler Hidroksiapatit kristallerini kuvvetle abzorbe ederek ve büyümelerini engelleyerek bu etkiyi sağlar Etidronat, klodronat, pamidronat, alendronat, risedronat, tiludronat ve ibandronat klinikte kullanılan bifosfonatlardır İlk kullanılmaya başlanan bifosfanat olan etidronat 2 hafta 400mg/gün ve sonrasında 2,5 ay ara verilerek (kemikte gelişebilecek mineralizasyon bozukluklarını önlemek amacı ile) siklik olarak kullanılmaktadır Etidronat tedavisi ile kemik dansitesinde belirgin artış ve el bileği ile kalça kırık oranında kontrollere göre % 50'lik azalmayı destekleyen yayınlar mevcuttur(26,27)

Klinikte en sık kullanılan bifosfonatlar alendronat ve risedronattır Alendronat günlük 10 mg veya haftalık 70 mg kullanılabilir Günlük 10mg'lık dozda femur boyun, intertrokanterik bölge, ward üçgeni, önkol, tüm vücut kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde % 6,3'lere varan artışlar olduğu ifade edilmektedir(28,29)

Risedronat 5mg/gün veya 35 mg/hafta dozunda kullanılmaktadır Günlük 5mg'lık dozda 5 yılda omurga kemik mineral yoğunluk artışı %9,3 olarak bildirilmektedir(77)

Osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar ile birlikte 1000 mg/gün kalsiyum alımı önerilmektedir, fakat birlikte absorpsiyonunu bozulduğu için farklı zamanlarda alınması gerekmektedir

Kalsitonin

Tiroid parafoliküler hücrelerden salınan peptid bir hormondur ve antirezorptif etkisi vardır. Günlük 50-100-200 IU'lık dozlarda kemik mineral yoğunluğunu doza bağlı olarak artırdığı saptanmıştır(30). Günümüzde önerilen doz 200 IU/gündür. Kalsitoninin osteoporotik kemik ağrılarında analjezi sağlayan etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle akut vertebral kırıklı olgularda bu şekilde fonksiyonel kapasiteyi de artırmaktadır(31). İntranazal veya subkütan olarak uygulanabilir.

Östrojen ve SERM'ler

Östrojenin postmenopozal kadınlarda kemik mineral dansitesini remodeling boşluklarını doldurma yolu ile artırdığı, trabekül rezorpsiyonu riskini azalttığı ifade edilmektedir(32). Önerilen günlük dozlar; 2 mg estradiol, 0,625mg konjuge östrojen, 1,25 mg estron ve 2,5 mg tibolon şeklindedir.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri(SERM) grubunda yer alan raloksifenin kemik mineral yoğunluğunu artırdığı ve özellikle vertebral kırık riskini azalttığı bildirilmiştir(78).

Anabolik steroidler

Tüm anabolik steroidler kimyasal olarak doğal androjenler ile ilişkilidir, çoğu testosteron deriveleridir. Kemik formasyonunu azda olsa artırdığı ifade edilmektedir. Nandrolon dekanoat ile yapılan çalışmalar kemik mineral yoğunluğunda % 5-7 oranında bir artış olduğu gösterilmiş, fakat ses kalınlaşması ve virilizm gibi yan etkilere neden olmuştur(33).

Sodyum florid

Kemik formasyonunu osteoprogenitör hücre proliferasyonunu artırarak stimüle eder. Deneysel çalışmalarda florotik kemiğin kompresif güçlere dayanıklı iken, torsiyonal zorlamalarda kolaylıkla kırılabilirdiği gösterilmiştir(34). Araştırmaların analizi sonucunda günümüzde formasyon stimulatörü olarak kullanılabilen florid hafif veya orta şiddette osteoporozda, düşük dozda(20 mg/gün) ve 4 yıla kadar uygulanırsa uygun mineralizasyon sağlayabilir kanısına varılmıştır(35).

Paratiroid hormon

Kalsiyum absorpsiyonunda azalmaya bağlı olarak sekonder hiperparatiroidi gelişmesinin kemik rezorpsiyonunu artırdığı bilinmekle birlikte paratiroid hormonun iskelet üzerinde bir anabolik aktivitesi olduğu da ortaya çıkarılmıştır. Paratiroid hormonun insanlarda uygulanması ile trabeküler kemik kütlesinde artış saptanmakla birlikte bu olayın kortikal kemikte gerçekleşmediği gözlenmiştir. Çalışmacılar 1-34 paratiroid fragmanının 400-800 U/gün şeklinde uygulamasının iki hafta süre ile subkütan enjeksiyonlar şeklinde yapılmasının uygun olduğunu ifade etmektedirler(36,37).

İpriflavon

Doğal izoflavonun sentetik bir türevi olup endojen östrojenin etkisini güçlendirir veya doğrudan kemik yıkımını inhibe eder. Günlük 600 mg dozunda sürekli olarak verilirse kemik kaybını önleyici etki göstermektedir. Oral olarak kullanılır(6).

Büyüme hormonları

Çocuklarda büyüme hormonu eksikliğinin kemik kütlesinde azalmaya neden olduğu bilinmekte ve bu çocuklarda rekombinan insan büyüme hormonu tedavisi ile doza bağlı bir iskelet gelişimi gözlenmektedir. Erişkinlerde de kemik yeniden yapılanmasını stimüle ederek etki göstermekte, rezorpsiyon silik seyretmekte, formasyon ise belirginleşmektedir. İnsanlarda insülin benzeri büyüme faktörünün eksikliği osteoporoz ile ilişkilendirildiği için tedavide kullanılmalarını takiben hem rezorpsiyonda, hemde formasyonda artış olduğu ve formasyon artışının uzun süre devam ettiği gözlenmiştir(38,39).

Ayrıca bazı diğer ilaçlarında osteoporoz tedavisinde kullanılmaları konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Fiziksel aktivite

Kemik yapısının güçlenmesi ve idamesinde fiziksel aktivite önemli bir strateji gibi görünmektedir. Adolesan dönemde yapılan düzenli egzersizlerin kemik kütlesini artırmakta ve hatta kırık riskini azaltmakta olduğu ifade edilmektedir. Premenapozal dönemde yapılan aerobik egzersizlerin çeşitli vücut bölgelerindeki kemik yoğunluğu üzerine etkileri ile çelişkili görüşler mevcuttur; buna rağmen

“kemiklere yük bindiren egzersizler ne zaman yapılmaya başlanırsa başlansın kemik kütlesinde artışa neden olmaktadır” görüşü oldukça yagındır Fiziksel aktivite ile ilgili yaklaşımlar ikiye ayrılmaktadır;

1. Aerobik, yürüyüş, yavaş tempoda koşma
2. Adele gücünü artıran programlar

Epidemiyolojik pek çok araştırma sedanter yaşam tarzının osteoporoz açısından bir risk faktörü olduğunu vurgulamaktadır Kemik üzerine uygulanan dinamik streslere kemiğin biyolojik cevabı yoğunluğun artması şeklindedir, ayrıca kas ve kemik kütlesi arasında pozitif bir ilişki olduğu da kanıtlanmıştır(40)

Egzersiz oluşturduğu impulslar ile kemikte elektriksel değişimler yaratarak osteoblastları stimüle eder, kollajen sentezini artırır, kalsiyumun kemikte yerleşmesine zemin hazırlar Östrojen düzeyini artırır, β -endorfinleri artırır, ağrıyı azaltır Çevre yumuşak dokuyu kuvvetlendirir, postürün korunmasını sağlar, deformitelerin oluşmasını engeller(6)

Rehabilitasyon

Osteoporozlu hastanın rehabilitasyonunda amaçlar;

1. Ağrının giderilmesi
2. Fiziksel kayıpların giderilmesine çalışılması
3. Gelişebilecek sakatlıkların önlenmesidir

Ağrı en sık rastlanan sorundur; akut veya kronik özellikte olabilir. Nedeni mikrofraktürler, postür değişikliğinde ortaya çıkan sinir, kas ve ligaman zedelenmeleri, mekanik ve kimyasal(bölgeden salınan kimyasal mediatörler endojen aljezik meddelerin salgılanmasına ve nöroseptörlerin direkt uyarımı ile ağrıya neden olur) faktörlerdir Akut ağrıda yatak istirahati(2-4 gün), basit analjezikler, yine analjezi amacı ile TENS, konstipasyonun önlenmesi, yüzeysel ısı, hafif masaj, omurganın korunması amacı ile uygun pozisyonlama ve uygulanabilirliği olan hafif egzersizler önerilmektedir Kronik ağrıda ise sebep parasipinal kaslardaki kasılmadır Hasta eğitimi, postürün mümkün olduğunca düzeltilmesi, gerekirse ligamanların gerilmesini azaltmak için sırtı destekliyen korseler verilmesi, kompresyon kırıklarına neden olabilecek aktivitelerin kısıtlanması, kişiye uygun bir egzersiz programının hazırlanması ve medikal tedavinin planlanması gerekir Omurgaya yönelik olarak kullanılan korse ve

cihazların amaçları; risk altındaki hastalarda kifoza önlemek, omurgalarda kamalaşmaya neden olan kompresif güçlerin kırılabilirliğini artmış vertebraya etkisini önlemek, zayıf sırt erektör adalelerini kompanse ederek omurgayı anatomik olarak desteklemektir(6)

Gelişebilecek sakatlıkların önlenmesinde temel ilkeler; hastanın ve ailesinin bilgilendirilmesi, eğitimi, evinin uyarlanması, düşme için risk faktörlerinin(bireysel ve çevresel) azaltılması, yardımcı cihaz ve günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştıracak araçların temini ve bilinçli beslenme olarak özetlenebilir

Sosyal açıdan olaya yaklaşıldığında ise amaç kişinin kısıtlılık ve sakatlık nedeniyle sosyal izolasyonunu önlemeye ve ekonomik engellerin aşılmasına çalışmasıdır(6)

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve yaşları 5-31 arasında değişen 25 β -talasemi majörlü hasta dahil edildi. Bütün hastalar tanı konulduğundan beri düzenli kan transfüzyonu ile tedavi edilmekteydiler. Hematolojik hastalık öyküsü olmayan, kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık semptom ve bulgularını taşımayan, benzer yaş ve cinsiyette pediatri polikliniğine başvuran 24 sağlıklı çocuk randomize olarak seçildi ve kontrol grubunu oluşturdu.

Hastaların çalışmaya alınmasına engel olacak kriterler belirlendi:

- 1 tiroid hastalığı olanlar,
- 2 paratiroid hastalığı olanlar,
- 3 spinal radyolojik anormallikler bulunması,
- 4 steroid ve antikonvülsan ilaç kullanımı

Tüm olguların yaşları, cinsiyetleri, izlem süreleri, vücut kitle indeksleri, kullandığı ilaçları, fizik muayene ve lokomotor sistem muayene bulguları not edildi.

Tüm hastaların ve kontrol grubunun kemik mineral yoğunluk ölçümü, çift enerjili X-ray absorpsiyometri(DEXA)(HOLOGIC QDR-4500W) kullanılarak lomber vertebralardan(lomber1-4vertebra) anterior posterior projeksiyon ile ve sağ proksimal femurdan(boyun ve toplam skor olarak) elde edildi. Cihaz üretici firmanın kullanım klavuzuna uygun olarak her gün kalibre edildi. Ölçüm sonuçları g/cm^2 ve T ve Z skoru olarak hesaplandı.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan, gece boyu açlığı izleyen ertesi gün sabahında, kan örnekleri diurnal ritm göz önüne alınarak sabah 08:00-10:00 saatleri arasında alındı. İdrar örneği için sabah ikinci idrarı kullanıldı. Çalışılan biyokimyasal parametreler; tam kan sayımı, osteokalsin, serum-N-telopeptid, idrar kalsiyum/kreatinin oranı, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, serbestT3, serbestI4, TSH, PTH, LH, FSH, estradiol, progesteron, total testosteron, serbest testosteron, IGF-1, IGF-BP-3, ACTH, serum kortizol, kalsitonin, 25OH-vitaminD3 idi. Serbest testosteron ve total testeosteron

erkeklerde, estradiol ve progesteron ise bayanlarda çalışıldı. Diğer tüm tetkikler her iki cinsiyette de çalışıldı.

TSH, serbestT3, serbestT4, LH, FSH, total testosteron, progesteron, PTH, kortizol, osteokalsin, estradiol; Roche modular analytics E170 immunassay sisteminde electrochemiluminescence immunassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı.

Serum alkalin fosfataz düzeyi Roche/Hitachi MOD P otoanalizörü kullanılarak, standardize kolorimetrik yöntem ile, serum inorganik fosfor düzeyi Roche/Hitachi MOD P otoanalizörü kullanılarak ammonium phosphomolybdate kolorimetrik yöntemi ile, serum magnezyum düzeyi Roche/Hitachi MOD P otoanalizörü kullanılarak, xylydyl blue kolorimetrik yöntem ile çalışıldı.

Serum N-telopeptid(NTX) düzeyi osteomark marka kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile, serum ve idrar kalsiyumu Roche/Hitachi MOD P otoanalizörü kullanılarak, o-cresolphthalein endpoint kolorimetrik yöntem ile, idrar kreatinin Roche/Hitachi MOD P otoanalizörü kullanılarak jaffe metodu ile çalışıldı.

25OH-vitaminD3 biosource marka kit kullanılarak radioimmunassay(RIA) yöntemi ile, kalsitonin biosource marka kit kullanılarak immunoradiometric (IRMA) yöntemi ile, IGF-BP-3 DSL marka kit kullanılarak immunoradiometric (IRMA) yöntemi ile, IGF-1 biosource marka kit kullanılarak radioimmunassay (RIA) yöntemi ile, ACTH DSL marka kit kullanılarak radioimmunassay(RIA) yöntemi ile, serbest testosteron DSL marka kit kullanılarak radioimmunassay (RIA) yöntemi ile çalışıldı.

Tam kan sayımı coulter cenes cihazında, impedens yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatiksel değerlendirmeler SPSS 9,05 programı kullanılarak gerçekleştirildi. DEXA ile elde edilen femur boyun ve total Z skoru için 20 yaş altı standart değerler olmadığı için, Z skoru sadece 20 yaş üstündeki olgulardan elde edilebildi. Bu nedenle femur boyun ve total Z skoru ölçümleri istatiksel değerlendirmeye alınmadı. Hastaların ve kontrol grubunun verileri için tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Grup ve alt grup ortalamaları Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldı. Grup oranları ise ki kare(χ^2)testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 5-31(ortalama $18,36 \pm 6,96$) arasında değişen 25 β -talasemi majörlü hasta ve yaşları 8-29(ortalama $18,08 \pm 6,09$) arasında değişen sağlıklı 24 kontrol dahil edildi. Tüm hastalar 30-40mg/kg dozunda subkutan desferoksamin ile çelasyon tedavisi almaktaydılar. Hasta grubunu 15 kadın ve 10 erkek, kontrol grubunu da 13 kadın ve 11 erkek oluşturdu. Kontrol grubu ve hasta grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel farklılık yoktu. Hastaların ağırlıklarının ortalaması $42,8 \pm 12,38$ kg, kontrol grubunun ise ağırlıklarının ortalaması $48,96 \pm 11,47$ kg bulundu ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Hastaların boy ortalaması $1,48 \pm 0,16$ m, kontrol grubunun boy ortalaması ise $1,54 \pm 0,16$ m idi. Hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubundan daha kısaydı($p < 0,05$). Bununla beraber hastaların ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri(VKİ) arasında anlamlı bir fark saptanamadı; hastaların VKİ ortalaması: $18,99 \pm 2,54$ kontrol grubunun VKİ ortalaması: $19,02 \pm 2,21$. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 4 1'de gösterildi.

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Yaş(yıl)	$18,36 \pm 6,96$	$18,08 \pm 6,09$	$p > 0,05^*$
Kilo(kg)	$42,8 \pm 12,38$	$48,96 \pm 11,47$	$p > 0,05^*$
Boy(m)	$1,48 \pm 0,16$	$1,54 \pm 0,16$	$P = 0,016^*$
VKİ	$18,99 \pm 2,54$	$19,02 \pm 2,21$	$p > 0,05^*$
Cinsiyet	15 kadın-10 erkek	13 kadın-11 erkek	$p > 0,05^{**}$

(*: Mann-Whitney U test, **: ki kare testi)

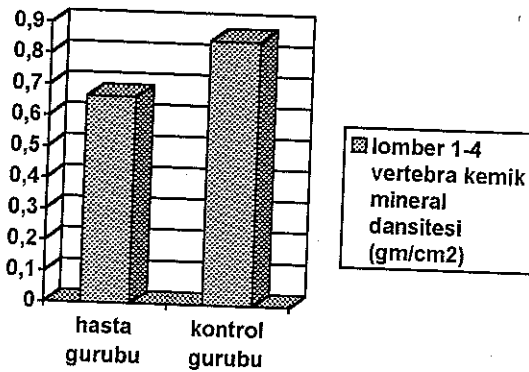
Tüm hastaların ve kontrol grubunun kemik mineral yoğunluk ölçümü, çift enerjili X-ray absorpsiyometri(DEXA) kullanılarak lomber vertebralardan (lomber1-4vertebra) anterior posterior projeksiyon ile ve sağ proksimal femurdan (boyun ve toplam skor olarak) elde edildi. Hasta grubunda 20/25(%80) vakada, kontrol grubunda ise 7/24(%29,17) vakada osteoporoz saptandı. Hasta grubunun lomber kemik mineral dansite değeri ortalaması $0,663 \pm 0,17$ gm/cm², kontrol grubunun lomber kemik mineral dansite ortalaması $0,851 \pm 0,15$ gm/cm² bulundu. Hastaların lomber kemik mineral dansite değeri istatistiksel değerlendirmede anlamlı olarak daha düşüktü(Şekil 4 1). Lomber 1-4

vertebraların DEXA ile elde edilen T ve Z skorlarında da bunu destekleyen verilere ulaşıldı. Hasta grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA T skoru ortalaması: $-3,65 \pm 1,61$, kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA T skoru ortalaması $-1,95 \pm 1,42$ bulundu. İstatiksel analizde hasta grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA T skoru ortalaması anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşüktü (Şekil 4 2). Hasta grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA Z skoru ortalaması $-2,66 \pm 1,67$, kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA Z skoru ortalaması $-0,92 \pm 0,89$ bulundu. İstatiksel açıdan hasta grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA Z skoru ortalaması anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (Şekil 4 3).

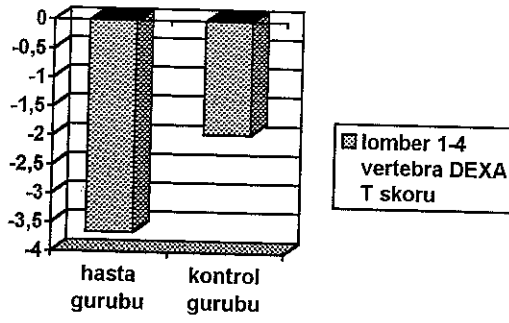
Hasta grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total kemik mineral dansite değeri ortalaması sırasıyla: $0,695 \pm 0,12$ ve $0,726 \pm 0,13$ gm/cm² bulundu. Kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total kemik mineral dansite değeri ortalaması sırasıyla: $0,785 \pm 0,13$ ve $0,886 \pm 0,14$ idi. Hasta grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total kemik mineral dansite ortalaması istatistiksel değerlendirmede anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşük bulundu (Şekil 4 4). Aynı ilişki sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA I ve Z skorları değerlendirilmesinde de gözlemlendi. Hasta grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA T skoru ortalaması sırasıyla: $-2,23 \pm 1,2$ ve $-2,31 \pm 1,15$ bulundu. Kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA T skoru ortalaması sırasıyla: $-1,38 \pm 1,21$ ve $-1,03 \pm 1,16$ bulundu. İstatiksel değerlendirmede hasta grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA T skoru ortalaması anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşüktü (Şekil 4 5). Hasta grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA Z skoru ortalaması sırasıyla: $-2,32 \pm 1,17$ ve $-2,50 \pm 1,07$ bulundu. Kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA Z skoru ortalaması sırasıyla: $-1,02 \pm 1,28$ ve $-0,47 \pm 1,14$ bulundu. İstatiksel analizde hasta grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA Z skoru ortalaması anlamlı olarak kontrol grubundan daha düşük bulundu (Şekil 4 6). Hastaların ve kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra ve femur DEXA skorları ortalaması Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2: Hasta grubunun ve kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra ve femur DEXA skorları

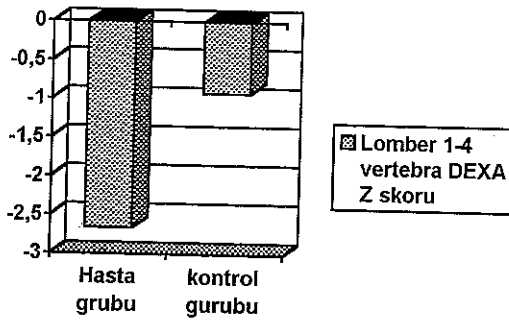
	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Lomber 1-4 vertebra kemik mineral dansitesi (gm/cm ²)	0,663 ± 0,17	0,851 ± 0,15	p<0,01
Sağ femur boynu kemik mineral dansitesi (gm/cm ²)	0,695 ± 0,12	0,785 ± 0,13	P=0,02
Sağ femur total kemik mineral dansitesi (gm/cm ²)	0,726 ± 0,13	0,886 ± 0,14	p<0,01
Lomber 1-4 vertebra DEXA T skoru	-3,65 ± 1,61	-1,95 ± 1,42	p<0,01
Lomber 1-4 vertebra DEXA Z skoru	-2,66 ± 1,67	-0,92 ± 0,89	p<0,01
Sağ femur boynu DEXA T skoru	-2,23 ± 1,2	-1,38 ± 1,21	P=0,02
Sağ femur boynu DEXA Z skoru	-2,32 ± 1,17	-1,02 ± 1,28	P=0,041
Sağ femur total DEXA T skoru	-2,31 ± 1,15	-1,03 ± 1,16	p<0,01
Sağ femur total DEXA Z skoru	-2,50 ± 1,07	-0,47 ± 1,14	P=0,01



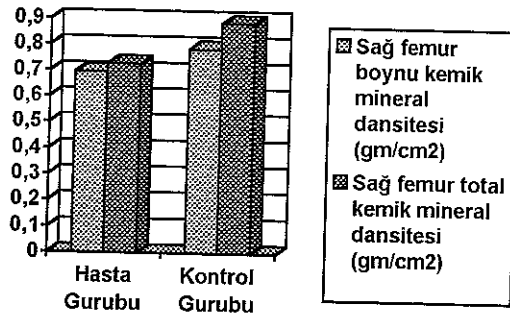
Şekil 4.1: Hasta grubu ve kontrol grubunun kemik mineral dansitesi (iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır p<0,01)



Şekil 4.2: Hasta grubu ve kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA T skoru (iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0,01$)

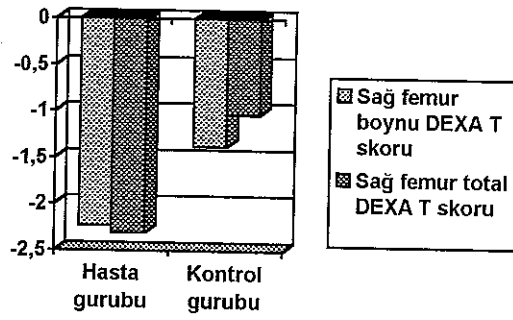


Şekil 4.3: Hasta grubu ve kontrol grubunun lomber 1-4 vertebra DEXA Z skoru (iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $p<0,01$)



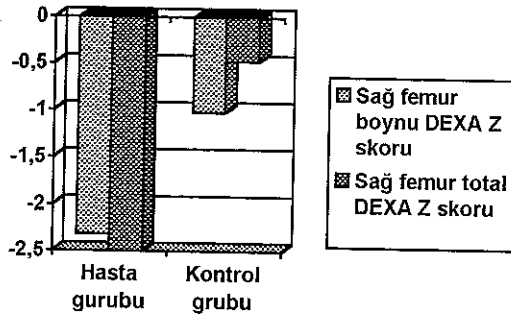
Şekil 4.4: Hasta grubu ve kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total kemik mineral dansitesi

(iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, sağ femur boynu kemik mineral dansitesi için $p=0,02$ ve sağ femur total kemik mineral dansitesi için $p<0,01$)



Şekil 4.5: Hasta grubu ve kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA T skoru

(iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, sağ femur boynu DEXA T skoru için $p=0,02$ ve sağ femur total DEXA T skoru için $p<0,01$)



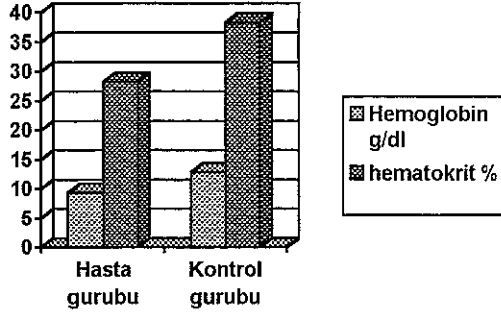
Şekil 4.6: Hasta grubu ve kontrol grubunun sağ femur boynu ve sağ femur total DEXA Z skoru

(iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır, sağ femur boynu DEXA Z skoru için $p=0,041$ ve sağ femur total DEXA Z skoru için $p=0,01$)

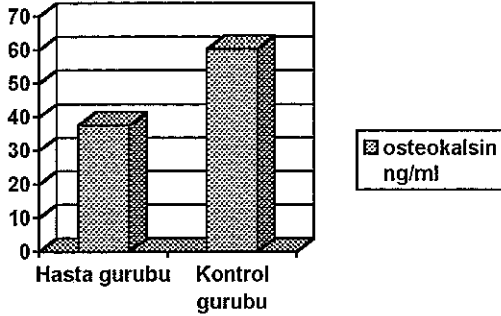
Hastaların ve kontrol grubunun hemoglobin ve hematokrit seviyeleri karşılaştırıldı. Beklenildiği gibi hemoglobin ve hematokrit seviyeleri istatistiksel analizde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (Şekil 4.7). Hasta grubunun hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ortalaması sırasıyla: $9,3 \pm 1,93$ g/dl ve $28,2 \pm 5,81\%$. Kontrol grubunun hemoglobin ve hematokrit seviyeleri sırasıyla: $12,81 \pm 1,27$ g/dl ve $38,33 \pm 3,69\%$.

Çalışmada kemik döngüsünü değerlendirmek amacıyla kemik formasyon belirteci olarak; osteokalsin ve alkalin fosfataz, kemik yıkım belirteci olarak serum N-telopeptid ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı çalışıldı. Hasta grubunda osteokalsin seviyesi ortalaması $37,57 \pm 27,1$ ng/ml, alkalin fosfataz

seviyesi ortalaması $341,32 \pm 148,17$ U/lt bulundu Kontrol grubunda osteokalsin seviyesi ortalaması $60,44 \pm 44,44$ ng/ml, alkalen fosfataz seviyesi ortalaması $311,96 \pm 201,71$ U/lt bulundu Hasta grubunda alkalen fosfataz seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede olmasına karşın, osteokalsin seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük düzeydeydi. Bununla beraber istatistiksel değerlendirmede bu farklar anlamlı değildi (Şekil 4 8)



Şekil 4.7: Hasta grubu ve kontrol grubunun hemoglobin ve hematokrit seviyeleri (iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır; $p < 0,01$)

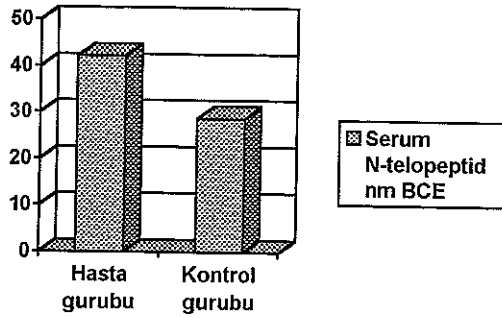


Şekil 4.8: Hasta grubu ve kontrol grubunun kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin seviyeleri

(iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır $p = 0,055$)

Hasta grubunda serum N-telopeptid seviyesi ortalaması $42,16 \pm 32,78$ nm BCE ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ortalaması $0,063 \pm 0,065$ bulundu Kontrol grubunda serum N-telopeptid seviyesi ortalaması $28,74 \pm 16,67$ nm BCE ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ortalaması $0,074 \pm 0,052$ idi Kemik yıkım belirteçlerinden N-telopeptid hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede olmasına karşın, spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı kontrol grubuna

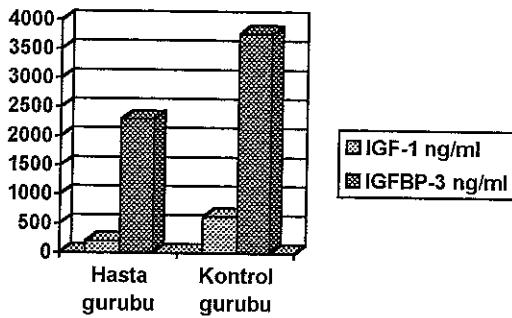
göre daha düşük seviyede idi Fakat istatikselsel analizde bu farklar anlamlı değildi (Şekil 4 9).



Şekil 4.9: Hasta grubu ve kontrol grubunda kemik yıkım belirteçlerinden serum N-telopeptid seviyeleri

(iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır $p=0,164$)

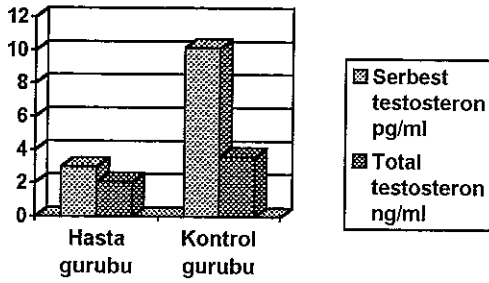
ILGF-1(insulin like growth factor 1) ve ILGFBP-3(insulin like growth factor binding protein 3) her iki grupta çalışıldı. Hasta grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri sırasıyla $203,54 \pm 142,8$ ng/ml ve $2292,48 \pm 946,65$ ng/ml bulundu Kontrol grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri sırasıyla $625,87 \pm 299,91$ ng/ml ve $3763,08 \pm 514,66$ ng/ml bulundu Hasta grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve istatikselsel analizde bu fark anlamlıydı(Şekil 4 10).



Şekil 4.10: Hasta grubu ve kontrol grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri (istatikselsel değerselendirmede farklar anlamlıdır, IGF-1 ve IGFBP-3 için $p<0,01$)

Seks hormonlarından serbest testosteron ve total testosteron erkeklerde, estradiol ve progesteron bayanlarda çalışıldı. Hasta grubundaki erkeklerin yaş ortalaması 11,75; kontrol grubundaki erkeklerin yaş ortalaması 10,32 bulundu ve

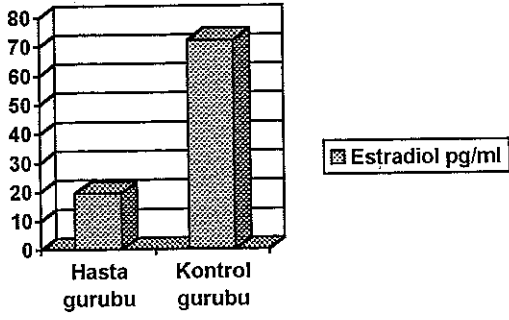
istatistiksel değerlendirmede hasta grubu ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Aynı şekilde hasta grubundaki bayanların yaş ortalaması 14,27; kontrol grubundaki bayanların yaş ortalaması 14,77 bulundu ve istatistiksel değerlendirmede bu iki grup arasında fark yoktu. FSH ve LH her iki cinsiyette de çalışıldı. Hasta grubunda serbest testosteron ve total testosteron seviyeleri sırasıyla $2,98 \pm 3,84$ pg/ml ve $2,08 \pm 3,93$ ng/ml bulundu. Kontrol grubunda serbest testosteron ve total testosteron seviyeleri sırasıyla $10,14 \pm 10,15$ pg/ml ve $3,61 \pm 3,29$ ng/ml idi. Hasta grubunda serbest testosteron ve total testosteron seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük olmasına karşın, bu farklar istatistiksel değerlendirmede anlamlı değildi(Şekil 4 11)



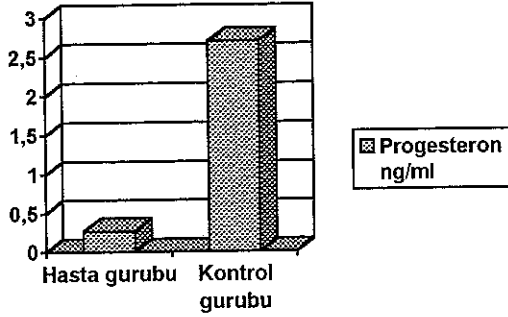
Şekil 4.11: Hasta grubu ve kontrol grubunda serbest testosteron ve total testosteron seviyeleri

(farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Serbest testosteron için $p=0,053$, total testosteron için $p=0,139$)

Hasta grubunda estradiol ve progesteron seviyeleri sırasıyla $19,44 \pm 15,61$ pg/ml ve $0,27 \pm 0,21$ ng/ml bulundu. Kontrol grubunda estradiol ve progesteron seviyeleri sırasıyla $72,10 \pm 51,11$ pg/ml ve $2,70 \pm 3,34$ ng/ml idi. Hasta grubunda estradiol ve progesteron seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve farklar istatistiksel analizde anlamlı bulundu(Şekil 4 12 ve 4 13).



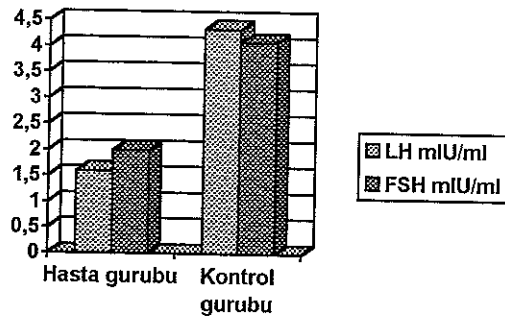
Şekil 4.12: Hasta grubu ve kontrol grubunda estradiol seviyesi
(iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $p < 0,01$)



Şekil 4.13: Hasta grubu ve kontrol grubunda progesteron seviyesi
(iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $p < 0,01$)

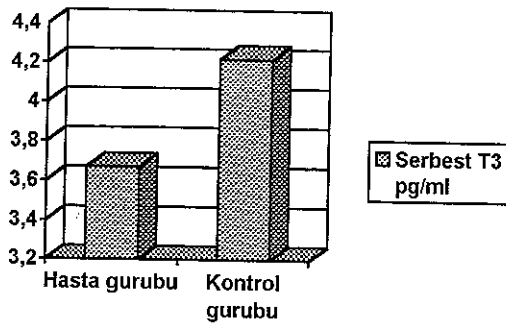
Hasta grubunda LH ve FSH seviyeleri sırasıyla $1,59 \pm 2,38$ mIU/ml ve $2,0 \pm 2,12$ mIU/ml bulundu. Kontrol grubunda LH ve FSH seviyeleri sırasıyla $4,33 \pm 3,74$ mIU/ml ve $4,08 \pm 2,23$ mIU/ml bulundu. Hasta grubunda LH ve FSH seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede kontrol grubundan daha düşüktü (Şekil 4 14).

Hasta grubunda serbest T3: $3,67 \pm 0,67$ pg/ml, serbest T4: $1,40 \pm 0,25$ ng/dl, TSH: $2,46 \pm 1,08$ uIU/ml, PTH: $35,81 \pm 19,97$ uIU/ml bulundu. Kontrol grubunda serbest T3: $4,22 \pm 0,62$ pg/ml, serbest T4: $1,31 \pm 0,15$ ng/dl, TSH: $2,41 \pm 1,22$ uIU/ml ve PTH: $32,32 \pm 12,6$ uIU/ml idi. Hasta grubunda serbest T3 seviyesi anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (Şekil 4 15). Her iki grup arasındaki farklar serbest T4, TSH ve PTH için istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 4.14: Hasta grubu ve kontrol grubunda LH ve FSH seviyeleri

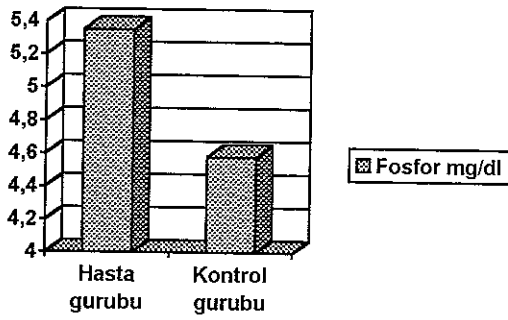
(iki grup arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır LH için $p=0,002$ ve FSH için $p=0,001$)



Şekil 4.15: Hasta grubu ve kontrol grubunda serbest T3 seviyeleri

(iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $p=0,005$)

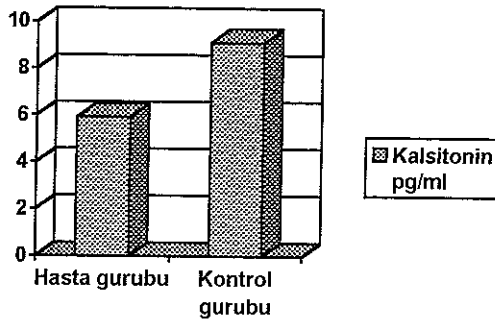
Hasta grubunda ve kontrol grubunda kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeylerine bakıldı. Kalsiyum ve magnezyum için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken fosfor düzeyleri anlamlı olarak hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulundu (Şekil 4.16). Hasta grubunda kalsiyum: $10,16 \pm 0,97$ mg/dl, fosfor: $5,35 \pm 1,22$ mg/dl, magnezyum: $2,13 \pm 0,25$ mg/dl. Kontrol grubunda kalsiyum: $10,29 \pm 0,99$ mg/dl, fosfor: $4,58 \pm 0,75$ mg/dl, magnezyum: $2,14 \pm 0,18$ mg/dl.



Şekil 4.16: Hasta grubu ve kontrol grubunda fosfor seviyeleri

(gruplar arasındaki fark anlamlıdır $p=0,008$)

Hasta grubunda ve kontrol grubunda ayrıca ACTH, kortizol, 25-OH-vitamin-D3 ve kalsitonin düzeyleri çalışıldı. Kalsitonin düzeyi istatistiksel olarak hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük bulunurken, ACTH, kortizol ve 25-OH-vitamin-D3 seviyelerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4 17). Hasta grubunda ACTH: $68,46 \pm 22,43$ pg/ml, kortizol: $13,44 \pm 6,6$ µg/dl, 25-OH-vitamin-D3: $37,97 \pm 16,09$ ng/ml ve kalsitonin: $5,91 \pm 2,13$ pg/ml bulundu. Kontrol grubunda ACTH: $83,27 \pm 34,17$ pg/ml, kortizol: $13,1 \pm 5,55$ µg/dl, 25-OH-vitamin-D3: $42,37 \pm 21,63$ ng/ml ve kalsitonin: $9,10 \pm 4,89$ pg/ml bulundu



Şekil 4.17: Hasta grubu ve kontrol grubunda kalsitonin seviyeleri

(iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır $p=0,007$)

Hasta grubunun ve kontrol grubunun serumda ve idrarda çalışılan biyokimyasal belirteçlerinin düzeyleri Tablo 4 3'de gösterilmiştir

Tablo 4.3: Hasta grubu ve kontrol grubunun serumda ve idrarda çalışılan biyokimyasal belirteçlerinin düzeyleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	
Kalsiyum (mg/dl)	10,16 ± 0,97	10,29 ± 0,99	
Fosfor (mg/dl)	5,35 ± 1,22	4,58 ± 0,75	p<0,05
Magnezyum (mg/dl)	2,13 ± 0,25	2,14 ± 0,18	
Alkalen fosfataz (U/l)	341,32 ± 148,17	311,96 ± 201,71	
Serbest T3 (pg/ml)	3,67 ± 0,67	4,22 ± 0,62	p<0,05
Serbest T4 (ng/ml)	1,40 ± 0,25	1,31 ± 0,15	
TSH (uIU/ml)	2,46 ± 1,08	2,41 ± 1,22	
PTH (uIU/ml)	35,81 ± 19,97	32,32 ± 12,6	
Osteokalsin (ng/ml)	37,57 ± 27,1	60,44 ± 44,44	
Serum N-telopeptid (nm BCE)	42,16 ± 32,78	28,74 ± 16,67	
Serbest testosteron (pg/ml)	2,98 ± 3,84	10,14 ± 10,15	
Total testosteron (ng/ml)	2,08 ± 3,93	3,61 ± 3,29	
Estradiol (pg/ml)	19,44 ± 15,61	72,10 ± 51,11	p<0,05
Progesteron (ng/ml)	0,27 ± 0,21	2,70 ± 3,34	p<0,05
LH (mIU/ml)	1,59 ± 2,38	4,33 ± 3,74	p<0,05
FSH (mIU/ml)	2,0 ± 2,12	4,08 ± 2,23	p<0,05
IGF-1 (ng/ml)	203,54 ± 142,8	625,87 ± 299,91	p<0,05
IGFBP-3 (ng/ml)	2292,48 ± 946,65	3763,08 ± 514,66	p<0,05
25-OH-vitamin-D3 (ng/ml)	37,97 ± 16,09	42,37 ± 21,63	
Kalsitonin (pg/ml)	5,91 ± 2,13	9,10 ± 4,89	p<0,05
Kortizol (µg/dl)	13,44 ± 6,6	13,1 ± 5,55	
Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı	0,063 ± 0,065	0,074 ± 0,052	
ACTH (pg/ml)	68,46 ± 22,43	83,27 ± 34,17	

TARTIŞMA

β -talasemi major hemoglobin molekülündeki β globulin sentezinin yokluğu ya da azalması ile kendini gösteren kalıtsal hemolitik anemiye yol açan bir hastalıktır. Talasemi hastalığının seyrinde bir çok anlamlı kemik değişikliği görülebilmektedir bunlar; medüller boşluktaki kemik iliğinin genişlemesi (medüller ekspansiyon), kortikal incelleme, kemikte kistik alanların ve çeşitli sitriallerle birlikte trabekül kaybının görülmesidir. Genu valgum, dismetri, platispondili, osteoporoz ve kırıklar en sık görülen patolojilerdir (42,43,44,47,48,55,56)

1960'lı yıllardan itibaren kan transfüzyonu tedavisinde ki ilerlemeler ile birlikte, bu hastalarda iskelet sisteminin gelişiminde, uzun kemiklerin ve yüz kemiklerinin kozmetik görünümlerinin düzeltilmesinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bununla beraber hastalarda halen kemik mineral yoğunluğunda kayıp, osteopeni ve sonrasında osteoporoz gelişebilmektedir. Hastaların tedavi yöntemlerinde sağlanan ilerlemeler sayesinde hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Bu hastalar günlük yaşam aktivitelerine daha çok katılmakta ve bu aktiviteler sırasında daha fazla küçük travmalar ile karşılaşmaktadırlar. Böylece talasemili hastalarda görülen osteoporozla sekonder gelişebilecek kırıklar bu hastaların yaşam kalitesi üzerine önemli etkilere neden olabilecektir. Bu nedenle bu hastalarda osteoporozun erken teşhis edilmesi ve de osteoporoz gelişimine yol açan faktörlerin belirlenmesi, hastaların tedavi protokollerinin belirlenmesine yardımcı olacak ve osteoporoz daha etkili olarak tedavi edilebilecektir. Böylece hastaların yaşam kalitesi artırılabilir ve osteoporozla bağlı kalça kırığı gibi kötü komplikasyonların görülme sıklığı azaltılabilecektir(41,47)

Bu hastalarda kemik hastalığının etiyoloji multifaktöriyeldir. Hormonal eksiklikler, kemik iliği ekspansiyonu, anormal GH/IGF-1/IGFBP-3 aksı, yetersiz gıda alımı ve desferoksamin toksisitesi önemli nedenlerdendir. Gecikmiş puberte, gonadal yetmezlik, büyüme geriliği, artmış demir depoları, kalsiyum ve vitamin D eksikliği, başlangıçtaki düşük hemoglobin seviyesi ve yaşlı hasta olma risk faktörlerini oluşturur. Kemik yoğunluğunun azalması her iki cinsiyette de gözlenmektedir. Gonadal fonksiyonları normal olan veya hormon replasman tedavisi alan hastalarda bile kemik yoğunluğunda azalma gözlenebilmektedir.

Yetersiz transfüzyon tedavisi de kemik iliği ekspansiyonunu artıracığı için osteoporoz gelişim riskini artırır. Kemik iliği ekspansiyonu hem mekanik olarak kemik formasyonunu engeller hemde sitokin salınımında bozukluklara yol açarak kemik iliği rezorpsiyonunu artırır. Bununla beraber yüksek transfüzyon tedavisi alanlarda bile beklenmeyen ve devam eden kemik iliği hiperplazisine bağlı osteoporoz gelişebilmektedir (4,42,43,44,50,51,52,55,56,57)

Bir çok yayında β -talasemi mojörlü çocuklarda ve genç erişkinlerde azalmış kemik mineral yoğunluğu rapor edilmiştir. Bielinski ve arkadaşları 11 β -talasemi mojörlü çocukla gerçekleştirdikleri bir çalışmada kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir azalmanın olduğunu gösterdiler(47). Jensen ve arkadaşları 82 β -talasemi mojörlü vakayı içeren çalışmalarında, hastaların %51'inde kemik yoğunluk ölçüm skorunda çok fazla azalma, %45'inde ise kemik yoğunluğunda azalma tespit ettiler(51). Aynı şekilde Voskaridou ve arkadaşlarının 45 β -talasemi mojörlü hastayı içeren çalışmasında kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir azalmanın olduğu rapor edildi. Bizim 25 β -talasemi mojörlü hasta ve 24 kontrol vakasını içeren çalışmamızda da hastaların hem lomber omurgalarında($0,663 \pm 0,17$ gm/cm², DEXA T skoru: $-3,65 \pm 1,61$, DEXA Z skoru: $-2,66 \pm 1,67$) hem de femur boynu($0,695 \pm 0,12$ gm/cm², DEXA T skoru: $-2,23 \pm 1,2$, DEXA Z skoru: $-2,32 \pm 1,17$) ve total($0,726 \pm 0,13$, DEXA T skoru: $-2,31 \pm 1,15$, DEXA Z skoru: $-2,50 \pm 1,07$) skorlarında kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir azalma görüldü ve literatürde ki yayınların sonuçları ile uyumluydu.

Hasta grubunun boy ortalaması anlamlı olarak kontrol grubundan daha kısaydı($1,48 \pm 0,16$ m'ye karşı $1,54 \pm 0,16$ m). Hasta grubunun vücut ağırlıkları ortalaması kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük olmasına karşı bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte her iki grubun VKİ değerleri benzerdi. β -talasemi mojörlü büyüme geriliğinin görüldüğü ve bu hastaların boy ortalamasının normal popülasyona oranla daha az olduğu diğer bir çok çalışmada rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda büyüme geriliğinin β -talasemi mojörün tipik bir bulgusu olduğu, yoğun kan transfüzyonunun büyüme geriliğini %50'ye kadar azaltabileceğini, iyi bir çelasyon tedavisinin büyüme geriliğini azaltabilmekle birlikte desforaksaminin kendisinin de büyümeyi engelliyebileceği belirtilmiştir(68,69,70,71). Bizim sonuçlarımızda da β -talasemi mojörlü

çocuklarda kontrol grubuna oranla belirgin bir boy kısalığı bulunduğuna ($p=0,016$) ve istatistiksel olarak anlamlı olmasada vücut ağırlığının da kontrol grubuna oranla azaldığı görülmüştür. Kemik kütlesinin büyük bir kısmı yaşamın ilk iki dekadında kazanılmaktadır. Çocukluk çağında iken erişkin yaşlara kadar yavaş ama istikrarlı bir iskelet gelişimi izlenir. Ergenlik döneminde, vücut gelişiminde ki ani hızlanmayla beraber kemik kütlesinde de hızlı bir gelişim olur. Bu dönemde toplam kemik kütlesinin yaklaşık %60'ı oluşturulmuştur. 18 yaşında hemen hemen gelişimini tamamlamış olan iskelete 30'lu yaşlara kadar kemik kütlesi katılımı devam eder. Biz bu nedenle β -talasemi majörlü hastalarda görülen hem kiloyu hemde boyu etkileyen büyüme geriliğinin, β -talasemi majörlü hastalarda ki doruk kemik kütlesi ölçümünü ters yönde etkileyerek, osteoporoz gelişimine zemin hazırlayan önemli faktörlerden birisi olduğunu düşünmekteyiz.

β -talasemi majörlü çocuklarda gonadal disfonksiyon geliştiği rapor edilmiştir. Gonadal disfonksiyon osteoporoz gelişiminde çok önemlidir. Her iki cinsiyet için de gecikmiş puberte öyküsü osteoporoz için en önemli risk faktörüdür. Molyvda ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği 50 β -talasemi majörlü hastayı içeren 4 yıllık takip ile yürütülen prospektif çalışmada, hipogonadotropik hipogonadizm bulunan ve hormon replasman tedavisi almayan alt grupta, dört yıllık takip sonunda kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğunu bildirmişlerdir(59). Yapılan çalışmalarda erkeklerde düşük testoteronu sahip olma eğilimi, hipotalamo-pituiter-gonadal aksda bozukluk, over fonksiyon bozukluğu, puberteye girmede gecikme rapor edilmiştir(64,72,73). Margarita ve arkadaşlarının 67 talasemi majörlü hastayı içeren çalışmalarında hipogonadizm osteoporoz gelişiminde önemli bir rol oynadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bayanlarda progesteron ve estradiol seviyeleri, erkeklerde serbest testoteron ve total testoteron seviyeleri ve her iki cinsiyette LH ve FSH seviyeleri, hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur. Progesteron($p<0,01$), estradiol($p<0,01$), LH($p=0,002$) ve FSH($0,001$) için farklar istatistiksel açıdan anlamlı iken, serbest testoteron ve total testoteron için farklar anlamlı değildir. Hasta sayımızın düşük olması serbest testoteron ve total testoteron seviyelerinde anlamlı bir fark elde edilememesinde rol oynamış olabilir. Bu sonuçlar diğer yayınlarda belirtilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir ve β -talasemi majörlü

hastalardaki gonadol disfonksiyon ile birlikte hipotalomo-pituiter-gonadal aksta ki bozukluğun bu hastalarda gelişen osteoporoza katkı sağlayan önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir

İnsülin benzeri büyüme faktörleri(IGF) kemik doku dahil bir çok dokuda sentezlenmektedir IGF-1 ve IGF-2 özellikle kemik doku üzerinde etkilidir IGF-1 kemik kollajen ve matriks sentezini artırmakta, özellikle osteoblast serileri üzerinde hücre replikasyonunu artıran ve osteoblast fonksiyonlarını doğrudan modüle eden özelliğe sahip bulunmaktadır IGFBP-3'ün; IGF-1 fonksiyonunu modüle etmek ve IGF-1'i koruyarak etki süresini artırmak gibi fonksiyonları vardır Lasko ve arkadaşları 28 β -talasemi mojörlü hasta ve 28 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, hasta grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyelerinin kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha düşük olduğunu ve bunun bu hastalardaki düşük kemik mineral yoğunluğuyla korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır(42) Aynı şekilde Ashraf ve arkadaşları, 30 β -talasemi mojörlü hasta ve 15 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmada, β -talasemi mojörlü hastalarda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha düşük IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri bulmuşlar ve GH/IGF-1/IGFBP-3 aksındaki bozukluğun bu hastalarda gelişen osteoporoz için önemli bir etken olduğunu vurgulamışlar ve de bu hastalarda osteoporoz gelişimini engellemek için hastalara GH/IGF-1 tedavisi ile birlikte kalsiyum ve vitamin D'nin verilebileceğini belirtmişlerdir Bizim sonuçlarımızda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu idi Hasta grubunda IGF-1($p<0,01$) ve IGFBP-3($p<0,01$) seviyeleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha düşüktü Bizde bu hastalarda ki GH/IGF-1/IGFBP-3 aksındaki bozukluğun bu hastalarda gelişen osteoporoza neden olan önemli faktörlerden biri olduğunu düşünmekteyiz

Tiroid dokusunda belirgin olarak yüksek demir birikimi olsa da, disfonksiyon subklinik hipotiroidizm ile sınırlı olduğu bildirilmektedir 31 talasemili hasta ile yapılan bir çalışmada serum tiroksin ve tiroid situmulator hormon(TSH) seviyeleri incelenmiş ve tiroksin anlamlı olarak düşük bulunurken, TSH anlamlı olarak kontrol grubundan yüksek bulunmuştur(63) Bizim çalışmamızda hasta grubunda serbest T3 seviyesi anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken, her iki grup arasındaki farklar serbest T4, TSH için istatistiksel olarak anlamlı

değildi Bizim hastalarımızda serbest T3 seviyesi kontrol grubuna oranla daha düşük olsa da bütün hastaların serbest T3 düzeyleri, serbest T3 için alt limitin üzerindeydi (serbest T3 için normal laboratuvar değeri:1,8-4,6 pg/ml) Hipotiroidizimin β -talasemi mojörlü hastaların % 17'sinde artmış demir yüküne sekonder gelişebileceği bilinmektedir(3) Fakat iyi bir çelasyon tedavisi ile bu oran daha da azalabilmektedir Bizim çalışmamızdaki β -talasemi mojörlü hastalarda serbest T4 ve TSH'nin normal sınırlarda olması ve serbest T3'ün kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen halen normal laboratuvar değerleri içerisinde bulunması ve klinik olarak hiçbir hastada hipotiroidizm bulgusu olmaması nedeniyle, serbest T3 seviyesindeki bu değişikliğin bu hastalardaki osteoporoz gelişimi üzerinde diğer önemli faktörlerle kıyaslandığında daha az etkiye sahip olduğu düşünülebilir

Bir çok yayında β -talasemi mojörlü hastalarda gelişen osteoporozu değerlendirmek için kemik döngüsü belirteçleri çalışılmıştır Lasco ve arkadaşları 28 β -talasemi mojörlü hasta ve 28 sağlıklı kontrolle gerçekleştirdikleri çalışmada kemik rezorpsiyon belirteçlerinden pridinolin ve deoksipridinolin çapraz zincirlerini yüksek, kemik formasyon belirteçlerinden osteokalsin seviyesini ise düşük düzeyde bulmuş ve bu hastalardaki kemik döngüsünde rezorpsiyon fazının arttığını, formasyon fazının ise azaldığını belirtmişlerdir(42) Aynı şekilde Morabito ve arkadaşlarının 25 β -talasemi mojörlü hasta ile yürüttükleri çalışmada kemik rezorpsiyon belirteçlerinin arttığını, kemik formasyon belirteci olan osteokalsin düzeyinin ise normal limitin alt seviyelerinde olduğunu bulmuşlar ve bu bozulmuş dengenin negatif kemik dengesini oluşturduğunu ve sonuçta osteoporoz geliştiğini belirtmişlerdir(52) Voskariidou ve arkadaşlarının yürüttüğü benzer bir çalışmada kemik rezorpsiyon belirteci olan idrar N-telopeptid seviyesinin anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğunu, kemik formasyon belirteci olan osteokalsin düzeyinin ise normal veya hafif oranda arttığını tesbit etmişlerdir(45) Bu yayınlarda bulunan sonuçların aksine Lala ve arkadaşlarının 27 β -talasemi mojörlü ve 27 sağlıklı kontrolle gerçekleştirdikleri benzer bir çalışmada osteoklastik(deoksipridinolin çapraz zincirleri ve ICTP) ve osteoblastik(bone Gla protein ve ICTP) aktiviteyi gösteren belirteçlerde kontrollerle kıyaslandığında fark bulamamışlardır Biz bu çalışmada kemik

döngüsünü değerlendirmek amacıyla kemik formasyon belirteci olarak; osteokalsin ve alkalen fosfataz, kemik yıkım belirteci olarak da serum N-telopeptid ve spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı kullandık. Hasta grubunda alkalen fosfataz seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede olmasına karşın, osteokalsin seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük düzeydeydi. Bununla beraber istatistiksel değerlendirmede bu farklar anlamlı değildi. Kemik yıkım belirteçlerinden N-telopeptid hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede olmasına karşın, spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı kontrol grubuna göre daha düşük seviyede idi. Fakat istatistiksel analizde bu farklar anlamlı değildi. Serum N-telopeptid ve osteokalsin düzeyleri, alkalen fosfataz ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı belirteçlerine göre kemik metabolizmasını çok daha sensitif olarak yansıtırlar. Bizim sonuçlarımızda serum N-telopeptid seviyesinin kontrol grubuna oranla daha yüksek düzeyde, serum osteokalsin düzeyinin ise kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olması, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, β -talasemi mojörlü hastalarda kemik rezorpsiyonunun az da olsa arttığını ve kemik formasyonunun hafif oranda azaldığını yansıtır. Bu da negatif bir balansın gelişmesine ve sonuçta osteoporozu yol açabilir.

Demir birikimine bağlı, tetani, hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile karakterize semptomatik paratiroid hastalığı β -talasemi mojörlü hastalarda nadir bir komplikasyondur(64). PTH paratiroid bezler tarafından salgılanır. Majör etkisi; serumdaki iyonize kalsiyum seviyelerini 6-10 mg/dl arasında tutmaktır. Bu etkisini kemik rezorpsiyonunu uyarmanın yanı sıra, renal tubül hücrelerinden ve kalın bağırsaktan kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak gösterir. PTH etkisindeki osteoblast aktivitesi ile osteoklastların kemik rezorbe edici etkilerini sitümüle edici sinyaller üretilmektedir. Ashraf ve arkadaşları yürüttükleri bir çalışmada 30 β -talasemi mojörlü hastanın sadece 2'sinde hipoparatiroidi rapor etmişlerdir, diğer hastalarda ise PTH seviyesi ortalaması kontrollere oranla hafif düzeyde artmış bulunmuştur(43). Bizim çalışmamızda hasta grubunda PTH seviyesi kontrol grubuna göre hafif düzeyde yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunda hiçbir vakada hipoparatiroidi yoktu. Bu sonuçlar literatür ile uyumluydu.

Hasta grubunda ve kontrol grubunda, kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeylerine bakıldı. Kalsiyum ve magnezyum için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamazken fosfor düzeyleri anlamlı olarak hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksek bulundu ($p=0,008$). Hiperfosfatemide nedenleri incelenecek olursa; en sık neden kronik böbrek yetmezliğidir, diğer nedenler arasında, hücre döngüsü yüksek neoplazmlar, oral yoldan aşırı fosfat alımı, laksatif kullanımı, asidozun her tipi, diabetik ketoasidoz, hipertiroidi ve de β -talasemi moajörlü hastalarda da görülebilen hipoparatiroidizmdir. Hipoparatiroidizm sırasında böbrek fosfor atılımında azalma meydana gelmektedir. Normalde PTH hem proksimal hem de distal tübüllerdeki fosfor emilimini inhibe etmektedir. Hipoparatiroidizmde bu inhibitör mekanizma ortadan kalkmakta ve fosfor geri emilimi artmaktadır. Birçok β -talasemi moajörlü hasta ile yapılan çalışmada (Lasco ve arkadaşları, Morabito ve arkadaşları, Ashraf ve arkadaşları, Lala ve arkadaşları, Margarita ve arkadaşları, Duran ve arkadaşları, Lilimar ve arkadaşları) hasta ve kontrol grubu arasında fosfor düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır (42,43,44,46,52,53,54,55). Bizim çalışmamızda hasta grubunda fosfor düzeylerinin anlamlı olarak kontrol grubuna oranla yüksek çıkması ve hasta grubunun fosfor düzeyinin fosfor için normal limitlerin (2,7-4,5) de üzerinde olması, bu hastalardaki paratiroid dokudaki artmış orandaki demir birikiminin ve sonrasında gelişebilecek hipoparatiroidizmin habercisi olabilir.

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Esas fonksiyonu kemik dokudan kalsiyum rezorpsiyonunu inhibe etmek dolayısıyla kemik yıkımını baskılamaktır. Sonuçta kalsiyum seviyesini azaltıcı etkiye sahiptir. Biz çalışmamızda hasta grubunda kalsitonin düzeyini kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulduk ($p=0,007$). Bu sonuç çok ilgi çekiciydi. Daha önce Alanga ve arkadaşlarının 121 β -talasemi moajörlü hasta ile yaptığı bir çalışmada serum kalsitonin düzeyleri incelenmiş ve kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (74). Zamboni ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 13 β -talasemi moajörlü hasta incelenmiş, yaşları 3-5 arasında değişen 7 kişinin oluşturduğu β -talasemi moajörlü birinci grupta kontrollerle kıyaslandığında kalsitonin düzeylerinde fark saptanamazken, yaşları 10-13 arasında değişen 6

kişinin oluşturduğu β -talasemi moçörlü ikinci grupta kalsitonin düzeyi kontrol guruba oranla daha yüksek düzeyde bulunmuştur(75) Bizim çalışmamızdaki β -talasemi moçörlü hasta grubunda kalsitonin düzeylerinin kontrol grubuna oranla daha düşük olmasının, bu hastalarda görülen, artmış kemik rezorpsiyonuna katkı sağladığını düşünmekteyiz

D vitaminin kemik rezorpsiyonunu sitümüle ettiği, kemik formasyonu üzerine de kompleks etkilerinin olduğu bilinmektedir Vitamin D3 kemik formasyonu üzerine olan etkisini osteoblastlar üzerinden osteokalsin aracılığı ile gerçekleştirmektedir Vitamin D intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır Bu etki her şey normalken kemik büyüme ve gelişimine katkıda bulunur Ancak diyetle kalsiyum ve fosfor alımı yetersiz olusa kalsitriol osteoklast prekürsör hücrelerini stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu sağlamak üzere matür osteoklastların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu etkinin sonucu ise kemik dokudan kalsiyum ve fosfor rezorpsiyonudur(12) Lilimar ve arkadaşlarının 17 β -talasemi moçörlü hasta ile yaptıkları iliak krest kemik biyopsileri ile birlikte hastaların 25-OH-vitamin-D3 seviyelerini inceledikleri çalışmada vitamin D eksikliğinin bu hastalarda görülen patolojik kemik değışiklikleri ile ilgili olmadığını belirtmişler, kemik hastalığından kemik iliğı hiperplazisini sorumlu tutmuşlardır(55) Yine Lasco ve arkadaşlarının 28 β -talasemi moçörlü hasta ile yaptığı başka bir çalışmada, 25-OH-vitamin-D3 seviyelerinde β -talasemi moçörlü hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır(42) Aynı şekile Lasco ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ve Voskaridou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada β -talasemi moçörlü hastalarda 25-OH-vitamin-D3 seviyeleri normal düzeyde bulunmuştur(45,46) Bizim çalışmamızda da gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı

Bizim çalışmamızda hasta grubunda ve kontrol grubunda ayrıca ACTH, kortizol, düzeyleri çalışıldı Gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı değildi McIntosh ve arkadaşlarının 9 β -talasemi moçörlü hasta ile yaptığı bir çalışmada ACTH seviyesini yüksek, ACTH enjeksiyonuna ise normal kortizol cevabı elde etmişlerdir β -talasemi moçörlü hastalarda görülen deri pigmentasyonunu bu hastalarda ki demir birikimi sonucu adrenal bezlerdeki disfonksiyona sekonder yükselen ACTH düzeyinin neden olduğunu idda

etmişlerdir(76) Sklar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada düzenli çelasyon ve transfüzyon tedavisi alan 8 β -talasemi mojörlü hasta incelenmiş kortizol seviyeleri kontrollerle kıyaslandığında benzer bulunmuş ve ayrıca ACTH infüzyonuna kontrollerle benzer bir kortizol cevabı verdiklerini rapor etmiştir Bu bulgularla düzenli transfüzyon ve çelasyon tedavisinin ACTH-kortizol aksını β -talasemi mojörlü hastalarda koruduğunu iddia etmişlerdir(62) Bizim hastalarımızda düzenli transfüzyon ve çelasyon tedavisi alması, hastalarımızın adrenal fonksiyonunu koruyarak normal kortizol ve ACTH seviyeleri elde etmemizin nedeni olabilir.

β -talasemi mojörlü hastalarda gelişen osteoporozun tedavisi konusunda bir çok çalışma yapılmıştır Genel olan kanı bu hastalarda kemik döngüsünde rezorpsiyon fazının artmış, kemik yapım fazının ise normal veya azalmış olduğu yönündedir Morabito ve arkadaşları 25 β -talasemi mojörlü hasta ile yaptıkları bir çalışmada osteoporoz tedavisi için bifosfonatlardan oral alendronat(10mg/gün) ve intramüsküler klodronat(10 günde bir 100 mg), 400 IU kolekalsiferol ve 500 mg elementer kalsiyum ile birlikte 2 yıl kullanılmış, oral alendronatın kemik mineral yoğunluğunu plasebo alan kontrollere göre anlamlı olarak arttırdığını bildirmişlerdir(52) Duran ve arkadaşları 24 β -talasemi mojörlü hasta ile yaptıkları çalışmada 14 hastaya 100 IU kalsitonin ve 250 mg kalsiyum haftada üç gün 1 yıl süre verilmiş, tedavi sonunda kalsitonin tedavisi alan hastalarda anlamlı olarak kemik mineral yoğunluğunu kalsitonin tedavisi almayan hastalara göre artmış bulmuşlar ve bu hastaların kemik ağrıları da kaybolmuştur(53) Bizim sonuçlarımızda da kemik yıkım belirteçlerinden serum N-telopeptid seviyesinin kontrol grubuna oranla daha yüksek düzeyde, kemik yapım göstergelerinden serum osteokalsin düzeyinin ise kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olması, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, β -talasemi mojörlü hastalarda kemik rezorpsiyonun az da olsa arttığını ve kemik formasyonunun hafif oranda azaldığını yansıtmaktadır Ayrıca hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kalsitonin düzeyleri anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur Bu sonuçlar β -talasemi mojörlü hastalarda gelişen osteoporozun tedavisinde antirezorptif ilaçların(bifosfonatlar veya kalsitonin), kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile birlikte kullanımının yararlı olabileceğini düşündürmektedir

SONUÇLAR

- 1) β -talasemi mojörlü hastalar ve yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol grubu ile gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, β -talasemi mojörlü hastaların hem lomber hem de femur boynu ve total kemik mineral yoğunluğu ölçüm skorları kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.
- 2) β -talasemi mojörlü hastaların %80'inde kontrol grubunun ise %29,17'sinde osteoporoz saptanmıştır
- 3) β -talasemi mojörlü hastalarda DEXA ölçüm skorları lomber bölgede osteoporoz, femur boynunda ise osteopeni düzeyinde saptanmıştır
- 4) Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kemik yıkımını gösteren N-telopeptid seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek, kemik yapımını gösteren osteokalsin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur Bu β -talasemi mojörlü hastalar da kemik rezorpsiyonunun arttığını, kemik yapımının ise azaldığını gösterebilir
- 5) β -talasemi mojörlü hastaların boyları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur Hastalarda görülen büyüme geriliği doruk kemik kütlesi oluşumunu ters yönde etkilemekte ve bu hastalarda görülen osteoporoz katkıda bulunmaktadır
- 6) Hasta grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük düzeyde bulunmuştur. Bu bulgu β -talasemi mojörlü hastalarda GH/IGF-1/IGFBP-3 aksı disfonksiyonuna işaret eder ve GH/IGF-1/IGFBP-3 aksı disfonksiyonu bu hastalarda gelişen osteoporozun önemli nedenlerinden biri olarak görünmektedir
- 7) β -talasemi mojörlü hastalarda seks steroidleri kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur Erkek hastalar için serbest testosteron ve total testosteron düzeyleri kontrol grubundan daha düşük olmasına karşın, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kadın hastalarda estradiol ve progesteron düzeyleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur Her iki cinsiyet için LH ve FSH düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuştur Bu bulgular β -talasemi majörlü hastalardaki gonadal disfonksiyon ile birlikte hipotalomo-pituiter-gonadal akstaki bozukluğun osteoporoz gelişmesinde önemli faktörlerden biri olduğunu göstermektedir

- 8) β -talasemi majörlü hastalarda fosfor düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik β -talasemi majörlü hastalarda paratiroid dokuda artmış orandaki demir birikiminin ve sonrasında gelişebilecek hipoparatiroidinin habercisi olabilir.
- 9) β -talasemi majörlü hastalarda kalsitonin düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kalsitonin düzeyinin düşük olması bu hastalarda görülen artmış kemik rezorpsiyonuna katkı sağlayabilir.
- 10) Alkalen fosfataz, kalsiyum, magnezyum, PTH, ACTH, 25-OH vitaminD3, kortizol, serbest T4 ve TSH seviyeleri açısından β -talasemi majörlü hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.
- 11) β -talasemi majörlü hastalarda kemik rezorpsiyonun artması ve kemik formasyonun azalması nedeniyle, osteoporoz ortaya çıkan hastaların tedavisinde antirezorptifler (bifosfanat veya kalsitonin) kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile birlikte kullanımı yararlı olabilir.

ÖZET

Osteoporoz kemik kütlesi kaybı ve kemiğin mikromimarisinin bozulması sonucu artmış kırık riski ile karakterize bir hastalıktır.

β -talasemi hemoglobin molekülündeki β globulin sentezinin yokluğu yada azalması ile kendini gösteren kalıtsal hemolitik anemiye yol açan bir hastalıktır. Talasemi hastalığının seyrinde bir çok anlamlı kemik değişikliği görülebilmektedir ve bunlardan biri de osteoporozdur. Talasemili hastaların tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ile birlikte bu hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. β -talasemi majörlü hastalarda görülen osteoporozda sekonder gelişebilecek kırıklar bu hastaların yaşam kalitesi üzerine önemli etkilere neden olabilecektir. Bu nedenle bu hastalarda osteoporozun erken teşhis edilmesi ve de osteoporoz gelişimine yol açan faktörlerin belirlenmesi, hastaların tedavi protokollerinin belirlenmesine yardımcı olacak ve osteoporoz daha etkili olarak tedavi edilebilecektir.

Bu çalışmanın amacı aşağıdaki sorulara cevap bulmaktır:

- 1) β -talasemi majörlü çocuklarda kemik mineral metabolizmasını etkileyen faktörler nelerdir?
- 2) Growth hormone(GH)/İnsulin like growth factor-1(IGF-1)/ İnsulin like growth factor binding protein-3(IGFBP-3) aksının β -talasemi majörde osteoporoz gelişimi üzerine etkisi nedir?
- 3) Siderozis gerçekten osteoporoz gelişiminde önemli midir?
- 4) β -talasemi majörlü hastalarda gözlenen hipogonadizm ile osteoporoz gelişimi arasında ki ilişki nelere bağlıdır?
- 5) β -talasemi majörde osteoporoz gelişiminde kemik yapım azlığı, kemik rezorpsiyon fazlalığı veya her ikisinde mi önemlidir?

Bu amaçla çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve yaşları 5-31 arasında değişen 25 β -talasemi majörlü hasta ile birlikte hematolojik hastalık öyküsü olmayan, kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir hastalık semptom ve bulgularını taşımayan, benzer yaş ve cinsiyette pediatri polikliniğine başvuran 24 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalardan ve kontrol grubundan kemik mineral yoğunluk ölçümü, çift

enerjili X-ray absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak lomber vertebralardan (lomber1-4vertebra) anterior posterior projeksiyon ile ve sağ proksimal femurdan(boyun ve toplam skor olarak) elde edildi Hastalarda ve kontrol grubunda tam kan sayımı, osteokalsin, serum-N-telopeptid, idrar kalsiyum/kreatinin oranı, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, serbestT3, serbestT4, TSH, PTH, LH, FSH, estradiol, progesteron, total testosteron, serbest testosteron, IGF-1, IGFBP-3, ACTH, serum kortizol, kalsitonin, 25OH-vitaminD3 seviyeleri çalışıldı

Sonuçlar değerlendirildiğinde; β -talasemi majörlü hastaların hem lomber hem de femur boynu ve total kemik mineral yoğunluğu ölçüm skorları kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede daha düşük bulundu

Hasta grubunda istatikselsel olarak anlamlı olmasa da kemik yıkımını gösteren N-telopeptid seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek, kemik yapımını gösteren osteokalsin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük bulundu Bu da β -talasemi majörlü hastalarda kemik rezorpsiyonunun arttığını, kemik yapımının ise azaldığını göstermekteydi

Hasta grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük düzeyde bulundu β -talasemi majörlü bayan hastalarda estradiol ve progesteron, her iki cinsiyette LH ve FSH seviyeleri kontrol grubuna oranla anlamlı derecede daha düşük bulundu Erkek hastalarda ise serbest testosteron ve total testosteron seviyeleri kontrol grubuna oranla daha düşük olmasına karşın, farklar istatikselsel açıdan anlamlı değildi β -talasemi majörlü hastalarda fosfor düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksek, kalsitonin düzeyleri ise kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulundu Alkalen fosfataz, kalsiyum, magnezyum, PTH, ACTH, 25-OH vitaminD3, kortizol, serbest T4 ve TSH seviyeleri açısından β -talasemi majörlü hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanamadı

Bu bulgular β -talasemi majörlü hastalarda gelişen osteoporozun etiyolojisinin multifaktöriyel olduğunu; büyüme geriliği, GH/IGF-1/IGFBP-3 aksı disfonksiyonu, gonadal disfonksiyon ile birlikte hipotalomo-pituiter-gonadal aksta ki bozukluğun etiyolojide önemli nedenler arasında yer aldığı göstermektedir

KAYNAKLAR

- 1 Stuart H Orkin and David G Nathan The Thalassemias, in Hematology of infancy and childhood by Nathan and Oski's 5th edition p 811-886
- 2 Ruacan Ş Hemapoetik ve Lenfoid Sistem in Patoloji (Çeviri Ed) Ömer Uluoğlu 4 Baskı Güneş Kitabevi 1990 syf 453-525
- 3 Beatrix Wonke, Clinical management of β -thalassemia major Semin Hematol 2001;38:350-359
- 4 Elliott P V The morbidity of bone disease in thalassemia in Annals New York Academy of sciences p 344-348
- 5 Eryavuz M Osteoporozun tanımı ve sınıflandırılması in Osteoporoz Ed Yeşim G K 1998 syf 1-7
- 6 Kutsal G Y Osteoporoz in Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ed Mehmet Beyazova Güneş Kitabevi 2000 syf 1872-1893
- 7 Ataman Ş Kemik döngüsü ve biyokimyasal faktörler in Osteoporoz Ed Yeşim G K Güneş Kitabevi 2001 syf 57-65
- 8 L Carlos Junquera, J Carnerio, R O Kelley Basic histology Appleton and Lange Sixth Ed. 1989 p. 136-153
- 9 Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone in Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism Favus Mj Ed p 3-9
- 10 Sinaki M Prevention and treatment of osteoporosis in Physical Medicine and Rehabilitation by Randall L Braddom Ed Second Edition Saunders p. 894-912
- 11 Holic M F, Krane M S, Potts J T Calcium phosphorus and bone metabolism: Calcium regulating hormones in Harrison' Principals of Internal Medicine 14th edition p 2214-2227
- 12 Hahn H B Osteopenic bone diseases in Arthritis and Allied Conditions by W J.Koopman Ed. 13th edition p 2203-2250
- 13 Canalis E Regulation of bone remodeling in Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolim Favus Mj Ed p 33-37.
- 14 Stephen A B, Wallace W A The Management of Osteoporosis(Rewiew Article) The Journal of Bone and Joint Surgery(Br) 2001;83-B:316-323

- 15 Oral A Osteoporoz patofizyolojisi in Osteoporoz Ed Yeşim Gökçe Kutsal Güneş Kitabevi 2001 syf 28-44
- 16 Oral A Osteoporoz Patogenezi Prospect Cilt:2 sayı:3 Eylül 1998 syf 113-120
- 17 Tuncer T. Osteoporoz Etiyopatogenezi Galenos Kasım 1998 Cilt:2 sayı:22 syf 15-18
- 18 Biberöglü S Osteoporoz Patogenezi in Osteoporoz Ed Yeşim Gökçe Kutsal 1998 syf 33-55
- 19 Dequeker J, Raspe HH, Sambrook P. Osteoporosis in Rheumatology Klippel JH, Dieppe PA Eds London: Mosby-Year Book LTD 1994;7:31 1-31,8
- 20 Johnston C C, Melton J. Bone density measurement and the management of osteoporosis in Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism Favus M J Ed p 137-146
- 21 Nishizawa Y, Nakamura T. Guidelines on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Journal of Bone and Joint Metabolism 2001 19:338-344
- 22 Sepici V. Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri in Osteoporoz Ed Yeşim Gökçe Kutsal 1998 syf 104-118
- 23 Dinçer G. Osteoporozda medikal tedavi yaklaşımları alternatif ilaçlar in Osteoporoz Rd Yeşim Gökçe Kutsal 1998 syf 207-233.
- 24 Reid IR, Therapy of osteoporosis: calcium, vitamin D and exercise. The American Journal of the Medical Sciences 1996;312(6) 278-286
- 25 Chapuy MC, Erlot ME, Delmas PD Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women BMJ 1994;308:1081-1082
- 26 Watts NB, Harris ST, Gennant HK Intermittant cyclical etidronate treatment of post menopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990;323:73-79.
- 27 Van Staa TP, Abenhain L, Cooper C Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures B J Rheum. 1998;37:81-94.

28. Chesnut CH, Mc Clung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple doses on bone mass remodelling *Am J Med* 1995;99:144-152.
29. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis *N Eng J Med* 1995;333:1437-1443
30. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C Effects of salcotonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose response study *BMJ* 1992;305:556-561
31. Lyritis GP, Tsakalacos N, Magiasis B Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double blind placebo-controlled clinical study *Calcif Tissue Int* 1991;49:369-372
32. Eastell R Treatment of postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med* 1998;388:736-746
33. Geusens P. Nandrolone decanoate: pharmacological properties and therapeutic use in osteoporosis *Clin Rheum* 1995;14:32-39
34. Geddes AD, D'Sousa SM, Ebetino FH, Ibbotson KJ Biphosphonates: Structures-activity relationships and therapeutic implications *Bone Miner Res* 1994;8:265-306
35. Reginster JY, Halkin V, Henrotin Y, Gosset C Treatment of osteoporosis: Role of bone forming agents *Osteoporosis Int* 1999;9(Suppl 2):91-96
36. Pugsley LI, Selge H The histological changes in the bone responsible for the action of parathyroid hormone on the calcium metabolism of the rat *J Physiol* 1993;79:113-117
37. Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L Drug therapy: formation stimulating regimens *Osteoporosis Philadelphia, Lippincott-Raven* 1995 p.403-434
38. Budman D, Feller AG, Nagraj HS Effects of human growth hormone in men over 60 years old *N Engl J Med* 1990;323:1-6
39. Johansson AG, Lindh E, Ljunghall S Insulin-like growth factor stimulates bone turnover in osteoporosis *Lancet* 1992;339:1619-1620

- 40 Berard A, Bravo G, Gauthier E Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women *Osteoporosis Int* 1997;7(4):33-37.
- 41 Akpek S, Canatan D, Araç M, Ilgit ET. Evaluation of osteoporosis in thalassemia by quantitative computed tomography: is it reliable? *Ped Hem and Onc* 2001;18:111-116
- 42 Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Crisafulli A, Meo A, Denuzzo D, Frisina N. Osteoporosis and β -thalassemia major: role of the IGF-1/IGFBP-3 axis *J Endocrinol Invest* 2002;25:338-344
- 43 Ashraf TS, Nagwa EB, Mohammed AF, Mahmoud ME, Ansari BM Bone mineral density in prepubertal children with β -thalassemia: correlation with growth and hormonal data *Metabolism* vol 47, no5:541-548.
- 44 Margarita LGA, Isidoros TK, Panagiota P, Evangelos AE, Maria L, Panagiotis D The contribution of hypogonadism to the development of osteoporosis in β -thalassaemia major: new therapeutic approaches *Clin Endoc* 1995;42:279-287
- 45 Voskaridou E, Maria-Christina K, Evangelos I, Maroussa S, Ilias I, Angeliki B et al Bone resorption is increased in young adults with thalassaemia major *British J Hemat* 2001;112:36-41
- 46 Lasco A, Morabito A, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with β -thalassemia major *Osteoporosis Int* 2001;12:570-575.
- 47 Bielinski BK, Darbyshire P, Mathers L, Boivin CM, Shaw NJ Bone density in the asian thalassaemic population: a cross-sectional review *Acta Paediatr* 2001;90:1262-1266
- 48 Filosa A, Di Maio S, Vocca S, Saviano A, Esposito G, Pagano L Longitudinal monitoring of bone mineral density in thalassemic patients: genetic structure and osteoporosis *Acta Paediatr* 1997;86:342-346
- 49 Kalef-Ezra J, Challa A, Chaliasos N, Hatzikonstantinou I, Papaefstathiou I, Cholevas V Et al *Bone* 1995 Vol:16 No:6:651-655.

- 50 Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, D'Agruma L Et al Osteoporosis in β -thalassemia major patients: analysis of the genetic background *British J Haematology* 2000;111:461-466
51. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris W, Yardumian A et al High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *British J Haematology* 1998;103:911-915.
- 52 Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A et al Bisphosphonates in the treatment of thalassaemia-induced osteoporosis *Osteoporosis Int* 2002;13:644-649
- 53 Canatan D, Akar N, Arcasoy A Effect of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassaemia *Acta Haematol* 1995;93:20-24
- 54 Lala R, Chiabotto P, Di Stefano M, Isaia GC, Garofalo F, Piga A Bone density and metabolism in thalassaemia *J Pediat Endoc Metabol* 1998;11:785-790
- 55 Rioja L, Girot R, Garabedian M, Cournot-witmer G Bone disease in children with homozygous β -thalassaemia *Bone and Mineral* 1990;8:69-86
56. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M et al Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major *J Pediat Endoc Metabol* 1998;11:795-801.
- 57 Frost H M Seeking genetic causes of osteoporosis: insights of the Utah paradigm of skeletal physiology *Bone* 2001 Vol:29 No:5:407-412
- 58 Angastinoitis M, Pavlides N, Aristidou K, Kanakas A, Yerakaris M, Eracleous E et al Bone pain in thalassaemia: assessment of DEXA and MRI findings *J Pediat Endoc Metabol* 1998;11:779-784
- 59 Molyvda E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M, Pazaitou K, Vainas I Bone mineral density of patients with thalassaemia major: four year follow-up. *Calcif Tissue Int* 1999;64:481-484
- 60 Leheup BP, Cistenino M et al Growth hormone response following growth hormone releasing hormone injection in thalassaemia major: influence of pubertal development. *J Endoc Invest* 1991;14:37
- 61 Saengar D, Schwartz E Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassaemia *J Pediatr* 1980;96:214

- 62 Sklar CA, Lew LQ Adrenal function in thalassemia major following long term treatment with multiple transfusions and chelation therapy: evidence for dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion *Am J Dis Child* 1987;141:327
- 63 Spitz IM, Hirsch HJ TSH secretion in thalassemia *J Endocrinol Invest* 1984;7:495.
- 64 Flynn DM, Fairney A Hormonal changes in thalassemia major *Arch Dis Child* 1976;51:828
- 65 Pippard M, Callendar ST Ferrioxamine excretion in iron loaded man *Blood* 1982;60:288
- 66 Miller DM, Aust SD Studies of ascorbate dependent iron-catalyzed lipid peroxidation *Arch Biochem Biophys* 1989;5:333
- 67 Ninero R, Piga A Vitamin E and beta thalassemia *Haematologica* 1983;68:562
- 68 Wolman IJ, Ortolani M. Some clinical features of Cooley's anemia patients as related to transfusion schedules *Ann N Y Acad Sci* 1969;105:407
- 69 Modell B, Berdoukas V *The clinical approach to thalassemia*, Grune and Stratton 1984.
- 70 Garcia-Mayor RV, Andrade Olivie A Linear growth in thalassemic children treated with intensive chelation therapy: a longitudinal study *Horm Res* 1993;40:189
- 71 Benso L, Gambotto S Growth velocity monitoring of the efficacy of different therapeutic protocols in a group of thalassemic children *Eur J Pediatr* 1995;154:205
- 72 Nienhuis AW, Henry W Evaluation and treatment of chronic iron overload In Zaino EC, Roberts RH(eds): *Chelation Therapy in Chronic Iron Overload* Miami, Symposium Specialist 1977 p 1
- 73 De Sanctis V, Vullo C Gonadal function in patients with beta thalassemia major *J Clin Pathol* 1988;41:133
- 74 Alagna S, Masala A, Gallisai D, Ginanni A, Burrari C, Pinna A et al Parathyroid function and bone metabolism in children with beta

- thalassaemia major: effects of sex steroid treatment. Eur J Med 1992 Jun;1(3):153-7
- 75 Zamboni G, Marradi P, Tagliaro F, Dorizzi R, Tato L. Parathyroid hormone, calcitonin and vitamin D metabolites in beta-thalassaemia major Eur J Pediatr 1986 Apr;145(1-2):133-6
- 76 McIntosh N. Endocrinopathy in thalassaemia major Arch Dis Child 1976 Mar;51(3):195-201
77. Soremen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ. Long term efficacy of risedronate: a 5-year placebo controlled clinical experience Bone 2003;32:120-126
- 78 Delmas PD, Ensured KE, Adachi JD. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four year results from a randomized clinical trial J Clin Endocrinol Metab 2002;87(8):3609-3617
- 79 Arman M İ, Bütün B, Döşeyen A, Bircan I, Güven A. Frequency and features of rheumatic findings in thalassaemia minor: a blind controlled study. British Journal of Rheumatology 2002;31:197-199

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ