



Talasemi Majörlü Çocuk Hastalarda Kemik Mineral Yoğunluğunun Araştırılması

Evaluation of Bone Mineral Density in Children with Thalassemia Major

Betül Bakan, Özlem Gül Eser*, Fuat Özkan**, Abdullah Berk, Mehmet Alparslan Yılmaz, Mesut Gariparçık*, Vedat Bakan***

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

*Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

***Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Talasemi hastalarında ince ve kırılabilir kemikler çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişir. En iyi tedavi koşullarında bile talasemi majör (TM) hastalarının büyük kısmında morbiditeye eşlik eden ciddi osteoporoz geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada hastanemizde takip edilen TM'li çocuk hastaların kemik sağlığının biyokimyasal parametreler ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile değerlendirilmesi, gelişebilecek osteoporoz yönünden erken tanı ve önleyici tedbirlerin alınmasının vurgulanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya TM'li 18 yaş altı 13 çocuk (5 kız, 8 erkek) dahil edildi. Hastaların yaş, hastalık süresi, transfüzyon sıklığı, kullandığı şelatör ve ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Boy ve kiloları ölçüldü. Transfüzyon öncesi alınan kanlarından hemoglobin, açlık kan şekeri, ferritin, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, tiroid stimulan hormon, serbest tiroksin, intakt paratiroid hormon değerlerine bakıldı. KMY dual enerji X-ray absorpsiyometri yöntemi (DXA) kullanılarak lomber vertebra ve femurdan ölçüldü. DXA Z-skoru <-2 olanlar osteoporoz olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 7,85±3,17 yıl, VKİ 14,68±1,93 kg/m² bulundu. Lomber KMY 0,464±0,108 g/cm², total femur KMY 0,581±0,114 g/cm², lomber DXA Z-skorumları -2,44±1,60, total femur DXA Z-skorumları -0,93±1,19 olarak hesaplandı. Osteoporoz oranı lomber vertebralarda %69, femur da %10 olarak saptandı. Lomber ve femoral KMY ile VKİ arasında anlamlı pozitif, femoral KMY ile iPTH arasında anlamlı negatif ilişki bulundu.

Sonuç: Talasemi majörlü çocuk hastalarda düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisine rağmen osteoporoz oranı beklenenden yüksektir ve KMY'deki azalma çok erken yaşlarda başlayabilmektedir. (Türk Osteoporoz Dergisi 2012;18: 72-7)

Anahtar kelimeler: Talasemi majör, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz

Summary

Aim: Fragile bones develop due to various factors in thalassemic patients. Even with optimum management, osteoporosis occurs, contributing to morbidity in majority of patients with thalassemia major (TM). Our aim was to evaluate bone health of thalassemic children using biochemical parameters and bone mineral density (BMD), and to emphasize the precautionary measures and early diagnosis of osteoporosis.

Material and Methods: Thirteen children (5 females, 8 males, age <18 years) with TM were included in the study. Age, duration, weight, height, transfusion frequency, medication use were recorded. Following laboratory analysis were obtained: Whole blood count, fasting blood glucose, ferritin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, thyroid stimulating hormone, free thyroxin, and intact parathyroid hormone (iPTH). BMD was determined using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) from femur and lumbar vertebrae. Patients with DXA Z-score <-2 was defined as osteoporotic.

Results: The mean age was 7.85±3.17 years and body mass index (BMI) was 14.68±1.93 kg/m². The rest of the results were as follows: Lumbar BMD 0.464±0.108 g/cm²; total femur BMD 0.581±0.114 g/cm²; lumbar DEXA Z-score 2.44±1.60; total femur DEXA -0.93±1.19. Osteoporosis ratio was determined as 69% in the lumbar vertebrae and 10% in the femur. A significant positive correlation was found between lumbar-femoral BMD and BMI, and a significant negative correlation was observed between femoral BMD and iPTH.

Conclusion: BMD is low in thalassemic children. Despite regular transfusions and chelation therapy, osteoporosis starts early in life. (Turkish Journal of Osteoporosis 2012;18: 72-7)

Key words: Thalassemia major, bone mineral density, osteoporosis

Giriş

Osteoporoz azalmış kemik kütlesi, kemik dokusunun bozulması, kemik fragilitésinin ve kırılmaya meylin artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır (1). Günümüzde yaşam süresinin artması ile birlikte kemik hastalıkları içerisinde birinci sıraya yerleşmiş, önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporozun görülme sıklığı yaşla artmakla birlikte etiyolojik sebeplere bağlı olarak her yaş ve cinsiyette görülebilmektedir (2). Talasemi majör (TM) osteoporoz etiyolojisinde yer alan, hemoglobin molekülünü oluşturan globin zincirlerinden beta globin sentezinin ciddi bir şekilde azalması ya da yokluğu ile karakterize kalıtsal, multisistemik bir hastalıktır (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, dünyada en az 70 milyon talasemi taşıyıcısı vardır ve her yıl en az 42,000 homozigot çocuk dünyaya gelmektedir. Türkiye de hastalığın sık görüldüğü kuşak içinde yer almakta ve taşıyıcı sıklığı ülke genelinde %2-2,5 olmakla birlikte, bazı bölgelerde %10'lara ulaşmaktadır (4).

Yakın zamandaki terapötik yaklaşımlarla talasemili hastalardaki yaşam süresi ve kalitesi artmış, bununla birlikte patolojik kırıklara sebep olabilen osteoporoz, hastalığın en önemli iskelet bulgusu ve morbidite sebebi haline gelmiştir (5,6). İyi tedavi edilen talasemi majörlü hastalarda bile osteoporoz prevalansının %40-50 (3,5), kırık prevalansının %38-41 olduğu bildirilmiştir (7,8). Bu çalışma da hastanemizde düzenli olarak takip ve tedavi edilen TM'li çocuk hastaların kemik sağlığının biyokimyasal parametreler ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülerek değerlendirilmesi, gelişebilecek osteoporoz yönünden erken tanı ve önleyici tedbirlerin alınmasının vurgulanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için hastanemiz etik kurulundan izin alındı. Çalışmaya katılan tüm hasta ve/veya ebeveynlerinin imzalı onamları alındı. Çalışmaya hastanemiz çocuk hematoloji polikliniği ve hastalığa sekonder kas-iskelet sistemi problemleri nedeniyle fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğinde takip edilen TM'li 18 yaş altı gönüllü çocuklar dahil edildi. Düzenli tedavi almayanlar, osteoporozu önleyici (Ca ve D vitamini) veya tedavi edici (bifosfanatlar vb.) herhangi bir ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, transfüzyon sıklığı, kullandığı şelatör ve ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Boy ve kiloları ölçüldü. Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Transfüzyon öncesi alınan kanlarından hemoglobin (Hb), ferritin, açlık kan şekeri (AKŞ), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfat (ALP), tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4) ve intakt paratiroid hormon (iPTH) değerlerine bakıldı.

KMY dual enerji X-ray absorpsiyometri yöntemi (Hologic QDR-4500 WA model) (DXA) kullanılarak lomber vertebra ve femurdan ölçüldü. DXA Z-skoru <2 olanlar osteoporoz olarak kabul edildi (1).

İstatistik değerlendirmeleri Statistical Package for Social Sciences 17,0 paket (SPSS, Inc., Chicago, USA) programı kullanılarak

yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metot ve bağımsız örneklem t test kullanıldı. Tüm sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'in altında olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastanemizde TM nedeni ile düzenli takip ve tedavi edilen toplam 17 hastanın 16'sı (6 kız,10 erkek) çalışmamıza gönüllü olarak katıldı. Üç hasta (1 kız, 2 erkek) Ca ve D vitamini kullandığı için çalışma dışı bırakıldı, 13 hasta (5 kız, 8 erkek) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 7,85 \pm 3,17 (3,90-13,90) yıl olup, boyları 120,92 \pm 17,12 (95-153) cm, kiloları 22,34 \pm 8,51 (11-40) kg ölçüldü. VKİ 14,68 \pm 1,93 (10,90-17,80) kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların kan transfüzyonu alma süreleri 13,92 \pm 1,75/yıl (13-17/yıl) idi. Demir şelasyon tedavisi olarak tüm hastalar oral deferasiroks (20-40 mg/kg/gün) almaktaydılar. Hastaların Hb'leri 7,77 \pm 1,13 (5,1-9,5) g/dL olup tüm hastaların değerleri normalden (N:12,2-18,1 g/dL) düşüktü. Ferritin 1202,84 \pm 1275,22 (201-4853) ng/ml olup sadece 2 hastanın değeri normal (N:13-300 ng/ml) sınırlarda, 11 hastanın değeri normalden yüksek bulundu. AKŞ 101,54 \pm 11,79 (80-120) mg/dL olup 4 hastanın değerleri normalden (N:74-106 mg/dL) hafif yüksekti. ALT 31,23 \pm 16,22 (14-74) U/L olup 1 hastanın değeri normalden (N:10-49 U/L) yüksekti. AST 38,61 \pm 18,62 (18-90) U/L olup 5 hastanın değeri normalden (N:15-37 U/L) yüksekti. Ca 9,13 \pm 0,33 (8,70-9,90) mg/dL olup tüm hastaların değerleri normal (N:8,5-10,1 mg/dL) sınırlardaydı. P 4,94 \pm 0,61 (3,7-6,1) mg/dL olup 5 hastanın değeri normalden (N:2,4-5,1 mg/dL) yüksekti. ALP 212,15 \pm 44,25 (132-280) IU/L olup tüm hastaların değerleri normal (3-15 yaş N:90-300 IU/L) aralıktaydı. TSH 2,92 \pm 0,98 (1,2-4,7) uIU/mL olup tüm hastaların değerleri normal (N: 0,7-6,4 uIU/mL) sınırlardaydı. sT4 1,00 \pm 0,21 (0,7-1,4) uIU/mL olup 1 hastanın değeri normalin (N: 0,8-2,0 uIU/mL) hafif altındaydı. iPTH 54 \pm 26,17 (29-107) pg/mL olup 4 hastanın değeri normalden (N:9-52 pg/mL) yüksekti (Tablo 1).

Hastaların lomber KMY değerleri 0,464 \pm 0,108 (0,312-0,634) g/cm², femur KMY değerleri 0,581 \pm 0,114 (0,391-0,813) g/cm² olarak ölçüldü. Lomber bölge KMY değerleri, femur bölgesi KMY değerlerine göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,013). Tüm hastaların lomber bölge DXA Z-skorumları ve 5 yaş üstü hastaların total femur DXA Z-skorumları cihaz tarafından hesaplandı, 5 yaş altı hastaların total femur DXA Z- skorumları hesaplanamadı. On üç hastanın lomber bölge DXA Z-skorumları -2,44 \pm 1,60 [(-6,7)-(-0,10)], 10 hastanın total femur DXA Z-skorumları -0,93 \pm 1,19 [(-3,5)-(1,10)] olarak saptandı. Hastaların %69'nun lomber bölgesinde, %10'unun femur bölgesinde osteoporoz tespit edildi (Tablo 2).

Hastaların lomber ve femur DXA Z-skoru ile yaş (Tablo 3); lomber ve femur KMY değerleri ile VKİ, Hb, ferritin, AKŞ, ALT, AST, Ca, P, ALP, sT4 ve iPTH değerleri arasındaki ilişki iki yönlü Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı (Tablo 4).

Hastaların lomber KMY değerleri ile femoral KMY değerleri arasında (p=0,002), lomber KMY değerleri ile VKİ arasında

Tablo 1. Hastaların antropometrik özellikleri, tedavi sıklığı ve laboratuvar değerleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Kilo (kg)	Vki kg/m ²	Tx Sıklığı (Tx/yıl)	Hb (12,2-18,1) g/dL	Ferritin (13-300) ng/ml	AKŞ (74-106) mg/dL	ALT (10-49) U/L	AST (15-37) U/L	Ca (8,5-10,1) mg/dL	P (2,4-5,1) mg/dL	ALP (90-300) IU/L	TSH (0,7-6,4) uIU/ mL	sT4 (0,8-2,0) uIU/ mL	iPTH (9-52) ng/mL
1	Erkek	5,9	105	12	10,9	13	8,10↓	717↑	97	30	40↑	8,7	5,2↑	152	2,10	0,70	47
2	Erkek	4,8	105	15	13,6	13	8,70↓	1308↑	93	40	46↑	9,1	5,3↑	208	2,20	1,02	41,8
3	Kız	9,3	124	23	15,0	17	7,40↓	201	98	45	50↑	9,4	5,2↑	156	4,70	1,10	53,4↑
4	Kız	3,9	95	11	12,2	13	9,50↓	1343↑	120↑	20	32	8,9	5,0	240	1,20	0,90	107↑
5	Kız	11,9	153	38	16,2	13	8,20↓	499↑	112↑	14	18	9,3	4,7	227	2,60	1,40	33,7
6	Erkek	4,6	102	18	17,3	13	8,20↓	1432↑	90	20	25	9,3	4,1	132	2,57	0,80	43,8
7	Kız	13,9	150	40	17,8	13	8,90↓	612↑	117↑	21	27	9,9	4,6	207	2,40	0,90	49,3
8	Erkek	7,8	119	23	16,2	17	8,00↓	276	101	24	30	8,7	5,6↑	227	3,40	0,80	29
9	Erkek	10,6	123	23	15,2	17	7,80↓	2623↑	80	39	53↑	9,0	4,7	203	2,30	1,40	35,9
10	Erkek	5,9	126	22	13,9	13	7,60↓	571↑	102	36	36	9,3	4,9	280	3,10	1,08	94,5↑
11	Erkek	11	129	24	14,4	13	5,10↓	492↑	115↑	15	25	9,3	6,1↑	212	3,20	0,90	92,7↑
12	Kız	5,8	120	20	13,9	13	7,30↓	710↑	103	28	30	9,0	3,7	244	4,40	1,10	38,6
13	Erkek	6,7	121	21	14,3	13	6,30↓	4853↑	92	74↑	90↑	8,8	5,2↑	270	3,87	1,02	35,3

(p=0,038) ve femoral KMY değerleri ile VKİ arasında anlamlı pozitif ilişki (p=0,033), femoral KMY değerleri ile iPTH arasındaki anlamlı negatif ilişki (p=0,021) saptandı. Lomber ve femoral KMY değerleri ile yaş, Hb, ferritin, AKŞ, ALT, AST, Ca, P, ALP, sT4 ve lomber KMY ile iPTH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tartışma

Osteopeni ve osteoporoz TM'li hastalarda her iki cins ve her yaşta önemli bir morbidite nedenidir. Talasemili hastalarda osteoporoz patogenezinde genetik ve kazanılmış birçok faktör suçlanmaktadır. Genetik nedenler arasında, kollajen tip la1 (COLIA1) geninin Sp1 bölgesindeki polimorfizmin TM'lilerde ciddi osteoporozla ilişkili olduğu, ayrıca vitamin D reseptör (VDR) Bsm1 ve Fokly polimorfizminin de TM'li hastalarda kemik mineralizasyonunda bozulma ve KMY düşüklüğünde etkili olduğu gösterilmiştir (5). Kazanılmış faktörler olarak; artmış inefektif eritropoeze bağlı kemik iliği ekspansiyonu sonucu kortikal ve trabeküler kemiğin incilmesi, kalsiyum ve fosfor metabolizma bozuklukları, düşük PTH düzeyi, düşük 1,25-(OH)2-vitamin D3 düzeyi, hipogonadotropik hipogonadizm, GH/IGF-1 eksikliği, gecikmiş puberte, hipotiroidi, diabetes mellitus, artmış osteoklast fonksiyonu ve azalmış osteoblast fonksiyonu, kan transfüzyonlarına ikincil olarak gelişen demir aşırı yükü, desferriksamin şelasyon tedavisinin toksik etkisi, erkek cinsiyet, sedanter yaşam tarzı talasemideki osteoporoz nedenleri arasında sıralanmaktadır (5,9,10,11).

Düzenli ve yeterli transfüzyon ve şelasyon tedavisi alan, hormon replasmanı yapılan TM'li hastalarda bile kemik döngüsündeki dengesizlik yıkım yönünde devam etmekte ve KMY'de ciddi azalmalarla sonuçlanmaktadır. Haidar ve ark. (5) iyi tedavi edilen TM'li hastalarda osteoporoz prevalansının %40-50 olduğunu bildirmişlerdir. Pirinççioğlu ve ark. (6) TM'li çocuklarda osteoporoz oranını %62, Baytan ve ark. %61,3 (12), Bielinski ve ark. (13) %55 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi alan hastaların %69'unda osteoporoz tespit edildi.

TM'li hastalarda lomber vertebralarda KMY azalması femoral bölgeye oranla daha fazladır (6,14,15). Literatüre uyumlu olarak hastalarımızın lomber omurga KMY ölçümleri, femur KMY ölçümlerine göre anlamlı derecede daha düşük bulundu (p=0,013).

Mahachoklertwattana (14), Lasco (15) ve Yiğitoğlu (3) da çalışmalarında benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Bu durumun inefektif eritropoeze bağlı kemik iliği genişlemesinden lomber vertebra gibi trabeküler kemiklerin, kortikal kemiğe oranla daha fazla etkilenmesi sebebiyle geliştiği ileri sürülmüştür (6,14). Bizim sonuçlarımız da bu görüşü destekler niteliktedir.

TM'li hastalarda, hastalığın patogenezinde ve uygulanan tedavilere sekonder gelişen problemlere bağlı olarak yaşla birlikte osteoporoz insidansı artar. Literatürde daha önce yapılmış farklı çalışmalarda da KMY Z- skorları ile yaş arasında negatif ilişki (13) ve yaşla artış gösteren osteoporoz insidansı bildirilmiştir (6,16). Baytan ve ark. (12) TM'li hastalarda yaptıkları çalışmada 0-9 yaş

Tablo 2. Hastaların lomber (L1-4) ve total femur KMY değerleri ve Z-skorumları

Hasta	KMY g/cm ² Lomber (1-4)	Dexa Z-skor Lomber (1-4) (> -2)	KMY g/cm ² Femur total	Dexa Z-skor Femur total (> -2)
1	0,390	-2,8 ↓	0,590	-0,2
2	0,333	-3,6 ↓	0,510	Değerlendirilemedi
3	0,627	-0,1	0,642	-0,5
4	0,341	-3,1 ↓	0,391	Değerlendirilemedi
5	0,585	-2,0	0,677	-1,3
6	0,456	-1,5	0,526	Değerlendirilemedi
7	0,634	-2,5 ↓	0,813	-0,8
8	0,430	-2,6 ↓	0,708	1,1
9	0,498	-2,1 ↓	0,604	-1,7
10	0,418	-2,4 ↓	0,544	-1,0
11	0,312	-6,7 ↓	0,420	-3,5 ↓
12	0,540	-0,5	0,562	-0,2
13	0,472	-1,9	0,564	-1,2
Total	0,464±0,108 (0,312-0,634)	-2,44±1,60 (-6,7)(-0,1)	0,581± 0,114 (0,391-0,813)	-0,93±1,19 (-3,5)(1,10)

Tablo 3. Hastaların KMY Z skorları ile yaşları arasında iki yönlü pearson korelasyon analizi

	Yaş
Lomber (L1-4) Z-skoru	r=0,140 p=0,649
Femur (total) Z-skoru	r=0,415 p=0,233
**p<0,01 (2-tailed)	
*p<0,05 (2-tailed)	

grubunda osteopeni-osteoporoz insidansını %60, 10-19 yaş grubunda %72,2, 20 yaş üzerinde %100 olarak bulmuşlar ve yaşla birlikte osteoporoz oranının arttığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda literatür sonuçlarına benzer şekilde 0-9 yaş grubunda osteoporoz insidansını %55,5, 10-15 yaş grubunda %75 olarak bulduk. Fakat çalışmamızın korelasyon analizinde lomber ve femoral KMY Z-skorumları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Bunun sebebi çalışma yaptığımız grubun hasta sayısının sınırlı, yaşlarının çok küçük ve yaş aralığının dar olması olabilir.

Vücut ağırlığı kemik kütlesinin önemli belirleyicilerindedir. Ağırlık iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunun artmasına sebep olmaktadır (2). Literatürde VKİ ile KMY arasında pozitif ilişki bildirilmiştir (6,17). Hastalarımızın VKİ'leri ile lomber ve femoral KMY değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (p=0,038; p=0,033). Sonuçlarımız literatür bilgisi ile uyumluydu.

TM'li hastalarda bazal Hb düzeyleri 7-11 g/dl arasında değişir (18). Düşük Hb'ye bağlı kronik doku hipoksisi nedeniyle kemik gelişiminde bozulma (3) ve artmış kemik iliği eritropoetik

aktivitesi nedeni ile kemik medullasının genişleyip korteksin incelenmesi osteoporoz gelişiminde rol alan faktörler arasında kabul edilmektedir (14). Bununla birlikte literatürde kemik iliği eritropoetik aktivite oranı ile KMY arasında bir korelasyon bildirilmemiştir (17). Tedavi almayan veya yetersiz transfüzyon yapılan hastalarda kemik kaybının şiddetini tahmin etmede Hb düzeyi belirleyici faktörler arasında olabilir (17). Fakat düzenli ve yeterli transfüzyon alan hastalarda Hb düzeyi transfüzyonu takiben saatler içinde değişmekte ve ölçülen değerler kısa süreli belirteçler olarak kalmaktadır. Oysa kemik formasyonundaki değişiklik için en az 3-6 ay gerekmede ve bu süre içerisinde düzenli ve yeterli tedavi alan hastaların Hb değerleri sürekli farklı seviyelerde seyretmektedir. Bu sebeple düzenli ve yeterli tedavi alan hastalarda Hb düzeyi ölçümünün, KMY'deki değişikliği öngörmeye katkısı sınırlıdır (17).

Hastalarımızın tümünün transfüzyon öncesi Hb değerleri normalden düşük olup, TM'li hastalarda beklenen düzeylerdeydi. Lomber ve femoral KMY değerleri ile Hb değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun sebebi hastalarımızın hepsinin düzenli ve yeterli transfüzyon tedavisi alıyor olması olabilir. Literatürde bizim sonuçlarımızı destekler şekilde transfüzyon öncesi ortalama hemoglobin değeri ile KMY arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar mevcuttur (13,19). Artmış serum ferritin düzeyleri, özellikle transfüzyon bağımlı TM'lilerde, kemikler dahil organlarda demir depolanmasına işaret eder. Kemiklerde fazla demir birikimi osteoid sayı ve aktivasyonunu ve kemik mineralizasyonunu bozarak, osteoporozu yol açabilir. Bununla birlikte serum ferritin seviyesi ile KMY arasında korelasyon yoktur (14). Çalışmamızda hastalarımızın %85'inin ferritin düzeyi normalden yüksek olup, ferritin düzeyi ile lomber ve femoral KMY değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde serum

Tablo 4. Hastaların KMY değerleri ile bazı değişkenler arasında iki yönlü pearson korelasyon analizi

	Lomber (L1-4) KMY	Femur (total) KMY	VKİ	Hb	Ferritin	AKŞ	ALT	AST	Ca	P	ALP	sT4	iPTH
Lomber (L1-4) KMY	1	r=0,772** p=0,002	r=0,579* p=0,038	r=0,123 p=0,690	r=-0,083 p=0,789	r=-0,010 p=0,974	r=0,080 p=0,795	r=-0,001 p=0,997	r=0,509 p=0,076	r=-0,507 p=0,077	r=-0,122 p=0,690	r=0,434 p=0,138	r=-0,484 p=0,094
Femur (total) KMY	r=0,772** p=0,002	1	r=0,592* p=0,033	r=0,237 p=0,437	r=-0,182 p=0,552	r=-0,034 p=0,912	r=-0,002 p=0,996	r=-0,066 p=0,831	r=0,351 p=0,239	r=-0,192 p=0,530	r=-0,111 p=0,718	r=0,144 p=0,638	r=-0,629* p=0,021

**p< 0.01 (2-tailed)
*p< 0.05 (2-tailed)

ferritin seviyesi ile KMY arasında korelasyon olmadığını bildiren yayınlar mevcut olup (4,13,16,19), bu bilginin aksine serum ferritin seviyesi ile KMY arasında negatif ilişki olduğunu bildiren yayın da mevcuttur (6).

TM'li hastalarda tüm vücutta olduğu gibi karaciğerde de progresif demir birikimi yaşla korele olarak doku hasarına ve işlevlerinde bozulmaya sebep olmaktadır (20). Karaciğerde D vitamini metabolizmasının bozulması osteoporoz gelişimine katkı sağlamaktadır. Karaciğer doku hasarının kesin teşhisi biyopsi ile konmakla birlikte, karaciğer enzim yükseklikleri de doku hasarından şüphelenmemiz için yol gösterici olabilmektedir (6,20). Hastalarımızın %92'sinin ALT, %62'sinin AST değerleri normal olup, %31 hastanın AST değerleri hafif yükselmişti. Çalışmamızda lomber ve femoral KMY değerleri ile AST ve ALT değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İngilizce ve Türkçe literatürde TM'li hastalarda AST ve ALT değerleri ile KMY arasındaki ilişkiyi araştıran yalnızca bir çalışma bulabildik. Bu çalışmada hastaların karaciğer enzimlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve AST ile femoral KMY arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (6). Hastalarımızın yaşlarının küçük olması, düzenli ve yeterli tedavi almaları sebebiyle karaciğer hasarı gelişmediğini, bu sebeple KMY ile karaciğer enzimleri arasında bir ilişki bulamadığımızı düşünüyoruz.

Talasemili hastalarda endokrin bozukluklar, karaciğer hasarına bağlı D-vitamini metabolizmasında bozulma, demir şelasyon ilaçlarına bağlı barsaktan Ca ve P emiliminin bozulması (6,12) gibi faktörler Ca-P-ALP metabolizmasında dengesizliklere sebep olabilmekte, bu da KMY'de azalmaya sonuçlanabilmektedir (6). Hastalarımızın tümünde Ca ve ALP değerleri normal sınırlarda iken, %38'de P değeri hafif yüksek bulundu. Literatürde TM'li hastalarda yapılan çalışmalarda serum Ca, P ve ALP düzeyleri için farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde TM'li hastaların serum Ca seviyelerinin normal olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi (21,22), hipokalsemi geliştiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (13,14). Literatürde bizim sonuçlarımızı destekler şekilde P değerlerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar (23,24) veya bizim çalışmamızın aksine normal (21,22) olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Mahachoklertwattana ve ark. talasemili çocuk-adelosa hastaların ALP düzeylerini normal (14), Piringçioğlu ve ark. ALP düzeylerini normalden düşük olarak bildirmişlerdir (6). Literatürde TM'li hastalarda Ca, P ve ALP ile ilgi yapılmış olan çalışmaların sonuçlarındaki bu farklılığın, hastaların

yaşlarının, hastalık sürelerinin, aldıkları şelatör tedavi süresinin ve gelişmiş olan endokrin patolojilerin farklı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamız korelasyon analizinde KMY değerleri ile Ca, P ve ALP arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bizim sonuçlarımızı destekler şekilde Aslan ve ark. da TM'li hastalarda serum Ca, P ve ALP seviyesi ile KMY arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (25).

TM'li hastalarda kronik anemi, hipoksi ve demir birikimine ikincil endokrin bozukluklar genellikle birinci dekattan sonra görülmeye başlamakta ve yaşla korele olarak artmaktadır (26). Aydınok ve ark. (27) TM'li hastaların %60'ında, Güler ve ark. (28) %73,9'unda endokrin anormallikler bildirmişlerdir. Tiroid bezi ve hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenine ait bozukluklar talasemi majörlü hastaların klinik izlemi sırasında karşılaşılabilecek endokrin komplikasyonlar içinde yer almaktadır. Özellikle yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkmakta ve genellikle demir birikimine ikincil diğer komplikasyonlarla birlikte gitmektedir (4,26,29). Bizim hastalarımızın tümünün tiroid fonksiyonları normal olup bunun sebebi hastalarımızın yaş ortalamasının küçük olması olabilir. Literatürde bizim sonuçlarımıza benzer şekilde TM'li çocuk hastaların tiroid fonksiyonlarının normal olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (6,17).

TM'li hastalarda paratiroid bezlerine ait komplikasyonlara daha az rastlanmaktadır. Semptomatik paratiroid hastalığı nadir olmakla birlikte özellikle 15-16 yaş üzerindeki hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperfosfatemi saptanmaktadır (4). Çalışmamızda hastaların %31'inin iPTH değeri normalden yüksek bulundu. Femoral KMY ile iPTH değerleri arasında anlamlı negatif ilişki saptandı (p=0,021). Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Piringçioğlu ve ark. (6) da TM'li çocuk hastaların %30'unda iPTH değerini normalden yüksek bulmuş ve KMY ile iPTH değerleri arasında negatif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Mahachoklertwattana ve ark. (14) da çalışmalarında iPTH düzeylerini yaş uyumlu sağlıklı kontrollerden yüksek bulmuşlardır. Aslan ve ark. TM'li hastalarda serum PTH seviyesini yüksek bulmuş fakat PTH ile KMY arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (25).

Talasemide diyabet hipogonadizmden sonra en sık görülen endokrin komplikasyonlardan biridir. Diyabet sıklığı %2,3-24 arasında bildirilmektedir (4,30). Pankreas interstisyel hücrelerinde demir depolanması, fazla kollajen depolanmasına ve mikrodolaşımda bozukluklara yol açar. Bozulmuş doku oksijenizasyonu zamanla insülin eksikliğine neden olur (4,31). Bozulmuş glukoz toleransının ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşlardır (4,32).

Hastalarımızın %31'inin AKŞ değerleri normalden hafif yüksek olup, hiçbirinde diyabetik semptomlar mevcut değildi. Çalışmamızda lomber ve femoral KMY ile AKŞ değerleri arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak, TM'li çocuk hastalarımızda, düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi almalarına ve henüz herhangi bir endokrin bozukluk gelişmemiş olmasına rağmen, osteoporoz görülme oranı beklenenden daha yüksekti ve KMY'deki azalma çok erken yaşlarda başlamıştı. TM'li çocuk hastaların rutin takipleri sırasında KMY ve metabolik kemik profilinin yakından izlenmesi ve koruma amaçlı yeterli kalsiyum alımı, güneşlenme ve egzersiz önerilmesinin, D vitamini veya hormonal yetersizliği olan olgularda tedavi amaçlı takviye yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Hasanoğlu A. Çocukluğ çağı osteoporozu. Kutsal YG, editör. Osteoporoz. 2. basım. Ankara: Güneş kitabevi; 2005. p. 163-82.
2. Sarıdoğan ME. Osteoporoz epidemiyolojisi. Kutsal YG, editör. Osteoporoz. 2. basım. Ankara: Güneş kitabevi; 2005. p. 5-36
3. Yiğitoğlu PH, Güzel R, Evran M, Gürkan E. Talasemi osteoporozunda zoledronik asit kullanımı: iki olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2012;58:154-8.
4. Güler S. Talasemi majörlü hastalarda kemik mineral yoğunluğu ile hipogonadizm arasındaki ilişki (tıpta uzmanlık tezi). İstanbul: Sağlık Bakanlığı İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
5. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with β thalassemia major. Bone 2011;48:425-32.
6. Piriçioğlu AG, Akpolat V, Köksal O, Haspolat K, Söker M. Bone mineral density in children with beta-thalassemia major in Diyarbakir. Bone 2011;49:819-23.
7. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Vichinsky E, Olivieri N, Kwiatkowski J, et al. Prevalence of fractures among the thalassemia syndromes in North America. Bone 2006;38:571-54.
8. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M, et al. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. Bone 2008;43:162-8.
9. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. Clin Radiol 2006;61:40-52.
10. Terpos E, Voskaridou E. Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. Ann NY Acad Sci 2010;1202:237-43.
11. Gaudio A, Morabito N, Xourafa A, Macri I, Meo A, Morgante S, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassemia-associated osteoporosis. J Endocrinol Invest 2008;31:181-4.
12. Baytan B, Sağlam H, Erdal Ş, Beyazıt AN, Özgür T, Güneş AM, et al. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2008;6:58-65.
13. Bielinski BK, Darbyshire P, Mathers L, Boivin CM, Shaw NJ. Bone density in the Asian thalassaemic population: a cross-sectional review. Acta Paediatr 2001;90:1262-6.
14. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisrirot R, Chouptum L. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with β -thalassemia disease. Clinical Endocrinology 2003;58:273-9.
15. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Crisafulli A, Meo A, Denuzzo G, et al. Osteoporosis and beta-thalassemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. J Endocrinol Invest 2002;25:338-44.
16. Wonke B. Bone disease in β -thalassemia major. British Journal of Haematology 1998;103:897-901.
17. Mahachoklertwattana P, Pootrakul P, Chuansumrit A, Choubtum L, Sriphrapradang A, Sirisriro R, et al. Association between bone mineral density and erythropoiesis in Thai children and adolescents with thalassemia syndromes. Bone Miner Metab 2006;24:146-52.
18. Weatherall DJ. The thalassemias. In: Ernest B, Erslev AJ, Lichtman MA, Williams WJ, editors. Hematology. 6th ed. Newyork: McGraw-Hill Book Company; 2000. p. 547-80.
19. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11:975-7.
20. Pollak RD, Rachmilewita E, Blumenfeld A, Idelson M, Goldfarb AW. Bone mineral metabolism in adults with beta-thalassaemia major and intermedia. Br J Haematol 2000;111:902-7.
21. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Choubtum L, Sriphrapradang A, Sirisriro R, Rajatanavin R. Bone mineral density in children and young adults with beta-thalassemia trait. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;15:1531-5.
22. Di Stefano M, Chiabotto P, Roggia C, Garofalo F, Lala R, Piga A, et al. Bone mass and metabolism in thalassaemic children and adolescents treated with different iron-chelating drugs. J Bone Miner Metab 2004;22:53-7.
23. Salama OS, Al-Tonbary YA, Shahin RR, Eldeen OA. Unbalanced bone turnover in children with beta-thalassemia. Hematology 2006;11:197-202.
24. De Vernejoul MC, Giro R, Gueris J, Cancela L, Bang S, Bielakoff J, et al. Calcium phosphate metabolism and bone disease in patients with homozygous thalassemia. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:276-81.
25. Aslan I, Canatan D, Balta N, Kacar G, Dorak B, Ozsancak A, et al. Bone mineral density in thalassemia major patients from antalya, Turkey. Int J Endocrinol 2012;2012:573298.
26. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, et al. Endocrine complications in thalassaemia major. Prog Clin Biol Res 1989;309:77-83.
27. Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavaklı K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. J Trop Pediatr 2002;48:50-4.
28. Güler E, Patroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. Türk Pedatri Arşivi 1999;34:174-81.
29. Masala A, Meloni T, Gallisai D, Alagna S, Rovasio PP, Rassa S, et al. Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:667-70.
30. Arrigo T, Crisafulli G, Meo A, Sturiale M, Lombardo F, Miceli M, et al. Glucose tolerance, insulin secretion and peripheral sensitivity in thalassaemia major. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11:863-6.
31. Wonke B. Clinical Management of β -Thalassemia Major. Semin Hematol 2001;38:350-9.
32. Gamberini MR, Fortini M, Gilli G, Testa MR, De Sanctis V. Epidemiology and chelation therapy effects on glucose homeostasis in thalassaemic patients. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;867-9.