



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTALARINDA  
BOZULMUŞ KEMİK METABOLİZMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mahmut Cesur**

**KAHRAMANMARAŞ**  
**2018**



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTALARINDA  
BOZULMUŞ KEMİK METABOLİZMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mahmut Cesur**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Fatih Temiz**

**KAHRAMANMARAŞ**  
**2018**

T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Mahmut CESUR tarafından hazırlanan “Hereditör Sferositoz Hastalarında Bozulmuş Kemik Metabolizması” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

**Doç.Dr.Fatih TEMİZ**  
**Danışman**

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 02.03/2018 tarihinde kabul edilmiştir.

| Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı: |                         | İmza:   |   |
|----------------------------------|-------------------------|---|---|
| Başkan                           | Doç.Dr.Can ACIPAYAM     | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı                                     |  |
| Üye                              | Doç.Dr.Fatih TEMİZ      | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı                                     |  |
| Üye                              | Yrd.Doç.Dr.Fatih GÜRBÜZ | Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |  |

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih 05. / 03 / 2018

**Prof. Dr. Kamile GÜL**

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm tez hocam Doç. Dr. Fatih Temiz'e ve değerli hocalarım Prof. Dr. Şeref Olgar, Prof. Dr. Mehmet Davutoğlu, Prof. Dr. Cengiz Dilber, Doç. Dr. Can Acıpayam, Doç. Dr. Sadık Yurttutan, Doç. Dr. Tevfik Demir, Doç. Dr. Ekrem Güler, Yrd. Doç. Dr. Mehmet Yaşar Özkars, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Çetinkaya, Yrd. Doç. Dr. Tahir Dalkıran, Uzm. Dr. Yöntem Yaman, Uzm. Dr. Olcay Güngör, Uzm. Dr. Serkan Kırık'a,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen ve bu tezi oluşturabilmemde çok büyük emeği olan sayın hocam Doç. Dr. Can Acıpayam'a, biyokimyasal analizlerde katkı sağlayan Prof. Dr. Metin Kılınç'a ve ekibine, tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nurten Seringeç'e,

Tıp fakültesini kazanmamda ve zorlu fakülte eğitimimde desteğini hiç esirgemeyen aileme ve Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında bana destek olan sevgili eşim Hacer'e ve biricik oğlum Muhammed Talha'ya

Birlikte çalışmaktan memnun olduğum, asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Mahmut Cesur**

**HEREDİTER SFEROSİTOZ HASTALARINDA BOZULMUŞ KEMİK  
METABOLİZMASI (Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Mahmut CESUR**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Şubat- 2018**

**ÖZET**

Kronik hemolitik anemi eritrositlerin anormal yıkımıyla karakterize nadir bir hastalık grubudur. İntrensek hemolitik anemi; membranopati (Hereditör Sferositoz vb.), hemoglobinopati (Orak hücre anemisi vb.) ve enzim bozukluğu (Piruvat kinaz eksikliği vb.) olarak alt gruplara ayrılır. Orak hücreli anemi ve talasemi hastalarında kemik metabolizmasında bozulma gösterilmiştir. Bu hastalarda kemik metabolizması ile ilgili parametrelerde ve kemik yoğunluğunda değişim olmaktadır. Hereditör sferositoz hastalarıyla ilgili bu konuda yapılan yeterli çalışma yok veya diğer hemolitik anemilerle alt grup olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada Hereditör Sferositoz nedeniyle takipli hastalarda kemik sağlığını değerlendirmek için biyokimyasal ve radyolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışma prospektif olarak tasarlandı. Çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde takip edilen toplam 30 hereditör sferositoz hastası ve 30 kontrol grubu dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak eşit seçildi. Hasta ve kontrol grubundan hemogram ve biyokimyasal testler (serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, parathormon, D vitamini) ve osteokalsin çalışıldı. Hasta grubunda ilaveten DXA tetkiki yapıldı.

İki grup arasında hemogram parametrelerinde hereditör sferositoz hastalarında hemolitik anemi yönünden anlamlı fark vardı. Hasta grubunda ilaveten beyaz küre, nötrofil sayısı, eozinofil sayısı gibi immün sistem parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda osteokalsin  $6,88\pm 4,35$  ng/ml, D vitamini  $17,74\pm 7,76$  ng/ml ve kontrol grubunda osteokalsin  $11,93\pm 8,92$  ng/ml, D vitamini  $24,04\pm 11,70$  ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında D vitamini ve osteokalsin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,017$  ve  $0,008$ ). Hasta

grubunda kemik yoğunluğu değerlendirildi. Çekilen DXA sonuçlarında Z-skorları yaşı ve cinsiyete göre normal popülasyondan düşük saptandı.

Hereditier sferositoz ilişkili kemik hastalığı ile ilgili mevcut literatürde boşluklar kalmaktadır. Günümüzde sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ve farkındalığın artması nedeniyle klinisyenler pratik uygulamalarda ileri kemik hastalığını daha sık görmektedirler. Çeşitli kemik hastalığı formlarının hem tanı hem de tedavisini aydınlatan sorumlu mekanik yolları ele alan araştırmalara ciddi bir ihtiyaç duyulmaktadır. Ortaya çıkan osteoimmnoloji alanı, kronik hemolitik anemide immün aracılı kemik kaybının mekanizmalarını açıklamak için umut vaat etmektedir.

Yapılacak en etkin tedavi daha osteoporoz yerleşmeden önce düzeltilebilecek risk faktörlerini (D vitamini, diyet, egzersiz) düzeltmektir. Ömür boyu hastaların takibinde kemik sağlığıyla ilgili hem hastaların ve ailelerinin hem de takip eden doktor ve personelin farkındalığının arttırılması ileride oluşabilecek morbiditeleri engelleyebilir. Hastaların büyüme ve gelişmesi, kan parametreleri yakından takip edilmeli. Gerekirse radyolojik olarak kemik yoğunluğu değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Hereditier sferositoz, hemolitik anemi, kemik sağlığı, D vitamini, osteokalsin, osteoporoz

**DISORDERED BONE METABOLISM IN HEREDITARY SPHEROCYTOSIS  
PATIENTS (Specialization Thesis)**

**Mahmut CESUR, MD**

**KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL**

**February- 2018**

**ABSTRACT**

Chronic hemolytic anemia is a rare disease characterized by abnormal destruction of erythrocytes. Subgroups of intrinsic hemolytic anemia are membranopathies (Hereditary Spherocytosis etc.), hemoglobinopathies (sickle cell anemia etc.) and enzyme deficiencies (pyruvate kinase deficiency etc.). In patients with sickle cell anemia and thalassemia, bone metabolism is impaired. In these patients there are changes in parameters related to bone metabolism and bone density. There is no adequate study of hereditary spherocytosis patients in this regard or have been considered as subgroups with other hemolytic anemias.

In this study, biochemical and radiological evaluations were carried out to evaluate bone health in patients with hereditary spherocytosis. The study was designed prospectively. A total of 30 hereditary spherocytosis patients which followed in the Pediatric Hematology and Oncology Department of KSU Medical Faculty and 30 patients for control group were included. Patient and control group were chosen equal in age and sex. Hemogram and biochemical tests (serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, parathormone, vitamin D) and osteocalcin were studied from the patient and control groups. Also DXA examination was performed in the patient group.

There was a significant difference in hemolytic parameters between the two groups due to hemolytic anemia in hereditary spherocytosis patients. A statistically significant difference was also found in the immunocytochemical parameters such as white blood cell count, neutrophil count and eosinophil count in the patient group. In the patient group osteocalcin was  $6,88 \pm 4,35$  ng/ml, vitamin D was  $17,74 \pm 7,76$  ng/ml and in the control group osteocalcin was  $11,93 \pm 8,92$  ng/ml, vitamin D was  $24,04 \pm 11,70$  ng/ml.

There was a statistically significant difference between the vitamin D and osteocalcin levels of the two groups ( $p = 0.017$  and  $0.008$ , respectively). Bone density was assessed in the patient group. In patients DXA results showed lower Z-scores than the normal population according to age and sex.

There are gaps in the available literature on hereditary spherocytosis-related bone disease. Clinicians see advanced bone disease more often in practice because of the improved health care and increased awareness. There is a serious need for research into the responsible mechanical pathways that illuminate both diagnosis and treatment of various forms of bone disease. The emerging field of osteoimmunology promises to explain the mechanisms of immunological mediated bone loss in the chronic hemolytic anemia.

The most effective treatment is to correct the risk factors (vitamin D, diet, exercise) that can be corrected before osteoporosis is settled. Increasing the awareness of patients and their families as well as their follow-on doctors and staff regarding bone health may prevent future morbidities. The growth and development of the patients, blood parameters should be closely monitored. If necessary, bone density should be assessed radiologically.

**Key words:** Hereditary spherocytosis, hemolytic anemia, bone health, vitamin D, osteocalcin, osteoporosis



# İÇİNDEKİLER

|  | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| ONAY .....                                   | i               |
| TEŞEKKÜR.....                                | ii              |
| ÖZET .....                                   | iii             |
| ABSTRACT.....                                | v               |
| İÇİNDEKİLER .....                            | vii             |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                        | x               |
| TABLolar DİZİNİ.....                         | xi              |
| GRAFİKLER DİZİNİ.....                        | xii             |
| KISALTMALAR.....                             | xiii            |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                        | 1               |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                      | 2               |
| 2.1. Anemi .....                             | 2               |
| 2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması .....    | 3               |
| 2.1.2. Hemolitik Anemiler .....              | 4               |
| 2.1.3. Hemolitik anemilerin sınıflaması..... | 4               |
| 2.2. Herediter Sferositoz .....              | 6               |
| 2.2.1. Tanım .....                           | 6               |
| 2.2.2. Epidemiyoloji.....                    | 6               |
| 2.2.3. Patofizyoloji.....                    | 6               |
| 2.2.4. Klinik özellikler .....               | 8               |
| 2.2.5. Laboratuvar bulguları .....           | 9               |
| 2.2.6. Tanı ve ayırıcı tanı .....            | 11              |
| 2.2.7. Komplikasyonlar.....                  | 13              |
| 2.2.8. Tedavi .....                          | 13              |

|  |    |
|--|----|
| 2.2.8.1. Eritrosit transfüzyonu .....                          | 13 |
| 2.2.8.2. Splenektomi .....                                     | 13 |
| 2.2.8.3. Folik asit tedavisi .....                             | 14 |
| 2.3. Kalsiyum ve Kemik Metabolizması .....                     | 14 |
| 2.3.1. Kemik yoğunluğunu belirleyen faktörler.....             | 15 |
| 2.3.2. OPG / OPG-L / RANK SİSTEMİ.....                         | 17 |
| 2.3.2.1. OPG-L (ODF, RANKL, TRANCE) .....                      | 18 |
| 2.3.2.2 RANK (OPG-L/RANKL reseptörü).....                      | 19 |
| 2.3.2.3. OPG/OCIF .....  | 20 |
| 2.4. Osteoporoz.....   | 22 |
| 2.4.1. Tanım .....   | 22 |
| 2.4.2. Etiyoloji .....   | 22 |
| 2.4.3. Osteoporozun klinik bulguları .....                     | 24 |
| 2.4.4. Osteoporozda tanı yöntemleri.....                       | 24 |
| 2.4.4.1. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri.....              | 25 |
| 2.4.4.2. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Göstergeleri..... | 28 |
| 2.4.5. Osteoporoz tedavisi.....                                | 30 |
| 2.4.5.1. Antirezorptif ajanlar.....                            | 31 |
| 2.4.5.2. Anabolik ajanlar.....                                 | 32 |
| 2.5. Hemolitik anemilerde kemik metabolizması .....            | 33 |
| 2.5.1. Orak hücreli anemide kemik metabolizması .....          | 33 |
| 2.5.2 Beta talasemide kemik metabolizması.....                 | 35 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....  | 37 |
| 3.1. Çalışmanın Tasarımı .....                                 | 37 |
| 3.2. Örneklerin Toplanması ve Analizi.....                     | 37 |
| 3.3. İstatistik Değerlendirme.....                             | 38 |
| 4. BULGULAR.....   | 39 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 4.1. Demografik veriler.....        | 39 |
| 4.2. Biyokimyasal Parametreler..... | 41 |
| 4.3. Görüntüleme .....              | 44 |
| 4.4. Korrelasyon analizleri.....    | 45 |
| 5. TARTIŞMA .....                   | 46 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....        | 56 |
| KAYNAKLAR .....                     | 58 |
| EKLER.....                          | 66 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Şekil 1. Anemi ayırıcı tanısında algoritma .....                               | 5               |
| Şekil 2. Eritrosit membranının basitleştirilmiş kesiti .....                   | 7               |
| Şekil 3. Periferik yaymada sferositler.....                                    | 12              |
| Şekil 4. Osteoklast fonksiyonlarının OPG-L/ODF ve OPG/OCIF ile kontrolü .....  | 19              |
| Şekil 5. Osteoblast ve osteoklast arasındaki etkileşim .....                   | 20              |
| Şekil 6. Osteoklast fonksiyonları üzerinde OPG-L ve OPG arasındaki denge ..... | 21              |
| Şekil 7. Çocukluk çağında osteoporozu yaklaşım .....                           | 33              |



## TABLolar DİZİNİ

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| <b>Tablo 1.</b> Yaş'a göre normal hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri .....         | 2               |
| <b>Tablo 2.</b> Eritrosit hacmine göre anemilerin sınıflandırılması .....               | 3               |
| <b>Tablo 3.</b> Herediter sferositozda moleküler defektler.....                         | 7               |
| <b>Tablo 4.</b> Herediter sferositoz sınıflaması .....                                  | 8               |
| <b>Tablo 5.</b> Herediter sferositozda major klinik ve laboratuvar bulguları .....      | 10              |
| <b>Tablo 6.</b> Periferik yaymada sferosit yapan hastalıklar .....                      | 12              |
| <b>Tablo 7.</b> Kemikte remodeling üzerine etkili sistemik ve bölgesel faktörler .....  | 15              |
| <b>Tablo 8.</b> Yaş'lara göre alınması gereken kalsiyum miktarı.....                    | 17              |
| <b>Tablo 9.</b> Eş anlamlı kullanılan terimler.....                                     | 18              |
| <b>Tablo 10.</b> Hormonlar ve sitokinlerin OPG-L/ODF ve OPG/OCIF üzerine etkileri.....  | 21              |
| <b>Tablo 11.</b> Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz/Osteopeni Nedenleri.....             | 23              |
| <b>Tablo 12.</b> Kemik mineral yoğunluğunun ölçüm endikasyonları.....                   | 26              |
| <b>Tablo 13.</b> Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri.....                          | 27              |
| <b>Tablo 14.</b> Yaş'lara göre osteokalsin referans değerleri .....                     | 29              |
| <b>Tablo 15.</b> Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması ..... | 39              |
| <b>Tablo 16.</b> Gruplara göre VKİ persentil yüzdeleri .....                            | 39              |
| <b>Tablo 17.</b> Dalak büyüklüğü ve splenektomi dağılımı .....                          | 40              |
| <b>Tablo 18.</b> Gruplara göre hemogram parametreleri.....                              | 41              |
| <b>Tablo 19.</b> Gruplara göre biyokimyasal parametreler .....                          | 42              |
| <b>Tablo 20.</b> Gruplara göre kemik metabolizması ile ilgili parametreler .....        | 42              |
| <b>Tablo 21.</b> Kız ve erkek çocuklarda Z-skoru ortalaması .....                       | 44              |

## GRAFİKLER DİZİNİ

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| <b>Grafik 1.</b> Gruplara göre VKİ persentilleri .....                      | 40              |
| <b>Grafik 2.</b> Gruplara göre osteokalsin ve D vitamini ortalamaları ..... | 43              |
| <b>Grafik 3.</b> Gruplara göre osteokalsin ve D vitamininin dağılımı .....  | 43              |
| <b>Grafik 4.</b> Z-skorunun cinsiyete göre dağılımı.....                    | 44              |



## KISALTMALAR

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>ABD</b>        | : Amerika Birleşik Devletleri                  |
| <b>ALP</b>        | : Alkalen fosfataz                             |
| <b>BP</b>         | : Bifosfonat                                   |
| <b>Ca</b>         | : Kalsiyum                                     |
| <b>Dbil</b>       | : Direkt bilirubin                             |
| <b>dl</b>         | : Desilitre                                    |
| <b>DPA</b>        | : Dual foton absorpsiometri                    |
| <b>DXA</b>        | : Dual enerji x-ışını absorpsiometri           |
| <b>EMA</b>        | : eosin-5'-maleimide bağlanma testi            |
| <b>fL</b>         | : Femtolitre ( $10^{-15}$ litre)               |
| <b>g</b>          | : Gram   |
| <b>GM-CSF</b>     | : Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör    |
| <b>Hb</b>         | : Hemoglobin                                   |
| <b>Hct</b>        | : Hematokrit                                   |
| <b>HS</b>         | : Herediter Sferositoz                         |
| <b>IFN-gama</b>   | : İnterferon gama                              |
| <b>IL-4, IL-6</b> | : İnterlökin-4, İnterlökin-6                   |
| <b>KMY</b>        | : Kemik mineral yoğunluğu                      |
| <b>MCHC</b>       | : Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu |
| <b>MCV</b>        | : Ortalama eritrosit hacmi                     |
| <b>mg</b>         | : Miligram                                     |
| <b>NF-κB</b>      | : Nükleer Faktör Kappa B                       |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>OD</b>                     | : Otozomal dominant                                     |
| <b>OF</b>                     | : osmotik frajilite                                     |
| <b>OPG</b>                    | : Osteoprotegerin                                       |
| <b>OPG-L</b>                  | : Osteoprotegerin ligand                                |
| <b>OR</b>                     | : Otozomal resesif                                      |
| <b>P</b>                      | : Fosfor  |
| <b>PICP</b>                   | : Karboksi terminal prokollajen propeptid               |
| <b>PTH</b>                    | : Paratiroid hormon                                     |
| <b>RANK</b>                   | : Nükleer faktör kapp B reseptör aktivatörü             |
| <b>RANKL</b>                  | : Nükleer faktör kapp B reseptör aktivatörü ligandı     |
| <b>RDW</b>                    | : Retikülosit dağılım genişliği                         |
| <b>RhAG</b>                   | : Rh ilişkili glikoprotein                              |
| <b>SDS-PAGE</b>               | : Sodyum dodecyl sülfat -Piyacrylamide jel Elektroforez |
| <b>SXA</b>                    | : Single enerji X-Ray absorbsiometri                    |
| <b>Tbil</b>                   | : Total bilirubin                                       |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b> | : Transforme edici büyüme faktörü $\beta$               |
| <b>TNF</b>                    | : Tümör nekroz faktör                                   |
| <b>ZKK</b>                    | : Zirve kemik kütlesi                                   |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hemolitik anemi eritrositlerin anormal yıkımıyla karakterize nadir bir hastalık grubudur. İntrensek hemolitik anemi; membranopati (Hereditör Sferositoz vb.), hemoglobinopati (Orak hücre anemisi vb.) ve enzim bozukluğu (Piruvat kinaz eksikliği vb.) olarak alt gruplara ayrılabilir. Ekstrensek hemolitik anemide ise otoimmünite ve mikroanjiopati gibi sebepler vardır (1). Orak hücreli anemi ve talasemi hastalarında kemik metabolizmasında bozulma gösterilmiştir. Bu hastalarda kemik metabolizması ile ilgili parametrelerde ve kemik dansitesinde değişim olmaktadır (2-5). D vitamini ve büyüme hormonu eksikliği, kronik kan transfüzyonu, demir toksisitesi, endokrin patolojiler kemik metabolizmasında bozulmaya neden olmaktadır (6). Yapılan fare çalışmalarında hemolitik aneminin tek başına kemik sağlığında gerilemeye neden olduğu, azalmış kemik dansitesi ve kemik yapım göstergesi osteokalsin seviyesinde düşüş olduğu gösterilmiştir (7). Pediatrik hasta popülasyonunda nadir görülen Hereditör Sferositoz hastalarında veri sayısı çok azdır. Bu çalışmada Hereditör Sferositoz nedeniyle takipli hastalarda kemik sağlığını değerlendirmek için biyokimyasal ve radyolojik değerlendirmeler yapılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anemi

Kan hemoglobin (Hb) seviyesi ve eritrosit sayısındaki azalmadır. Normal değerlerden 2 standart sapma ve daha fazla düşük olan Hb değerleri anemi olarak tanımlanır (8). Normal Hb ve hematokrit (Hct) seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterir (9).

**Tablo 1.** Yaşa göre normal hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri (9).

| Yaş (yıl)              | HEMOGLOBİN<br>(g/dl) |           | HEMATOKRİT<br>(%) |           | ORTALAMA<br>ERİTROSİT HACMİ<br>(MCV) (fL) |           |
|------------------------|----------------------|-----------|-------------------|-----------|---|-----------|
|                        | Ortalama             | Alt Limit | Ortalama          | Alt Limit | Ortalama                                  | Alt Limit |
| <b>0.5-1.9</b>         | 12.5                 | 11.0      | 37                | 33        | 77  | 70        |
| <b>2-4</b>             | 12.5                 | 11.0      | 38                | 34        | 79  | 73        |
| <b>5-7</b>             | 13.0                 | 11.5      | 39                | 35        | 81  | 75        |
| <b>8-11</b>            | 13.5                 | 12.0      | 40                | 36        | 83  | 76        |
| <b>12-14 kız</b>       | 13.5                 | 12.0      | 41                | 36        | 85  | 78        |
| <b>12-14<br/>erkek</b> | 14.0                 | 12.5      | 43                | 37        | 84  | 77        |
| <b>15-17 kız</b>       | 14.0                 | 12.0      | 41                | 36        | 87  | 79        |
| <b>15-17<br/>erkek</b> | 15.0                 | 13.0      | 46                | 38        | 86  | 78        |
| <b>18-49 kız</b>       | 14.0                 | 12.0      | 42                | 37        | 90  | 80        |
| <b>18-49<br/>erkek</b> | 16.0                 | 14.0      | 47                | 40        | 90  | 80        |

Eritrositlerin ve hemoglobinin asıl fonksiyonu, akciğerlerden dokulara oksijen transportudur. Anemide, kanın oksijen taşıma kapasitesi azaldığından, dokulara giden oksijen miktarı da azalarak doku hipoksisi gelişir, Hipoksi sonucu, dokuların fonksiyonları bozulur; bundan dolayı aneminin belirtileri pek çok sistemde ortaya çıkar. Özellikle kas, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi belirtileri daha sık rastlanan bulgulardır. Anemili hastalarda klinik belirti ve bulgular, aneminin akut ya da kronik olmasına ve altta yatan hastalığa bağlıdır. Bu hastaların dolaşım ve solunum sistemleri, aneminin neden olduğu hipoksiyi kompanse etmek amacıyla uyum sağlarlar (10).

### **2.1.1. Anemilerin sınıflandırılması**

Anemilerin sınıflandırılması morfoloji, etiyoloji, eritrosit hacmi gibi değişik parametrelere göre yapılmaktadır. Anemi azalmış yapım (doğuştan veya kazanılmış), kan kaybı, artmış yıkım (hemoliz, eritrosit yaşam süresinde azalma) gibi sebeplerle gelişebilir (11).

**Tablo 2.** Eritrosit hacmine göre anemilerin sınıflandırılması (11).

| <b>Hipokrom mikrositik (MCV &lt;70 fl)</b>   | <b>Makrositik (MCV &gt;85 fl)</b>   | <b>Normositik (MCV 72-79 fl)</b>  |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demir eksikliği anemisi</li> <li>- Talasemiler</li> <li>- Sideroblastik anemi</li> <li>- Kronik hastalık anemisi (enfeksiyon, kanser, inflamasyon, böbrek hastalığı)</li> <li>- Kurşun toksisitesi</li> <li>- Atransferrinemi</li> <li>- Doğumsal demir metabolizması bozuklukları</li> <li>- Bakır eksikliği</li> <li>- Ağır malnutrisyon</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal yenidoğan</li> <li>- Artmış eritropoez</li> <li>- Splenektomi sonrası</li> <li>- Karaciğer hastalığı</li> <li>- Tıkanma sarılığı</li> <li>- Aplastik anemi</li> <li>- Hipotiroidi</li> <li>- Megaloblastik anemiler (vitamin B12, folik asit eksikliği)</li> <li>- Down sendromu</li> <li>- Myelodisplastik sendromlar</li> <li>- Diamond-blackfan anemisi</li> <li>- Fankoni anemisi</li> <li>- Pearson sendromu</li> <li>- Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri</li> <li>- İlaçlar (metotreksat, merkaptopürin, fenitoin)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akut kan kaybı</li> <li>- Enfeksiyon</li> <li>- Böbrek yetmezliği</li> <li>- Bağ dokusu hastalıkları</li> <li>- Karaciğer hastalığı</li> <li>- Dissemine malignite</li> <li>- Erken demir eksikliği</li> <li>- Aplastik anemi</li> <li>- Kemik iliği infiltrasyonu</li> <li>- Diseritropoetik anemi</li> <li>- Hemoliz (membran defektleri, enzim defektleri)</li> <li>- Hipersplenizm</li> <li>- İlaçlar</li> </ul> |

### **2.1.2. Hemolitik Anemiler**

Hemolitik anemiler periferik kandaki eritrositlerin yaşama sürelerinin kısalması sonucu oluşur. Kemik iliğindeki eritropoetik aktivite periferdeki eritrosit yıkımına eşit ise, yani, hemoliz kemik iliğindeki yapıyla karşılanabilirse bu kompanse bir hemolitik anemidir. Buna karşılık kemik iliği, eritropoetik aktivitesi normalin 6-8 katı artmasına rağmen periferdeki yıkımı karşılayamaz ise, bu durumda anemi ortaya çıkar. Gerek kompanse gerekse dekompanse hemolitik anemilerde sarılık, splenomegali gibi klinik belirtilere eritrositlerin parçalanmaları sonucu oluşan katabolik ürünlerdeki artışlarla ilgili laboratuvar bulguları eşlik eder. Hemolitik olaylar çeşitli şekillerde sınıflandırılrsa da bunlar eritrositlerin dıştan gelen yani edinsel olan etkenlerle parçalanması veya kalıtsal bir hastalık olarak eritrositlerin çoğunlukla kendi yapılarındaki kusurlara bağlı olarak yaşama sürelerinin kısalması şeklinde bir ayırıma tabi tutulabilir. İster sebep eritrositlerin kendinde, isterse eritrosit dışı olsun, hemoliz ya dolaşımında (intravasküler) veya retiküloendotelial sistemde, özellikle dalak ve karaciğerde (ekstravasküler) olur. Hemolitik olayların çoğunda hemoliz ekstravaskülerdir (12).

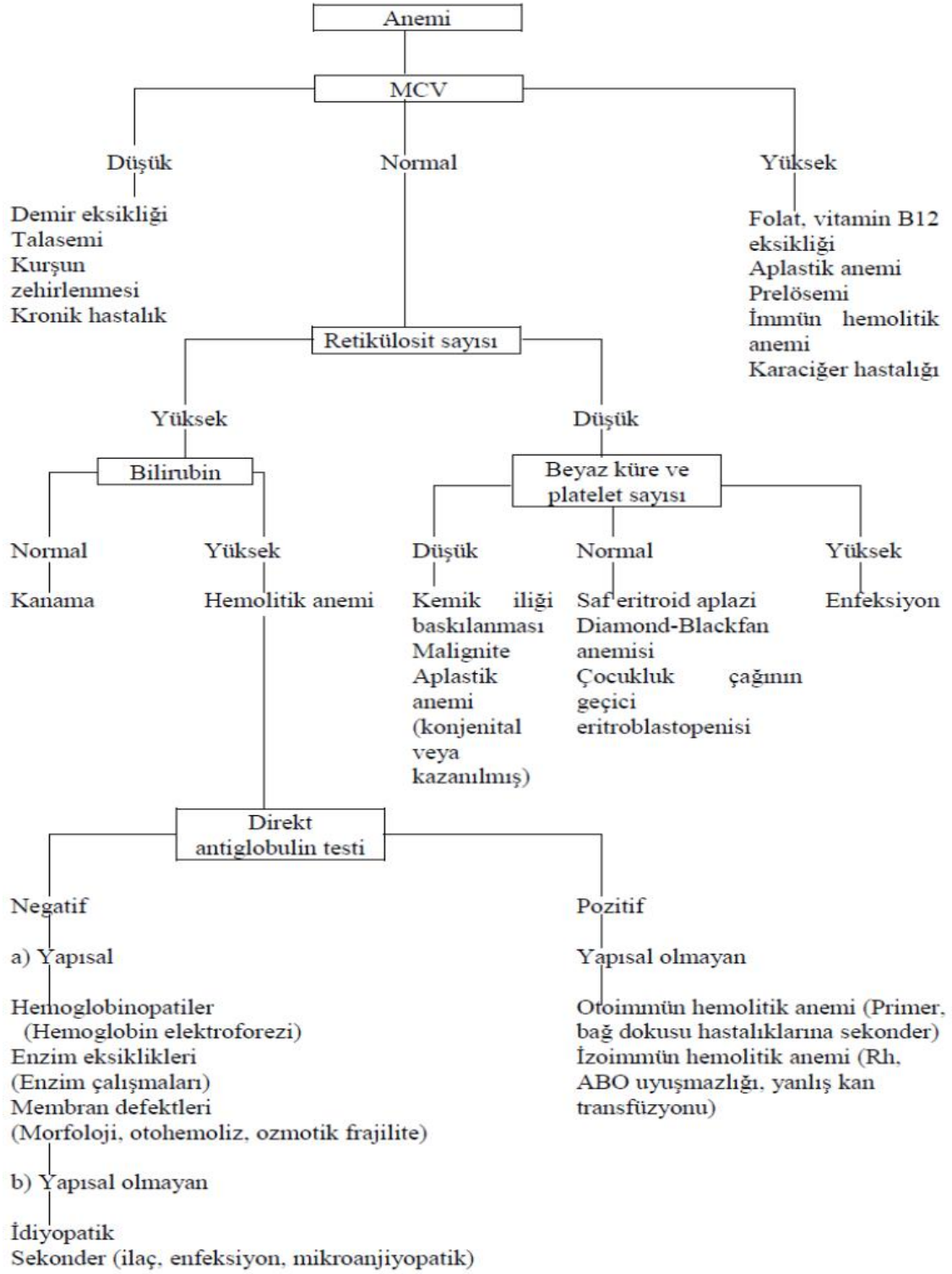
### **2.1.3. Hemolitik anemilerin sınıflaması**

Hemolitik anemiler farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Eritrositlerin erken yıkıma uğraması yıkımın gerçekleştiği bölgeye göre sınıflandırıldığında 2 sınıfa ayırmak mümkündür;

Damar içi yıkım (Intravasküler hemoliz): Eritrositler dolaşımında lizise uğrar ve içerikleri direkt damar içinde kana boşalır.

Damar dışı yıkım (Ekstravasküler hemoliz): Eritrositler karaciğer ve dalakta bulunan doku makrofaj sistemi (Retiküloendotelial sistem—RES) tarafından parçalanır.

Eritrosit kaynaklı veya eritrositlerden bağımsız olan nedenlere göre de hemolitik anemiler gruplandırılır (12).



Şekil 1. Anemi ayırıcı tanısında algoritma (11).

## **2.2. Herediter Sferositoz**

### **2.2.1. Tanım**

Herediter Sferositoz (HS), eritrosit membranını destekleyen proteinlerden bir ya da birkaçındaki hasar nedeni ile oluşan, fenotipik ve genotipik heterojenite gösteren yaygın görülen bir kalıtsal hemolitik anemidir (13). Hastaların yaklaşık olarak %75' i otozomal dominant kalıtıma sahipken, diğer hastalar otozomal resesif kalıtımla veya de novo mutasyonla oluşmaktadır (14).

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

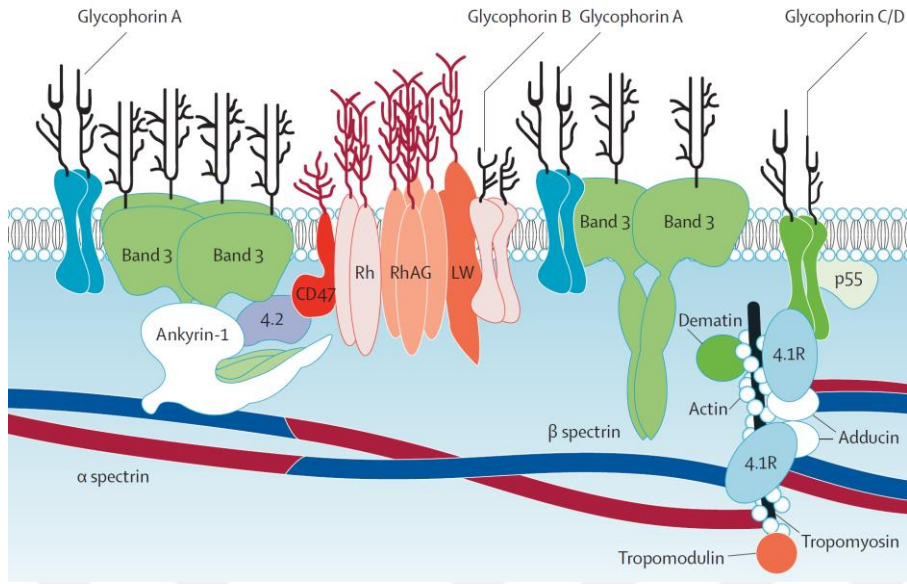
Herediter sferositoz en sık Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki beyaz ırkta görülmektedir. Klinik raporlar çerçevesinde tüm etnik grup ve ırklarda hastalık ortaya çıkmasına rağmen Güneydoğu Asya, Afrika ve Amerika' da daha nadir karşılaşılmaktadır (14).

Görülme sıklığı kuzey Avrupa popülasyonlarında 1/2000 ile 1/5000 arasında bildirilmiş, kliniği hafif vakalar tanı almadığı için bu oranlar aslında daha fazla olduğu düşünülmüyor (15).

### **2.2.3. Patofizyoloji**

Eritrosit membranı dinamik ve akışkan bir yapıdır. Eritrositlerin dolaşımında 120 gün hayatta kalabilmesi için membranın esneklik ve gücünün korunması lazımdır (14).

Eritrosit lipid membranı ile hücre içi iskeletini bağlayan major proteinler spektrin, ankirin, protein 4.2, protein 4.1, band 3 proteini ve RhAG (Rh ilişkili glikoprotein)'dir. En sık spektrin eksikliği görülür. Primer mutasyon başka bir proteinde olsa bile spektrin bağlanmasında bozulmaya neden olarak eksikliğe sebep olmaktadır. Hastalığın şiddeti spektrin eksikliğinin şiddeti ile orantılıdır. Eritrositlerdeki tek ya da kombine protein eksikliği sodium dodecyl sulphate -Piyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE) ile belirlenebilir (16).



**Şekil 2.** Eritrosit membranının basitleştirilmiş kesiti. 4.1 R=protein 4.1, 4.2=protein 4.2, Rh=Rhesus polypeptide. RhAG=Rh-associated glycoprotein. LW=Landsteiner-Wiener glycoprotein (14).

Protein eksikliğinin tipine göre altı alt gruba ayrılabilir;

1. İzole spektrin eksikliği
2. Kombine spektrin ve ankirin eksikliği
3. Band 3 protein eksikliği
4. Protein 4.2 eksikliği
5. Rh kompleks eksikliği
6. Tanımlanmamış diğer protein eksiklikleri

**Tablo 3.** Herediter sfersitozda moleküler defektler (14).

|                   | HS hastaları                        | Kalıtım         | Protein eksikliği          | Hastalık şiddeti |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------|----------------------------|------------------|
| Ankiran-1         | ABD ve Avrupa %40-65; Japonya %5-10 | OD, OR, de novo | Spektrin ve ankirin %15-50 | Hafif-Orta       |
| Band 3            | %20-35                              | OD              | Band 3 %15-35              | Hafif-Orta       |
| $\alpha$ spektrin | <%5                                 | OR              | $\alpha$ spektrin %50-75   | Ağır             |
| $\beta$ spektrin  | %15-30                              | OD, de novo     | $\beta$ spektrin %15-40    | Hafif-Orta       |
| Protein 4.2       | ABD ve Avrupa <%5; Japonya %45-50   | OR              | Protein 4.2 %95-100        | Hafif-Orta       |

Hereditör sferositozda vertikal stabilite bozulmuştur. Herhangi bir protein eksikliği veya disfonksiyonunda bu bağlantılarda problem oluştuğu zaman iki katlı membran ile hücre iskeleti arasındaki bağlantı bozulur, lipid bariyerinin stabilizasyonu kaybolur ve lipid vezikülleri serbest bırakılır (14).

Eritrositler normalde dalak sinüzoidlerinin porlarından rahatça geçerken, membran proteinlerindeki kusur sonucu yüzey kaybına uğrayan ve normal eritrositlere göre daha az esnek olan sferositler dalak pulpasındaki porlardan geçemezler (12).

#### **2.2.4. Klinik özellikler**

Anemi, sarılık ve splenomegali HS' da en çok karşılaşılan klinik özelliklerdir. Aneminin derecesi son derece değişkendir. Aneminin yokluğu, hafif, orta ve yaşamı tehdit eden şiddette olması arasında değişir (17).

**Tablo 4.** Hereditör sferositoz sınıflaması (16).

| <b>Sınıflandırma</b>                      | <b>Taşıyıcı</b> | <b>Hafif</b>                               | <b>Orta</b>                                    | <b>Ağır</b>                                   |
|---|-----------------|--|--|---|
| Hemoglobin (g/dl)                         | Normal          | 11–15                                      | 8–12   | 6–8   |
| Retikülosit %                             | Normal (<3%)    | 3–6  | >6   | >10   |
| Bilirubin (mg/dl)                         | <1              | 1–2  | 2-3  | >3  |
| Eritrosit başına spektrin molekül yüzdesi | 100             | 80–100                                     | 50–80  | 40–60   |
| Splenektomi                               | Gerekmez        | Çocukluk ve adolesanda genellikle gerekmez | Puberte öncesi okul çağında genellikle gerekir | Gerekli – mümkünse 6 yaşına kadar ertelenmeli |

Yaşa göre semptom ve belirtileri;

Intrauterin: Çok ağır HS vakalarında intrauterin ölüm ile sonuçlanan hidrops fetalis gelişebilir (18).

Yenidoğan dönemi: Yenidoğan döneminde HS saptandığında çoğunlukla fototerapi veya Exchange transfüzyon ile tedavi gerektirebilen sarılık eşlik eder (19). Fakat çoğu yenidoğanda belirgin anemi, retikülositoz ve periferik yaymada sferositoz



yoktur. Üç hafta içinde anemi belirginleşebilir, bazen transfüzyon ihtiyacı olabilir. Tanı eosin-5-maleimide bağlanma testi (EMA), osmotik gradient ektacytometry veya osmotik frajilite testleri ile konulabilir (20).

Süt çocuğu ve yetişkin: Sarılık yenidoğan dönemindeki kadar şiddetli değildir. Hemolizin şiddetine göre anemi oluşur. Diğer hemolitik anemilerde olduğu gibi aplastik, hemolitik veya megaloblastik etkilerden dolayı anemi şiddetinde artış olabilir. Çoğu çocuk ve yetişkinde hafif ya da orta derecede splenomegali olur, splenomegali boyutuyla hastalığın şiddeti arasında ilişki gösterilememiştir. Bilirubin safra taşı diğer sık görülen bir komplikasyondur, 10 yaşından önce nadir görülür. Bazı hastalar safra taşı şikâyeti ile başvurduktan sonra HS tanısı alırlar (21).

### **2.2.5. Laboratuvar bulguları**

HS'lu hastada laboratuvar olarak hemoliz bulguları vardır. Tam kan sayımı, retikülosit, bilirubin ve periferik yayma bakılır. Hastaların hastalık şiddetine göre anemileri değişkenlik gösterir. Hb seviyesi 6-10 gr/dl arasında değişir, ama normal arlıkta olan hastalarda vardır (9).

#### **Hemoliz bulguları (11)**

##### **a. Hücre yıkım bulguları**

- Periferik yayma: kırmızı kan hücresi parçaları (şistositler), sferositler, hedef hücreleri
- Kanda ve idrarda artmış indirekt bilirubin
- Düşük serum haptoglobin (normal seviyesi 125±25 mg/dl)
- Artmış plazma hemoglobin seviyesi (normali <1 mg/dl, >50 mg/dl gözle görülür kırmızı renkli plazma)
- İdrar ve gaytada artmış ürobilinojen
- Hemoglobinüri
- Hemosiderinüri
- Artmış plazma methemalbümin ve methemoglobin

##### **b. Artmış eritropoez bulguları (hemoglobin düşüşüne yanıt olarak)**

- Retikülositoz (sıklıkla %10-20 ye kadar, nadiren %80 e kadar)
- Artmış MCV (retikülositoza bağlı) ve artmış RDW

- Periferik yaymada artmış normoblast sayısı
- Özgül yapısal anormallikler (orak hücre, hedef hücre, bazofilik noktalanma, şistositler, sferositler)
- Kemik iliğinde eritroid hiperplazi (eritroid/miyeloid oranı 1:5 ten 1:1'e yükselir)
- Kronik hemolizde kemik iliğinde genişlemeye bağlı frontal kemiklerde çıkıntı, geniş elmacık kemikleri, bikonkav vertebralar
- c. Hemolize neden olan eritrosit yapısına bağlı bulgular**
- Periferik yaymada sferositler, piknositler, stomatositler, orak hücre, hedef hücresi
- Otohemoliz testi
- Artmış osmotik frajilite
- Hemoglobün elektroforez artmış Hb F
- Özgül enzim çalışmaları
- d. Eritrosit dışı nedenlere bağlı hemoliz**
- İmmün
- Direkt anti globülin testi
- Flow sitometri (Paroksizmal noktürnal hemoglobüri tanısında)
- ANA (anti nükleer antikor)

**Tablo 5.** Herediter sferositozda major klinik ve laboratuvar bulguları (14)

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemi*</li> <li>• Splenomegali*</li> <li>• Sarılık* (Hemoliz veya safra tıkanıklığına bağlı)</li> <li>• Hemolitik, aplastik ve megaloblastik krizler</li> <li>• Safra taşları</li> <li>• Nadir bulgular: bacak ülserleri, gut, kronik dermatit, ekstramedüller hemopoetik tümörler, hematolojik malignansiler, damarsal ataklar</li> <li>• Nöromusküler bozukluklar</li> <li>• Kardiyovasküler hastalık</li> <li>• Miyopati</li> <li>• Spinocerebellar dejenerasyon</li> <li>• Retikülositoz*</li> <li>• Sferositler*</li> <li>• Artmış ortalama eritrosit hemoglobün konsantrasyonu ve RDW*</li> <li>• Hiperdens hücrelerin oranında artış*</li> <li>• Artmış osmotik frajilite (özellikle inkübasyon sonrası) *</li> <li>• Negatif direkt anti globülin testi*</li> <li>• Kalıtım</li> <li>• Dominant: yaklaşık %75</li> <li>• Dominant olmayan: yaklaşık %25 (de novo veya resesif)</li> <li>• Splenektomiye mükemmel yanıt</li> </ul> |
|--|

\* Herediter sferositoz'a özgü bulgular

### **2.2.6. Tanı ve ayırıcı tanı**

Hemolitik anemi, sarılık ve splenomegali tipik klinik bulgulardır. Bunun yanında retikülositoz, artmış ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC>34,5 g/dl), artmış RDW (>14) ve normal MCV ana laboratuvar bulgularıdır. Bazı hastalarda anemi hafif (Hb >11 g/dl) olduğu için tanı hemolitik veya aplastik bir kriz sonrası konulabilir. Anemisi şiddetli olan (Hb 6-8 g/dl) hastalar düzenli kan transfüzyonuna ihtiyaç duyabilir.

Kronik hemolitik aneminin en sık komplikasyonu safra taşı oluşumudur, aynı zamanda Gilbert sendromu olan hastalarda sıklığı daha fazladır. Splenomegali çoğu hastada mevcuttur. Genellikle hafif veya orta boyuttadır nadiren masif splenomegali eşlik eder.

Ekstramedüller eritropoez ve artmış demir yükü gözlenebilir. Hemosideroz transfüzyon bağımlı hastalarla daha çok ilişkilidir.

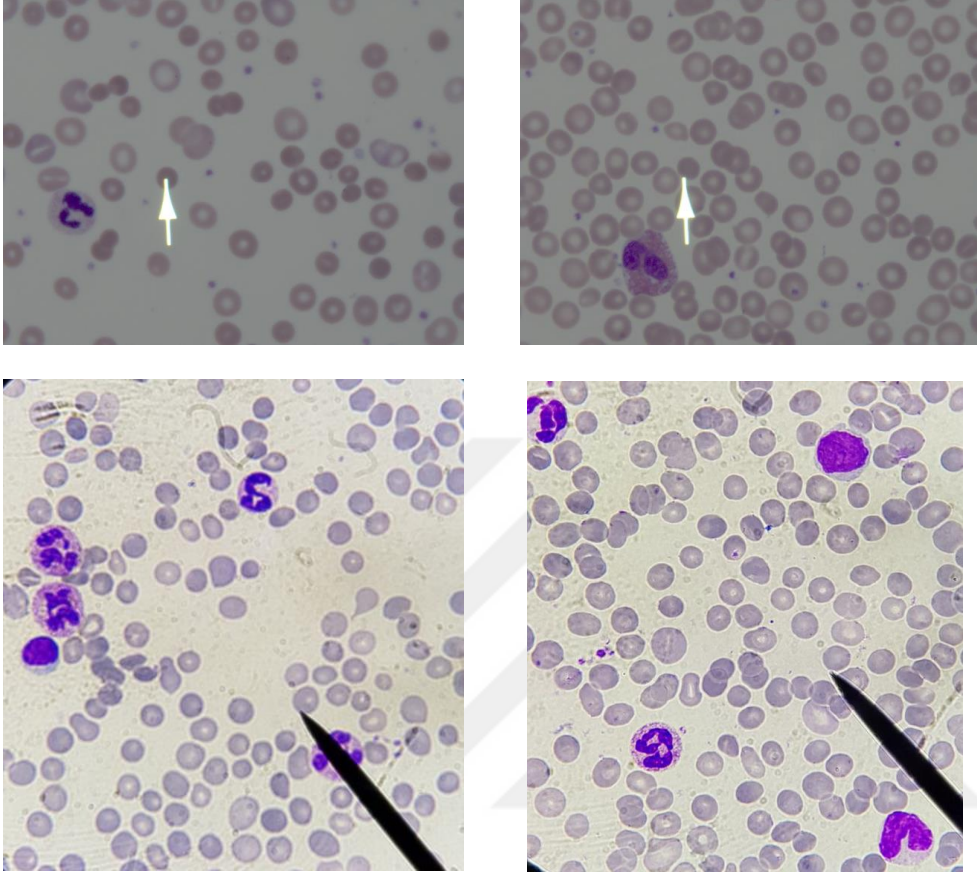
HS tanısı çoğunlukla tipik klinik bulgular, pozitif aile öyküsü ve periferik yayma (sferositler, poikilositoz, akantositler, ovalostomatositler) ile konulur. Hematoloji standartları için İngiliz komitesi (British Committee for Standards in haematology) klasik klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda herhangi bir ek test yapılmasını önermiyor.

İhtiyaç duyulduğu takdirde ek testler yapılabilir. Bunlar içinde eosin-5'-maleimide (EMA) bağlanma testi %92-93 oranında duyarlılığa ve yaklaşık %99 oranında özgüllüğe sahiptir, fakat konjenital diseritropoetik anemi tip 2 gibi bazı hastalıklarda da pozitif sonuç alınabilir. Ek olarak yapılabilecek osmotik fragilite (OF), asidifiye gliserol lizis testi (AGLT) ve pembe test, EMA' ya göre daha düşük duyarlılığa sahiptir (sırasıyla %68, %61, %91). Fakat bu testlerin birlikte kullanılması ile özgüllük ve duyarlılık %100 e kadar ulaşılabilir. Ektacytometry HS' da eritrosit membran deformabilitesi için yüksek duyarlılığa sahiptir.

Üçüncü basamak olarak yapılabilecek bir test de sodium dodecyl sulphate - Piyacrylamide Gel Electrophoresis (SDS-PAGE)' dir. Bunun dışında bilinen genetik bozuklukların bakılması ile de tanı konulabilir (22).

Ayırıcı tanıda periferik yaymada sferosit yapan; immün hemolitik anemiler, ağır yanık ve termal hasarlar, klostridial sepsis, hemolitik transfüzyon reaksiyonları, herediter piropoikilositoz, ciddi hipofosfatemiler, ABO uyuşmazlığı düşünülmelidir. Ayrıca,

diseritropoez, dengesiz hemoglobinler ve hipersplenizme yol açan diğer kalıtsal hemolitik anemiler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (14).



**Şekil 3.** Periferik yaymada sferositler (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı arşivinden)

**Tablo 6.** Periferik yaymada sferosit yapan hastalıklar (14)

- Herediter sferositoz
- İmmün hemolitik anemi
- Akut oksidan yaralanma
- Mikroanjiyopatik ve makroanjiyopatik hemolitik anemiler
- Hemolitik transfüzyon reaksiyonları
- Termal yaralanmalar
- Karaciğer hastalığı
- Herediter piropoikilositoz
- Klostridial sepsis
- Çinko toksisitesi
- Bazı yılan ve örümcek zehirlenmelerinde
- Ağır hipofosfatemi
- Uzun süreli kan depolanması (in vitro)
- ABO uyumsuzluğu (yenidoğanlarda)
- Hipersplenizm

### **2.2.7. Komplikasyonlar**

Sık karşılaşılan komplikasyonlar (14);

- Aplastik kriz (özellikle parvovirüs B19 başta olmak üzere pek çok virüs enfeksiyonu ile)
- Folat eksikliğine bağlı megaloblastik değişiklikler
- Safra taşı (Kronik hemolize bağlı)
- Bacak ülserleri
- Ekstramedüller hematopoez
- Transfüzyonla ilişkili hemosideroz

### **2.2.8. Tedavi**

Hereditör sferositoz tanısı alan hastalarda semptomatik olmayan hastalarda yıllık kontroller yeterlidir. Büyüme takip edilmelidir. Aileler bir enfeksiyon sırasında (özellikle parvovirüs) ani gelişebilecek anemi hakkında bilgilendirilmelidirler. Ağır HS hastaları yakın takip edilmelidirler. Özellikle enfeksiyon dönemlerinde hemoliz ve anemi artmaktadır. Sürekli kan transfüzyon ihtiyacı olan hastalar da aşırı demir yüklenmesi açısından izlenmelidir (16).

#### **2.2.8.1. Eritrosit transfüzyonu**

HS hastalarında transfüzyon gereksinimi hemoliz ve aneminin arttığı durumlara göre belirlenmiştir;

1. Ağır anemi; Hb<8 gr/dl
2. Aplastik kriz
3. Hipersplenizm
4. Yetersiz gelişme-büyüme
5. Anemiye ikincil efor kapasitesinde azalma

#### **2.2.8.2. Splenektomi**

Splenektomi sonrası hemoliz belirgin olarak azalmakta, dolayısı ile anemi, safra taşı gibi komplikasyonlar da azalmaktadır. Fakat özellikle kapsüllü bakterilere karşı enfeksiyonda artış olmaktadır. Bu yüzden splenektomi seçilmiş vakalarda planlanmalıdır.

Ailelere ömür boyunca ağır sepsis riskinin arttığı anlatılmalıdır. Splenektomi gereken ağır vakalarda splenektomi 6 yaşından sonraya ertelenmelidir.

Dalağın çıkarılması ağır HS, büyüme gelişme geriliği, kemik değişikliği, bacak ülserleri ve ekstremiteler hematopoez olan hastalarda önerilmektedir. Orta düzeydeki ya da dengeli HS' da tartışmalıdır.

Dalak çıkarılması ile hemoliz azaldığı için sonuçta sarılık, anemi ve retikülositoz hızla kaybolur, ancak periferik yaymada sferositoz ile osmotik frajilite bozukluğu devam eder. Nadir durumlarda dalağın çıkarılması ile hastalık kontrol altına alınamaz. Bu durumda aksesuar dalak, piruvat kinaz eksikliği gibi durumlar araştırılmalıdır.

Dalak çıkarılmasından önce pnömokok, meningokok, Hemofilus influenza B aşılıları uygulanmalı; operasyon sürecinde antibiyotik profilaksisi yapılmalıdır. Erken dönemde yerel enfeksiyonlar, kanama, tromboz ve pankreatit en önemli sorunu oluştururken, geç dönemde ise kapsüllü bakteri enfeksiyonları risk yaratmaktadır.

Özellikle çocuk hastalarda kısmi ve laparoskopik splenektomi önerilmektedir. Çocuklarda, kolelitiazis bulgusu yoksa, splenektomi sırasında kolesistektomi endikasyonu yoktur.

#### 2.2.8.3. Folik asit tedavisi

Orta ve ağır olgularda önerilir. Günlük doz 5 yaşına kadar 2-5 mg, 5 yaş üstünde ise 5 mg'dır (16).

### **2.3. Kalsiyum ve Kemik Metabolizması**

Kemik, iskelet sisteminin önemli bir parçasıdır. Birçok metabolik ve mekanik fonksiyonu yerine getirir. Mineralize hücre dışı bölümü kemiğin yaklaşık %99 unu oluşturur. Bunun da %30 u, çoğunluğu tip 1 kollajen olan, organik matriks ve %70 i de hidroksiapatit kristalleri  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  şeklinde bulunan kalsiyum ve fosfordan oluşur. Kemik iki belirgin hücre tipi içerir; kemik yapımında rol alan osteoblastlar ve kemik yıkımında rol alan osteoklastlar. Osteoblastlar mezankimal hücrelerden köken alırken osteoklastlar monosit/makrofaj hematopoetik hücrelerinden köken alır (23). Yaşam boyu iskelet gelişimi sırasında bu iki hücrenin birlikte çalışması ile kemik oluşumu, mineralizasyonu ve remodeling (yeniden oluşum) meydana gelir. Kemik

metabolizması çeşitli sistemik ve bölgesel endokrin faktörler ve parakrin faktörlerle kontrol edilir. Bölgesel faktörler kemik mikro çevresinde bulunan çok sayıda büyüme faktörleri, immün ve hematopoetik sitokinlerden oluşur. Bunlar osteoblast ve osteoklastlar arasındaki iletişimi sağlar (24).

**Tablo 7.** Kemikte remodeling üzerine etkili sistemik ve bölgesel faktörler (24).

| <b>Sistemik faktörler</b>                              |
|--|
| Paratiroid hormon                                      |
| Vitamin D  |
| Kalsitonin   |
| Tiroid hormonları                                      |
| Büyüme hormonu ve IGF-1                                |
| Cinsiyet steroidleri                                   |
| İnsülin  |
| Leptin   |
| <b>Bölgesel faktörler</b>                              |
| Sitokinler   |
| İnterlökinler (IL-1, IL-6, IL-11, IL-18)               |
| Tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ )                  |
| Transforme edici büyüme faktörleri (TGF $\beta$ , FGF) |
| Koloni uyarıcı faktörler (M-CSF)                       |
| İnsülin benzeri büyüme faktörleri                      |
| Prostaglandinler (PG E2)                               |
| Nitrik oksit   |

### **2.3.1. Kemik yoğunluğunu belirleyen faktörler**

Genetik belirleyiciler: Zirve kemik kütlelerinin oluşumunda rol oynayan genetik faktörler henüz çok iyi belirlenmemiştir. Zirve kemik kütlelerinde (ZKK) kazanılan miktar %70-80 oranında genetik; %20-30 çevresel faktörler tarafından belirlenir. Beslenme, yaşam biçimi ve fizik aktivite zirve kemik kütlelerine ulaşmada en önemli faktörlerdir (25).

Etnik köken: Kemik yoğunluğunun oluşumunu etkilemekte, ayrıca kemik büyüklüğündeki değişiklikler ve kalsiyum alımındaki farklılıklar nedeni ile de ortaya çıkmaktadır (26).

Cinsiyet: Kemik kütle ve yoğunluğu her iki cinsiyet arasında farklılıklar göstermektedir. Puberte evre dört ve beşte cinsiyetler arasındaki fark belirginleşir. Her

yaş grubunda erkek çocuğunda kemik kütlesinin kız çocuklarına göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (27).

Puberte: Anormal pubertal gelişimi olan kişilerde osteopeni saptanması pubertedeki hormonal değişikliklerin normal kemik kütlesinin oluşumunda etkin olduğunu göstermiştir. Çocuklarda kemik kütlesini belirleyen faktörlerden bir tanesi de puberte evresidir. Her iki cinsiyette de kemik kütlesinde pubertede %37-40 oranında artış olmaktadır. Bu kemik boyut ve yoğunluğundaki artıştan dolayı gelişmektedir (28).

Hormonlar: Cinsiyet steroidleri eksikliğinde yeniden yapılanma hızlanmaktadır. Ancak kemik yıkım hızı, yapım hızından daha fazladır, bu nedenle yeni oluşan kemik eskisinden daha az yoğundur. Osteoblast ve osteositlerin yaşam süresi azalırken kemik yıkım hücreleri osteoklastların yaşam süresi uzamaktadır. Bu etkiler östrojen tarafından sentezleri arttırılan makrofaj koloni uyarıcı faktör, interlökin-1, interlökin-6, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  ve RANK ligand ve etkisi azalan osteoprotegerin etkisi ile ortaya çıkar.

Büyüme hormonu kemik mineralizasyonunu doğrudan ve IGF-1 aracılığıyla uyarır. IGF-1 osteoblast farklılaşmasını, çoğalmasını ve fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyen yerel büyüme faktörüdür.

Tiroid hormonları hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi arttırır. Hipertiroidide osteoklastik aktivite artışı daha ön plandadır ve kemik kütlesi kaybı gelişir. Artmış osteoblastik aktivite ile kemik yapımındaki artış kemik yıkımını karşılayamaz (26,27).

Glukokortikoidler çocuklu çağında çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılır ve çocukluk çağının en önemli osteoporoz nedenlerinden biridir. Doğrudan ve dolaylı olarak kemik mineralizasyonunu bozar. Etki kullanım süresine ve doza bağlıdır. Uzun süreli kullanımında osteoblastik aktivite ve osteoblastların yaşam süresi baskılanır, osteoklastların yapımı artar ve yaşam süresi uzar. Diğer taraftan gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi azalır, renal kayıplar artar, ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidi kemik kaybından sorumludur (29).

Beslenme: Uygun miktarda kemik kazanımı ve devamı için çeşitli nutrisyonel faktörlere gereksinim vardır. En önemlileri kalsiyum, fosfor, magnezyum, bakır, çinko, manganez gibi mineraller ve kemik matriks için gereken uygun miktarda enerji ve



protein, D, C ve K vitaminidir. Beslenmede en önemli öge uygun miktarda günlük kalsiyum ve vitamin D alımıdır (30).

**Tablo 8.** Yaşlara göre alınması gereken kalsiyum miktarı (30).

| <b>Grup</b>          | <b>Kalsiyum (mg/gün)</b> |
|----------------------|--------------------------|
| Bebek (0-6 ay)       | 210                      |
| Süt çocuğu (7-12 ay) | 270                      |
| 1-3 yaş              | 500                      |
| 4-8 yaş              | 800                      |
| 9-18 yaş             | 1300                     |

Fiziksel aktivite: Kemik yapım ve yıkımı metabolik faktörlerin yanı sıra mekanik faktörler ile de kontrol edilmektedir. Mekanostat teorisine göre, fiziksel aktivite kemik için gerekli olan fizyolojik etkin gerginliğin altına düştüğü zaman kemik yıkımı yapımdan fazla olacaktır. Fizyolojik yüklenme sınırında ise kemik korunacak, fiziksel yüklenme arttırıldığı zaman kemik yapımında artış olacaktır. Aşırı fiziksel aktivite ile de organize olamayan yeni kemik oluşur. Koşma, atlama, sıçrama ve jimnastik hareketleri gibi fiziksel hareketlerin özellikle puberte öncesi ve kemik yapımının hızlandığı puberte döneminde yapılması büyük önem kazanmaktadır (31).

### **2.3.2. OPG / OPG-L / RANK SİSTEMİ**

Osteoprotegerin (OPG) ve osteoprotegerin ligandın (OPG-L) yakın zamandaki keşfi osteoklast farklılaşması ve aktivasyonundaki moleküler mekanizmalara ışık tutmuştur. Son çalışmalarda osteoklast oluşumu ve aktivitesinin düzenlenmesinde OPG-L/OPG oranının etkili olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda bulunan proteinlerin aslında aynı proteinler olmasına rağmen farklı isimlendirilmesi sonucu birkaç tane eş anlamlı terimin kullanılmasına neden olmuştur (32).

**Tablo 9.** Eş anlamlı kullanılan terimler (32).

|        |   |
|--------|---|
| OCIF   | Osteoclastogenesis inhibitory factor (OPG)                  |
| ODAR   | Osteoclast differentiation and activation receptor (RANK)   |
| ODF    | Osteoclast differentiation factor (OPG-L, RANKL, TRANCE)    |
| OPG    | Osteoprotegerin (OCIF)                                      |
| OPG-L  | Osteoprotegerin ligand (ODF, RANKL, TRANCE)                 |
| RANK   | Receptor activator of NF-κB (ODAR)                          |
| RANKL  | Receptor activator of NF-κB ligand (ODF, OPG-L, TRANCE)     |
| TRAF   | Tumor necrosis factor receptor-associated factor            |
| TRAIL  | TNF-related apoptosis-inducing ligand                       |
| TRANCE | TNF-related activation-induced cytokine (ODF, OPG-L, RANKL) |

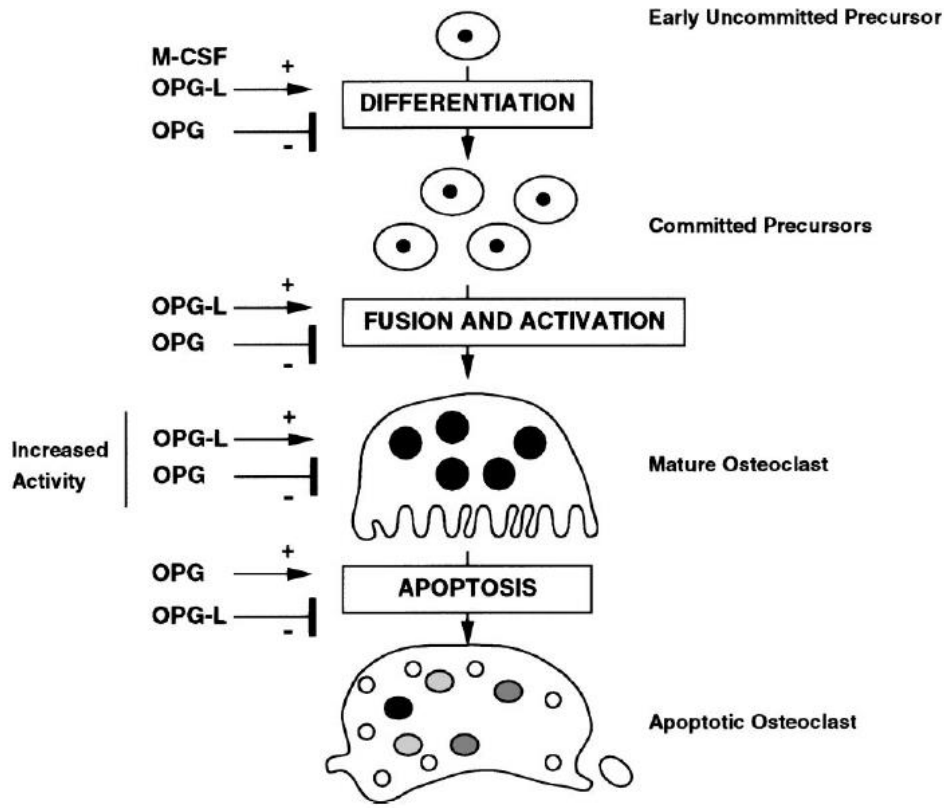
\*Eş anlamlılar parantez içinde verilmiştir.

#### 2.3.2.1.OPG-L (ODF, RANKL, TRANCE)

OPG-L/ODF birbirinden bağımsız iki grup tarafından aynı anda tanımlanmıştır (33,34). OPG-L/ODF daha önce tanımlanmış olan T hücre uyarılması sonucu oluşan TNF ligand ailesinin üyesi olan TNF ilişkili aktivasyon uyarılı sitokin (TRANCE) ve dentiritik hücreler için uyarıcı faktör olan, nükleer faktör κB reseptör aktivatör ligandı (RANKL) ile aynı proteinler olduğu gösterilmiştir. İnsan OPG-L/ODF geni kromozom 13q14 de bulunmaktadır. OPG-L/ODF 317 aminoasitten oluşan bir tip 2 membran proteindir (35,36).

Osteoblastlarda bulunan OPG-L/ODF mRNA seviyesi deksametazon,  $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ , IL-1b, IL-11, TNF- $\alpha$ , paratiroid hormon (PTH), ve prostaglandin E2 tarafından artırılırken (34,37) transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) tarafından baskılanır (38).

Kemikte OPG-L/ODF 'nin biyolojik etkisi osteoklast farklılaşmasını uyarmak, olgun osteoklast aktivitesini arttırmak ve osteoklast apoptozunu önlemektir (39). Kemik ve mineral metabolizmasına ek olarak (dana önce immünologlar tarafından TRANCE veya RANKL olarak tanımlanan) T hücre ve dentiritik hücreler üzerine uyarıcı ve apoptozu önleyici etkileri vardır (35,36). OPG-L/ODF eksik farelerde yapılan deneylerde B ve T lenfosit olgunlaşmasında bozukluklar, timik hipoplazi ve lenf nodu agenezi saptanmıştır (40).



**Şekil 4.** Osteoklast fonksiyonlarının OPG-L/ODF ve OPG/OCIF ile kontrolü (32).

#### 2.3.2.2 RANK (OPG-L/RANKL reseptörü)

OPG-L/RANKL 'nin reseptörü, nükleer faktör  $\kappa$ B reseptör aktivatörü (RANK) 616 aminoasitten oluşan tip 1 transmembran bir proteindir. İnsan RANK geni kromozom 18q22.1 de bulunmaktadır (36).

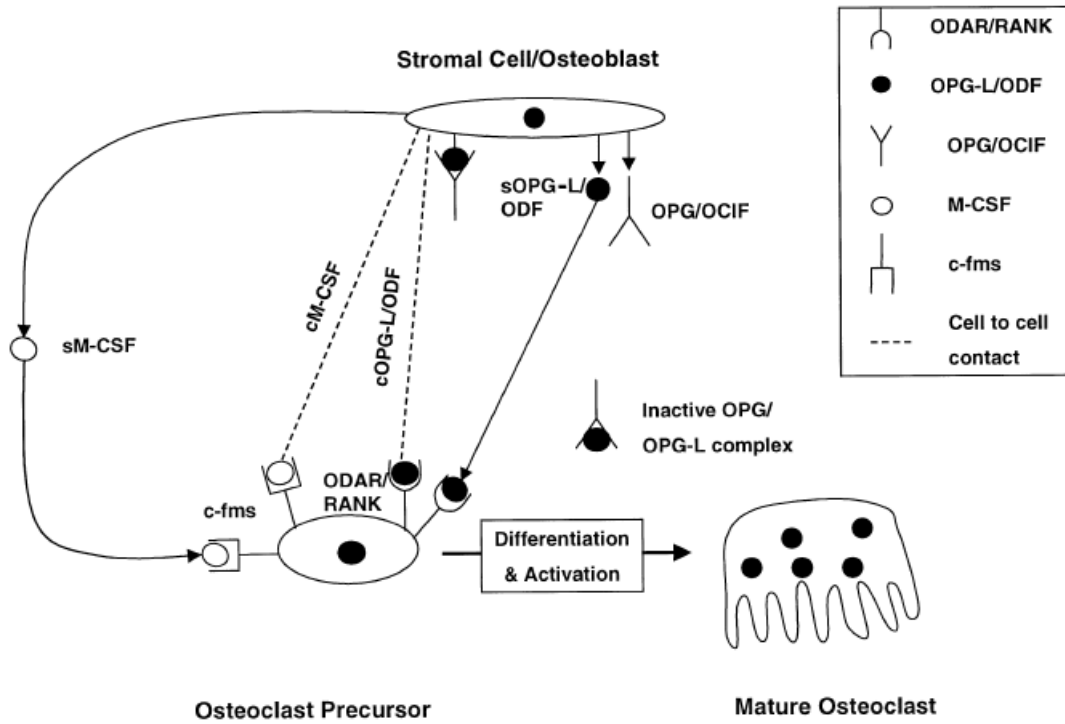
RANK ilk olarak T hücre ve dentiritik hücrelerde tanımlanmıştır, daha sonra yapılan çalışmalarda aynı reseptörün osteoklastlarda da bulunduğu ve OPG-L ı bağladığı gösterilmiştir. Osteoklast farklılaşma ve aktivasyon reseptörü (ODAR) olarak da adlandırılmıştır. OPG-L/ODF, ODAR/RANK a yüksek özgüllük ve afinite ile bağlanır. Bunun sonucu oluşan hücre içi olaylar dizisi sonucunda transkripsiyonel faktör olan NF- $\kappa$ B aktifleşir ve c-Jun N-terminal kinaz(JNK) uyarılır. Sonuç olarak kemik rezorpsiyonunda artış olur (36,41).

### 2.3.2.3. OPG/OCIF

OPG/OCIF ilk olarak birbirinden bağımsız iki grup tarafından tanımlanmıştır (42,43) ve daha sonra yapılan çalışmalarla da TNF- reseptör süper ailesinin yeni bir üyesi olarak doğrulanmıştır. 380 aminoasitten oluşur, diğer TNF reseptör süper ailesinin üyelerinden farklı olarak transmembran protein değildir ve çözünür olarak salınır (44,45). İnsan OPG/OCIF geni kromozom 8q23-24 de bulunmaktadır (42,44).

Osteoblastlarda bulunan OPG/OCIF mRNA ve protein seviyesi IL-1a, IL-1b, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ,  $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ , kemik morfogenetik protein 2, östrojen ve TGF- $\beta$  tarafından artırılırken, glukokortikoidler, prostaglandin E2 ve saf östrojen reseptör antagonistleri ile azaltılmaktadır (32).

OPG/OCIF çözünür olarak salındıktan sonra OPG-L/ODF ye bağlanarak OPG-L/ODF 'nin osteoklast yüzeyinde bulunan ODAR/RANK reseptörüne bağlanmasını engeller. Böylelikle osteoklast farklılaşması üzerindeki uyarıyı engeller ve olgun osteoklast oluşumu engellenmiş olur (45,46). Anti rezorptif etkisinden dolayı mineralize trabeküler kemikte artış ve osteoklast sayısında azalma meydana gelir (42).

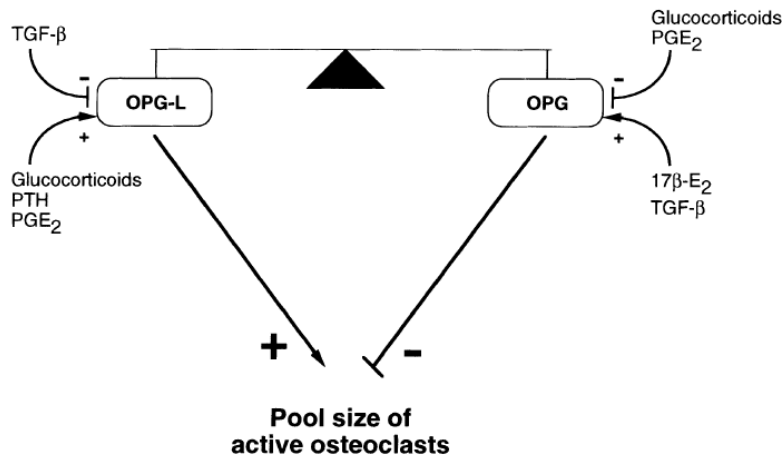


Şekil 5. Osteoblast ve osteoklast arasındaki etkileşim (32).

**Tablo 10.** Hormonlar ve sitokinlerin OPG-L/ODF ve OPG/OCIF üzerine etkileri (32).

| Yaptığı etki                    |          |
|---------------------------------|----------|
| <b>OPG-L</b>                    |          |
| 1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$ | Arttırır |
| IL-1 $\beta$                    | Arttırır |
| TNF- $\alpha$                   | Arttırır |
| Glukokortikoidler               | Arttırır |
| PG E $_2$                       | Arttırır |
| PTH                             | Arttırır |
| IL-11                           | Arttırır |
| TGF- $\beta$                    | Azaltır  |
| <b>OPG</b>                      |          |
| 1 $\alpha$ ,25-(OH) $_2$ D $_3$ | Arttırır |
| IL-1 $\alpha$ ve IL-1 $\beta$   | Arttırır |
| TNF- $\alpha$ ve TNF- $\beta$   | Arttırır |
| Kemik morfojenetik protein 2    | Arttırır |
| 17 $\beta$ -Estradiol           | Arttırır |
| TGF- $\beta$                    | Arttırır |
| PG E $_2$                       | Azaltır  |
| Glukokortikoidler               | Azaltır  |

Sonuç olarak kemik metabolizmasının düzenlenmesi son basamak olan OPG-L ve OPG arasındaki denge ile belirlenir. OPG-L'deki bir artış kemik yıkımını arttırırken, OPG'deki artış kemik yapımında artış ile sonuçlanır (32).



**Şekil 6.** Osteoklast fonksiyonları üzerinde OPG-L ve OPG arasındaki denge (32).

## **2.4. Osteoporoz**

### **2.4.1. Tanım**

Osteoporoz azalmış kemik gücü ve artmış kırık riski ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır. Yaşam boyunca daha yaşlı kemik periyodik olarak osteoklastlar tarafından resorbe edilir ve yerine osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşturulur. Bu işleme remodeling (yeniden yapılanma) denir. Remodeling yapılacak bölge, tamire ihtiyacı olan bölgelerdeki osteositler tarafından yönlendirilir (47). İhtiyaçtan fazla osteoklast aktivitesi veya boşlukların onarımı için yetersiz osteoblast aktivitesi osteoporozdaki temel patofizyolojik bozukluktur. Zirve kemik kütle sine kişi ortalama 30 yaş civarında ulaşır. Düşük zirve kemik kütle sine de olasılıkla hayatın ilerleyen döneminde osteoporoz a katkıda bulunur. Bununla birlikte ileri yaş, seks steroidlerinin eksikliği, yağ oksidasyonu, azalmış fiziksel aktivite, glukokortikoid kullanımı ve düşmeye yatkınlık artmış kırık riskini belirleyen en önemli faktörlerdir (48).

Çocuklarda ve adolesanlarda dünya sağlık örgütünün yetişkinler için önerdiği sınıflaması kullanılmamalıdır. Tek başına dansitometrik kriterler çocuk ve adolesanlarda osteoporoz tanısında yeterli değildir, klinik olarak artmış kırık öyküsü gereklidir. Klinik olarak artmış kırık öyküsü alt ekstremit e kırığı, vertebra bası kırıkları veya üst ekstremit e iki veya daha fazla uzun kemik kırığı kriterlerinden bir veya daha fazlasının olmasıdır. Düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) yaş, cinsiyet ve vücut ağılığına göre hesaplanmış Z-skorunda -2,0 veya daha az olması olarak tanımlanır. Çocuklarda T-skoru yerine Z-skorunun kullanılması, çocukların zirve kemik kütle sine ulaşmadıkları için daha doğrudur (49).

### **2.4.2. Etiyoloji**

Çocukluk çağında osteoporoz nedenleri primer ve sekonder olarak tanımlanır. Primer nedenler intrinsek iskelet defekti nedeniyle ortaya çıkan bir sorundur. Osteoporoz a neden olan hastalıkların birçoğu bağ dokusunun kalıtsal hastalıkları olup, tek istisna idiyopatik juvenil osteoporozdur. Sekonder osteoporoz nedenlerine göre primer osteoporoz nedenleri daha nadir görülürler. Çocukluk ve adolesan yaş grubunda osteoporoz endokrin, nutrisyonel, kronik hastalıklar ve bazı tedaviler sonucunda sekonder olarak ortaya çıkabilir (30).

**Tablo 11.** Çocuk ve Adolesanlarda Osteoporoz/Osteopeni Nedenleri (30).

| <b>1. Primer nedenler:</b>   |  |
|--|--|
| a) Osteogenezis imperfekta   |  |
| b) Kemiklerde dansite artışı ile birlikte doğumsal kırılğan kemikler (piknodizostoz, vb.)          |  |
| c) Osteogenezis imperfektaya benzeyen sendromlar:  |  |
| - Rizomelili doğumsal kırılğan kemikler  |  |
| - Abartılı kallus gösteren doğumsal kırılğan kemikler  |  |
| - Osteoporoz-psödoglioma sendromu  |  |
| - Mikrosefali ve katarakt gösteren doğumsal kırılğan kemikler                                      |  |
| - Optik atrofi, retinopati, ciddi psikomotor retardasyon gösteren doğumsal kırılğan kemikler       |  |
| - Kraniosinostoz ve oküler proptozis gösteren doğumsal kırılğan kemikler (Cole-Carpenter sendromu) |  |
| - Doğumsal eklem kontraktürleri gösteren doğumsal kırılğan kemikler (Bruck sendromu)               |  |
| - Mineralizasyon defekti gösteren doğumsal kırılğan kemikler                                       |  |
| d) İdiyopatik juvenil osteoporoz   |  |
| <b>2. Sekonder nedenler:</b>   |  |
| a) Endokrin nedenler:  | f) Bağ dokusu hastalıkları:                    |
| - Tip 1 diabetes mellitus  | - Marfan sendromu                              |
| - Cushing sendromu   | - Romatoid artrit                              |
| - Anoreksiya nevroza   | - Ehler-Danlos sendromu                        |
| - D vitamini eksikliği   | g) İlaçlar/Toksinler:                          |
| - Doğumsal hipotiroidizm   | - Kortikosteroidler                            |
| - Turner sendromu  | - Antikonvülzanlar                             |
| - Hipogonadizm   | - Alüminyum içeren antiasitler                 |
| - Hiperprolaktinemi  | - Rifampisin                                   |
| - Büyüme hormonu eksikliği   | - Kadmiyum, kurşun                             |
| b) Gastroenterolojik nedenler:   | - Heparin                                      |
| - Malabsorbsiyon   | - LT4  |
| - Kronik karaciğer hastalığı   | - Metotreksat, siklosporin                     |
| - Total parenteral beslenme  | - Medroksiprogesteron asetat, GnRH agonistleri |
| - Kistik fibrozis  | - HIV/Antiretroviral tedavi                    |
| c) Doğumsal metabolizma hastalıkları:  | h) Hematolojik nedenler:                       |
| - Galaktozemi  | - Multipl miyelom                              |
| - Lizinürik protein intoleransı  | - Lösemi, lenfoma                              |
| - Gaucher hastalığı  | - Hemolitik anemi                              |
| - Fenilketonüri  | i) Diğer nedenler:                             |
| d) Nörolojik nedenler:   | - Uzamış immobilizasyon                        |
| - Serebral palsi   | - Transplant                                   |
| - Spina bifida   | - Malignite                                    |
| - Musküler distrofi  | - Tümöre bağlı osteomalazi                     |
| e) Renal nedenler:   | - Epidermal nevüs sendromu                     |
| - Renal osteodistrofi  | - Nörofibromatozis, nörinoma, paraganglioma    |
| - Fanconi sendromu   | - Yanıklar                                     |
| - Renal tübüler asidoz   |  |

### **2.4.3. Osteoporozun klinik bulguları**

Osteoporozda kemik kütlesindeki azalma kırık oluşumunda artışa ve sonuçta ağrı ve deformitelere yol açmaktadır. Osteoporozlu çocuklar, genellikle minimal travmanın yol açtığı kırık nedeni ile veya başka bir nedenle çekirilen düz radyografide osteopeniden şüphe edilerek teşhis edilmektedirler. Yine bu vakalar, atravmatik kırık denilen çocuğun boyundan daha kısa bir yükseklikten düşmesi ile oluşan kırık ile de kliniklere getirilebilmektedirler. Çocuk ve adolesan döneminde lineer büyümede azalma, aktivite ile artan sırt veya ekstremitte ağrısı, yürümede zorlanma ve sırtta deformite osteoporozun habercisi olabilir (50).

### **2.4.4. Osteoporozda tanı yöntemleri**

Etkin tedavi uygulanabilmesi için erken ve doğru tanı yapılması gerekmektedir. Kemik mineralizasyonunun değerlendirilebilmesi için yapılacak tetkiklerin amacı (51);

- Osteoporozu taklit edebilen hastalıkları dışlamak (rikets gibi)
- Osteoporoz nedenini açığa kavuşturmak
- Osteoporozun ciddiyetini ve sonrasında oluşacak kırık riskini belirlemek
- En uygun tedaviyi belirlemek
- Verilecek herhangi bir tedavinin izleminin yapılabilmesidir.

Kemik yoğunluğu ölçümleri artmış kırık riskini belirlemede osteoporoz taramasında kullanılır (52). Kemik mineral içeriği, çeşitli yöntemler ile değerlendirilebilir. Çocuklarda yaygın olarak DXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi (KBT) ve kantitatif ultrasonografi (KUS) kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin veriyi elde etme yolları farklıdır ve kısmen tartışmalıdır. İdeal teknik kolay uygulanmalı, pahalı olmamalı, zararlı olmamalıdır. Ayrıca periferik ve vertebral iskeletin kortikal ve trabeküler kemiğinin ayrı ayrı hacim ve yoğunluğunu verebilmeli, kemik boyundan, vücut ölçüleri ve yumuşak dokudan etkilenmemelidir (53,54).

Çocuklardaki KMY ölçümleri erişkinlerdeki endikasyonlara dayandırılmamalıdır. Her bir osteopeni veya osteoporoz nedeni, KMY ölçümü için bir endikasyon oluşturmakla birlikte, bu konudaki karar klinisyenin deneyimine bırakılmalıdır (55).



#### 2.4.4.1. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri

**X ray:** Yoğunluk azalmasının X ray ile gösterilebilmesi, kemik kütlesinde %20-50 oranında kayıp olduğunda mümkündür. Kemik mineralizasyonunda kayıp ile birlikte vertebrada deformite ve bikonkavitede artma görülür. Tarama testi ve izlem için uygun değildir (53).

**Radyografik Absorbsiyometri (RA):** Çok esik ve kullanımı bırakılmış bir teknik olmakla beraber, bilgisayar programlarının modernleşmesi ile bu teknik çocuklukta ve erişkinlerde tekrar kullanılmaya başlanmıştır ancak normal değerler geliştirilmemiştir. Ayrıca bu yöntem ile gelecek kırık riskinin belirlenmesinde kısıtlılıklar vardır (56).

**Ultrasonografi:** Kemik kantite ve kalitesini gösterir. Kortikal, spongios kemik dışında kemik iliğinden de veri alır. Çocuklar için radyasyon olmaması ve taşınabilir olması nedeni ile kullanışlıdır. Normal verilere gereksinim vardır, ayrıca ayağın yerleştirilme pozisyonu ve çocuğun büyümesi nedeniyle izlem yapılması zordur (57).

**Lineer Absorbsiyon Yöntemleri:** En sık kullanılan yöntem DXA 'dır. Görüntüleme yöntemi olarak osteopeni ve osteoporozun tespit edilebilmesi amacıyla günümüzde altın standart olarak tanımlanmaktadır. Farklı enerji düzeyine sahip iki ayrı X-ışını hızının, yoğunluğu ölçülmek istenen kemik üzerine odaklanması ve verilen toplam X-ışınının yumuşak dokular tarafından tutulan kısmının çıkarılması prensibine dayanarak çalışır. Neticede kemiğin 2 boyutlu görüntülenmesi yapılır. Kemik mineral içeriğinin, kemik alanına oranlanması ile kemik mineral yoğunluğu (KMY)  $g/cm^2$  cinsinden elde edilmiş olur. Çocuklarda erişkin hasta popülasyonunda kullanılan T-skoru uygun değildir. Bu nedenle çocukların kemik mineral yoğunluğunun doğru olarak değerlendirilebilmesi amacıyla aynı yaş ve cinsiyetteki diğer çocuk popülasyonu ile kıyaslanabilmesi açısından Z-skorları hesaplanmıştır. -1,0 ile -2,0 arasındaki değerler osteopeni olarak değerlendirilirken, -2,0 altındaki değerler osteoporoz olarak tanımlanmaktadır (58).

Düşük maliyetli, kolay ulaşılabilir ve kullanımının kolay olması DXA yöntemini günümüzde osteoporozun tanısı için en kullanışlı yöntem haline getirmiştir. Osteoporozun tanısı lomber spinal ve proksimal femurdan ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerlerine göre konulmaktadır. (58).

Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde çekim hangi bölgeden yapılıyorsa o bölgenin yoğunluğu değerlendirilmektedir ve tüm vücudu yansıtmamaktadır. Trabeküler kemiğin yoğun olduğu bölgeler ilk kırılmaya müsait bölgelerdir. Lomber Vertebra ve kalçanın özellikle ölçülmesinin nedeni trabeküler kemiğin fazla olduğu bölgeler olması nedeniyledir. Unutulmaması gereken KMY tedavi veya hastalık seyrinin izlemi için kullanılacaksa aynı bölgelerden ölçüm yapılmalıdır (51).

Farklı fabrikalarda üretilen cihazlardan elde edilen farklı kemik yoğunluğu değerleri direkt olarak karşılaştırılmaz. Bu nedenle düşük kemik yoğunluğunun teşhisi için herhangi bir cihazdan alınan değer aynı model cihazdan elde edilmiş cinse özgü referans değerlerle karşılaştırılmalıdır. Zamana bağlı değişimi doğru saptamak için aynı bireye ait ölçümler aynı cihazda yapılmalıdır (59).

**Tablo 12.** Kemik mineral yoğunluğunun ölçüm endikasyonları (60).

| <b>KMY ölçüm endikasyonları</b>                   |   |
|---|---|
| Sağlıklı çocuklar                                 | KMY çekim kararı kırık hikayesine göre alınır. Boy uzunluğundan daha alçak bir yerden düşme sonucunda gelişen; alt ekstremitte tek bir uzun kemik kırığı, vertebral kompresyon kırığı, üst ekstremitede iki veya daha fazla uzun kemik kırığı |
| Kronik hastalıklar veya primer kemik hastalıkları | Primer kemik hastalığı olanlara veya potansiyel olarak kemik sorunu geliştirebilecek olan kişilere (kronik inflamatuvar hastalıklar, endokrin hastalıklar, kanser, transplantasyon öncesi)  |
| İzlem   | Tedaviye yanıt değerlendirmek amacıyla  |
| <b>KMY çekiminin önerilmediği durumlar</b>        |   |
| Sağlıklı çocuklar                                 | Ayak ve el parmak kırığı olan çocuklarda KMY gerekli değildir   |
| Kronik hastalıklar veya primer kemik hastalıkları | Eğer çekim sırasında olgunun pozisyonunu engelleyen kontraktürleri varsa KMY çekilmemelidir   |
| İzlem   | Kemik üzerine etkin ilaç alanlarda tedavi monitorizasyonu amacıyla veya hastalığın ilerlemesinin izlemi amacıyla 6 aydan önce çekim yapılmamalıdır.   |

**Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT) – Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi:** Lomber Vertebra ve apendiküler kemiğin mineralizasyonunu gösterir. Kesitsel görüntüler elde etmesi nedeni ile trabeküler ve kortikal kemiği ayrı ayrı değerlendirebilmektedir. Gerçek kemik yoğunluğunu  $g/cm^3$  olarak ölçer. En hassas ve en avantajlı yöntemdir. Vertebral veya periferik kemiklerde kortikal ve spongioz kemiği ayırır. Ancak radyasyon miktarı fazla ve pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Yüksek miktarda radyasyonu azaltabilmek için distal ön kol veya tibiadan ölçüm yapan yüksek çözünürlüklü periferik KBT geliştirilmiştir (60).

Ancak;

- Sağlıklı çocuklarda yapılmış yaşa göre uygun referans grubu yoktur
- Diafiz ve metafizden ayrı ayrı veri alınmaktadır. Elde edilen veriler, tüm iskelet sistemini temsil edemez, örneğin radiustan yapılan ölçüm osteoporozu gösterirken, lomber vertebra ve kalça ile çok farklı sonuç elde edilebilir.

Bilgisayarlı tomografide gelecekte, trabeküler kemiğin doğrudan yüksek çözünürlüklü ve üç boyutlu görüntülemesi (3B-BT) en iyi yöntem olacaktır ancak bu teknikte de yüksek radyasyon riski bulunmaktadır (51).

**Tablo 13.** Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri (55).

|  | <b>Ölçüm yapılan bölge</b>         | <b>Varyasyon kat sayısı (%)</b> | <b>İşlem süresi (dk.)</b> | <b>Alınan Radyasyon dozu (mrem)</b> |
|--|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| <b>SPA</b> (Single Photon Absorbsiometry)      | Proksimal-distal radius, kalkaneus | 1-3                             | 15                        | 10-20                               |
| <b>DPA</b> (Dual Photon Absorbsiometry)        | Vertebra, kalça, tüm vücut         | 2-4                             | 20-40                     | 5                                   |
| <b>DXA</b> (Dual Energy X-ray Absorbsiometry)  | Vertebra, kalça, tüm vücut         | 0,5-2                           | 3-7                       | 1-3                                 |
| <b>QTC</b> (Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi) | Vertebra                           | 2-5                             | 10-15                     | 100-1000                            |
| <b>QUSG</b> (Kantitatif Ultrasonografi)        | Kalkaneus, patella, tibia, falanks | 0,8-2,5                         | 2-5                       | 0                                   |

#### 2.4.4.2. Kemik Metabolizmasının Biyokimyasal Göstergeleri

Biyokimyasal belirleyiciler, tanı ve hastaların tedavisinin izleminde önemli yer tutmaktadır. Yapım ve yıkım belirleyicileri olarak iki grupta toplanırlar. İdrar ve serumda ölçülebilirler. İdrarda ölçülenler; idrar kreatinine veya 24 saatlik örneğe göre değerlendirilmelidir. Hem kemik yapım hem de yıkım belirteçleri çocuk ve adolesanlarda erişkinlere göre daha yüksektir ve büyüme hızına bağlıdır. Kemik metabolizmasının idrar ve serum belirteçleri sadece iskeletten salınım hızı ile değil aynı zamanda karaciğer ve böbrekten atılım hızı ile de orantılıdır. Unutulmaması gereken; idrar kreatinin atılımı kas kütesinin göstergesidir ve birçok klinik durumda anormal olabilir. Kemik belirtecinin kreatinine oranı sadece artmış kemik veya kollajen yapım-yıkımını göstermez, aynı zamanda azalmış kas kütesi nedeni ile de ortaya çıkabilmektedir (54).

##### Kemik Yapım Belirteçleri:

- **ALP:** Birçok dokuda bulunur. Kemik dokudaki görevi tam olarak anlaşılamamakla birlikte mineralizasyonda rol oynar. Karaciğer ve kemiğe özgün olmak üzere iki formu vardır. Birbirinden ayırmak güçtür çünkü aynı doku ALP geni tarafından kodlanırlar sadece posttranslasyonel glikozilasyon farklıdır. Monoklonal antikorlar kullanılarak kemiğe özgü izoform ölçülebilmektedir. Monoklonal antikorlar karaciğer izoformu ile çapraz reaksiyona girebilir. Osteoblastlardan tetramer olarak üretilir. Primer fizyolojik rolü iskelet kalsifikasyonu ve kemik oluşumudur. Aktif kemik yapımı ve kemik büyümesi olduğu zaman dilimlerinde, özellikle pubertede artış gösterir.
- **Osteokalsin:** Osteoblast ve kondrositlerden salgılanan 49 amino asitlik bir proteindir ve tamamen kemikte yapılmaktadır. Teorik olarak osteokalsin osteoblast aktivitesinin en önemli göstergesi olmalıdır, ancak diurnal değişkenlik ve oda sıcaklığında örneklerin çabuk bozuluyor olması gibi yöntem ile ilgili sorunlardan dolayı klinik kullanımı problem olmaktadır.
- **Tip 1 kollajen C terminal propeptid – Tip 1 kollajen N terminal propeptid (PICP-PINP):** Tip 1 kollajen fibroblast ve osteoblastlardan salgılanan prokollajen tip 1'den köken alır. Prokollajen tip 1 N ve C terminal uzantılar içerir, bunlar prokollajenin kollajene dönüşümü sırasında özgül proteazlarca açığa çıkarılır. Bu uzantılar PICP ve PINP olarak adlandırılır. Kemiğe özgü

belirleyicilerdir. Deri ve diğer yumuşak dokudan da seruma katılabilirler ancak ihmal edilebilir miktardadırlar (61,62).

**Tablo 14.** Yaşlara göre osteokalsin referans değerleri (30).

|                    |              |
|--------------------|--------------|
| <b>Süt çocuğu</b>  | 5-25 ng/ml   |
| <b>Prepubertal</b> | 5-60 ng/ml   |
| <b>Puberte</b>     |              |
| 8-10 yaş           | 30-103 ng/ml |
| 10-12 yaş          | 37-154 ng/ml |
| 12-16 yaş          | 42-225 ng/ml |

Kemik Yıkım Belirteçleri:

- **Hidroksiprolin:** Başlıca kollajende bulunur. İdrar total hidroksiprolini total kollajen metabolizmasının sadece %10'unu gösterir. Kemiğe özgü değildir.
- **Hidroksilizin glikozidler:** Kollajen ve kemik yıkımının göstergesidir. Hidroksilizin glikozidleri olan glikozil-galaktozil hidroksilizin (GGHL-kemiğe özgü) ve galaktozil hidroksilizin (GHL) doku tiplerine göre farklılık gösterir. Hidroksiprolinden daha iyi bir göstergedir.
- **Kollajen çapraz bağlarının idrarla atılımı (idrar piridinyum çapraz bağları):** Kemik Kollajen rijiditesi ve bütünlüğü bitişik Kollajen lifleri arasındaki çapraz bağlarla sağlanmaktadır. Bağlanma lizil oksidaz ile ekstraselüler olarak meydana gelir. Sonuçta meydana gelen çapraz bağlar piridinolin ve deokspiridinolindir. Deokspiridinolin hemen yalnız kemiğe özgüdür. Kollajen yıkımının en özgül göstergesi olan piridinolin ve deokspiridinolin matür kollajen yıkımı ile açığa çıkmaktadır. Yani sentezlenen kollajenden kaynaklanmaz. Karaciğer ve böbrekte ileri düzeyde metabolize olur, idrar yolu ile atılır.
- **CTX: Tip 1 kollajenin çapraz bağlı C telopeptidi:** Osteoklastik süreçte dağılan bir üründür ve idrarla atılır. Hormon replasman tedavisi, kalsitonin ve bifosfonat tedavileri gibi anti rezorptif rejimlerin izlenmesinde değerlidir.
- **NTX: Tip 1 kollajenin çapraz bağlı N telopeptidi:** Osteoklastlarca kemik kollajenin proteolitik yıkımı esnasında ortaya çıkar. Büyük oranda kemikte bulunur. 24 saatlik idrar örneğinde çalışılır. Kemik rezorpsiyonunun önemli bir göstergesidir.

- **Kemik sialoprotein:** Kemiğin kollajen olmayan proteini. Kemik döngüsünün duyarlı bir belirleyicisidir.
- **Plazma tartarata dirençli asit fosfataz:** Enzimatik özellikleri alkale fosfataza benzer. ASP aktivitesi birçok dokuda bulunur. Kemik izoenzimi sadece osteoklastlar tarafından üretilir. Paget hastalığı, kemik metastazlarında düzeyleri artar.
- **Açlık idrar kalsiyumu:** 24 saatlik kalsiyum atılımı ve sabah açlık idrarında kalsiyum/ kreatinin (Ca/Cr) oranı en önemli göstergelerden biridir. Sabah ilk idrar Ca/Cr oranı yıkım ve yapım arasındaki farkı gösterir.

Kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri kemik metabolik hastalıklarının patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olur ancak hiçbir gösterge ideal belirteç olma özelliği taşımamaktadır. Kemik döngüsü göstergeleri çocukluk ve adolesan dönemde değerlendirilmesi güç olan belirteçlerdir. Tanıdan daha çok tedavinin izleminde yararlı olurlar ve tedavi aralıklarının belirlenmesini sağlarlar.

ALP halen pediatriye kullanımı en uygun olan göstergedir. Rikets, prematüre osteopenisi ve fibroz displazi de kullanılabilir. Kollajen döngüsünün belirteçleri osteogenezis imperfektada kullanılabilirken, deoksipiridinolin Ehler-Danlos tanısında yardımcıdır (63).

#### **2.4.5. Osteoporoz tedavisi**

Çocukluk çağı osteoporozunda tedavide birinci basamak osteoporoz gelişiminin önlenmesidir. Yeterli derecede kalsiyum ve D vitamini alımı ve günlük yapılan egzersiz osteoporozun önlenmesinde birincil faktörlerdir (30).

Vitamin D eksikliği çocukluk çağında nutrisyonel riketse, erişkinlerde ise osteomalaziye neden olmaktadır. Beslenme ile alınan kalsiyum eksikliği rikets oluşumunda etkin faktörlerden bir tanesidir. D vitamininin sentez, emilim, aktivite ve depolanmasında birçok organın etkinliği olması nedeni ile kronik deri, barsak, karaciğer ve böbrek hastalıklarında D vitamini alımı, sentezi ve aktivitesinde sorunlar ortaya çıkmaktadır. Kronik hastalığı olan çocuklarda klinik rikets nadir olması nedeni ile vitamin D kullanılması halen tartışmalıdır. Kronik hastalıklarda D vitamini etkinliğini gösterebilecek kontrollü çalışmalar yoktur, ayrıca kronik hastalığı olan tüm çocuklara

standart D vitamini tedavisi uygulamak, her bir bireyin çevresel, genetik ve davranışsal faktörlerden etkilenmesi nedeni ile mümkün olmayabilir. D vitamini emilimini ve sentezini etkileyen kronik hastalıklarda önerilen dozun 2-3 katı kadar oral D vitamini kullanılabilir. Renal hastalığı olmayan çocuklarda kalsitriol tedavisinin oral D vitamini takviyesine üstünlüğü tartışmalıdır (62).

#### 2.4.5.1. Antirezorptif ajanlar

Östrojen, bifosfonatlar ve kalsitonin çocukluk çağında kullanılan antirezorptif ilaçlardır. Östrojen çocukluk çağında; hipogonadal yetmezlik, puberte gecikmesi veya puberte duraklamasında kullanılmaktadır.

#### **Bifosfonatlar:**

Bifosfonatlar (BP) kemik yıkımını inhibe ederek kemik kaybını ve kırık riskini azaltmaktadır. İnorganik pirofosfatların yapısal analogları olan BP'ler farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe ederek osteoklast fonksiyonunu inhibe ederler. Osteoklast fonksiyonu durdurulduğunda, kemikten daha az kemik doku ayrılır ve böylece kalan kemik miktarı artar, sonuç olarak artan kemik miktarı kırığın gelişmesine direnç oluşturur (64). En az etkin olan BP'ler: etidronat, klodronat ve tiludronatta nitrojen grubu yokken, artan etkileri ile sırasıyla pamidronat, alendronat, risedronat, ibandronat ve zolendronatta nitrojen grubu bulunmaktadır (65). BP'ler osteoklast aktivitesinin arttığı tüm hastalıklarda seçilen ilk grup ilaç olmuştur (66).

Çocukluk çağında bifosfonatların oral kullanımı gastrointestinal sistem yan etkileri ve kullanım zorlukları nedeni ile daha az uygulanmakta ve intravenöz tedavi tercih edilmektedir. İntravenöz uygulama hastanede zaman geçirmeyi gerektirmesi aylık veya iki aylık aralar ile hastaneye başvuruyu ön plana çıkarması nedeni ile kullanımda zorluklar mevcuttur. BP'lerin ilk uygulamasında; ateş, döküntü, kusma gibi bulgular ortaya çıkabilmektedir (64).

Günümüzde çocukluk çağında; pamidronat, osteogenezis imperfekta (OI), malign hiperkalsemi, talasemi major, fibroz displazi, sekonder osteoporoz, juvenil idiyopatik osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır (67,68). Tedavinin süresi ve ne zaman tamamlanacağı konusunda çok net bilgiler olmamakla birlikte büyüme tamamlanmadan tedavinin ani olarak kesilmesi önerilmemektedir. Bazı merkezler düşük doz idame tedavi

önermekte ve büyüme kırkırdakları kapandıktan 2-4 yıl sonraya kadar devam ettirmektedir (64).

### **Kalsitonin:**

Kalsitonin doğrudan osteoklastik aktiviteyi inhibe etmektedir. Osteoklastik aktiviteyi inhibe etmesinin yanı sıra analjezik etkisi de bulunmaktadır. Osteoporozda ilerleyici kemik kaybını önlemekle birlikte kırık sıklığı üzerine etkisi tartışmalıdır. Uzun yıllardır kullanımdadır ve uzun dönem yan etkilerinin olmadığı bilinmektedir, ancak en büyük problem etki ile ilgilidir. KMY üzerindeki anti rezorptif etkisi kısıtlı ve sürelidir. KMY 'deki artış ikinci ve üçüncü yıllarda durur. Analjezik etkisi mobilizasyon artışına yol açabilir (69).

#### 2.4.5.2. Anabolik ajanlar

### **Paratiroid Hormon (PTH):**

Düşük doz PTH kemik oluşumunu arttırmaktadır ancak PTH 'nın kemik yıkımını arttırıcı etkisi olduğu unutulmamalıdır. Bu etkiyi ortadan kaldırmak için PTH antirezorptif bir ilaç ile kombine edilebilir (70). Poliglandüler otoimmün sendromu olan 16 yaşında kız çocuğunda osteoporoz nedeni ile sentetik insan PTH kullanılmış ve Z-skorunda belirgin düzelme gözlenmiştir (71).

### **Büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1):**

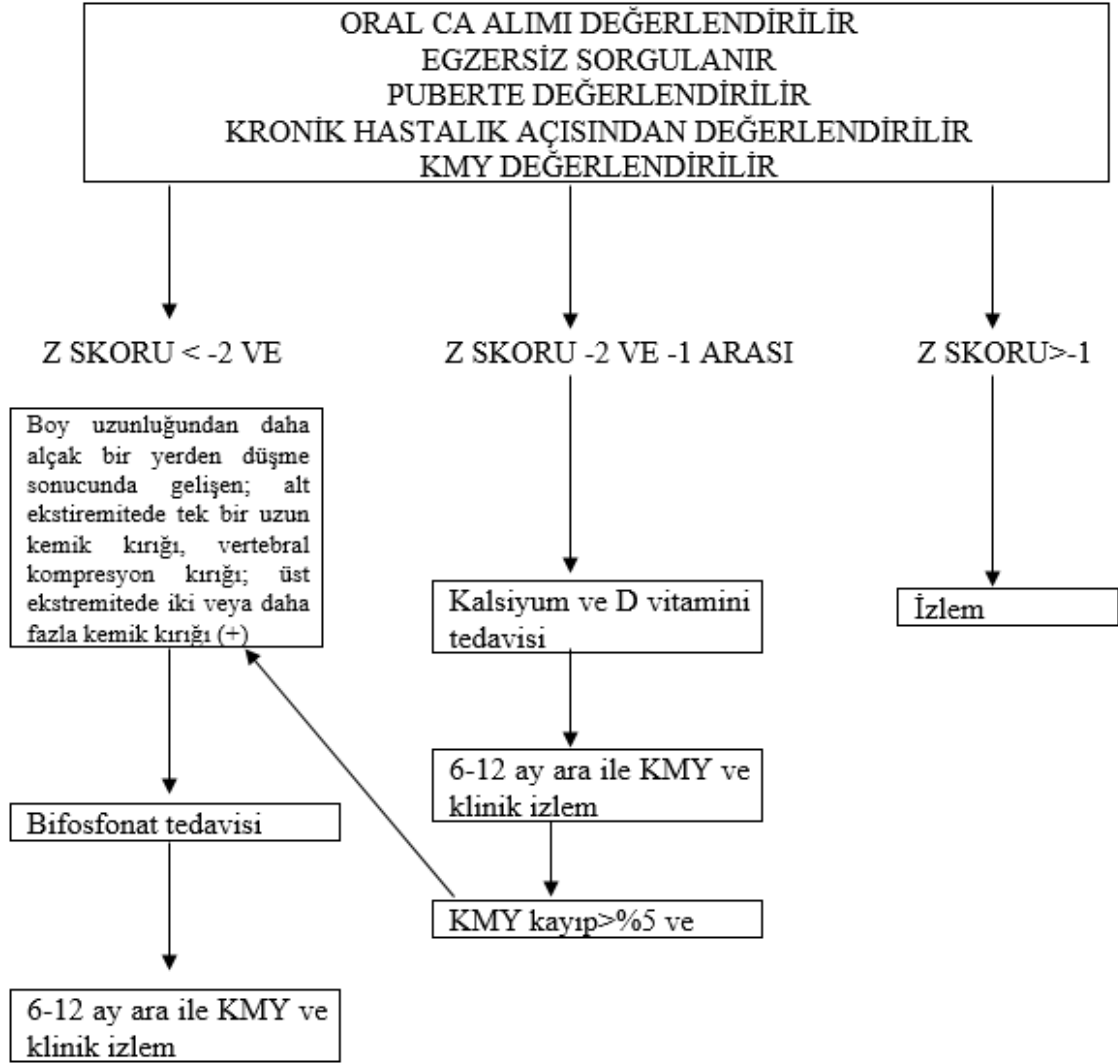
BH ve IGF-1 kemik kütlelerinin oluşumu ve devamı için önemli faktörlerdir. Biçimlenme -yeniden biçimlenme döngüsünde yer almaktadır. Bu nedenle osteoporoz tedavisinde BH ve IGF-1 'in anabolik ajanlar olarak kullanılması düşünülmektedir. Ancak BH 'nun erişkinlerde yapılan çalışmalarda yan etkileri de göz önüne alındığı zaman etkinliği konusunda tartışmalar vardır. IGF-1 kullanılması ile kemik oluşumu direkt olarak uyarılacak, oluşabilecek BH direnci önlenecek ve yan etkilerden sakınılacaktır. Yüksek doz IGF-1 erişkinlerde kemik döngüsünü arttırırken, düşük doz IGF-1 kemik oluşumunu arttırmaktadır (72).

### **Florür:**

Sodyum florür kemik yapımını uyarmaktadır, ancak oluşan yeni kemik dokusu normal kemikten daha güçsüzdür. Son yapılan çalışmalarda, düşük doz ve uzun salım



florür preparatlarının Vertebra kırığını engellediği ancak tedavi dozunun toksik doza çok yakın olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı osteoporozu tedavisi için onay almamıştır (70).



Şekil 7. Çocukluk çağında osteoporoz yaklaşım (30).

## 2.5. Hemolitik anemilerde kemik metabolizması

### 2.5.1. Orak hücreli anemide kemik metabolizması

Daha sonraki yaşamda osteoporoz gelişme riski büyüme sırasında optimal zirve kemik kütlelerine ulaşamamasından dolayı artabilir. Büyüme gecikmesi, geç puberte,

yetersiz beslenme, düşük D vitamini seviyeleri, azalmış fiziksel aktivite ve artmış inflamatuvar mediatörler gibi orak hücre anemili çocuklarda kemik mineral oluşumunun azalması ile ilişkili çeşitli durumlara rastlanmaktadır.

Orak hücreli anemide kronik hemoliz kompensatuar olarak eritropoetik aktivitede artışa yol açar. Hematopoetik kemik iliğindeki artış altında belirginleşme, vertebralarda balık ağzı deformitesi gibi birtakım kemiklerde değişime neden olur. Bunun sonucunda kemik medullasında genişleme, trabeküler ve kortikal kemikte incelmeye ve osteoporozla neden olur. Sonuç olarak orak hücreli anemili hastalarda vitamin D eksikliği ve osteoporozda artış mevcuttur (4).

Orak hücreli anemi hastalarında kemik hastalıkları akut olarak vazo oklüsif kemik ve eklem ağrısı, kemik infarktları, osteomyelit, septik ve aseptik artrit şeklinde veya kronik kemik zayıflaması olarak mevcut olabilir; bu durumda avasküler nekroz, vertebral kemik deformiteleri, dejeneratif artrit, osteopeni, osteoporoz ve patolojik kırıklar görülür.

Kemik hastalığı orak hücreli anemili hastalarda sıklıkla hastaneye yatış, artmış sağlık giderleri ve düşük yaşam kalitesine neden olan bir durumdur. Ağrı, yaşanan birincil belirti olup, sağlık hizmetlerinde kullanımın en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Kronik ağrı nedeniyle önemli ölçüde akıl sağlığı da etkilenmektedir. Kafatası ve yüzün süngerimsi kemiklerinde kırmızı kemik iliğinin devam etmesi, kemik iliği hiperplazisi ve hematopoez için artmış talep nedeniyle oluşur. Bu da frontal belirginleşme, diş yapısında bozulma gibi tipik yüz özelliklerine yol açar.

Orak hücre anemili hastalarda şiddetli hemolitik anemi ve kronik inflamasyon mevcuttur. Fizyolojik koşullar altında osteoklast farklılaşması ve aktivitesi (kemik rezorpsiyonu), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandı (RANKL) ve osteoblastlar tarafından üretilen onun tuzak reseptörü olan osteoprotegerin (OPG) tarafından regüle edilir. Bununla birlikte, aktive T hücreleri ve B hücreleri, aşırı RANKL ve TNF  $\alpha$  gibi kemik hastalığının patogeneğinde rol oynayan diğer sitokinleri üretir.

Overleri alınmış farelerde (postmenopozal osteoporoz modelinde) aktive T hücrelerinde TNF  $\alpha$  'nın artmış ekspresyonu, osteoklast oluşumunu direkt olarak teşvik etme, RANKL üretimini çoğaltma ve RANKL 'ye osteoklast tepkisini artırma yeteneği sayesinde kemik rezorpsiyonunun güçlü bir uyarıcısıdır (73).

### **2.5.2 Beta talasemide kemik metabolizması**

Beta talasemik hastalarda kemik mineral yoğunluğunun (KMY) azalmasına katkıda bulunan birkaç edinilmiş risk faktörü de tespit edilmiştir. Bunlara kemik iliği genişlemesi ve demir aşırı yüklenmesine neden olan birincil hastalık ve hastalığın kendisinin komplikasyonları da dahildir.

İkincil faktörler tam olarak anlaşılammıştır, muhtemelen hipogonadizm, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 eksikliği, diyabet, D vitamini eksikliği / yetersizliği, demir şelatörlerinin potansiyel kemik toksisitesi, düşük fizik aktivite ve böbrek fonksiyon bozukluğu (örn., böbrek fosfat kaybı ve hiperkalsiüri) düşük KMY 'yi belirleyen olaylar zincirinde ilgili roller oynayabilir.

Talasemi hastalarında osteoporotik kırıklar oldukça yaygındır (%44'e kadar). Beta talasemi majör (TM) ile başvuran 20 yaş üstü bireylerde prevalans, daha genç yaştaki ve beta talasemi intermedia (TI) ile başvuran hastalarla karşılaştırıldığında daha fazladır.

Talasemik hastalarda osteoporoz ve kırık önleme için genel tedbirler, iyi kontrol edilen anemi, yeterli şelasyon tedavisi, sağlıklı beslenme, uygun diyet kalsiyum alımı, düzenli fiziksel egzersiz, zararlı yaşam tarzı faktörlerinden kaçınma (örn. Sigara içimi, aşırı alkol tüketimi) hipogonadizm hastalarında komorbid durumların yönetimi, hormon replasman tedavisi ve vitamin D takviyesi.

Tedavi çoğunlukla bifosfonatlar (BP'ler) ile sınırlıdır, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar ve sekonder sonuçları (KMY ve kemik döngüsü belirteçleri) üzerindeki etkinliği gösterilmiştir.

Diğer ajanlar Denosumab, kilit osteoklast sitokin olan nükleer faktör  $\kappa$  B ligand reseptör aktivatörünü bağlayan ve nötralize eden monoklonal bir antikordur. Menopoz öncesi kadınlarda ve metastatik olmayan prostat kanseri için androjen yoksunluk tedavisi alan erkeklerde bu yeni ilacın kırık riskini azalttığı kanıtlanmıştır.

Teriparatid (insan PTH1-34), yeni kemik oluşumunu uyan osteoporozun tedavisi için onaylanmış tek anabolik terapidir. KMY 'yi kuvvetlice artırır ve hem kadınlarda hem erkeklerde kırık riskini azaltır. Talasemi hastalarında kullanımı sadece olgu sunumu şeklinde vardır. Bu raporlarda KMY 'yi iyileştirdiği ve güvenli ve iyi tolere edildiği gösterildi. Başka kanıt bulunmaması halinde, talasemi ve osteoporozlu hastalarda

teriparatid tedavisi, antirezorptif ajanlara (BP'ler veya denosumab) uzun süre maruz kalmış yetişkin hastalarla veya BP tedavisine cevap bulunmayan kişilerle sınırlı olmalıdır (74).

Daha ağır formunda, talasemi, transfüzyon tedavisi gerektiren etkisiz eritropoeze neden olur. Kronik transfüzyon, birden fazla organda aşırı demir yüklemesi ve uç organ komplikasyonlarını önlemek için eş zamanlı demir şelasyon tedavisine ihtiyaç duyar. Bunlara uzun vadeli morbidite ve mortalitenin ana nedenleri olan kardiyak, karaciğer, endokrin ve metabolik kemik hastalıkları dahildir.

Kemik hastalığı, kan transfüzyonuna bağlı talasemi hastalarında oldukça yaygındır ve kemik mineral yoğunluğunda (KMY) ciddi azalma, artan kırıklar, deformite ve kronik kemik ağrısı şeklindedir. Hipogonadizm son derece yaygındır ve talasemide kemik kaybı için belirgin bir risk oluşturmaktadır (75).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın Tasarımı**

Çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra başlandı. Prospektif olarak dizayn edilen araştırmaya 15.06.2017 tarihinde başlandı, 01.12.2017 de tamamlandı. Tüm ebeveynlere çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek yazılı onam alındı.

Çalışmaya, KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümünde takip edilen toplam 30 herediter sferositoz hastası dahil edildi. Herediter sferositoz hastalığı dışında ek hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu olarak Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve hipotiroidi, obezite, malnutrisyon, nörolojik hastalık gibi kronik hastalığı olmayan ve vaka grubuyla benzer yaş ve cinsiyette olan 30 hasta alındı.

#### **3.2. Örneklerin Toplanması ve Analizi**

Hasta ve kontrol grubundakilerin boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Yaş aralığı geniş olduğu için vücut kitle indeksleri hesaplandı. Tüm hastaların vücut kitle indeksleri; (VKİ):  $\text{Ağırlık(kg)} / \text{Boy}^2(\text{metre})$  formülü ile hesaplandı. Olcay Neyzi 0-18 yaş arası Türk çocuklarında vücut kitle indeksi persentil değerlerine göre hangi aralıkta olduğu bakıldı (76).

Herediter sferositoz tanısı ile takipli olan hastalardan ve kontrol grubundan rutin testlerde bakılan hemogram ve biyokimyasal testler (serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, D vitamini) çalışıldı.

Kan numunelerinin plazmalarından hemogram parametreleri SYSMEX XN 3000 (Japonya) cihazı ile; numunelerin serumlarından glukoz, bun (kan üre nitrojeni), kreatinin, AST, ALT, ürik asit, ALP, total bilirubin, indirekt bilirubin, direkt bilirubin, LDH, sodyum, kalsiyum, fosfor, albümin düzeyleri ADVIA 1800 biyokimya analizörü (Almanya) ile spektrofotometrik olarak; ferritin, parathormon CENTAUR XP (Almanya) cihazında kemilüminesan metodu ile; vitamin D3 düzeyleri Ultra HPLC 3000 cihazı (Thermo Sci. Amerika) ile kromatografik yöntem ile çalışıldı. Tüm çalışmalarda

kullanılan cihazlar hem teknik hem de metot açısından kalibre olup bilinmeyen örneklerin hesaplanmasında standart eğri grafiklerinden yararlanılmıştır.

Osteokalsin seviyesi ölçümü ise rutin testlerde bakılmayan bir test olup bunun için Elabscience marka kit alındı. Her hastadan içinde antikoagülan bulunmayan düz tüpe ortalama 3 cc kan alındı. Kanlar alındıktan hemen sonra biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve ayrılan örnekler -80 °C’de çalışma anına kadar bekletildi. Çalışma anında tüm donmuş kan örnekleri oda ısısında çözdürülerek sıvı hale getirildi, gerekli kalibrasyon ve kontroller yapıldıktan sonra çalışmaya alındı. Osteokalsin çalışmasında Eliza yöntemi kullanıldı. Alınan ticari kit (Elabscience, katalog no: E-EL-H1343) yardımıyla Eliza cihazında (Thermo scientific) çalışıldı. Örneklerin kantite edilmesinde standart eğri grafiğinden faydalanmak suretiyle cihazda otomatik olarak gerçekleştirildi. Sonuçlar ng/ml olarak rapor edildi.

Hasta grubundaki hastaların 3 yaşın üstündekilerde kemik mineral yoğunluğu ölçümü KSÜ radyoloji polikliniğinde HOLOGIC QDR4500 Elite marka cihaz kullanılarak, DXA yöntemi ile tespit edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları bilgisayara girilerek lumbar vertebra Z-skoru Hologic QDR 4500W programı ile otomatik olarak hesaplandı.

### **3.3. İstatistik Değerlendirme**

Çalışmadan elde edilen verilerin analizi SPSS 16 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde dağılımlar kullanıldı. Değerler, ortalama  $\pm$  SD olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile, varyantların homojenliği ise “Homogeneity of Variance Test-Levene İstatistiği” ile test edildi. Normal dağılıma uyan ve varyantları homojen olan verilerin analizinde Bağımsız örneklem için T testi “Independent Sample T Test” kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ve varyantları homojen olmayan verilerin analizinde ise “Mann-Whitney U Testi” ve “Kruskal-Wallis Varyans Analizi” kullanıldı. İsimsel ya da kategorik hale getirilmiş değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması Pearson Ki-Kare testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için yanılma olasılığı (P değeri) 0,05 olarak seçildi. Test sonuçları  $P < 0,05$  ise anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik veriler

Çalışmaya 30 hasta ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 çocuk alındı. Hasta grubunda 13 kız (%43,3) ve 17 (%56,7) erkek hasta vardı. Hasta grubunun yaş ortalaması 7,4 yaş (5 aylık-18 yaş) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda da 13 kız (%43,3) ve 17 (%56,7) erkek hasta vardı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 7,5 yaş (5 aylık-17 yaş) olarak hesaplandı.

**Tablo 15.** Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması

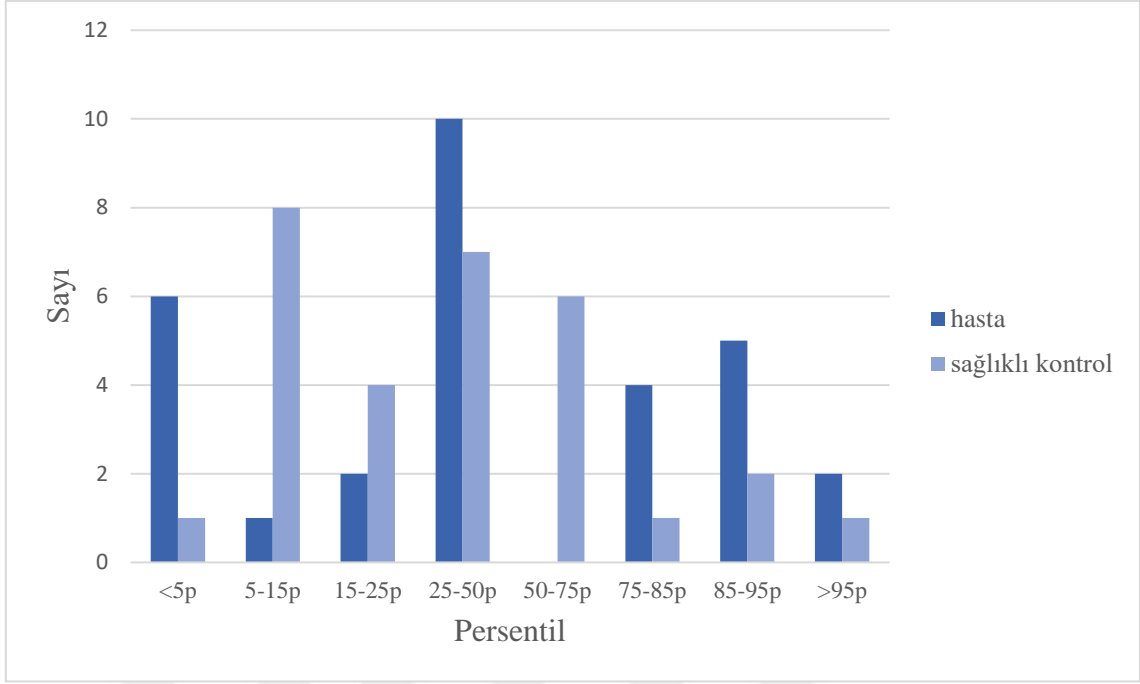
|                | Kız        | Erkek      | Yaş ortalaması (yıl) |
|----------------|------------|------------|----------------------|
| <b>Hasta</b>   | 13 (%43,3) | 17 (%56,7) | 7,4 (5 ay-18 yaş)    |
| <b>Kontrol</b> | 13 (%43,3) | 17 (%56,7) | 7,5 (5 ay-17 yaş)    |

Bakılan VKİ 'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınanların yaş dağılımı çok geniş olduğu için yaşa göre VKİ persentilleri değerlendirilerek oluşturulan gruplar arasında anlamlı olarak fark vardı (Pearson Chi-kare p: 0,006).

**Tablo 16.** Gruplara göre VKİ persentil yüzdeleri

| Gruplar                 |      | Persentil |       |        |        |        |        |        |      |
|-------------------------|------|-----------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|------|
|                         |      | <5p       | 5-15p | 15-25p | 25-50p | 50-75p | 75-85p | 85-95p | >95p |
| <b>Hasta</b>            | Sayı | 6         | 1     | 2      | 10     | 0      | 4      | 5      | 2    |
|                         | %    | 20,0      | 3,3   | 6,7    | 33,3   | 0      | 13,3   | 16,7   | 6,7  |
| <b>Sağlıklı kontrol</b> | Sayı | 1         | 8     | 4      | 7      | 6      | 1      | 2      | 1    |
|                         | %    | 3,3       | 26,7  | 13,3   | 23,3   | 20,0   | 3,3    | 6,7    | 3,3  |

Pearson Chi-kare p: 0,006



**Grafik 1.** Gruplara göre VKİ persentilleri

Hasta grubunda bakılan hastaların 10' unda HSM yoktu. 15 hastada çeşitli boyutlarda splenomegali vardı, ortalama 6,2 cm (1-10). Diğer 5 hasta da splenektomili idi. Otuz hastanın sadece 3'ü (%10) kolesistektomi olmuştu.

**Tablo 17.** Dalak büyüklüğü ve splenektomi dağılımı

| Splenomegali* (cm) | Sayı | Yüzde % |
|--------------------|------|---------|
| 1                  | 1    | 3,3     |
| 3                  | 1    | 3,3     |
| 4                  | 2    | 6,7     |
| 5                  | 1    | 3,3     |
| 6                  | 3    | 10,0    |
| 7                  | 2    | 6,7     |
| 8                  | 3    | 10,0    |
| 10                 | 2    | 6,7     |
| <b>HSM yok</b>     | 10   | 33,3    |
| <b>Splenektomi</b> | 5    | 16,7    |

\*Fizik muayenede ölçülen değerler



## 4.2. Biyokimyasal Parametreler

Hasta ve kontrol grubunda bakılan hemogram parametrelerinde Hb, Hct, RBC, RDW, MCHC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. WBC, parçalı, eozinofil değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Bakılan biyokimya parametrelerinde D vitamini, osteokalsin, AKŞ, Tbil, Dbil, LDH, sodyum, albümin, ferritin değerleri için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken; Ca, P, ALP, PTH değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 18.** Gruplara göre hemogram parametreleri

|                                | <b>HASTA</b>            | <b>KONTROL</b>         | <b>P değeri</b> |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|
| WBC (10 <sup>9</sup> /L)       | 9,88±3,11 (4,81-17,80)  | 8,27±2,07 (5,14-12,79) | 0,022*          |
| Parçalı (10 <sup>9</sup> /L)   | 4,46±2,10 (1,24-10,77)  | 3,47±1,40 (1,02-6,92)  | 0,036*          |
| Lenfosit (10 <sup>9</sup> /L)  | 4,30±1,82 (2,00-7,96)   | 3,93±1,48 (1,54-8,35)  | 0,807           |
| Monosit (10 <sup>9</sup> /L)   | 0,64±0,26 (0,23-1,41)   | 0,58±0,14 (0,90-0,58)  | 0,344           |
| Eozinofil (10 <sup>9</sup> /L) | 0,39±0,28 (0,05-1,36)   | 0,23±0,19 (0,91-0,23)  | 0,011*          |
| RBC (10 <sup>12</sup> /L)      | 4,01±0,93 (2,35-6,07)   | 4,97±0,38 (4,25-6,07)  | 0,000*          |
| Hb (g/dl)                      | 10,81±2,74 (5,6-15,7)   | 12,91±1,61 (9,7-17,3)  | 0,001*          |
| Hct (%)                        | 30,80±7,35 (17,2-44,6)  | 37,59±4,17 (30,9-51,9) | 0,000*          |
| MCV (fL)                       | 76,81±6,13 (67,9-90,7)  | 75,52±5,03 (64,4-85,5) | 0,377           |
| MCH (pg)                       | 26,89±2,55 (22,6-32,8)  | 25,93±2,20 (20,2-28,9) | 0,124           |
| MCHC (g/dl)                    | 34,99±1,23 (32,4-37,6)  | 34,29±1,29 (31,4-36,6) | 0,037*          |
| RDW (%)                        | 21,13±4,86 (12,2-29,8)  | 13,69±1,34 (12,0-18,2) | 0,000*          |
| Plt (10 <sup>9</sup> /L)       | 371,27±159,54 (121-753) | 322,43±75,19 (182-491) | 0,137           |
| MPV (fL)                       | 9,49±0,78 (8,2-11,9)    | 9,78±0,64 (8,5-11,1)   | 0,128           |

\*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

**Tablo 19.** Gruplara göre biyokimyasal parametreler

|                   | <b>HASTA</b>            | <b>KONTROL</b>         | <b>P değeri</b> |
|-------------------|-------------------------|------------------------|-----------------|
| AKŞ (mg/dl)       | 93,26±13,47 (74-149)    | 87,16±8,10 (69-99)     | 0,038*          |
| BUN (mg/dl)       | 10,03±2,49 (5-16)       | 10,90±3,13 (4-16)      | 0,241           |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,34±0,11 (0,15-0,68)   | 0,40±0,14 (0,17-0,80)  | 0,070           |
| Ürik asit (mg/dl) | 4,34±1,05 (2,3-6,5)     | 4,01±0,85 (2,4-5,6)    | 0,180           |
| AST (U/L)         | 34,20±9,66 (15-60)      | 33,93±10,83 (20-66)    | 0,920           |
| ALT (U/L)         | 22,63±15,56 (9-65)      | 19,46±6,82 (8-41)      | 0,635           |
| Tbil (mg/dl)      | 2,13±1,11 (0,34-3,97)   | 0,56±0,31 (0,22-1,47)  | 0,000*          |
| Dbil (mg/dl)      | 0,57±0,26 (0,09-1,07)   | 0,18±0,11 (0,08-0,54)  | 0,000*          |
| LDH (U/L)         | 315,50±101,62 (133-606) | 254,40±63,57 (152-393) | 0,007*          |
| Ferritin (ng/ml)  | 248,78±389,51 (15-1630) | 21,80±14,68 (4-68)     | 0,000*          |
| Na (mmol/L)       | 141,83±1,51 (139-145)   | 140,90±1,34 (139-144)  | 0,014*          |
| Albümin (g/dl)    | 4,31±0,28 (3,4-4,9)     | 4,51±0,20 (4,0-5,0)    | 0,003*          |

\*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

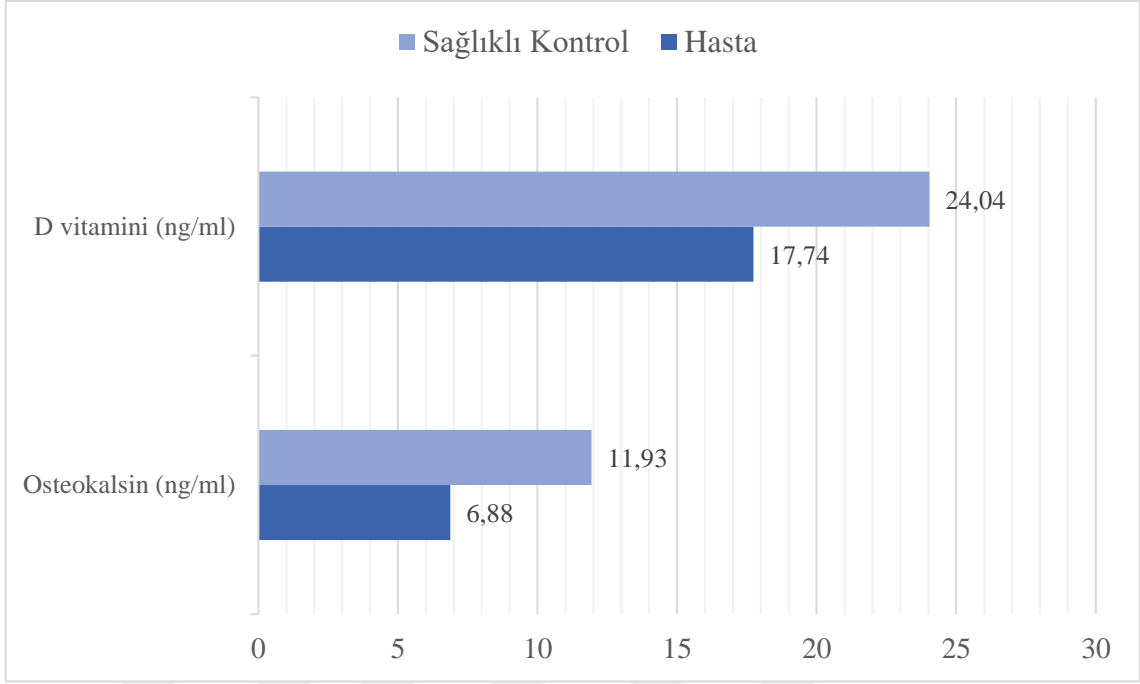
**Tablo 20.** Gruplara göre kemik metabolizması ile ilgili parametreler

|                      | <b>HASTA</b>            | <b>KONTROL</b>           | <b>P değeri</b> |
|----------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| ALP (U/L)            | 192,87±113,90 (55-687)  | 239,53±81,74 (48-370)    | 0,073           |
| Ca (mg/dl)           | 9,87±0,43 (8,62-10,76)  | 9,93±0,37 (9,33-10,83)   | 0,547           |
| Fosfor (mg/dl)       | 5,00±0,64 (3,5-6,0)     | 5,00±0,59 (3,4-5,9)      | 1,000           |
| Osteokalsin (ng/ml)  | 6,88±4,35 (1,24-17,83)  | 11,93±8,92 (0,50-33,29)  | 0,008*          |
| D vitamini (ng/ml)   | 17,74±7,76 (4,32-35,25) | 24,04±11,70 (3,32-58,69) | 0,017*          |
| Parat hormon (pg/ml) | 38,34±16,59 (18,4-92,0) | 33,69±14,00 (12,4-70,5)  | 0,246           |

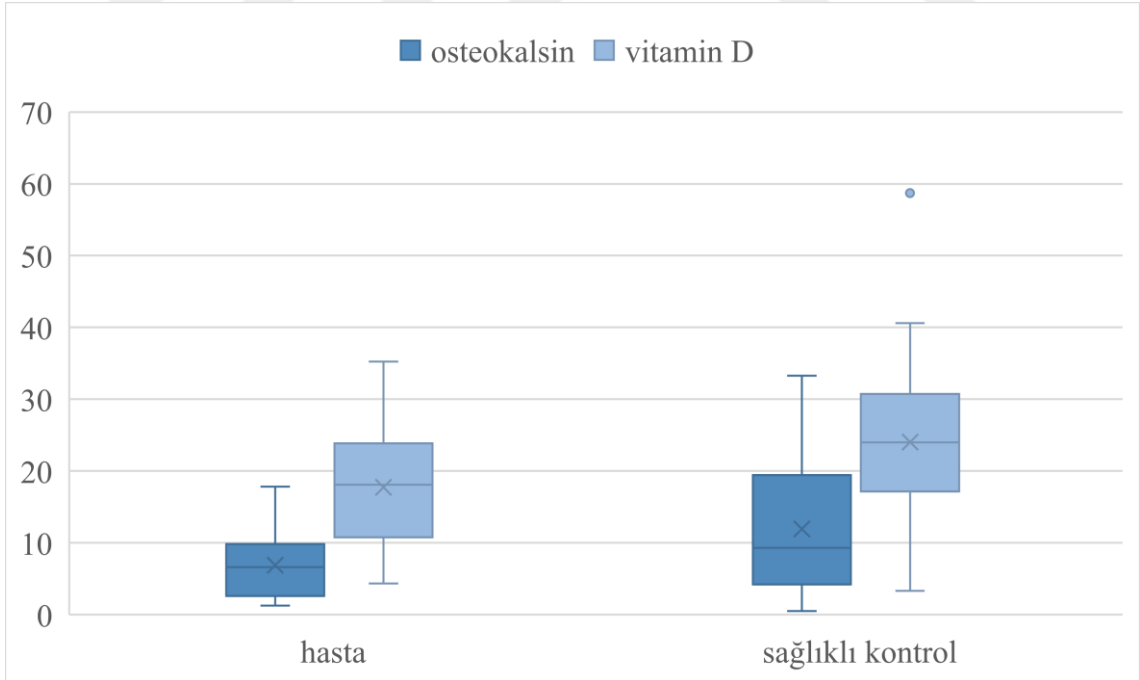
\*P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

D vitamini hasta grubunda 17,74±7,76 ng/ml idi. Normal kemik sağlığı için tavsiye edilen 20 ng/ml'nin altındaydı. Kontrol grubunda ise 24,04±11,70 ng/ml idi. Hasta ve kontrol grubu arasında D vitamini ve osteokalsin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p: 0,017 ve 0,008 sırası ile). Osteokalsin seviyesi hasta grubunda 6,88±4,35 ng/ml iken kontrol grubunda 11,93±8,92 ng/ml idi.

Hasta grubunda toplam 19 hastanın (%63,3) D vitamini eksikliği (20 ng/ml 'nin altında) vardı. Kontrol grubunda toplam 11 hastada (%36,6) D vitamini eksikliği saptandı.



**Grafik 2.** Gruplara göre osteokalsin ve D vitamini ortalamaları



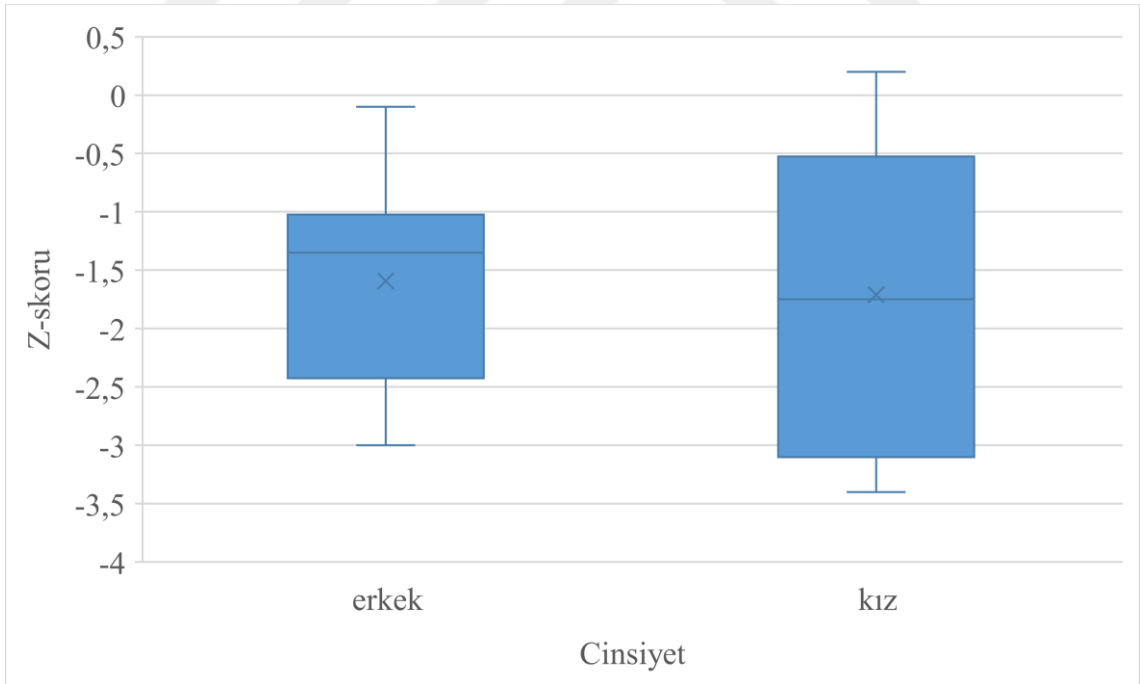
**Grafik 3.** Gruplara göre osteokalsin ve D vitamininin dağılımı

### 4.3. Görüntüleme

Hasta grubunda toplam 24 (14 erkek, 10 kız) hastadan DXA yöntemi ile Z-skoru ölçüldü. Z-skoru ortalaması  $-1,64 \pm 1,08$  ( $-3,4 - 0,2$ ) idi. Toplam 10 hastanın Z-skoru  $-2$ ' den küçüktü (%41,7), 8 hastanın Z-skoru  $-1$  ve  $-2$  arasındaydı (%33,3), 6 hastanın Z-skoru da  $-1$ ' den büyüktü (%25). Kız ve erkek çocukları arasında anlamlı fark yoktu.

**Tablo 21.** Kız ve erkek çocuklarda Z-skoru ortalaması

| Cinsiyet | Ortalama | Sayı | Std. Sapma |
|----------|----------|------|------------|
| Kız      | -1,71    | 10   | 1,35       |
| Erkek    | -1,59    | 14   | 0,91       |
| Toplam   | -1,64    | 24   | 1,08       |



**Grafik 4.** Z-skorunun cinsiyete göre dağılımı

#### 4.4. Korrelasyon analizleri

Verilerin pearson korrelasyon analizlerinde Hb, Hct, Tbil, LDH gibi hemolitik bulgular ve hemoliz bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. ALP (-0,446, p: 0,029) ile Z-skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. D vitamini, osteokalsin, hemogram parametreleri ve Z-skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı. ALP ile WBC (r: 0,470, p: 0,009), lenfosit (r: 0,472, p: 0,008), monosit (r: 0,695, p: 0,000) değerleri arasında anlamlı ilişki vardı

Dağılımı eşit olmayan lenfosit sayısı, RDW, ALT, Tbil, Dbil ve ferritin testlerinin korrelasyon analizi için spearman korrelasyon analizi kullanıldı. Ferritin için spearman korrelasyon analizi ile bakıldığında D vitamini seviyesi ile arasında negatif ilişki saptandı (r: -0,402, p: 0,028). Lenfosit sayısı ile Tbil (r: -0,482, p: 0,007) ve Dbil (r: -0,643, p: 0,000) arasında negatif ilişki saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Literatürde hemolitik anemilerde osteoporozla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların çoğu talasemi ve orak hücre anemili hastalar üzerine yoğunlaşmıştır (4,6,77,78). Herediter sferositoz hastaları kronik hemolitik aneminin bir alt grubunu oluşturmakta olup, bu hastaların klinik dağılımı asemptomatik hastadan düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan hastaya kadara değişmektedir. Hastanemizde izlenen hastalarda da klinik dağılım (anemi, splenomegali, gelişme geriliği, transfüzyon ihtiyacı gibi) farklılık göstermekteydi. Bizim çalışmamızda herediter sferositozlu hastalar kemik sağlığı açısından incelendi.

Daha önce yapılan çalışmalarda orak hücre anemili hastalarda, kemik iliği hiperplazisine atfedilen kemik mineral yoğunluğunda genel bir azalma olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (Brinker ve ark. 1998, Soliman ve ark. 1998, VanderJagt ve ark. 2002, Nelson ve ark. 2003). Brinker ve arkadaşları (1998), orak hücre anemili 25 hastayı genel popülasyondaki normal kişilerle karşılaştırıldığında, orak hücre anemisi olan hastaların tüm tarama bölgelerinde beklenenden %6-21 daha düşük kemik mineral yoğunluğu değerlerine sahip olduklarını ve özellikle de omurgalarda osteoporozun sık olduğunu göstermişlerdir (77,79).

Çalışmamızda herediter sferositozlu toplam 24 hastada (14 erkek, 10 kız) hastadan DXA yöntemi ile lumbar bölgeden Z-skoru ölçüldü. Z-skoru ortalaması  $-1,64 \pm 1,08$  ( $-3,4 - 0,2$ ) idi. Olguların 10 'unda Z-skoru  $-2$ ' den küçük (%41,7) olup, 8 hastanın Z-skoru  $-1$  ve  $-2$  arasındaydı (%33,3), 6 hastanın Z-skoru da  $-1$ ' den büyüktü (%25). Sonuçlarımız literatürdeki önceki çalışmalarla osteopeni ve osteoporoz oranının yüksek olması yönünden benzer bulundu (4,6).

Osteoporoz ve artmış kırık riski bulunan talasemi hastalarının standart değerlendirmesi, kırık olasılığının değerlendirilmesi için dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA) ile KMY ölçümüne dayanmaktadır. Erken kemik kaybının önlenmesi ve tedavisi en iyi politika olduğu düşünülürse, DXA ile ergenlik çağından başlamak üzere KMY 'nin yıllık kontrol edilmesi vazgeçilmezdir. DXA, KMY ölçümü için altın standarttır; noninvazif bir tekniktir ve kalça (total kalça ve femur boynu) lumbar omurga (LS-KMY), önkol ve total vücut kafa hariç (TBLH) olarak yapılabilir. Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği'nin Resmi Pozisyonlarına göre, LS-KMY ve

TBLH, çocuklarda ve ergenlerde KMY ölçümleri için tercih edilen iskelet yerleridir. Kalça, iskelet gelişiminde değişkenlik nedeniyle büyümekte olan çocuklarda tercih edilen bir yer değildir. KMY 'de -2.0 veya daha düşük bir Z-skoru "yaş için beklenen aralığın altında" olarak tanımlanmaktadır (80).

Lal ve ark. tarafından 25 orak hücre anemili hastada yapılan çalışmada, KMY açısından medyan Z-skorunu, proksimal femur KMY için -1.7 (-4.4 ila 0.2) ve lumbar omurga KMY için -2.3 (-5.1 ila 4.3) olarak bulmuşlardır. Proksimal femur ve lomber omurga için Z-skorları arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır (Spearman r: 0.45, P: 0.0265). Aynı çalışmada orak hücre anemili hastalarda ciddi bulguları olanlarda, kemik yoğunluğu belirgin olarak düşük bulunmuştur (4).

Schündeln ve ark. tarafından 45 hemolitik anemili hastayı kapsayan çalışmada (14 tanesi herediter sferositozlu, 17 orak hücre anemili, 2 HbSC (orak hemoglobin C hastası), 6 talasemi majorlü, 1 talasemi minörlü, 2 glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, 1 paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ve 2 bilinmeyen orijinli hemolitik anemili olgu) toplam 14 hastada DXA ile Z-skoru bakılmış, ortalaması  $-0,74 \pm 1$  (-2,5 ila 0,7) olarak bulunmuştur. Bu 14 hastanın bir tanesi herediter sferositoz hastası olup, aynı olguda Z-skoru 0,7 olarak bulunmuştur (6).

Çalışmamızda kemik yapım göstergesi olarak baktığımız osteokalsin ortalama seviyeleri hasta grubunda  $6,88 \pm 4,35$  ng/ml iken kontrol grubunda  $11,93 \pm 8,92$  ng/ml olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0,008). Çalışmamızdaki hastaların çoğunluğu prepubertal dönemde olup, ortalama yaş 7,5 yıl olarak bulundu. Hastalar ve kontrol grubundan toplam 42 çocuk (%70) 10 yaşından küçüktü, 13 'ü (%21,7) 10-15 yaş arasındaydı, geriye kalan 5 'i (%8,3) de 15-18 yaş arasındaydı.

Çocukluk çağında osteokalsin seviyesi için belirli bir aralık yoktur. Bununla birlikte, çocukların ve ergenlerin değerlerinin yorumlanması yaş, cinsiyet, pubertal evre, ırk, beslenme ve sağlık durumu, tahlillerin spesifikliği gibi birçok faktöre bağlı olduğu için zordur. Osteokalsin düzeyi gelişmekte olan çocuklarda özellikle puberte döneminde yetişkin popülasyona göre yüksek değerlere ulaşabilmektedir. Osteokalsin zirve değerleri puberte sırasında kızlarda 9-13 yaş arası  $115.6 \pm 21.3$  ng/ml ve erkeklerde ise 10-15 yaş

arası  $117.8 \pm 22.3$  ng/ml 'ye kadar ulaşabilmektedir. Puberteden sonra tüm çocuklarda osteokalsin seviyesinin hızla düştüğü gösterilmiştir (81).

Lal ve ark. tarafından yapılan çalışmada bakılan transfüze edilen hastalarda medyan osteokalsin düzeyi (12.6 ng/ml) transfüzyon uygulanmayan hastalara (5 ng/ml) göre daha yüksek olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (P: 0.0559, Mann-Whitney testi). Osteokalsin sentezi osteoblastlarda 1,25-dihidroksivitamin D3 ile indüklenir ve ergenlik döneminde zirveye ulaşan çocukluk çağında düzeyi daha yüksektir. Farklı test yöntemleri nedeniyle osteokalsin değerlerinin çalışmalar arasında karşılaştırılması zordur. Aynı çalışmada 10-12 yaş arasındaki hastaların, medyan osteokalsin değeri 12,2 ng/ml, aralığı 2,2-17,9 olup daha önce Seydewitz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise medyan prepubertal osteokalsin düzeyi 34,4 ng/ml, aralığı 17,1-66,7 olarak bulunmuştur (4,82).

Schündeln ve ark. tarafından 45 hemolitik anemili hastada yapılan çalışmada (14 herediter sferositoz, 17 orak hücre anemisi, 2 HbSC, 6 talasemi major, 1 talasemi minör, 2 glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, 1 paroksizmal noktürnal hemoglobinüri ve 2 bilinmeyen orijinli hemolitik anemi olgu) hastalarda bakılan osteokalsin seviyesi ortalaması  $75 \pm 51,1$  (17,5-247) ng/ml iken kontrol grubunda bakılan osteokalsin seviyesi ortalaması  $115,3 \pm 35,2$  (72,6-186) ng/ml istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Aynı çalışmada osteokalsin seviyesi orak hücre anemili hastalarda  $45,6 \pm 17,6$  (17,5-76,6) ng/ml iken herediter sferositoz hastalarında  $90,0 \pm 46,7$  (37,5-204) ng/ml saptanmıştır (6). İleride klinikte kullanılabilmesi için laboratuvar testlerinin standardize edilmesi ve normal aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda D vitamini hasta grubunda  $17,74 \pm 7,76$  ng/ml, kontrol grubunda ise  $24,04 \pm 11,70$  ng/ml olarak bulundu (p: 0,017). Hasta grubunda toplam 19 hastada (%63,3) D vitamini eksikliği varken, kontrol grubunda toplam 11 hastada (%36,6) D vitamini eksikliği saptandı. Bu da hemolitik anemi hastalarında yapılan önceki çalışmalarla D vitamini eksikliği yönünden uyumluydu (4,6).

İskelet olgunlaşmasının gecikmesine çeşitli mikro besin ve makro besin yetersizlikleri (protein enerji malnutrisyonu, D vitamini ve çinko eksikliği vb.), hormonal yetersizlikler (büyüme hormonu, hipogonadizm) ve kronik ağrı ve hareketsizlik gibi nedenler sebep olur. Orak hücreli anemili yetişkinlerin %70'inden fazlası tipik olarak 2.



ve 3. dekatta genel popülasyondan daha düşük KMY 'ye sahiptir, osteopeni ve osteoporoza bağlı kırıkların ve vertebra çökmelerinin artmasına, aralıksız kemik ağrısına ve daha erken yaşta artan morbiditeye sebep olur.

D vitamini, kalsiyum homeostazını regüle ederek kemik fizyolojisinde önemli rol oynayan bir steroid hormondur. Yeterli miktarda vitamin D miktarı, osteoblastlar tarafından yeni oluşturulmuş kemik matriksinin optimum mineralizasyonu için kritik öneme sahiptir. Uzun süreli vitamin D eksikliği, kemiğin zayıf mineralizasyonuna neden olur ve klinik olarak yaygın, kronik ağrı, kas güçsüzlüğü, anormal KMY semptomları ve düşük enerji kırıkları oranlarının artması ile sonuçlanır. Vitamin D eksikliği orak hücreli anemili hastalarda çok sıktır (73).

Birçok ülkede talasemik hastalarda vitamin D eksikliği (25 (OH) D <20 ng/ml) ve yetersizliği (20-30 ng/ml arasında 25 (OH) D) prevalansının, güneş ışınları alımı iyi olması ve rutin D vitamini reçetesine rağmen yüksek olduğu bildirilmiştir (74).

Yakın zamanda (2012) Osunkwo ve ark. tarafından ortalama yaşı 13 yaş olan 39 orak hücre anemili hastada yapılan randomize bir çalışmada (20 vitamin D alan, 19 plasebo alan 2 grup), orak hücre anemili çocuk ve ergenlerde kısa süreli yüksek doz D vitamini (6 haftada 240000-600000 IU) kronik ağrıda azalma ve fiziksel aktivitede belirgin düzelme sağlamıştır. En iyi doz stratejisini, tedavinin süresini ve orak hücreli anemide vitamin D tedavisinin ilave klinik yararlarını daha iyi tanımlamak için daha uzun takibi olan gelecekteki randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (83).

Schündeln ve ark. tarafından 45 hemolitik anemili hastada yapılan çalışmada herediter sferositoz hastalarında D vitamini ortalaması  $19,1 \pm 5,7$  (12,8-30,2) ng/ml, orak hücreli anemili hastalarda D vitamini ortalaması  $9,3 \pm 7,4$  (1-25,2) düşük olarak saptanmıştır. Orak hücreli anemili hastaların %86,7 'sinde ve herediter sferositoz hastalarının %61,5 'inde D vitamini seviyesi 20 ng/ml 'nin altında saptanmıştır (6). Biz de çalışmamızda Schündeln ve ark 'na benzer şekilde herediter sferositolu hasta grubunda toplam 19 hastada (%63,3) D vitamini eksikliği saptadık.

Sağlıklı popülasyonlarda gerçekleştirilen meta analizler ve randomize kontrollü çalışmalarda, serum 25 (OH) D seviyesinin 30 ng/ml'nin üzerine çıkması ve sürdürülmesi için yeterli dozlarda verilen kolekalsiferolün, osteoporoz gelişimi riskini azaltabileceği

gösterilmiştir (74). Zaten osteoporoz riski altında bulunan hemolitik anemili hastalarda D vitamininin 30 ng/ml nin üzerinde tutulması hedeflenmelidir (84).

Çalışmamızda verilerin pearson korrelasyon analizlerinde ALP (r: -0,446, p: 0,029) ile Z-skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı. Fakat D vitamini, osteokalsin, hemogram parametreleri ve Z-skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamadı. Ferritin için spearman korrelasyon analizi ile bakıldığında D vitamini seviyesi ile arasında negatif ilişki saptandı (r: -0,402, p: 0,028).

Genç yaşta engellilik, buna ek olarak, daha fazla ağrı gününe sahip bireyler, fiziksel işlev alanındaki hayat kalitesindeki düşüş artmış hemoliz (yüksek laktat dehidrogenaz, yüksek retikülosit sayısı ve düşük hemoglobin) ile ilişkili olan orak hücreli anemili erişkinlerde düşük KMY 'nin yüksek prevalansı (%81,5) Baldanzi ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (85).

Çalışmamızda hasta grubunda sık kan transfüzyonu öyküsü olan 8 hastada (%27) ferritin değeri 200 ng/ml 'nin üzerindeydi. Demir aşırı yükü osteoid olgunlaşmayı bozar ve lokal mineralleşmeyi inhibe ederek fokal osteomalazi oluşturur. Buna ek olarak, demirin kalsiyum hidroksiapatite dahil edilmesi kristallerin büyümesini etkiler ve bu da mineralizasyon hatasına neden olur. Deferoksamin, en sık kullanılan demir şelatörü, DNA sentezi, osteoblast ve fibroblast proliferasyonunu, osteoblast prekürsör diferansiyasyonunu ve kollajen oluşumunu inhibe ederken, osteoblast apoptozunu artırır (78).

Demir aşırı yüklenmesinin optimal tedavisi, düzenli kan transfüzyonu alan hastalarda hayatta kalma ve komplikasyonların engellenmesinde iyileşmeye yol açar. Artan ferritin, hayvan çalışmalarında osteoblast fonksiyonunu in vitro olarak engellediği gösterilmiş ve artmış ferritin genel popülasyonda azalmış KMY ile ilişkilidir. Bununla birlikte şelasyon tedavisinde kullanılan deferoksaminin, in vitro olarak osteoblast genlerini indirgeyip ve kemik mineralizasyonunu azalttığı ve vertebra deformitelerine neden olduğu gösterilmiştir. Şelasyon tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç olan deferasiroks, renal tübüler disfonksiyon ile ilişkilidir ve osteomalaziye yol açan renal fosfat israfı, hiperkalsiüri, deferasiroks kullanımı ile ilişkilidir ve KMY 'de azalma ile ilişkili olabilir (75).

Kronik kan transfüzyonu olan hastalarda demir birikimi ve uygun şelasyon tedavisinin kemik sağlığı üzerine etkileri bulunmaktadır. Herediter sferositoz hastalarında talasemi ve orak hücreli anemili hastalara göre düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan hasta sayısı daha az olduğu için demir birikimi sıklığı daha azdır. Bununla birlikte düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olmayan talasemi hastalarında yapılan çalışmalarda kronik hemoliz nedeniyle artmış intestinal demir absorpsiyonuna bağlı aşırı demir yüklenmesi gösterilmiştir (86).

Aynı şekilde talasemi hastalarında düşük kemik kitlesi ve düşük Hb seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar var. Talasemi hastalarında yapılan kemik kütlelerinde belirgin bir düşüşün gösterildiği çalışmalar var; kemik mineral durumunun yıllık değerlendirilmesi önerilmektedir (87). Hastalığın şiddeti ile osteoporoz arasındaki ilişkiyi daha iyi göstermek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda teknik nedenlerden dolayı RANKL, OPG veya diğer kemik yapım/yıkım belirteçleri çalışılmamıştır. Herediter sferositoz hastalarında kemik sağlığı ile ilgili yapılabilecek ileri çalışmalarda RANKL ve OPG düzeylerinin de ölçülmesi ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

Morabito ve ark. da 30 talasemi hastası ve 20 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada beta talasemi major hastalarının, yüksek rezorpsiyon hızları ve azalmış bir oluşum evresi ile karakterize, dengesiz bir kemik döngüsü sergilediğini göstermiştir. Hasta grubunda bakılan OPG/RANKL oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (88). Osteoklastların etkisi kemik hastalığına katkıda bulunan bir faktördür. Bu osteoporozun tedavisinde osteoklast fonksiyonunun güçlü inhibitörleri olan bifosfonatların kullanılmasının gerekçesini ortaya koymaktadır.

Nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü (RANK) / RANK ligandı (RANKL) / osteoprotegerin (OPG) yolağının reseptör aktivatörü son zamanlarda osteoklast proliferasyonunun ve aktivasyonunun nihai baskın aracısı olarak kabul edilmiştir. OPG / RANKL sistemi, talasemik hastalarda da kemik metabolizması için önemli bir parakrin aracı olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Gerçekten de bu hastalarda dolaşımdaki daha yüksek RANKL düzeyleri varlığında rağmen plazma OPG düzeylerinde herhangi bir fark olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla OPG / RANKL oranının düşmesi artmış osteoklastik aktivite ile sonuçlanmaktadır (5).

Anemi, sürekli olarak eritropoetin sentezini uyararak ve dolayısıyla kemik iliği hiperplazisini belirleyerek, arttırılmış RANKL düzeyleri yoluyla kemik rezorpsiyonunu artırabilir. Buna ek olarak, kemik iliğinin genişlemesi, kemiğin mekanik olarak etkilenmesine, kortikal incelme, kemik bozulmasına ve kırılabilirliğin artmasına neden olabilir. Kadın beta talasemi major hastalarında düşük östrojen ve progesteron seviyeleri osteoklast aktivitesini artırır ve kemik oluşumunu azaltırken, erkeklerde düşük testosteron seviyeleri osteoblast proliferasyon ve diferansiyasyonu üzerindeki uyarıcı etkilerde azalma ile sonuçlanır. Buna ek olarak, GH/IGF-1 eksenini yetersizliği, osteoklast aktivasyonunu artırırken osteoblast proliferasyonunda ve kemik matriks oluşumunda bozulmaya yol açar.

C vitamini eksikliği bozulmuş osteoblast aktivasyonuna ve kollajen sentezinde azalmaya yol açabilir. Düşük D vitamini seviyeleri, kalsiyum/fosfat homeostazındaki değişiklikler, azalmış osteoblast aktivitesi ve artmış kemik yıkım oranları ile ilişkilidir. Son olarak, hastalık komplikasyonları ve/veya aşırı korumadan ötürü azalmış fiziksel aktivite seviyeleri, kemik döngüsünü olumsuz şekilde etkiler ve kemik oluşumunda azalmaya ve yıkımın artmasına neden olur (78).

Çalışmamızda 16 yaşında herediter sferositozlu bir kız hastada amenore şikâyeti vardı. Orak hücre anemi hastalarında pubertede 1-2 yıl gecikme bildirilmiştir, bu da ergenlik döneminde Z skorlarının kötüleşmesine neden olur, çünkü kemik mineral birikimi ergenlik dönemindeki büyüme ve hormonal değişikliklerden şiddetle etkilenir (89).

Herediter sferositoz hastalarında da diğer hemolitik anemilerde olduğu gibi gelişim, puberte, kemik sağlığı yönünden yakın takip edilmelidir. Beslenme önerileri, D vitamini takviyesi, fiziksel aktivite gibi kemik sağlığını koruyucu önlemler alınmalıdır.

Kadınlarda östrojen eksikliği osteoporoz gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü olmasına rağmen bütün yaşamları boyunca düşük östrojen seviyesi olan erkeklerde osteoporoz daha az görülmektedir. Yüksek östrojen üretimi, organizmayı osteoporozla karşı korumaktadır. Kemiklerin yapımında ve yenilenmesinde iki farklı hücre tipi vardır: osteoblastlar (mezankimal kök hücrelerinden gelen ve kemik oluşumuna neden olan hücreler) ve osteoklastlar (hematopoetik kök hücrelerinden gelen ve kemik rezorpsiyonundan ve yeniden modellenmesinden sorumlu hücreler). Hematopoetik kök

hücrelerin muazzam çoğalma potansiyeline karşın, kemik yenilenmesi sırasında hücre replikasyonları sayısı oldukça düşüktür.

Kadınların üreme yıllarında menstruasyon nedeniyle sürekli kan kaybıyla oluşan basıncın, osteoporoz gelişimine yol açan olaylar zincirini harekete geçirebileceği öne sürülmüştür. Hematopoetik büyüme faktörlerinin seviyesini arttırarak üretim artar. Aynı zamanda, kan kaybı, stromal progenitör hücrelerin proliferasyonunu uyarır.

Hematopoetik sistem üzerinde gelişimsel baskı yaratan kan kaybı, hematopoetik büyüme faktörlerinin üretimini arttırır ve ardından hematopoetik progenitör hücrelerin çoğalmasını uyararak osteoklastlar (hematopoetik kökenli hücreler) da dahil olmak üzere hematopoetik hücrelerin sayısını arttırır, Kemik dokusunun rezorpsiyonuna ve hematopoetik bölgelerin artmasına neden olur.

Hematopoetik sistem üzerindeki baskının her bölümünde tetiklenen olaylar zinciriyle hem hematopoetik hem de stromal progenitör hücreler, proliferatif potansiyellerini kaçınılmaz olarak azaltan ve popülasyonlarını tüketen yoğun çoğalma sürecine girerler. Bu olay osteoporoz gelişimine katkıda bulunur.

Beta talasemi majör, orak hücre anemisi, kronik hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, vb. gibi kronik aneminin eşlik ettiği hematolojik hastalıklar osteoporoz gelişimiyle karakterizedir. Osteoporozun ilerlemesi, genellikle hematopoetik üretimle ilişkili olmayan kemik bölgelerinde kırmızı kemik iliği gelişimi ile karakterize kemik iliği hiperplazisi, hematopoetik alanlarda genişleme ve hatta aktif fonksiyonel ekstramedüller hematopoetik kitle oluşumuyla ilişkilidir. Hemofili hastalarında ve heparin tedavisi alan hastalarda da osteoporoz gelişme riskinde artış olduğu gösterilmiştir (90).

Çalışmamızda iki grup arasında anemi ve kemik metabolizmasına dair bulgular dışında beyaz küre sayıları arasında da anlamlı farklar bulundu. Toplam beyaz küre, nötrofil ve eozinofil sayıları hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.

Hematopoez, destekleyici bir mikro çevreye bağlıdır. Farelerde klinik öncesi çalışmalar osteoblastların kan hücrelerinin (özellikle eritrositlerin, B lenfositlerin ve nötrofillerin) gelişimini etkilediğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, insanlarda osteoblast sayılarının veya fonksiyonların kan hücresi sayımlarının etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Valderrábano ve ark. (2017) 65 yaş üstü 2571 hastada yaptıkları çalışmada DXA ile değerlendirdikleri kemik kaybı ile anemi, lenfosit sayısında düşüş ve nötrofil sayısında artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (91). Hematopoetik hücreler ve kemik arasında çok yakın bir ilişki vardır. Hem komşulukları hem de hücresel düzeyde reseptörleri ortaktır (32). İleride yapılabilecek çalışmalarda bu ilişkiyi daha net gösteren ek parametreler bakılabilir.

Kronik hemolitik anemilerde intravasküler hemoliz sonucu ortaya çıkan ürünlerin inflamasyonu tetiklediği son zamanlarda tanımlanmıştır. Hemoliz sonucu ortaya çıkan ürünlere genel olarak DAMPs (Damage associated molecular patterns) denmektedir. Heme, ATP ve hsp70 gibi hemoliz sonucu kana karışan maddeler endotel hücreleri, makrofajlar ve lökositleri TLR4 (Toll-like reseptör 4) veya P2X<sub>7</sub> üzerinden uyarmaktadır. Bunun sonucunda artan reaktif oksijen ürünleri NFκB transkripsiyon faktörünü artırır ve inflamasyonu tetikler. Hemolitik anemili hastalarda kronik inflamasyon mevcuttur (92).

Osteoklastlar ve Osteoblastlar arasındaki etkileşim öncelikle reseptör aktivatör nükleer faktör-κB (RANK) / RANK ligandı (RANKL) / osteoprotegerin (OPG) sisteminin vasıtasıyla koordine edilir. Bazı sitokinler [ör. (TNF-α)] ve hormonlar (örneğin östrojen ve D vitamini) sadece bu iki sistem arasındaki bağlantıyı düzenlemekle kalmaz aynı zamanda osteoklastların ve osteoblastların farklılaşması ve aktivitesini de düzenler. Kemik yenilemesindeki net denge, bu süreçte yer alan enzimleri ve ara ürünlerini tespit eden kemik yıkım belirteçleri kullanılarak ölçülebilir.

D vitamini, parat hormon (PTH), testosteron ve son zamanlarda leptin, iyi tanımlanmış kemik fonksiyonunun düzenleyicileridir ve bağışıklık fonksiyonları üzerine de düzenleyici etkileri vardır. 1,25 hidroksi vitamin D3 ile tedavi, otoimmün hastalığın gelişimini engelleme ve ciddiyetini azaltmada etkili bulunmuş ve transplant reddini önleyebildiği gösterilmiştir. Bu da D vitaminin bağışıklık sistemi üzerine de etkileri olduğunu göstermektedir.

Kadınlarda otoimmün hastalıklar daha sıktır, bu da östrojenin immün fonksiyon ve otoimmünitenin düzenlenmesinde rolünü desteklemektedir. Östrojen reseptörleri, monosit, T ve B lenfositleri üzerinde tanımlanmıştır ve östrojen eksikliği, IL-1, IL-6, TNF-α, makrofaj koloni uyarıcı faktör, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör ve prostaglandin E2 gibi proinflamatuvar sitokinlerde belirgin bir artışa neden olur. Östrojen

eksikliği ayrıca, proinflatuvar sitokinlerin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin çoğunun engellenmesine yardımcı olan OPG ve TGF- $\beta$  üretiminin azalması ile de ilişkilidir.

Kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde T lenfositlerin önemini belirleyen birtakım çalışmalar bulunmaktadır. T hücreleri, IFN-gama, IL-4, IL-10, GM-CSF ve TGF- $\beta$  'yi içeren osteoklast oluşumunu baskılayan ve TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-7 dahil olmak üzere osteoklast oluşumunu uyaran bir dizi sitokin salgılar. RANKL ayrıca aktive edilmiş T lenfositleri üzerinde eksprese edilir ve T lenfositleri ile dentiritik hücreler arasındaki iletişimi, dentiritik hücre sağ kalımı ve lenf nodu oluşumunu düzenler. Buna ek olarak, OPG üretemeyen farelerde B-lenfosit ve T-lenfosit olgunlaşmasında bozukluk, timik hipoplazi ve lenf nodu gelişiminde kusurlara sahip oldukları gösterilmiştir.

RANKL aynı zamanda T-lenfosit proinflatuvar sitokinlerinin (IL-6 ve IL-1) ve T-lenfosit büyüme ve farklılaşma faktörlerinin (IL-12 ve IL-15) ekspresyonunu uyarır. Kronik inflamatuvar hastalıkların çoğunun sistemik kemik hastalığı ve fokal kemik kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93).

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Literatürde talasemi major ve orak hücreli anemide kemik sağlığı üzerine yapılan çalışmalar daha fazladır. Herediter sferositoz hastalarıyla bugüne kadar yapılmış çalışmalar az veya diğer hemolitik anemilerin alt grubu olarak verilmiştir. Ulaşabildiğimiz literatürde bugüne kadar yapılan çalışmalarda herediter sferositoz hastaları ve kemik metabolizması ile ilgili benzer büyüklükte çalışma olmayıp, bu konudaki en geniş olgu serisi içeren çalışmadır.
2. D vitamini eksikliği herediter sferositoz hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur.
3. Kemik yapımı göstergesi olan osteokalsin seviyesi herediter sferositoz hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.
4. Herediter sferositoz hastaları ve kontrol grubunun ölçülen beyaz küre sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, bu da kronik hemolitik anemilerdeki sürekli kemik iliği uyarılması ve kronik inflamasyon ile uyumlu olduğunu göstermektedir.
5. Hasta grubunda kontrol grubuna göre büyüme geriliği daha fazla saptanmıştır.
6. Herediter sferositoz hastalarında yaş ve cinsiyete göre KMY 'deki Z-skoru normal popülasyona göre düşük bulunmuştur.
7. Hemolitik anemili olgularda kemik sağlığı takibine gereken önem verilmemekte olup, herediter sferositoz nedeniyle takipli hastalar kemik sağlığı açısından da değerlendirilmelidir.
8. Hemolitik anemilerde kemik iliğinin kronik anemiye cevap olarak fazla çalışması ve lokal sitokinlerin artması osteoporoz gelişiminde önemli rol oynadığı bilinen bir gerçektir.
9. İmmün sistem ile osteoklastlar arasında bazı reseptörler ortaktır. Kemik dokusu ve hematopoetik kök hücreler arasında çok yakın bir ilişki vardır. Kemik yoğunluğundaki azalmaya ait patofizyolojinin anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
10. Hemolitik anemili olgularda süt veya diğer kalsiyumdan zengin ürünlerin tüketimini arttırarak, yeterli bir diyet kalsiyum alımını (günlük 700 ila 1200 mg arasında) sağlamak amaçlanmalı ve D vitamini eksikliği varsa D vitamini takviyesi, herediter sferositoz nedeni ile takipli tüm hastalara önerilmelidir.



11. Osteoporoz ve ilgili kırıklar ve yaşam kalitesinde düşüş, kronik hemolitik anemili takipli hastalarda morbidite nedenidir. Hemolitik anemi ile ilişkili osteoporozun karmaşıklığı, hastanın bakımıyla ilgilenen tüm sağlık personeli dahil olmak üzere kapsamlı bir yaklaşımın ve çok disiplinli bir ekibin önemini vurgulayan tanı ve tedavi zorluklarını ortaya koymaktadır.
12. Literatürde geçen intravenöz bifosfonatların primer hastalığın yönetimi ve komplikasyonları için vazgeçilmez diğer müdahalelerle birlikte bu hastalarda KMY 'yi iyileştirmede özellikle etkili olduğu gösterilmiştir. BP 'lerin kırılma önleyici etkinliğini ve bu popülasyonda denosumab ve teriparatid gibi diğer ajanların güvenilirliğini ve etkililiğini tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.
13. Herediter sferositoz ilişkili kemik hastalığı ile ilgili mevcut literatürde boşluklar mevcuttur. Günümüzde sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ve farkındalığın artması nedeniyle klinisyenler pratik uygulamalarda ileri kemik hastalığını daha sık görmektedirler. Çeşitli kemik hastalığı formlarının hem tanı hem de tedavisini aydınlatan sorumlu mekanizmaları ele alan araştırmalara ciddi bir ihtiyaç duyulmaktadır. Ortaya çıkan osteoimmünoloji alanı, kronik hemolitik anemide immün aracılı kemik kaybının mekanizmalarını açıklamak için umut vaat etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM Jr. Hemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004; 69(11):2599-606.
2. Golding JS. The bone changes in sickle cell anaemia. *Ann R Coll Surg Engl* 1956; 19(5):296-315.
3. Salama OS, Al-Tonbary YA, Shahin RA, Eldeen OA. Unbalanced bone turnover in children with beta-thalassemia. *Hematology* 2006; 11(3):197-202.
4. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47(7):901-6.
5. Perisano C, Marzetti E, Spinelli MS, Callà CA, Graci C, Maccauro G. Physiopathology of Bone Modifications in  $\beta$ -Thalassemia. *Anemia* 2012; 2012:320737.
6. Schündeln MM, Goretzki SC, Hauffa PK, Wieland R, Bauer J, Baeder L, Eggert A, Hauffa BP, Grasemann C. Impairment of bone health in pediatric patients with hemolytic anemia. *PLoS One* 2014; 9(10):e108400.
7. Moreau R, Tshikudi Malu D, Dumais M, et al. Alterations in bone and erythropoiesis in hemolytic anemia: comparative study in bled, phenylhydrazine-treated and Plasmodium-infected mice. *PLoS One* 2012; 7(9):e46101.
8. Yales AM, Wore RE. Hemolytic anemia In Rudolph' s Pediatrics, 22th ed. P: 1553-54.
9. Norma B. Lerner. The Anemias. In Kliegman, Robert M., Stanton, Bonita F., St Geme, Joseph W., Schor, Nina F., Nelson Textbook of Pediatrics Elsevier 20th ed. Chapter 447, P: 2309-2312.
10. Ağaoğlu L, Karakaş Z. Hemolitik anemiler: Olcay Neyzi Pediyatri 4. syf:1301-2.
11. Philip Lanzkowsky. Classification and Diagnosis of Anemia in Children. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology 6th ed, Chapter 3, 32-41.
12. Yenerel M. Herediter Eritrosit Membran Anomalileri. *T Klin J Hematol* 2004; 6:125-30.

13. Ayhan AC, Yildiz I, Yüzbaşıoğlu S, Celkan T, Apak H, Ozkan A, Karaman S. Erythrocyte membrane protein defects in hereditary spherocytosis patients in Turkish population. *Hematology* 2012; 17:232-6.
14. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008; 372:1411-26.
15. Eber SW, Pekrun A, Neufeldt A, Schröter W. Prevalence of increased osmotic fragility of erythrocytes in German blood donors: screening using a modified glycerol lysis test. *Ann Hematol* 1992; 64:88.
16. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis - 2011 update. *Br J Haematol* 2012; 156:37-49.
17. Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders, *Blood Rev* 2013; 167-178.
18. Whitfield CF, Follweiler JB, Lopresti-Morrow L, Miller BA. Deficiency of alpha-spectrin synthesis in burst-forming units-erythroid in lethal hereditary spherocytosis. *Blood* 1991; 78:3043-51.
19. Eber SW, Armbrust R, Schröter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr* 1990; 117(3):409-16.
20. Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 2000; 95:393-397.
21. William C Mentzer, Stanley L Schrier, Jennifer S Tirnauer. Hereditary spherocytosis: Clinical features, diagnosis, and treatment. Aralık 2017; UpToDate.com.
22. Andolfo I, Russo R, Gambale A et al. New insights on hereditary erythrocyte membrane defects. *Haematologica* 2016; 101(11): 1284–1294.
23. Jee WSS. Introduction to skeletal function: structural and metabolic aspects. In Bronner F, Worrell RV. eds. *A Basic Science Primer in Orthopedics*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991:3-34.
24. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332:305-11.

25. Haeney RP, Abrams S, Hughes DB, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int.* 2000; 11:985-1009.
26. Bartl R, Frisch B. *Biology of Bone* In: Bartl R, Frisch B (eds). *Osteoporosis*, Berlin: Springer Verlag, 2009;18-37.
27. Gruber R, Pietschmann P, Peterlik M. Introduction to bone development, remodelling and repair. In: Grampp S (ed). *Radiology of osteoporosis*, Berlin: Springer Verlag 2008;1-25.
28. Bachrach L. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol and Metab* 2001; 12:22-28.
29. Laan RF, van Riel PL, van Erning LJ, Lemmens JA, Ruijs SH, van de Putte LB. Vertebral osteoporosis in rheumatoid arthritis patients: effect of low dose prednisone therapy. *Br J Rheumatol* 1992; 31:91-96.
30. Darcan Ş, Dizdärer C, Gökşen D. Çocukluk çağında osteoporoz. Peyami Cinaz, Feyza Darendeliler (eds). *Çocuk Endokrinolojisi, Nobel tıp kitabevleri* 2014: s617-30.
31. Janz KF, Burns TL, Torner JC, et al JJ. Physical activity and bone measures in young children: The Iowa bone development study. *Pediatrics* 2001; 107: 1387-1393.
32. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2-12.
33. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165–176.
34. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:3597–3602.
35. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997; 272:25190–25194.
36. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L A homologue of the TNF

- receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390:175–179.
37. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 1999; 25(3):255-9.
  38. Takai H, Kanematsu M, Yano K, Tsuda E, Higashio K, Ikeda K, Watanabe K, Yamada Y. Transforming growth factor-b stimulates the production of osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor by bone marrow stromal cells. *J Biol Chem* 1998; 273:27091–27096.
  39. Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998; 188:997–1001.
  40. Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999; 397:315–323.
  41. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:3540–3545.
  42. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309–319.
  43. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): A mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 39:1329–1337.
  44. Tan KB, Harrop J, et al. Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells. *Gene* 1997; 204:35–46.
  45. Kwon BS, Wang S, Udagawa N, et al. TR1, a new member of the tumor necrosis factor receptor family, induces fibroblast proliferation and inhibits osteoclastogenesis and bone resorption. *FASEB J* 1998; 12:845–854.

46. Tsuda E, Goto M, Mochizuki S-I, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Com* 1997; 234:137–142.
47. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med* 2011; 17:1235-41.
48. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21:115-37.
49. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11(1):6-21.
50. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ* 2003; 5:509-15.
51. Norman ME. Juvenil osteoporosis. In: Favus MJ(ed). *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. Philedelphia: Lippincott-Raven, 1996; 275-278.
52. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353(2):164-71.
53. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis in Children. In: Bartl R, Frisch B (eds) *Osteoporosis*, Berlin: Springer Verlag, 2009; 179-198.
54. Bartl R, Frisch B. Clinical Evaluation of Osteoporosis. In: Bartl R, Frisch B (eds) *Osteoporosis*, Berlin: Springer Verlag, 2009; 55-73.
55. Bachrach LK. Osteoporosis and measurement of bone mass in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005; 34:521-35.
56. Gruber R, Pietschmann P, Peterlik M. Introduction to bone development, remodelling and repair. In: Baert AL, Knauth M, Sartor K (eds). *Radiology of osteoporosis*, 2008;1-25.
57. Schoenau E, Rauch F. Assesment of Bone Metabolism and Biochemical Markers. In Ranke MB (ed) *Diagnostics of endocrine function on children and adolescents*. 2003; 460-471.

58. Bedair EM, Helmy A, Yakout K, Solimon A. Review of radiological skeletal changes in thalassemia. *Pediatric Endocrinology Rev* 2008; 6(1): 123-126.
59. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 801-805.
60. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jan;25(1):37-47.
61. Lewiecki EM. Benefits and limitations of bone mineral density and bone turnover markers to monitor patients treated for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2010; 8:15-22.
62. Darcan Ş. Çocukluk Çağında Osteoporoz. *Güncel Çocuk Sağlığı* 2008; 1(3):179-191.
63. Altan L. Osteoporozda Biyokimyasal Belirleyicilerin yeri. 3. Ulusal Osteoporoz Kongresi 15-19 Ekim 2008, Antalya.
64. Glorieux FH, Bishop NJ, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339:947-952.
65. Adachi JD, Ionnidis G. Calcium and vitamin D therapy in corticosteroid induced bone loss: What is the evidence? *Calcif Tissue Int*. 1999; 65:332-336.
66. Cheung M. Drugs used in pediatric bone and calcium disorders. In: Allgrove J, Shaw NJ (eds). *Endocr Dev. Calcium and bone disorders in children and adolescents*. Basel: Karger, 2009: 218-232.
67. Singer RF, Minoofar P. Bisphosphonate therapy of osteoporosis. In: Henderson JE, David Goltman (eds). *Osteoporosis Primer*, Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 304-317.
68. Russell Graham R. Biphosphonates: Mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119:150-162.
69. South Paul J. Osteopetrosis: Part 2. Non pharmacologic and pharmacologic treatment. *Am Fam Physician* 2001; 63:1121-8.
70. Raisz LG. Osteoporosis: Current approaches and future prospects in diagnosis, pathogenesis, and management. *Bone Miner Metab* 1999; 17:79-80.

71. Koch CA. Rapid increase in bone mineral density in a child with osteoporosis and autoimmune hypoparathyroidism treated with PTH 1-34. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109:350-354.
72. Rozen JC, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:957-964.
73. Osunkwo I. An update on the recent literature on sickle cell bone disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20(6):539-546.
74. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1368(1):73-81.
75. Wong P, Fuller PJ, Gillespie MT, et al. Thalassemia bone disease: A 19-year longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2014; 29(11):2468-2473.
76. Neyzi O, Gunoz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51:1-14.
77. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005; 129(4):482-490.
78. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with  $\beta$  thalassemia major. *Bone* 2011; 48(3):425-432.
79. Brinker MR, Thomas KA, Meyers SJ, et al. Bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur is decreased in children with sickle cell anemia. *American Journal of Orthopedics* 1998; 27(1):43-49.
80. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 2013; 17:219-224.
81. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. Serum osteocalcin and bone alkaline phosphatase in healthy children in relation to age and gender. *Med Wieku Rozwoj.* 2002; 6(3):257-65.
82. Seydewitz HH, Henschen M, Kuhnel W, et al. Pediatric reference ranges for osteocalcin measured by the immulite analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:980-982.



83. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, et al. High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: Results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol* 2012; 159(2):211-215.
84. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45(2):433-441.
85. Baldanzi G, Traina F, Marques Neto JF, et al. Low bone mass density is associated with hemolysis in Brazilian patients with sickle cell disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:801–805.
86. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-Year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012; 120(5):970-977.
87. Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, Alinejad S, Soweid M, Kashef S. Bone mineral density in beta-thalassemia major and intermedia. *Indian Pediatr* 2007; 44(1):29-32.
88. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, et al. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis: New pieces of the puzzle. *J Bone Miner Res* 2004; 19(5):722-727.
89. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3951–3963.
90. Gurevitch O, Slavin S. The hematological etiology of osteoporosis. *Med Hypotheses* 2006; 67(4):729-735.
91. Valderrábano RJ, Lui L-Y, Lee J, et al. Bone Density Loss Is Associated With Blood Cell Counts. *J Bone Miner Res* 2017; 32(2):212-220.
92. Mendonça R, Silveira AAA, Conran N. Red cell DAMPs and inflammation. *Inflamm Res* 2016; 65(9):665-678.
93. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev* 2005; 208:207-227.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Hereditör Sferositoz Hastalarında Bozulmuş Kemik Metabolizması |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 69   |

|                      |                  |   |
|----------------------|------------------|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU                 |
|                      | AÇIK ADRESİ:     | KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ |
|                      | TELEFON          | (0344)3003424   |
|                      | FAKS             | (0344)3003409   |
|                      | E-POSTA          | tipkaek@ksu.edu.tr  |

|  |  |   |                                 |                                       |  |
|--|--|---|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI  | Doç.Dr. Fatih TEMİZ                                 |                                 |                                       |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI  | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD                    |                                 |                                       |  |
|  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ  | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ |                                 |                                       |  |
|  | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI  |   |                                 |                                       |  |
|  | DESTEKLEYİCİ   |   |                                 |                                       |  |
|  | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)   |   |                                 |                                       |  |
|  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ   |   |                                 |                                       |  |
|  | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ  | FAZ 1   | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|  |  | FAZ 2   | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
|  |  | FAZ 3   | <input type="checkbox"/>        |                                       |  |
| FAZ 4  |  | <input type="checkbox"/>                            |                                 |                                       |  |
| Gözlemsel ilaç çalışması   |  | <input type="checkbox"/>                            |                                 |                                       |  |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması   |  | <input type="checkbox"/>                            |                                 |                                       |  |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları |  | <input type="checkbox"/>                            |                                 |                                       |  |
| İlaç dışı klinik araştırma   |  | <input checked="" type="checkbox"/>                 |                                 |                                       |  |
|  | - Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma<br>-Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma |   |                                 |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER  | TEK MÉRKEZ <input checked="" type="checkbox"/>   | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>               | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER       | Belge Adı   | Tarihi   | Versiyon Numarası                          | Dili                                       |                                    |                                |  |
|--------------------------------|---|--|--|--|------------------------------------|--------------------------------|--|
|                                | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ   | yok  |  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|                                | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU   | 06.03.2017   | 02   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |  |
|                                | OLGU RAPOR FORMU  | yok  |  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |  |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ              | yok   |  | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |                                |  |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı   | Açıklama   |  |  |                                    |                                |  |
|                                | SİGORTA   | <input type="checkbox"/>                             |  |  |                                    |                                |  |
|                                | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ   | <input type="checkbox"/>                             |  |  |                                    |                                |  |
|                                | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU   | <input type="checkbox"/>                             |  |  |                                    |                                |  |
|                                | İLAN  | <input type="checkbox"/>                             |  |  |                                    |                                |  |
|                                | YILLIK BİLDİRİM   | <input type="checkbox"/>                             |  |  |                                    |                                |  |
|                                | SONUÇ RAPORU  | <input type="checkbox"/>                             |  |  |                                    |                                |  |
|                                | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ   | <input type="checkbox"/>                             |  |  |                                    |                                |  |
| DİĞER:                         | <input checked="" type="checkbox"/>   | Başvuru Dilekçesi , Başvuru Formu, BGOF, Özgeçmişler |  |  |                                    |                                |  |
| KARAR BİLGİLERİ                | <b>Karar No: 05</b>   | <b>Tarih: 14.06.2017</b>                             | <b>Oturum:2017/10</b>                      |  |                                    |                                |  |
|                                | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |  |  |  |                                    |                                |  |

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |  |
|---------------------------------|--|
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Doç. Dr. Emel ŞAHİN  |

| Unvanı/Adı/Soyadı                     | Uzmanlık Alanı                | Kurumu             | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişki                  |                                       | Katılım *                             |                            | İmza |
|---------------------------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------|
|                                       |                               |                    | E <input type="checkbox"/>            | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input type="checkbox"/> |      |
| BAŞKAN<br>Doç. Dr. Emel ŞAHİN         | Tıbbi Biyoloji                | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Can ACIPAYAM<br>Üye          | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN<br>Üye     | Kardiyoloji                   | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Gözen ÖKSÜZ<br>Üye      | Anesteziyoloji ve Reanimasyon | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ERDOĞAN<br>Üye  | Halk Sağlığı                  | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN<br>Üye      | Biyofizik                     | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/>            | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Nadire ESER<br>Üye      | Farmakoloji                   | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER<br>Üye     | Biyostatistik                 | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Yrd. Doç. Dr. Erdinc EROĞLU<br>Üye    | Kalp ve Damar Cerrahisi       | KSÜ Tıp Fakültesi  | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI<br>Üye | Eczacı                        | Dilara Eczanesi    | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Öğt.Gör. Ahmet KARATUT<br>Üye         | Hukukçu                       | KSÜ Pazarcık MYO   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Hakan ŞERBETÇİOĞLU<br>Üye             | Mühendis                      | Mavi-Yeşil Yazılım | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| Hacı Ömer DOKUMACI<br>Üye             | Mühendis                      | Serbest            | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/>            | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |      |
| SERH (VARSA)                          |                               |                    |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |                            |      |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emel ŞAHİN

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

# Uzmanlık Tezi

*Yazar* Mahmut Cesur

---

**Gönderim Tarihi:** 27-Şub-2018 11:12AM (UTC+0400)

**Gönderim Numarası:** 922179824

**Dosya adı:** TEZ.docx (6.7M)

**Kelime sayısı:** 15984

**Karakter sayısı:** 114668

# Uzmanlık Tezi

## ORIJINALLIK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%1

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

Submitted to Konya Necmettin Erbakan  
University

Öğrenci Ödevi

%2

2

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

İnternet Kaynağı

%1

3

[biotek.ankara.edu.tr](http://biotek.ankara.edu.tr)

İnternet Kaynağı

%1

4

[www.turkiyeklinikleri.com](http://www.turkiyeklinikleri.com)

İnternet Kaynağı

%1

5

[www.guncelpediatri.com](http://www.guncelpediatri.com)

İnternet Kaynağı

%1

Alıntılarını çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde