



T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA METABOLİK
KEMİK HASTALIKLARI SIKLIĞI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge ESKİOCAK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ

HATAY-2018

T. C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA METABOLİK KEMİK
HASTALIKLARI SIKLIĞI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge ESKİOCAK
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ

HATAY-2018

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ ONAY SAYFASI

TEZİN ADI : “ Orak Hücreli Anemi Hastalarında Metabolik Kemik Hastalıkları Sıklığı ve Bununla İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi ”

Dr. Özge ESKİOCAK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....
Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(imza).....
Dr. Öğr.Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

Dr.Öğr.Üyesi.Müge ÖZSAN YILMAZ

Doç.Dr. Gül İLHAN

Prof .Dr. Ersin AKARSU

..... (İmza)
..... (İmza)
..... (İmza)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca büyük emeği geçen, bilgi ve tecrübelerini aktaran, ilgi ve desteklerini sürekli hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA olmak üzere, bu çalışmanın oluşturulmasında özverisi ve desteklerinden dolayı tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ'a ve kıymetli hocalarım Prof. Dr Faruk Hilmi TURGUT'a, Doç. Dr. Edip Uçar'a, Doç. Dr. Muhammet Murat ÇELİK'e, Prof. Dr. Mehmet DEMİR'e, Doç. Dr. Gül İLHAN'a, Prof. Dr. Ümit Bilge DOĐAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Eren GÜRKAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Gezmiř KİMYON'a teşekkür ederim. Araştırma görevlisi olduğum dönemde birlikte çalıştığım, tüm uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca beni her açıdan destekleyen ve sevgilerinden güç aldığım annem Süheyla YILDIRIM'a, babam Cemil YILDIRIM'a, ağabeylerime, eşime ve motivasyon kaynağım olan sevgili kızım Nehir ESKİOCAK'a teşekkür ederim.

Dr. Özge ESKİOCAK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 OSTEOPOROZ.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3.Kemik Yapısı ve Fizyolojisi.....	4
2.1.3.1. Kemik Doku Hücreleri	4
2.1.4.Kemik Yeniden Yapılanması	5
2.1.5.Sınıflama	6
2.1.6.Risk Faktörleri	7
2.1.7.Klinik Bulgular.....	8
2.1.8.Tanı ve İzlemede Kullanılan Yöntemler.....	9
2.1.8.1.Biyokimyasal İncelemeler	9
2.1.8.2.Kemik döngüsü belirleyicileri	10
2.1.8.3.Görüntüleme Yöntemleri	11
2.1.9.Korunma.....	12
2.1.10.Tedavi	13
2.2 D VİTAMİNİ.....	18
2.2.1 Giriş	18
2.2.2.D Vitamini Metabolizması.....	18
2.2.3.D vitamininin Etkileri.....	19
2.2.4.D Vitamini Eksikliği.....	20
2.3 OSTEOMALAZİ.....	21
2.3.1.Tanım	21

2.3.2.Osteomalazi nedenleri	21
2.3.3.Klinik.....	23
2.3.4.Laboratuar Bulguları.....	23
2.3.5.Radyoloji	23
2.3.6.Histoloji	24
2.3.8.Tedavi.....	25
2.4. ORAK HÜCRELİ ANEMİ	26
2.4.1.Tanım	26
2.4.2.Epidemiyoloji.....	26
2.4.3.Genetik.....	27
2.4.4.Patofizyoloji	28
2.4.5. Klinik	29
2.4.5.1. Hematolojik Bulgular.....	30
2.4.5.2.Hematolojik olmayan bulgular.....	31
2.4.6.Tanı	36
2.4.7.Tedavi.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1.Hastalar ve Çalışma Planı	38
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	52
8.ÖZGEÇMİŞ	67

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Osteoporozun Sınıflandırılması.....	6
Tablo 2: Etyolojik Faktörlere Göre Osteoporozun Sınıflandırılması.....	7
Tablo 3: FRAX®'ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri.....	8
Tablo 4: Osteoporoz tanısında kullanılan temel laboratuvar tarama testleri.....	9
Tablo 5: Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler.....	10
Tablo 6: DEXA ile KMY ölçüm endikasyonları.....	12
Tablo 7: Osteomalazi Nedenleri.....	22
Tablo 8: Hastaların cinsiyet dağılımı, yaş ve VKİ değerleri.....	39
Tablo 9: T Skoruna Göre Kemik Mineral Yoğunluğu Sınıflaması.....	39
Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Değerleri.....	40
Tablo 11: T Skoru Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerleri.....	41
Tablo 12: T ve Z Skorlarının Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi.....	42
Tablo 13: Kırık ve Avasküler Nekroz Sıklığı.....	45
Tablo 14: T Skoru Sınıflamasına Göre Kırık Durumu.....	45
Tablo 15: Genotipe göre T skoru Sınıflaması.....	45
Tablo 16: Biyokimyasal parametrelerin BMD ap spine ve BMD femurla ilişkisi.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi.....	29
Şekil 2: T Skoruna Göre Kemik Mineral Yoğunluğu Sınıflaması.....	40
Şekil 3: Parathormon-Vertebra T Skoru Korelasyon Grafiği.....	43
Şekil 4: Parathormon-Femur Z Skoru Korelasyon Grafiği.....	43
Şekil 5: Parathormon-Vertebra Z Skoru Korelasyon Grafiği.....	44
Şekil 6: Parathormon-Femur Z Skoru Korelasyon Grafiği.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	:Alfa
β	:Beta
25 (OH) vit D	:25 hidroksivitamin D
1,25 (OH) vit D	:1,25 hidroksi vitamin D
1,25 (OH) ₂ D ₃	:Kalsitriol
ALP	:Alkalen fosfataz
BMD	:Kemik mineral yoğunluğu
BMI	:Body mass index
Ca	:Kalsiyum
CRP	:C reaktif protein
D.bil	:Direkt bilirubin
DEXA	:Dual enerjili X ışını absorpsiyometri
ESR	:Eritrosit sedimentasyon hızı
FGF-23	:Fibroblast büyüme faktörü 23
FRAX	:Kırık risk değerlendirme aracı
FSH	:Folikül stimulan hormon
G6PD	:Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
GFR	:Glomerüler filtrasyon hızı
Hb	:Hemoglobin
HbA	:Erişkin Hemoglobin
HbF	:Fetal Hemoglobin
HbS	:Orak Hemoglobin
HbAS	:Heterozigot orak hücre taşıyıcısı
HbSS	:Homozigot orak hücre hastası
HbS β	:Hemoglobin S beta
HPFF	:Fetal hemoglobin herediter persistansı
HRT	:Hormon replasman tedavisi
HVDRR	:Herediter vitamin D dirençli raşitizm
IL	:İnterlökin
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu

LDH	:Laktat dehidrogenaz
LH	:Lüteinizan hormon
ng/ml	:nanogram/mililitre
mg	:miligram
µg	:mikrogram
OHA	:Orak hücreli anemi
OP	:Osteoporoz
P	:Fosfor
Plt	:Trombosit
PTH	:Paratiroid hormon
SCA	:Sickle cell anemia
SERMs	:Selektif östrojen reseptör modölatörleri
SS	:Standart sapma
T.bil	:Total bilirubin
TNF-Alfa	:Tümör Nekroz Faktör Alfa
TSH	:Tiroid stimölan hormon
VDR	:Vitamin D reseptörü
VKI	:Vücut kitle indeksi
Wbc	:Lökosit
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTALARINDA METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI SIKLIĞI VE BUNUNLA İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Orak hücreli anemi (OHA), dünyada sık görülen genetik bir hemoglobinopatidir. OHA, mikro ve makro dolaşımında vazo-oklüzyon yaparak doku infarktına neden olan multisistemik bir hastalıktır. Osteoporoz (OP), kemik kitlesinde azalma ve bunun sonucunda kemik dokunun daha kırılabilir hale gelmesiyle karakterize bir kemik hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda osteopeni ve osteoporozun orak hücreli anemi hastalarında genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha sık ve daha erken yaşlarda görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmada; orak hücreli anemi hastalarında, metabolik kemik hastalıklarının sıklığını ve ilişkili faktörleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji, Genel Dahiliye ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 01.01.2012-30.12.2016 tarihleri arasında başvuran, yaşları 15-48 ($30,01 \pm 8,64$) arasında olan toplam 70 orak hücreli anemi tanılı hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların serum kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, total bilirubin (T. bil), direkt bilirubin (D. bil), hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon, alkalen fosfataz, 25 (OH) vitamin D, ferritin, C reaktif protein (CRP), Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ve Dual enerjili X ışını absorpsiyometri (DEXA) ile hesaplanan kemik mineral dansitometri sonuçları değerlendirildi. Osteopeni ve osteoporoz tanısı WHO kriterlerine göre konuldu. Hastaların avasküler nekroz ve kemik kırığı durumunu belirlemek için, direkt grafi ve MR raporları ve epikriz notları incelendi.

Bulgular: Orak hücreli anemi tanısı olan 70 hastanın %50'si ($n=35$) kadın, %50'si ($n=35$) erkek idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması $30,01 \pm 8,64$ yıl idi. T skoru bakılan 62 hastanın %46,8'i normal, %45,1'i osteopenik ($-2,5 < T \text{ skoru} < -1$), %8,1'i osteoporotik ($T \text{ skoru} \leq -2,5 \text{ SD}$) olarak saptandı. Hastaların %8,6'sında kırık

olup, bunların %83,3'ünde femur kırığı; %16,7'sinde ise vertebra kırığı bulunmakta idi. Parathormon ile her iki BMD arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptandı ($p<0,01$). WBC ile BMD femur arasında pozitif korelasyon var idi ($p=0,04$). Ferritin ile BMD femur arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,01$). Kalsiyum ile femur T ve Z skoru arasında pozitif korelasyon vardı. Ancak BMI, genotip (SS ve Sbeta), anemi derecesi, plt, LDH, T. bil, D. bil, ürik asit, CRP, TSH, 25 (OH) vitamin D parametreleri ile BMD arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Orak hücreli anemi hastaları osteopeni ve osteoporoz açısından artmış risk altındadırlar ve bu durum göz önüne alınarak bu hastalarda kemikleri korumak amacı ile gerekli tedbirler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Osteopeni, orak hücre anemisi, kemik mineral dansitesi, osteoporoz

ABSTRACT

EVALUATION OF METABOLIC BONE DISEASES FREQUENCY AND RELATED FACTORS IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA

Aim: Sickle cell anemia (SCA) is a commonly seen hemoglobinopathy in the world. SCA is a multisystemic disease that causes tissue infarction by vaso-occlusion in micro and macro circulation. Osteoporosis (OP) is a bone disease characterised by a decrease in bone mass and consequent bone texture becoming more fragile. Studies have shown that in sickle cell patients osteopenia and osteoporosis are seen more frequently and earlier than the general population. In this study; we aimed to investigate the frequency of metabolic bone diseases and related factors in patients with sickle cell anemia.

Method: We evaluated the medical records of 70 patients with sickle cell anemia retrospectively who had been admitted to Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty Internal Medicine Department, Hematology Department and Endocrinology and Metabolism Diseases Department between the dates of 01.01.2012-30.12.2016, aged between 15-48 years. We assessed serum creatinine, LDH, total bilirubin, direct bilirubin, uric acid, Wbc, Hb, Plt, calcium, phosphorus, parathormone, alkaline phosphatase, 25 (OH) vitamin D, ferritin, CRP and bone mineral densitometry that calculated by DEXA. We diagnosed osteopenia and osteoporosis as per the WHO criteria. To find out status of avascular necrosis and bone fracture we examined x-ray and MR reports and epicrisis reports of patients.

Results: Fifty percent of seventy patients were male (n=35) and 50% of patients were female (n=35). The mean age was 30.01 ± 8.64 . Among 62 patients, we observed osteoporosis in 8.1% of patients (n=28) and osteopenia in 45.1% of patients (n=5). There were bone fracture in 8.6% of patients and 83,3% of them were femoral fracture; 16.7% of them were vertebral fracture. There was a statistically significant, negative correlation between parathyroide hormone and BMD ($p < 0.01$). There was positive correlation between WBC and BMD ($p = 0.04$). We found positive correlation between serum ferritin levels and BMD ($p = 0.01$). There was positive correlation between calcium and femoral T and Z scores. Other variables like BMI, genotype (SS and

Sbeta), degree of anemia, plt, LDH, T. bil, D. bil, uric acid, CRP, TSH, 25 (OH) vit D didn't affect bone mass.

Conclusion: Patients with sickle cell anemia have increased risk of osteopenia and osteoporosis. In that case, some precautions must be taken in these patients for protecting bone mass.

Keywords: Sickle cell anemia, osteopenia, osteoporosis, bone mineral density



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz vücuttaki toplam kemik dokusunda eksilme ve iskeletin mikro oluşumunda harabiyet sonucunda kemik kırılma riskinde artış görülen metabolik kemik hastalığıdır (1). Osteoporozun klinik önemi kırıklara, güçsüzlüğe ve hareket azlığına neden olmasıdır. Toplumda yaşam süresinin uzamasına paralel olarak geriatric popülasyonun artmasıyla beraber osteoporoz görülme sıklığı giderek artmaktadır. Osteoporotik kırıklarla ilişkili morbidite ve mortalite sebebiyle osteoporoz önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir.

Hastalığın başlangıç döneminde genellikle semptom gözlenmez iken ilerleyen dönemlerde kemik yapısının bozulması ve kemik kaybının sonucunda ağrılı kırıklar görülür. Osteoporozla bağlı kırıkların en sık görüldüğü yerler vertebralar, kalça ve ön koldur (2). Vertebrada meydana gelen kırıklar bel ağrısına ve kifoza sebep olur iken, kalça kırığı hastalarda bakım ihtiyacının doğmasına ve mortalite artışına neden olabilir. Osteoporoz; hastaneye yatışların artmasına, işgücü kaybına ve maliyetli ilaçların uzun süreli kullanılmasına sebep olması nedeniyle de önem teşkil eder.

Orak hücreli anemi, kalıtsal sistemik bir hastalıktır ve bu hastalık kan yıkımına bağlı hemoglobin düşüklüğü ve ağrılı krizlerle seyrederek. Orak hücreli anemide görülen kemik hastalıkları, osteopeni, osteoporoz, akut vazookluziv kemik ağrısı, kemik mikroenfarktleri, osteomyelit, septik ve aseptik artrit, dejeneratif artrit, vertebral kemik deformiteleri, patolojik fraktürler ve osteonekrozdur. Orak hücreli anemide görülen kemik iliği hiperplazisi osteopeni ve osteoporoz gelişiminin patogenezi oluşturur (3).

Orak hücreli anemi hastalarında yüksek osteopeni ve osteoporoz riski mevcuttur. Normal popülasyona göre daha erken yaşlarda düşük kemik mineral dansitesi saptanır. Bu hastalarda gelişen osteopeni ve osteoporoz kırık, vertebral çökme, kronik kemik ağrısı ve erken yaşta morbiditeye neden olur (4). Eklem hareket açıklığında problemlere ve ekstremitelerde kas güçsüzlüğüne yol açar. Bu nedenlerle orak hücreli anemi

hastalarında kırık oluşumunun ve kırığa sekonder olarak meydana gelebilecek sorunların önüne geçilebilmesi adına, erken teşhis konulması önem teşkil eder. Orak hücreli anemi tanısıyla takip edilen hastaların dikkatli bir şekilde anamnezi alınmalı, fizik muayenesi yapılmalı ve kemik mineral dansitesi incelenmelidir.

Diyet, D vitamini eksikliği, hemoliz, inflamasyon, düşük kilolu olmak, hipogonadizm gibi etkenlerin orak hücreli anemide osteoporoz gelişmesi açısından risk faktörleri arasında olduğu söylenebilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının sürdürülmesi ve iskelet sisteminin sağlığının optimum olmasında D vitaminin rolü büyüktür. 1,25 (OH)₂ vitamin D, nükleusta bulunan reseptörleri üzerine etki ederek ince bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır ve kemik döngüsünü etkiler. D vitamini eksikliği tedavi edilmezse kırık riskini arttıran bir hastalık olan osteoporozu sebep olur. Çalışmamızda ilimiz Hatay'da orak hücreli anemi hastalarında metabolik kemik hastalıkları sıklığını ve 25 (OH) vit D, parathormon, LDH, ferritin, vücut kitle indeksi, kalsiyum parametrelerinin metabolik kemik hastalığı gelişmesindeki rolünü incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Osteoporoz

2.1.1. Tanım

Osteoporoz total kemik dokusunda hacimsel azalmayla birlikte yapısal bozulma da görülmesi ve buna bağlı olarak kemikte fraktür gelişme olasılığında artış ile kendini gösteren sistemik kemik hastalığıdır. (1) National Institute of Health (NIH) osteoporozu, kişiyi artmış kırık riskine yatkın kılması ve azalmış kemik gücüne neden olmasıyla karakterize bir iskelet hastalığı olarak tanımlamıştır (5).

Toplumda yaşam süresinin uzamasıyla beraber yaşlı popülasyonun artması sonucu, kırıklarla ilişkili olan mortalite, morbidite ve ekonomik yükün artması nedeniyle osteoporoz önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Elli yaşını geçen her yüz postmenapozal kadından otuzunun osteoporotik olduğu Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün raporlarında sunulmuştur. Kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde kemik kütlesi kaybı erkeklere göre daha hızlı artmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından kemik mineral dansitesi ölçümlerine dayanan tanımlar kullanılmaktadır (6). DEXA yöntemi kullanılarak ölçülen kemik mineral dansitesi sonuçları ile kırık olup olmadığı incelenmiş ve bazı tanımlar geliştirilmiştir. Buna göre, genç yetişkin bireye kıyasla kemik mineral dansitesinin -1 standart sapmadan (SS) daha düşük olmaması normal olarak kabul edilmiştir. Kemik mineral dansitesinin genç yetişkin bireye kıyasla '-1.0 SS' ile '-2.5 SS'nin arasında olması osteopeni, '-2.5 SS'dan az olması ise osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Kemik mineral dansitesinin '-2.5 SS'nin altında ölçülmesine ilaveten bir yahut daha çok kırık olması yerleşmiş osteoporozu göstermektedir.

2.1.2 Epidemiyoloji

Osteoporoz sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanı kriterleri ölçüt alındığında 2013'te yayınlanan bir rapora göre Avrupa ülkelerinde 50-84 yaş arası kadınlarda osteoporoz sıklığı %21, erkeklerde ise %6 saptanmıştır (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde 10 milyondan fazla kişide osteoporoz ve 33,6 milyon kişide düşük kalça kemik yoğunluğu olduğu bildirilmiştir. Beyaz ırkta, 50 yaşında yaşam boyu fraktür meydana gelme riski kadınlarda % 39, erkeklerde % 13'tür (8).

'International Osteoporosis Foundation' Türkiye'deki osteoporoz prevalansını 2011'de sunduğu raporda bildirmiş olup bu rapora göre Türkiye'de osteoporoz prevalansı lomber ve/veya kalça kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerlerine göre değerlendirildiğinde 50-64 yaşları arasında %17,1, 65 üstü bireylerde %33,7'dir (9).

Omurgalar, el bileği ve femur boynu osteoporoz neticesinde meydana gelen fraktürlerin çoğunlukla saptandığı bölgelerdir. Vertebral kırıkların ehemmiyeti morbiditeye yol açmasından kaynaklanırken, kalça kırığı %10-20 oranında ölümle sonuçlanma riski nedeniyle özellikle yaşlı erkek ve kadınlarda mortalite açısından önem arz etmektedir (10).

2.1.3. Kemik Yapısı ve Fizyolojisi

Kemik doku, organik ve inorganik yapılardan oluşmaktadır. Kemiğin inorganik bölümü tüm kemik dokusunun %70'ini oluşturmakla birlikte bunun büyük çoğunluğunu kalsiyum ve hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Kemiğin organik bölümü ise tüm kemik dokusunun %30'unu oluşturur. Kemiğin organik kısmını bağ dokusu ile kemik hücreleri oluşturur. Kemik matriksi; tip I kollajen ve nonkollajen proteinlerden meydana gelir (11).

2.1.3.1. Kemik Doku Hücreleri

Osteoblastlar: Osteoblastlar kemik matriksini sentezlerler ve sentezlenen bu kollajen matriks kemik mineralizasyonu için kalıp görevindedir. Osteoklastların rezorbe ettiği yerlerde yeni kemik meydana getirme işi osteoblastlar tarafından yapılır.

Osteoblastlar, osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde yeni kemik dokusu oluştururlar. Osteoblastların temel görevi, kemik matriksinin, özellikle de Tip I kollajenin sentezlenmesidir (12).

Osteoklastlar: Osteoklastlar, hematopoietik kaynaklı olup mononükleer hücrelerin füzyonu sonucu meydana gelen çok çekirdekli hücrelerdir. Kemik homeostazında ve yeniden yapılanmasında görev alırlar. Kemiğin rezorpsiyonundan sorumludurlar. Osteoklastların yaşam süresi 3-4 hafta olup, apoptoz yoluyla yaşamları son bulmaktadır (13).

Osteositler: Osteositler kemiğin yeniden yapılanmasında aktif rol oynarlar. Osteositler uzantıları sayesinde birbirleriyle ve yüzeydeki osteoblastlarla iletişim kurarak kimyasal ve mekanik sinyal iletilmesiyle kemik homeostazisini sağlarlar (14).

Sklerostin: Osteositlerden ve bazı kondrositlerden sunulan ve osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşumunu engelleyen antianabolik bir proteindir. Sklerostine karşı oluşturulan antikörlerin gelecekte osteoporoz tedavisinde yer alması umulmaktadır.

Endosteal hücreler: İnaktif osteoblastlardan oluştuğu düşünülür ve kemiklerin iç kısmını sarar. Kemiğin yeniden şekillenmesinde görev alırlar (11).

2.1.4.Kemik Yeniden Yapılanması

Kemik yeniden yapılanma gösteren ve meydana gelen bir hasar sonrası kendini yenileyebilen bir dokudur. Kemik yıkım ve yapım döngüsü yaşam boyu devam eder. İskelet dokusunun büyümesi metabolik aktivitenin yıkımdan çok yapım tarafında kalmasının sonucudur. Buna kemiğin yapılanması (modeling) denilmektedir. Matürasyon sağlandıktan sonra ise yetişkinlerde normal kemik yapısının korunması ve kemiğe uygulanan mekanik güçlere kemiğin adapte olabilmesi için kemik dokuda yıkım (rezorpsiyon) ve yapım (formasyon) olayları dengeli bir şekilde devam eder. Buna kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) denilmektedir.

Kemiğin yeniden yapılanmasında öncelikle yaşlanmış kemik osteoklastlarca yıkılır. Daha sonra osteoblastlarca bölge osteoid ile doldurulur ve son olarak organik ve

demineralize hücre dışı matriks mineralize edilir. Erişkinlerde kemik yeniden yapılanma döngüsü yaklaşık 4 ile 6 ay sürer (11). Yeniden yapılanma ile ölü osteositler ortamdan uzaklaştırılırken, oksijen, hidrasyon ve beslenmenin azalması engellenir. Bu sebepten dolayı remodeling kemiği yaşlanmaktan korur ve yıkılan kemik ile yapılan kemik denge içinde tutulur.

2.1.5.Sınıflama

Tablo1: Osteoporozun sınıflandırılması (15).

Yaşa göre	Juvenil osteoporoz Erişkin osteoporoz Senil osteoporoz
Saptandığı yere göre	Genel osteoporoz Bölgesel osteoporoz
Etkilenen kemik kısmına göre	Trabeküler osteoporoz Kortikal osteoporoz
Nedenine göre	Primer osteoporoz Sekonder osteoporoz
Histolojiye göre	Hızlı döngülü osteoporoz Yavaş döngülü osteoporoz

Tablo 2: Etiyolojik faktörlere göre osteoporozun sınıflandırılması (16).

1.Primer Osteoporoz Tip 1 (postmenopozal) Tip 2 (senil) İdiopatik (juvenil, adult)	
2.Sekonder Osteoporoz	
Endokrin Sebepler Hipogonadizm Hipertiroidi Cushing hastalığı Over agenezisi Hiperparatiroidi Diabetes Mellitus Gastrointestinal sebepler Subtotal gastrektomi Kronik tıkanma sarılığı Malabsorbsiyon Ağır malnütrisyon Bağ dokusu hastalıkları Romatoid artrit Osteogenezis imperfekta Marfan sendromu Ehler Danlos sendromu Homosistinüri	Diyetle ilgili Besinlerde kalsiyum düşüklüğü Proteinden zengin beslenme Malign hastalıklar Multipl miyelom Lenfoma Yaygın karsinom Sistemik mastositozis Lösemi İlaç kullanımı Heparin Antikonvülzanlar Glukokortikoidler Metotreksat İmmobilizasyon Diğer Alkolizm Skorbüt Sigara

2.1.6.Risk Faktörleri

WHO tarafından 10 yıllık olası majör osteoporotik kırık (kalça, omuz, el bileği ve vertebral kırık) riskini değerlendirmek için FRAX® (WHO Fracture Risk Assessment Tool) risk skorlaması geliştirilmiştir. Bu yöntem kişilerde var olan risk faktörleri ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu değerlerini esas almaktadır. (Tablo 3):

Tablo 3: FRAX®’ta yer alan osteoporoz için risk faktörleri (17, 18)

-Yaş	-Ailede kalça kırığı öyküsü
-Cinsiyet	-Uzun süre glukokortikoid kullanımı
-Boy	-Romatoid artrit
-Vücut ağırlığı	-Sekonder osteoporozun diğer nedenleri
-Sigara kullanımı	-Günlük 2 ünitenden fazla alkol alımı
-Düşük femur boyun KMY’si	-Daha önce frajilite kırığı varlığı

2.1.7.Klinik Bulgular

Osteoporoz, genellikle kendine özgü klinik bulguları olmayan sessiz bir hastalıktır ve kırık oluşmadığı sürece semptom görülmez. Osteoporoz trabeküler kemik kaybı %30-40’a ulaşana kadar asemptomatik seyreder.

En sık görülen klinik bulgular; ağrı, boy kısalması, spinal deformiteler ve kemik kırıklarıdır. Hasta genellikle sırt ağrısının travma olmadan geliştiğini ifade eder. Ağrı eğilme, öksürme veya yük kaldırma sonrası aniden başlayan bir özelliğe sahiptir. Ağrının iki yana yayılarak karın ön duvarına yayılması sık görülür.

Osteoporotik kırıklar genellikle atravmatik, düşük enerjili veya frajilite kırıklarıdır. Osteoporozun çoğunlukla ilk bulgusu olan kırıkların en sık görüldüğü yer vertebralardır. T12-L1 en sık tutulan bölgedir (19). Kırıkların daha çok orta torasik, alt torasik ve lomber vertebralarda oluşması sonucu aksial iskelet yaygın olarak tutulmaktadır (20). Özellikle, el bileği, vertebra, proksimal humerus ve kalçada saptanan frajilite kırıklarında akla mutlaka osteoporoz gelmelidir (2). Bazı hastalarda erken dönemde sırt ağrısı görülürken geç dönemde boy kısalması ve kifoz görülebilmektedir (21). Boy kısalması osteoporozla bağlı kırık için bir gösterge olabilir. Amerikan Ulusal Osteoporoz Kuruluşu (NOF) bireylerde sessiz vertebra kırığı taraması amacıyla vertebra grafisi çekirmek için 4 cm boy kısalmasının esas alınmasını önermektedir (2). Vertebra kırığı için gösterge olabilecek bir başka bulgu da kifozdur. Kifoz varlığı çoklu vertebra kırığını düşündürür.

Hastalarda malabsorbsiyon, hiperparatiroidi, KOAH, hipogonadizm gibi osteoporozla neden olabilecek hastalıklara ait şikayet ve fizik muayene bulguları olabilir.

Osteoporozlu hastalarda fiziksel semptomlara ek olarak hayat kalitesi de olumsuz etkilenmektedir.

2.1.8.Tanı ve İzlemede Kullanılan Yöntemler

Osteoporozun tanısında bireyin ayrıntılı öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Bununla beraber biyokimyasal incelemelerin yapılması, başta vertebra grafileri olmak kemik grafilerinin çekilmesi ve kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi çok önemlidir.

2.1.8.1.Biyokimyasal İncelemeler

Osteoporoz tanısı alan bireylerde daha önceden tanısı konmamış hastalıkları taramak, mevcut hastalıkların durumunu anlamak ve tedavi kararı verirken kullanmak üzere temel laboratuvar testleri mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca, genetik hastalıklar, hipogonadizm, endokrin hastalıklar, romatolojik hastalıklar gibi sekonder osteoporoz nedenleri olabilecek durumlar için ikinci basamak laboratuvar incelemeleri de gerekebilir. Özellikle tekrarlayan kırıkları olan hastalarda sekonder osteoporoz nedenleri laboratuvar yöntemleriyle araştırılmalıdır.

Tablo 4: Osteoporoz tanısında kullanılan temel laboratuvar tarama testleri (22).

<p>Serumda</p> <ul style="list-style-type: none">• ESR veya CRP• Tam kan sayımı• Ca ve P• Alkalin fosfataz• Açlık kan şekeri• Karaciğer fonksiyon testleri• Kreatinin <p>İdrarda</p> <ul style="list-style-type: none">• Tam idrar tetkiki
--

Sekonder hastalıkların düşünüldüğü durumlarda ikinci basamak biyokimyasal incelemeler yapılmalıdır.(Tablo 5)

Tablo 5: Osteoporoz tanısında kullanılan ikinci basamak testler (20, 22)

Serumda
İntakt parathormon
TSH, serbest T4, serbest T3
Testosteron, östradiol
LH, FSH, Prolaktin
25-hidroksi vitamin D, gerektiğinde 1,25 hidroksi vitamin D ₃
Kortizol
Protein elektroforezi
Bence Jones proteini
İdrarda
24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi ya da sabahki idrarda kalsiyum/kreatinin oranı
İdrarda protein elektroforezi

2.1.8.2. Kemik döngüsü belirleyicileri

Kemik döngüsü belirleyicileri patofizyolojinin aydınlatılmasında, osteoporotik fraktür gelişme riski bulunan hastaların tespitinde, tedaviye yanıtları değerlendirmede ve ilaçların etkinliğini izleme amacıyla kullanılmaktadır (23). Kemik yapım ve yıkımını gösteren başlıca belirteçler şunlardır;

1. Kemik yapımı ile ilişkili biyokimyasal belirteçler

- Alkalen fosfataz (ALP)
- Kemige özel alkalen fosfataz (BALP)
- Osteokalsin (OC)
- Prokollajen I ekstansiyon peptidleri (P1P)
- Prokollajen Karboksi Terminal Peptid (P1CP)
- Prokollajen Amino Terminal Peptid (P1NP)

2. Kemik yıkımı ile ilişkili biyokimyasal belirteçler

- Hidroksiiprolin (Hyp)
- Üriner ve serum pridinyum çapraz bağları (pridinyum, deoksiiridinyum)

- Karboksi terminal telopeptid (CTx)
- Amino terminal telopeptid (NTx)
- Hidroksilizin glikozid
- Plazma tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) düzeyi

2.1.8.3.Görüntüleme Yöntemleri

Kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi amacı ile farklı radyolojik yöntemler kullanılabilir. Röntgen grafileri incelenebilir, fotodansitometrik yöntemler kullanılabilir. Dansitometrik foton absorpsiyon yöntemleri içinde yer alan DEXA sık başvurulan bir tetkiktir. Bunların dışında kantitatif USG, kemik biyopsisi ve MR incelemesi yapılabilir.

Günümüzde osteoporoz tanısında kullanılan yöntemlerden kemik mineral dansitesi ölçümleri açısından altın standart olarak kabul gören yöntem Dual Enerji X-Ray Absorptiometri (DEXA)'dır. Kısa sürede kolay ölçüm yapması, bireyin maruz kaldığı radyasyon dozunun düşük olması ve sensitivitesinin yüksek olması nedeniyle altın standarttır(24). X ışınlarının absorpsiyonu dokudaki kalsiyum miktarına çok duyarlıdır. KMY sonucu alan dansitesi g/cm² birimi ile verilir (25).

DEXA kullanılarak osteoporoz tanısını konulurken belirli skorlar kullanılır. T skoru hastanın kemik yoğunluğunu aynı ırk ve cinsiyetteki genç sağlıklı bireylerin kemik yoğunluğu ile karşılaştırır. Z skoru, hastanın kemik yoğunluğunu aynı yaş grubundaki, aynı ırk ve cinsiyetteki bireyler ile karşılaştırır. Hastanın skoru standart sapmanın ortalamasının üzerinde yahut altında olmasına göre belirlenir. Menapoz sonrası kadınlarda ve elli yaşın üzerindeki erkeklerde osteoporoz teşhisi koymak için T skoruna bakılırken, çocuklarda, menopoz öncesi kadınlarda, elli yaşın altındaki erkeklerde Z skoruna bakılır. WHO'ya göre osteoporozun teşhisi için kullanılan kriterler şu şekildedir: (20, 22)

Tanı:

Normal: T skoru ≥ -1

Osteopeni: T skoru < -1 ve T skoru $> -2,5$

Osteoporoz: T skoru $\leq -2,5$

Ciddi Osteoporoz: T skoru $\leq -2,5$ ek olarak bir ya da daha çok fragilite fraktürünün varlığı

ICSI (The Institute for Clinical Systems Improvement) tarafından DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü için bazı endikasyonlar belirlenmiştir (Tablo 7) (22).

Tablo 6: DEXA ile KMY ölçüm endikasyonları

Daha önce fragilite kırığı gelişmiş olan kadın veya erkek
Uzun süreli glukokortikoid tedavisi (>3 ay ve ≥ 5 mg/gün prednizolon) kullanmış olan kadın veya erkek
65 yaşını doldurmuş ve geçmiş bütün kadınlar
65 yaş altında bir ya da daha fazla risk faktörü olan kadınlar;
Düşük vücut ağırlığı ($VKI \leq 20$)
Ailede kırık öyküsü (Birinci derece akrabada 45 yaş sonrasında kırık gelişimi)
Sigara kullanımı (>1 paket/gün)
HRT kullanmama veya 10-15 yıl üzerinde HRT kullanımı
40 yaşından önce menopoza girme
Total kemik kitlesinde azalma olan ya da kemik kaybıyla seyreden bir hastalığın görüldüğü yetişkinler
Bir yıldan uzun süredir amenoresi olan premenopozal kadınlar
Beş yıldan uzun süredir hipogonadizmi olan erkekler
Uzamış immobilizasyonu olan yetişkinler
Solid organ veya allojenik kemik transplantasyonu uygulanmış olan hastalar

2.1.9.Korunma

Korunmanın amacı doruk kemik kütlesini arttırmak, menapoza ve seniliteye bağlı gelişen kemik kaybını azaltmaktır (26). Bu amaçla iki türlü önlem alınabilir:

1. Birincil korunma, doruk kemik kütlesine ulaşma amacıyla iskelet sisteminin büyümesi esnasında tedbir alınmasıdır.
2. İkincil korunma ise menapozun yahut senilitenin bir sonucu olarak meydana gelen kemik dokudaki kaybın engellenmesidir.

Yetişkinlik döneminde pik kemik kütlesine ulaşabilmek, birincil korunmanın temel amacıdır. Bunun sağlanabilmesi için besinlerle uygun miktarda kalsiyum, protein, D vitamini alımı sağlanmalıdır. Küçük yaşlardan itibaren egzersiz yapılmalı ve bu aktivite alışkanlık haline getirilmelidir. Ulaşılan pik kemik kitlesinin sürdürülmesi ve kaybının önüne geçilmesi ise ikincil korunmanın hedefidir. Bu hedeflenerek osteoporoz açısından yüksek riskli grup belirlenmeli, düzeltilebilir risk faktörleri varsa düzeltilmelidir.

Kalsiyum ve D vitamininden zengin diyet uygulanmalı, kemik kaybının geciktirilmesi amacıyla kalsiyum, D vitamini ve HRT kullanılmalıdır. Kemik mineral yoğunluğu osteoporotik değerlere indiğinde, günlük hayatta omurga ve kalçayı koruyucu önlemler alınmalıdır. Düzenli olarak fiziksel egzersiz yapılmalı ve sigara içilmemelidir. Metabolize olmaları için kalsiyuma gereksinimi olan alkol, kafein, şeker, tuz, proteinler, yağlar, fosfat ve lifli besinlerin tüketimi azaltılmalıdır. Boya göre uygun olan ideal vücut ağırlığına sahip olunmalıdır. Osteoporozu neden olan ilaçların kullanımında, günlük doz ve tedavi süresi minimum düzeyde tutulmalı, uzun süreli kullanımı gerekiyorsa tedavi öncesi ve tedavi sırasında altı ayda bir KMY ölçülmelidir. Kemiklere hasar veren hastalıkların varlığında tedavileri düzenli yapılmalı ve gereken önlemler vaktinde alınmalıdır.

2.1.10.Tedavi

IOF (International Osteoporosis Foundation) 50 yaşından itibaren her gün 800-1000 IU D vitaminiyle birlikte 1200 miligram dozunda kalsiyum alınmasını tavsiye etmektedir. (18). IOF rehberi 50 yaşını tamamlamış erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda tedavi edilmesi gereken grubu şu şekilde sınıflandırmıştır;

- Kalça ya da vertebrada (klinik/morfometrik) kırık,
- Düşük kemik kütlesiyle (T skorunun değeri -1 ile -2,5 aralığında) beraber kırık öyküsü,
- T skorunun femur boyun, total kalça ya da vertebral bölgede $\leq -2,5$ altında olması (sekonder nedenler dışlandıktan sonra),
- Düşük kemik kütlesiyle birlikte (T skoru -1 ile $-2,5$ aralığında) kırık riskini artıran sekonder nedenlerin olması (immobilizasyon, glukokortikoid kullanımı gibi),

-Düşük kemik kütlesiyle beraber 10 yıl içinde kalça fraktürü gelişme ihtimalinin %3 ve üzerinde olması ya da 10 yıllık süreçte herhangi bir osteoporozla sekonder fraktür meydana gelme ihtimalinin %20 ve üzerinde olması.

Farmakolojik tedavi, osteoklastların rezorbsiyonunu inhibe eden antirezorbtif (antikatabolik) etkisi olan ajanları, hem antirezorbtif hem de anabolik etkisi olan ajanları ve paratiroid hormonun rekombinant formları gibi anabolik etkisi olan ajanları içermektedir (27).

Kalsiyum ve D Vitamini:

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kalsiyum ve D vitamini temel rol oynar. Erişkinlerin kalsiyum gereksinimi, günde ortalama 1200 mg civarındadır. NIH, kadınların menopoza kadar olan dönemde 1000 mg/gün, postmenopozal dönemde 1500 mg/gün kalsiyum desteği almasını önermektedir. Erkeklerde 65 yaşına kadar 1000 mg/gün, 65 yaşından sonra 1500 mg/gün kalsiyum desteği almasını önermektedir (17, 28). Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliği olan bireylerde 800 IU/gün D vitamini desteğinin kemik kaybını önlediği, kemik mineral yoğunluğunu hafif düzeyde artırdığı, vertebral ve nonvertebral kırık riskini orta düzeyde azalttığı gösterilmiştir (29).

Ulusal Osteoporoz Vakfı, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin günlük 800-1000 IU D vitamini desteği almasını önermektedir (30). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMED)nin önerisi, postmenopozal kadınların, 1200 mg/gün elementer kalsiyum almasıdır. Aynı zamanda 1500-2000 IU/gün dozunda D vitamini takviyesini önermektedir. Serum 25(OH)D seviyesinin hedeflenen değeri 30 ng/ml olmalıdır. Serumda bakılan 25(OH)D düzeyi 20 nanogram/mililitrenin altında saptanırsa 8 hafta boyunca haftada 50000 IU D vitamini yüklemesi yapılmalı ve sonrasında her gün 1500-2000 IU D vitamini kullanılarak tedavi sürdürülmelidir. D vitamini seviyesi 20 ng/ml üstünde olan postmenopozal her kadına günlük 1500/2000 IU olacak şekilde D Vitamini takviyesi yapılmalıdır (20).

Hormon Replasman Tedavisi:

Östrojen, osteoklast aktivitesini baskılar ve osteoblastlarda vitamin D reseptörünün sayılarını artırır. Bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır, kalsitonin

salgısını artırır ve PTH salgısını düzenler. Bu nedenlerle östrojen kemik dönüşümünü azaltarak, KMY'yi artırır ve kırık riskini azaltır.

HRT, postmenopozal dönemdeki kadınlarda vertebral kırık ve kalça kırığı gelişme ihtimalini düşürür. Kırık riskinde azalmanın nedeni HRT'nin kemik kaybını engellemesidir (31). Fakat, östrojen/progesteron kullanılmasının serbrovasküler olay, koroner arter hastalığı, meme malignitesi ve venöz tromboz gibi bazı hastalıkları tetiklediği gösterilmiştir. Bu nedenle etki gösterdiği en düşük dozda ve kısa süreli (5 seneden az) olarak verilmelidir. (32).

Selektif östrojen reseptörü modülatörleri (SERMs)

Meme dokusu üzerine östrojen antagonisti gibi, vücuttaki diğer dokularda da östrojen agonisti gibi etki ederler. SERM'ler osteoklast aktivasyonunu inhibe ederek etkisini göstermektedir. Raloksifen, osteoporozun tedavisinde verilen bir östrojen reseptör modülatörüdür ve dokuya seçicidir. Kemik mineral dansitesine olumlu etkileri vardır ve vertebral fraktür ihtimalini azaltır. Ancak omurga haricindeki bölgelerde kırık riskini değiştirmez. Raloksifen meme malignitesi riskinde düşüş sağlayabilir. Endometriyal hiperpazi ya da vajinal kanamaya yol açmaz. Venöz tromboemboliye yatkınlığa sebep olur. Önerilen dozda (60 mg/gün) kullanılan raloksifen, lomber vertebra kemik yoğunluğunu 2 yıllık tedavi sonrası %2,5 arttırmaktadır (33). Raloksifen tercih edilirken postmenopozal kadınlardaki vazomotor şikayetleri ve tromboemboli olasılığını yükseltebileceği göz önüne alınarak hasta seçimi yapılmalıdır.

Kalsitonin

Kalsitonin, osteoklastların aktivitesini ve motilitesini, sayılarını ve oluşum hızını yavaşlatır. Bu sayede kemiğin hem matriksinin hem de inorganik bileşiminin rezorpsiyonu önlenir (34). Akut kırıklarda ağrı tedavisinde analjezik etkilidir. Kalsitonin kullanımı hiperkalsemi, Paget hastalığı, postmenopozal osteoporoz, immobilizasyona bağlı osteoporoz, Sudeck atrofisi, glukokortikoide bağlı osteoporozun tedavilerinde onay almıştır (35, 36).

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik mineraline selektif olarak bağlanan, kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlarca alınan pirofosfat analogudur. Bifosfonatlar, osteoklast aktivasyonunun inhibisyonuna ve apoptozuna sebep olurlar. Bu sayede kemik döngüsü baskılanır ve her yeniden yapılanma ünitesinin ömrü uzar (37).

Bifosfonatların oral, intravenöz ve her iki şekilde de kullanılabilen formları vardır. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat FDA tarafından onaylanan bifosfonatlardır. FIT 2 çalışmasında vertebral kırığı bulunmayan postmenopozal hastalarda alendronat tedavisinin femur boynu kırık oranını %36, vertebral kırık oranını %44 oranında azalttığı gösterilmiştir (38). HORIZON pilot çalışmasında zoledronik asit tedavisi alan hastalarda plaseboya göre lomber ve kalça kemik mineral yoğunluğunda artış, trabeküler kemiğin kompresif dayanıklılığında artış tespit edilmiştir (39).

Intravenöz bifosfonatlar çoğunlukla iyi tolere edilirler. En sık görülen yan etki ilacın uygulanmasından sonra yaklaşık üç gün süren kas-iskelet ağrısı gibi grip benzeri semptomlardır. Uzun süreli bifosfonat tedavisi alanlarda, özofagus hasarı, femurda atipik fraktür ve nadir olarak çenede osteonekroz gibi yan etkiler görülebilir. Hipokalsemi, böbrek yetmezliği, özofagusta stenozu olanlarda kontrendikedir (37). Hipokalsemi, genellikle D vitamini eksikliği mevcut olanlarda gözleendiğinden dolayı, kalsiyum ve D vitamini verilerek engellenebilir. Bifosfonat infüzyonundan önce D vitamininde düşüklük varsa mutlaka düzeltilmelidir. Hipokalsemi meydana gelme olasılığını azaltmak için infüzyondan sonraki bir hafta süresince Ca alımı artırılmalıdır. Kreatinin klirensi dakikada 35 mililitrenin altında olanlarda zoledronik asit verilmemelidir.

Tibolon

Tibolon östrojenik, progestojenik ve androjenik özelliklere sahip, sentetik bir steroiddir. Yapılan klinik çalışmalarda erken ve geç postmenopozal kadınlarda vertebral ve proksimal femurda kemik kaybını önlediği tespit edilmiştir (40).

İpriflavon

Postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda kemik kütlesi üzerine yararlı etkileri olduğuna dair çalışmalar vardır. Fakat kırık riskini azaltıcı etkinliği henüz gösterilememiştir (41).

Denosumab

RANK ligand (RANKL) inhibitörüdür ve 6 ayda bir intravenöz olarak uygulanmaktadır.

Kemik Yapımını Uyarıcı (Anabolik) Ajanlar

Florid: Sodyum floridin kemik mineral yoğunluğunda artış meydana getirdiği ancak vertebral kırık riskini azaltmadığı tespit edilmiştir. Uygulanan florid dozunun artırılması ile vertebra dışı kırıkların azaldığı fakat bu dozlarda da ciddi gastrointestinal yan etkiler ortaya çıktığı gösterilmiştir (42). Günümüzde kullanılmamaktadır.

Anabolik Steroidler: Anabolik steroidler kemik yıkımını inhibe eder ve kemik yapımını uyarırlar. Osteoporoz tanılı hastalarda radiusta ve vertebralarda kemik mineral yoğunluğunu artırdıkları gösterilmiştir (43).

Stronsiyum Ranelat: Stronsiyum ranelatın kemik formasyonunu uyardığı, kemik rezorpsiyonunu baskıladığı ve bu şekilde de kemik yeniden yapılanma sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir. Vertebral kırıklar ve vertebra dışı kırıklar azaltmaktadır (44, 45). Bifosfonatları tolere edemeyen yahut bifosfonat kullanımının kontrendike olduğu osteoporozlu hastalarda endikedir. Tespit edilen yan etkileri, derin ven trombozu ve ciltte döküntüdür. Stronsiyum tedavisi sırasında gözlenen KMY artışının miktarı, kırık meydana gelme olasılığındaki azalmanın miktarı ile körele değildir. Bunun nedeni stronsiyumun KMY artırıcı etkisinin kemikteki fiziksel etkisine bağlı olmasıdır.

Paratiroid hormon

PTH, paratiroid bezinin esas hücrelerinde üretilir, depolanır ve çeşitli uyarılara yanıt olarak salgılanır. Paratiroid hormonun paratiroid bezinden salınımı ekstrasellüler kalsiyum düzeyine bağlıdır. Serum kalsiyum düzeylerinde azalma ile birlikte serum PTH seviyesi artar. Paratiroid hormonun kemik metabolizması üzerine direkt ve indirekt etkilere sahiptir. PTH direkt etkisini, osteoblastların aktivasyonu ve renal tübüler hücrelerde kalsiyum geri emilimi ile fosfor atılımını artırarak kemik yapımını uyararak gerçekleştirmektedir. Parathormon indirekt etkisini ise böbrekte 1- α hidroksilaz enzim aktivasyonu ile 25- hidroksivitamin D'nin, D vitamininin aktif şekli olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü sağlayarak gösterir. Oluşan aktif D vitamini etkisi

ile bağırsaktan kalsiyum geri emilimi artar. Böylelikle serum kalsiyum dengesi korunmuş olur (46).

Anabolik ajan teriparatide

Parathormonun yüksek seviyeleri bilhassa kortikal kemikte yıkıma neden olarak kemik mineral yoğunluğunu azaltır. Fakat eğer düşük dozda ve aralıklı uygulanırsa osteoblast aktivitesini ve bunun bir sonucu olarak da KMY'yi artırır (47).

Teriparatid rekombinant insan PTH fragmanıdır. Kırık riski yüksek hastalarda yahut daha evvel uygulanan osteoporoz tedavilerini tolere edemeyen ya da tedaviye cevapsız idiyopatik veya hipogonadizm nedeni osteoporozu olan erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Günde 20µg dozunda subkutan yolla uygulanır. Ülkemizde 65 yaş üzerinde, DEXA'da femur boynu ya da L1-L4 te T skorununun -4 ve altında ölçüldüğü, vertebralarda ikiden fazla kompresyon fraktürü bulunan hastalarda kullanılmaktadır. Tedavi süresi 18 ay ile kısıtlanmıştır.

2.2 D Vitamini

2.2.1 Giriş

D vitaminin iki temel formu bulunur. Vitamin D₂ (ergokalsiferol) besinlerle vücuda alınmaktadır. Vitamin D₃ (kolekalsiferol) ise deride ultraviyole ışınlarının etkisiyle hayvansal kaynaklı provitamin D₃'ten sentezlenmektedir. D vitamini temininin ana kaynağı bu yolak ile oluşturulmaktadır. Ultraviyole ışınlarına ne kadar fazla maruziyet olursa bu yolak o kadar uyarılır (48), öte yandan cildin pigmentasyonu fazlaşırsa yolak inaktive olur (49). Ergokalsiferolün biyolojik etkinliği kolekalsiferole göre 3-10 kat daha azdır. D vitaminin yapısı steroid hormonların (östrodiol, kortizol vb.) yapısına çok benzer. D vitamini, antiapopitoz etki ile osteoblastların yıkımını engelleyerek kemik döngüsünü azaltır, Ca ve P metabolizmasını düzenler.

2.2.2.D Vitamini Metabolizması

Ultraviyole-B ışınlarının etkisiyle 7-dehidrokolesterol epidermiste previtamin D₃'e dönüşür. Sonrasından previtamin D₃ vitamin D'ye izomerize olarak ekstraselüler

alana ve cildin kapiller damarlarına geçer. Karaciğere taşınması D vitamini bağlayıcı protein (DBP) aracılığı ile olur. CYP27 enzimi aracılığıyla karaciğerde 25-hidroksilasyon işlemi meydana gelir ve böylelikle 25 (OH) vit D' ye dönüşür. Kanda D vitamini düzeyinin saptanması için ölçülmesi gereken parametre 25(OH)D₃'tür . 1,25(OH)₂D₃ dolaşımdaki yarı ömrünün yaklaşık 4 saat gibi kısa bi süre olması nedeniyle D vitamini seviyesini tespit etmek için iyi bir parametre değildir. Aynı zamanda D vitamini eksikliği olması durumunda parathormon kompensatuar olarak artarak böbrekte 1 alfa hidroksilaz'ı uyarıp 1,25(OH)₂ D₃ sentezini arttırır. Böylelikle kişide D vitamini eksikliği olsa dahi 1,25(OH)₂ D₃ düzeyi sabit kalır, hatta yükselebilir (50).

25 (OH) vit D, dolaşıma geçip böbreğe taşınır ve böbrekte CYP27B1 enzimi aracılığı ile 1- α hidroksilasyona uğrayarak aktif ürününe yani 1,25(OH)₂ D₃ 'e dönüşür (50). Kan kalsiyum ve fosfor düzeyinin yükselmesi ile FGF23'ün, CYP27B1 ekspresyonu durdurulur ve böylece 1-alfa hidroksilaz aktivitesi baskılanır. Öte yandan PTH, Ca ve fosfor seviyelerinin düşüklüğünde 1-alfa hidroksilaz aktivitesi artar böylelikle de 1,25(OH)₂ D₃ yapımı artmış olur.

1,25(OH)₂ D₃, 24 hidroksilasyona uğrayarak 24,25 (OH)₂ D₃'e dönüşür ve böylece böbrekte inaktive olur. İnaktivasyon CYP24A1 aracılığıyla olmaktadır. CYP24A1 ekspresyonunu uyaran nedenler arasında Ca, P artışı ve kalsitriol yer alırken, ekspresyonu azaltan nedenler arasında Ca düşüklüğü ve parathormon sayılabilir.

2.2.3.D vitamininin Etkileri

Kalsitriol, oral olarak alınan kalsiyumun aktif olarak barsaktan emilimini ve tubuler reabsorpsiyonunu gerçekleştirerek normal fizyolojik serum Ca düzeylerinin sürdürülmesini sağlar. Serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi 30 ng/ml'nin altına düşüncü intestinal kalsiyum emilimi azalır ve PTH artar. Parathormonun yükselmesinin sonucunda 1,25 (OH)₂D₃ sentezi artar, böbrekten Ca absorpsiyonu olur ve osteoblastlar uyarır. Bunun sonucu olarak proosteoklastlar olgun osteoklastlara dönüşür ve osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu artırarak serum kalsiyumunu idame ettirmeye çalışır. Ancak bu rezorpsiyon süresinin artması durumunda osteoporoz ve osteoporotik kırık riski artar.

Kalsitriol biyolojik etkilerini, genomik veya nongenomik yollar üzerinden gerçekleştirir. Genomik yanıtlar nükleer vitamin D reseptörü (VDR) ile nongenomik yanıtlar ise voltaja bağımlı Ca kanalları ile gerçekleşir. Yakın döneme kadar aktif D vitaminin yalnızca böbrek, kemik ve barsakta etkisini gösterdiği düşünülüyordu. Fakat VDR'nin günümüzde 30'un üzerinde dokuda var olduğu görülmüştür. Düz kas, kalın barsak, prostat, kalp kası hücreleri, meme, endotel, savunma sistemi hücreleri VDR bulunan dokulardan bazılarıdır (51, 52).

D vitamini, kan basıncı ve kan şekeri regülasyonunda, immünolojik olaylarda rol oynar. Ayrıca hormon salgılanmasını düzenler ve hücre çoğalmasında görev alır. Bütün immün hücrelerde VDR saptanmıştır. Özellikle B ve T lenfositler, makrofajların da içinde bulunduğu antijen sunan hücrelerde bu reseptörler tespit edilmiştir. 25 (OH) vit D seviyesindeki farklılıkların savunma sistemini etkilediği gösterilmiştir. Bu durum, D vitaminin makrofajların fagositoz kabiliyetini olumlu yönde etkilemesi ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde D vitamini eksikliğinde tüberküloz riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (53).

Şiddetli vitamin D eksikliğinin neden olduğu osteomalazide, D vitamini eksikliği ile ilişkili miyopatinin histopatolojik bulguları saptanmıştır. D vitamini eksikliğinde kas güçsüzlüğü ve kas-iskelet sistemi semptomları görülmektedir.

D vitamininin antiproliferatif ve hücre maturasyonunu artırıcı etkisi gösterilmiş ve anti-tümör bir madde olabileceği öne sürülmüştür. D vitamini kullanımı ile kolon, prostat ve meme kanseri riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (54, 55).

2.2.4.D Vitamini Eksikliği

0-20 ng/ml = aşırı eksiklik

21-29 ng/ml = hafif derecede eksiklik

30-100 ng/ml = optimal düzey şeklinde tanımlanmıştır.

Besinlerle yeterli miktarda D vitamini alınmaması ya da güneş ışığına yetersiz maruziyet sonucu ciltte gereken kadar sentezlenememesi (ırk, yaşam şekli, güneş koruyucular, coğrafi konum) D vitamini eksikliğinin önemli sebepleridir. Emilimi olumsuz etkileyen çölyak, inflamatuvar barsak hastalığı gibi durumlar, geçirilmiş mide veya barsak operasyonu D vitamini eksikliğine yol açar. Ek olarak kronik karaciğer

hastalığında ve antiepileptik ilaç kullananlarda 25 hidroksilasyon basamağında problem olacağından eksiklik görülebilir. Hipoparatiroidi ve böbrek yetmezliği 1,25 hidroksilasyonda defekte yol açarak D vitamini düzeyini düşürebilir. Bir diğer sebep nefrotik sendrom ve böbrek hasarında görülen DBP azalmasıdır.

Serum kalsiyum düzeyini fizyolojik sınırlar içinde tutmak D vitaminin en önemli görevidir. Plazma Ca ve P düzeyinde azalma, kemik mineralizasyonda bozulmaya yol açarak çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye sebep olur. D vitamini eksikliğinin kemik mineral dansitesinde azalmaya yol açarak fraktür riskinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (56).

Vitamin D seviyesi besinlerden alınan miktardan ve UVR'ye maruziyetten önemli ölçüde etkilenir. Bundan dolayı D vitamini seviyesini istenen düzeyde tutmak için yüz, bacaklar, kollar ya da sırt bölgesinin haftada iki kez yaklaşık 15 dk süreyle güneş ışığını alması gerekir.

NOS (National osteoporosis society) kılavuzuna göre vitamin D eksikliği tespit edilen hastalarda (<30ng/ml) tedavi gerekmektedir. Yükleme tedavisi rejimlerinde, D vitaminin bölünmüş veya haftalık dozlarla toplam yaklaşık 300,000 IU olarak uygulanması önerilmektedir. Endocrine Society tarafından yayınlanan klinik kılavuzda D vitamini eksikliği saptanan yetişkinlerde haftalık 50.000 IU vitamin D 8 hafta süreyle yahut D vitamini 30 ng/ml seviyesinin üstünde olacak şekilde 6000 IU/gün, ardından 1500-2000 IU/gün idame tedavi verilmesi önerilmektedir (57).

2.3 Osteomalazi

2.3.1.Tanım

Osteomalazi erişkin bireylerde yeni üretilen matriksin mineralizasyon defekti sonucu oluşan, KMY'de azalmaya neden olan bir hastalıktır. Osteomalazi, epifiz plakları kapanmış kişide oluşan matür kemiğin hastalığıdır (58).

2.3.2.Osteomalazi nedenleri

Osteomalazi fosfor azlığı, vitamin D metabolizması bozuklukları, ve mineralizasyon kusurları sebebiyle ortaya çıkar (tablo 9) (59).

Tablo 7: Osteomalazi Nedenleri

Vitamin D metabolizması bozuklukları	Mineralizasyon bozuklukları
1.Yetersiz alım ve emilim <ul style="list-style-type: none">• Beslenmeyle ilgili• Güneş ışığına yetersiz maruziyet• Malabsorbsiyon• Gastrektomi• İnce barsak hastalığı• Pankreas yetmezliği 2.Defektli 25 –hidroksilasyon <ul style="list-style-type: none">• Biliyer siroz• Alkolik siroz• Antikonvulzanlar 3.Vitamin D bağlayıcı protein kaybı <ul style="list-style-type: none">• Nefrotik sendrom 4.Defektli 1alfa hidroksilasyon <ul style="list-style-type: none">• Hipoparatiroidizm• Böbrek yetmezliği• Tip 1 vitamin D bağımlı raşitizm 5.Kalsitriol'e bozuk hedef organ cevabı <ul style="list-style-type: none">• Tip II vitamin D bağımlı raşitizm (Hereditör vitamin D dirençli raşitizm, HVDRR)	1.Anormal matriks <ul style="list-style-type: none">• Kronik böbrek yetmezliği• Osteogenesis imperfekta• Fibrogenesis imperfekta• Aksiyel osteomalazi 2.Enzim eksikliği <ul style="list-style-type: none">• Hipofosfatazia 3. Mineralizasyon inhibitörlerinin varlığı <ul style="list-style-type: none">• Fluor• Aluminium• Bisfosfonatlar Fosfat eksikliği <hr/> 1.Azalmış alım <ul style="list-style-type: none">• Antiasitler 2. Bozulmuş renal geri emilim Primer defektler <ul style="list-style-type: none">• X-bağı hipofosfatemik raşitizm (vitamin D dirençli raşitizm, VDRR)• Hiperkalsiürlü hereditör hipofosfatemik raşitizm• Sporadik edinilmiş hipofosfatemik raşitizm• Fankoni sendromu-Wilson hastalığı, sistinozis, multipl myelom Sekonder defektler <ul style="list-style-type: none">• Primer hiperparatiroidizm• Sekonder hiperparatiroidizm (renal tubuler asidoz Tip I, ve vitamin D metabolizması bozuklukları)• Onkojenik osteomalazi

2.3.3.Klinik

Osteomalazi büyük olasılıkla hastalarda şikayete neden olmaz fakat belirti verdiği zaman proksimal kaslarda kuvvetsizlik ve kemik ağrısı görülür. Ağrının karakteri künüttür, dokunmakla ve hareket etmekle şiddetlenir. Ağrı çoğunlukla bel, kalça ve bacaklarda lokalizedir. Kostalar, ekstremiteler ve omurgada çarpma yahut düşme olmaksızın ya da hafif şiddette travma sonucunda dahi kırık meydana gelebilir. Alt ekstremitelerin proksimal kaslarındaki kuvvet kaybının bir sonucu olarak sandalyeden kalkarken ya da merdiven çıkarken problem yaşanabilir (58, 60). 25 hidroksi vitamin D düzeyi <20 ng/ml'nin altına indiği zaman kasta kuvvetsizlik gözlenmektedir.

2.3.4.Laboratuvar Bulguları

Osteomalazinin klasik laboratuvar bulguları hipokalsemi, hipofosfatem ve artmış ALP düzeyidir. ALP yüksekliğiyle, diğer laboratuvar bulgulara göre daha çok karşılaşılır ve bu yükselen düzey kanda daha önce saptanabilir. Eğer serumda parathormonda yükselme, 25(OH) vit D seviyesinde düşme ile birlikte, Ca x P oranında azalma ve ALP seviyesinde yükselme var ise akla osteomalazi gelmelidir. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımında azalma saptanır.

2.3.5.Radyoloji

KMY'de azalma, trabeküllerin kaybı ve kortekste incelme en sık görülen ancak osteomalazi için spesifik olmayan radyolojik bulgulardır. Vertebra cisimciklerindeki değişiklikler ve Looser zonları ise osteomalazi için daha spesifik bulgulardır. Vertrebralar arasındaki diskin baskı altında kalmasından dolayı oluşan radyolojik şekile cod-fish denilmektedir. Osteomalazinin patognomik radyolojik bulgusu Looser zonları ya da Milkman kırıkları şeklinde adlandırılan psödofraktürlerdir. Bunlar radyografide, yaklaşık 2-5 mm, radyolusen çizgiler yahut şeritler şeklinde gözlenir.

2.3.6.Histoloji

Osteomalaziye kesin teşhis koyabilmek için yapılması gereken tetkik kemik biyopsisidir. Biyopsi her osteomalazi düşünülen hastaya önerilmez ancak hastalığın laboratuvar ve radyolojik bulgularını taşımayan, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda yapılır.

Osteomalazi tanısı için geliştirilen osteomalazi indeksi:

- Yaygın kemik ağrısı
- Kasta kuvvetsizlik
- Hipokalsemi
- Hipofosfatemi
- Psödofraktür
- ALP seviyesinde yükselme bulgularını kapsar.

2.3.7.Tanı

Osteomalazi malabsorbsiyon, gastrik bypas cerrahisi, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı ve bunlara eşlik eden kemik ağrısı şikayeti bulunan kişilerde akla gelmelidir. Teşhis hastanın şikayetlerine, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre konur. Osteomalazi tanısı konulduktan sonra etyolojik araştırma yapılmalıdır.

D vitamini eksikliğinde Ca ve fosfatın, barsaklardan absorpsiyonu azalır ve hiperparatiroidi görülür. Bunun sonucunda böbrekten fosfor atılımı artar, kemik kemik yıkımı olur ve böbrek tübüllerinden Ca emiliminde artış meydana gelir. Dolayısıyla hipofosfatemi, D vitamini eksikliği, düşük veya normal serum kalsiyum, PTH ve ALP yüksekliği beklenir. İdrarda ölçülen kalsiyum düzeyi azalır, fosfor düzeyi artabilir. Hiperparatiroidi ve hipofosfateminin 1-alfa hidroksilaz enzimini uyarması sebebiyle 1,25(OH)₂ D₃ (kalsitriol) düzeyi normal veya yüksek olabilir.

Vitamin D bağımlı raşitizm tip I de, defektli 1-alfa hidroksilaz enziminin neden olduğu kalsitriol düşüklüğü görülürken, kalsidiol yüksek veya normal olabilir. Vitamin D dirençli raşitizm tip II de ise böbrekte vitamin D reseptörünün genetik defekti sonucunda kalsitriol ve kalsidiol seviyeleri yükselir (61).

Renal osteodistrofide, fosfordaki artış 1-alfa hidroksilaz enzimini suprese eder ve bunun sonucunda azalan kalsitriol neticesinde sekonder hiperparatiroidi oluşur. Metabolik asidoz da kalsitriol yapımının azalmasına yol açar.

Karaciğer hastalıklarında DBP sentezi azalırken, nefrotik sendromda bu proteinlerin böbrekten kaybı artar. Ancak bu durum D vitamini ürünlerinin serbest fraksiyonlarını etkilemediğinden D vitamini eksikliği görülmez. Antikonvulzan ilaçların ve safra asidi bağlayıcı reçinelerin kullanımı da vitamin D eksikliğine yol açar.

X'e bağlı hipofosfatemik raşitizmde PHEX gen mutasyonu mevcuttur.FGF23 yükselir. Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizmde FGF23 mutasyona uğrar ve proteolize dirençli hale gelir. Bu nedenle FGF23 düzeyi artar. Fosfor ve 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi düşer. Hipofosfatemik osteomalazili hastalarda serum Ca, ALP ve PTH düzeyi normaldir. İdrar fosfat atılımı <100 mg/gün, fraksiyonel fosfat atılımı <5 olarak ölçülmesi renal fosfat kaybı olmadığını gösterir.

2.3.8.Tedavi

Osteomalazi tedavisi, altta yatan sebebe göre uygulanmalıdır(58, 60). D vitamini eksikliği, hipofosfatemi, Ca düşüklüğü ve malabsorbsiyon düzeltilmelidir. Kemikğin sağlıklı olabilmesi 25(OH) vitamin D düzeyinin >30 ng/ml olması ile mümkündür. 25(OH) D düzeyi <10 ng/ml seviyesine düştüğünde kemik mineralizasyonunun bozulduğu ve osteomalazi geliştiği bildirilmiştir.

D vitamini eksikliğinde, 50 000 IU ergokalsiferol ya da kolekalsiferol 8 hafta boyunca haftada bir defa verilip, ardından günde 1500-2000 IU dozunda devam edilmesi önerilir. Beraberinde 1000 mg/gün kalsiyum da kullanılmalıdır.

İntestinal malabsorbsiyonu olan hastalarda altta yatan hastalığın tedavisi yapılmalıdır. İlave olarak, 1500 mg/gün kalsiyum ile birlikte 300.000 IU vitamin D i.m. olarak uygulanmalıdır. Vitamin D dozu üç ayda bir tekrarlanmalıdır.

Renal osteodistrofi ve hiperfosfatemili (P>6 mg/dl) hastalarda fosfat alımı <800mg/gün olacak şekilde kısıtlanmalıdır. Fosfat bağlayıcılar ve kalsitriol kullanılmalıdır.

Osteomalazi tedavi edilirken, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis, ektopik kalsifikasyonlar ve nefrokalsinoz açısından dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle hastalar klinik ve laboratuvar değerleriyle yakın takip edilmelidir.

2.4. Orak Hücreli Anemi

2.4.1.Tanım

Orak hücre anemisi, kronik hemoliz ve ağrılı krizler ile seyreden ilerleyici organ hasarına sebep olan multisistemik kalıtsal bir hastalıktır. Hb S, beta globin zincirinin amino (-NH₂) ucunda altıncı pozisyondaki glutaminin valin aminoasidi ile yer değiştirmesiyle; GAG (Guanin-Adenin-Guanin) bazlarının yerine GTG (Guanin-Timin-Guanin) baz dizisinin gelmesiyle oluşur (62). Bu mutasyonun neticesinde yeterli oksijen olmadığı durumlarda Hb S polimerize olur ve katı kristal halinde çöker. Eritrositler bikonkav disk şeklinden yarım ay benzeri orak şeklini alır. Bunun sonucunda orak şeklini alan hücreler dalakta erkenden yıkılır. Kan akışkanlığını azaltarak özellikle küçük damarlarda tıkanıklığa sebebiyet verir (63).

Hemoglobin, dokulara oksijeni dağıtır ve eritrositin şeklinin korumasında ve şekil değiştirebilme yeteneğini sağlanmasında görev alır. Normal insan hemoglobininde 4 adet polipeptid zinciri ve 4 adet hem grubu bulunur. Polipeptid zincirleri 2 tane alfa ve 2 tane beta zincirinden meydana gelmektedir. Erişkinlerde bulunan temel hemoglobin Hb A olup Hb A2 miktarı çok azdır. Fetal hayat boyunca Hb F düzeyi yüksektir ve doğumdan sonra eritrosit içindeki Hb F oranı azalır (64). Orak Hücre Sendromları, HbS üretimi ile seyreden tüm durumları kapsayan genel bir terimdir. HbS heterozigot durumunda (HbAS), homozigot durumunda (Hb SS veya orak hücre anemisi), diğer β zincir anomalisi gösteren hemoglobinlerle birlikte(HbSD, Hb SC, Hb SE hastalığı), beta talasemi ile, fetal hemoglobin herediter persistansı (HPFH) ve alfa talasemi ile birlikte bulunabilir (65).

2.4.2.Epidemiyoloji

Orak hücre anemisinin plasmodium falciparumdan korunmak amacı ile gerçekleşen bir mutasyonun sonucu olarak ortaya çıktığına dair kanıtlar bulunmaktadır (66). Malaryanın çok yaygın olduğu Orta Afrika, orak hücreli aneminin en sık

karşılaştığı yerler arasındadır. HbS'in heterozigot olarak bulunma sıklığı % 20 olup, bazı bölgelerde % 40'a kadar çıkar. İtalya, Yunanistan ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz çevresindeki ülkelerde sık görülür. Orta Doğu ve Hindistan'da da sıklıkla rastlanır. Dünyada 200 milyon kişiden fazla orak hücre taşıyıcısı bulunmaktadır. Afrikalı ve Amerikalı çocuklarda HbSS oranı % 0.14, taşıyıcılık oranı ise; % 8 olarak tespit edilmiştir (67, 68).

Sağlık Bakanlığı ve Türkiye Ulusal Hemoglobinopati Konseyi'nin verilerine göre 1999-2003 yılları arasında farklı 16 bölgede toplam 377.339 sağlıklı birey taranmış olup beta talasemi taşıyıcı sıklığının ortalama % 4,3; HbS taşıyıcı sıklığının Adana'da % 10, Antakya'da % 10,5, Mersin'de % 13,6 olduğu raporlanmış ve Türkiye'deki toplam OHA hastasının yaklaşık 1200 olduğu tespit edilmiştir. (69, 70).

2.4.3.Genetik

Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesiftir. Orak hücre hastalığının genetik bir hastalık olduğunun keşfedilmesi 1917 yılında bir orak hücreli çocuğun babasında oraklaşmış eritrositlerin gösterilmesi ile, homozigot kalıtım olabileceğinin düşünülmesi ise hastaların hem anne hem babalarında orak hücrelerin gösterilmesi ile olmuştur (71, 72). 1. kromozomun kısa kolunda β globulin zincirini kodlayan her iki allel gen de orak hücre anemisine özel GAG-GTG şeklinde mutasyona uğrarsa normal β zinciri ve sonucunda da HbA sentezlenemez ve eritrositler yüksek oranda HbS içerir. İki anormal gene sahip bu bireyler homozigot (HbSS) hastalarıdır ve hemoglobin A (HbA) sentezleyemezler. Bir anormal gene sahip heterozigotlar (HbAS) ise taşıyıcıdırlar ve eritrositler %20-40 oranında HbS içerirler (73). Orak hücre geni homozigot ve genotipi HbSS olan bireylerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi HbAS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve çoğunlukla bulgu vermezler (74).

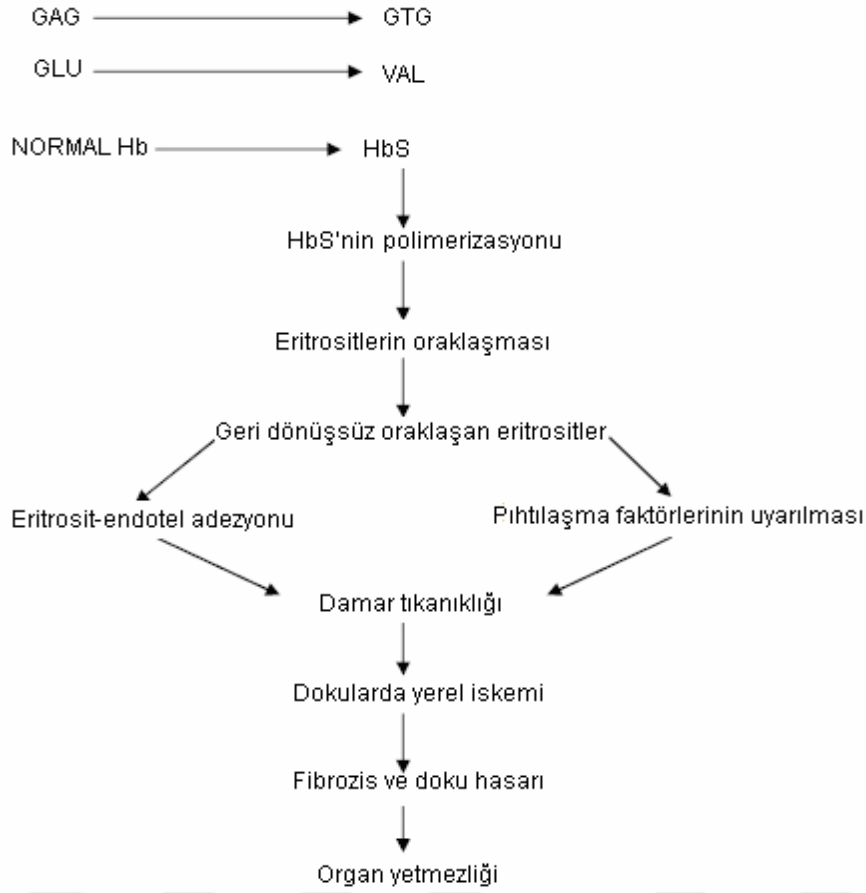
Orak hücre geninin β talasemi geni ile veya HbC gibi diğer hemoglobinopati genleri ile birlikte bulunması farklı orak hücre sendromlarının görülmesine sebep olmaktadır. Bu tür HbS/ β talasemi hastalıklarının klinik seyrini β geni mutasyonunun tipi ve HbA miktarı belirlemektedir (75). Orak hücre anemisine neden olan diğer heterozigot durumlar ise orak hücre-hemoglobin C (S/C) hastalığı (76), orak hücre-

hemoglobin O-Arab (S/OArab)(77), orak hücre-hemoglobin Lepore (S/Leopore) (78). Boston ve orak hücre-hemoglobin D Punjab'dır (79).

2.4.4.Patofizyoloji

Deoksi durumundaki HbS hızlı bir şekilde polimerize olur ve taktoid denilen küçük, katı, mekik şeklinde cisimciklere dönüşür. Bu kristaloidlerin eriyebilirliği ve akışkanlığı normal hemoglobin yapısından daha düşüktür. Orak hücre hemoglobininin likid ve solid fazları arasındaki dengeyi belirleyen en önemli dört faktör; oksijen düzeyi, HbS düzeyi, ısı ve HbS dışındaki diğer hemoglobinlerin varlığıdır. HbS düzeyi viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, alkol, oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olan pH azalması ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalması, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, gebelik, menstruasyon, ısı değişiklikleri, psikososyal stres gibi birçok faktörden etkilenir (80, 81). Normal hücrelerin Hb konsantrasyonu 30 g/dL'dir. Ancak HbS'in 20,8 g/dL'den daha yoğun konsantrasyonlarda viskozitesi azalır ve jelleşir. Bu şekilde oraklaşan eritrositler küçük kapillerleri geçmek için gereken şekil değiştirme yeteneğini kaybederler ve mikrovasküler tıkanıklıklara sebep olurlar. Bunun sonucunda da dokularda nekroz ve fibrozise kadar ilerleyen hasar ve organ fonksiyon bozukluğu gelişir (82).

Orak hücre hastalığının patogenezi üzerinde son zamanlarda yapılan çalışmalar oksijensiz ortamdaki hemoglobin S'nin polimerizasyonu ile vazooklüzyon arasında oluşan patolojik durumlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Hücresel düzeyde dehidratasyon, inflamatuvar yanıt ve reperfüzyon yaralanmaları önemli patofizyolojik mekanizmalar olarak görülmektedir (83-86). Şekil-2'de patofizyolojik mekanizmalar özetlenmiştir.



Şekil-1 Orak hücre hastalığının fizyopatolojisi (87)

2.4.5. Klinik

Hastalığın klinik bulguları hemolize bağlı sarılık, erken çocukluk yaşlarından itibaren eritrosit yıkımına bağlı splenomegali, erişkinde otosplenektomi, anemiye sekonder hepatomegali, kardiyak üfürümler, büyüme ve gelişme problemleri, seksüel gelişimde gecikme ve geriliktir (88). Hastalığın klinik seyri sırasında mikrodolaşımda vazooklüzyona bağlı krizler izlenebilir (87, 89).

Orak hücre anemisi olan bireyler hayatlarının başlangıcındaki altı aylık süreçte Hb F varlığından ötürü çoğunlukla bulgu vermezler. Altıncı aydan sonra Hb S'in artışı ile birlikte belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Orak hücre hastaları ağırlı kriz geçirilen zamanların haricinde çoğunlukla asemptomatiktir. Anemiye bağlı belirtiler görülebilir. Erkek orak hücreli anemi hastaları ortalama 42 sene yaşarken, kadınlarda bu süre 48 senedir. Ancak yaşam beklentisi hastalığın komplikasyonlarına göre farklılık arz

edebilir. Ciddi anemi, Hb S β^0 talasemili bireylerin bulgusu iken Hb S β^+ talasemi ve Hb SC hastalığında daha hafif anemi görülür. Aneminin en hafif seyrettiği hastalar orak hücre hastalığıyla beraber α -talaseminin de mevcut olduğu kişilerdir. Anemiye şiddetlendiren bir diğer unsur da eritropoetin seviyelerindeki düşüklüktür. (90). OHA'nin bulguları geniş bir yelpazeye sahiptir. Hematolojik ve hematolojik olmayan şekilde ikiye ayrılarak incelenir (87).

2.4.5.1. Hematolojik Bulgular

Aplastik krizler

Kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin ve retikülosit sayılarının azaldığı, eritrosit üretiminin bir süreliğine sonlandığı klinik tablodur. Karakteristik olarak hemoglobin seviyesi aniden düşer. Çocuklarda görülen aplastik krizlerin çoğundan Parvovirus B19 sorumlu tutulmaktadır. Ancak erişkinlerde bu enfeksiyon krizin daha nadir rastlanan bir nedenidir. Aplastik krizin diğer bir sebebi ateş, kemik ağrısı ve retikülositopeni tablosuna yol açan kemik iliği nekrozudur (90).

Hemolitik kriz

Hemoglobinde ani düşüş, indirekt bilirubin, retikülosit ve Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde yükseliş ile ortaya çıkan klinik bir durumdur. Kronikleşen aneminin sebepleri arasında böbrek hasarı, folat ya da demir eksikliği sayılabilir. Eritropoetin sentezinin azalması, böbrek yetmezliği olanlarda kan yıkımının düzelmesinin önüne geçer. Böyle durumlarda, hidroksiüre ya da rekombinant insan eritropoetini verilmesi iyileşme sağlayabilir.

Vazo-okluziv kriz

Damar tıkaçıcı krizler, çoğunlukla ağrılı krizler şeklinde kendini gösterir ve yenidoğan dönemi dışında en sık karşılaşılan krizdir. Erişkinlerde görülme sıklığı yılda %0.8'dir (91). Geçirilen ağrılı krizlerin sayısının artması mortalite oranını artırmaktadır. Ağrılı krizleri tetikleyen faktörler soğuk hava, sıvı kaybı, enfeksiyon, stres, ya da alkol kullanımı olabilir. Tetikleyici faktör hastaların büyük bir kısmında enfeksiyonlardır. Oraklaşan eritrositler damarlarda tıkanmaya sebep olarak nekroz gelişmesine yol açar.

Bunun sonucunda yaygın kemik ve kas ağrıları görülür. En sık ağrı görülen bölgeler sırt, göğüs bölgesi, karın bölgesi, kol ve bacaklardır. Ağrının şiddeti değişiklik gösterebilir. Atak sırasında, akut faz reaktanları ve sitokinlerin seviyelerinde artma gözlemlenebilir. Yılda üç sefer veya daha çok hospitalizasyon gerektiren vazo-okluziv kriz yaşanması hastalığın daha şiddetli seyredeceğini ve erişkin yaşta yaşam süresinin daha kısa olacağını gösterir (87, 92, 93).

Sekestrasyon Krizi

Eritrositlerin aniden dalakta birikmesi ve buna bağlı olarak aneminin aniden derinleşmesiyle karakterize olan krizdir. Şiddetli vakalarda hipovolemik şok ve kardiyovasküler hasar görülebilir (94). Hemogloblin düşüşü 3 g/dl'nin üstünde ve hemogloblin düzeyi 6 g/dl'nin altında saptanabilir. Daha çok bebeklerde ve küçük çocuklarda görülür. İlk 10 yaşta ölümlerin %10-15 inden splenik sekestrasyon krizlerinin sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada,10 yıl takip edilen orak hücreli çocukların %30'unda splenik sekestrasyon krizi gözlenmiş ve bu hastaların %30'unda krizin fatal sonuçlandığı tespit edilmiştir (95). HbSC yahut orak hücre β -talasemisi olan erişkin hastalarda splenomegali görülebilir (92). Tedavisinde eritrosit suspansiyonu transfüzyonu uygulanır. Hastaların %50'sinde splenik sekestrasyon tekrarladığı için splenektomi önerilmektedir (96).

2.4.5.2.Hematolojik olmayan bulgular

Kemik ve Eklem Hastalığı

Orak hücreli anemide görülen kemik hastalıkları akut vazookluziv kemik ağrısı, kemik mikroenfarktleri, osteopeni, osteoporoz, osteomyelit, septik ve aseptik artrit, dejeneratif artrit, vertebral kemik deformiteleri, patolojik fraktürler ve osteonekrozdur (97). Etyolojik faktörler tam anlaşılacakla beraber diyet, hemoliz, inflamasyon, vitamin D eksikliği, vazookluziv krizler risk faktörleri olabilir.

Orak hücre krizinde çoğunlukla saptanan bulgu kemiklerde hassasiyettir ve bunun haricinde bir bulgu görülmez. Bundan dolayı eğer şişlik, ısıda artma, yahut kızarıklık tespit ediliyorsa yumuşak dokuda veya kemikte enfeksiyon olabileceği akla getirilmelidir. Ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olan femur başı aseptik nekrozu orak

hücreli anemide görülen en önemli komplikasyonlardan biridir. Yüksek hematokrit ve kan viskozitesi aseptik nekroz riskini artırır. Kemik nekrozu, vertebralarda kompresyona bağlı fraktür gelişimine yol açabilir. Orak hücre hastalığının karakteristik grafi bulgusu vertebralarda gözlenen balık ağzı anomalisidir (98).

Orak hücreli anemide görülen kemik hastalıklarının patogeneğinde kemik iliği hiperplazisi önemli rol oynar. Kemik hastalıkları, vazooklüzyonun neden olduğu infarkt ilişkili olanlar ve kemik iliği hiperplazisiyle ilişkili olanlar olarak 2 şekilde sınıflanır. Osteopeni ve osteoporoz kemik iliği hiperplazisi ile ilişkilidir. Bu kemik komplikasyonları morbiditeyi ve yaşam kalitesini etkiler. Osteopeni ve osteoporoz genelde asemptomatik olsa da ağrı, kırık, deformite ve vertebrada çökme görülebilir ve kronik analjezi cerrahi destek gerekebilir.

İmmun ve endotelial aktivasyonla birlikte kronik inflamasyon kemikteki vazooklüzyonu şiddetlendirir (99). Eritrositlerin kemik mikrosirkülasyonunda oraklaşması, tromboz enfarkt ve nekroza yol açar. Orak hücreli anemi hastalarında patognomonik olan kronik hemolitik anemi kemik iliği hiperplazisine ve genişlemesine yol açar. Kemik iliği boşluklarının yeri kırmızı ilikle dolar ve bu da kemik trabekülasyonunda incelmeye düzensizleşme ve kemik korteksinde incelmeyle sonuçlanır (3). Orak hücreli anemide diyetle bazı gıdaların alımında azalmanın (protein-enerji malnutrisyonu, vit d ve çinko eksiklikleri vb.) yol açtığı gecikmiş iskelet maturasyonu, bazı hormon eksiklikleri(büyüme hormonu,hipogonadizm)ve kronik ağrı ve aktivite azlığı nedeniyle düşük kilolu olmak orak hücreli anemide görülen kemik hastalıklarının gelişmesinde etken olur (100).

Orak hücreli anemi hastalarında yüksek osteopeni (%30) ve osteoporoz (%50) riski olduğu Elshal MF'nin çalışmasında gösterilmiştir (101). Genç erişkin orak hücreli anemi hastalarda kırık oranları yaklaşık %30 bulunmuştur.(102)Postmenapozal kadın orak hücreli anemi hastalarında kırık oranı %40'a kadar çıkmaktadır.(103)Orak hücreli anemi hastalarının %70 ten fazlasında düşük BMD genel populasyona göre 2-3 dekat önce gelişir. Bu hastalarda gelişen osteopeni ve osteoporoz kırık,vertebral çökme, kronik kemik ağrısı ve erken yaşta morbiditeye sebep olur.(4, 104-106)Kronik kemik ağrısı olan ve BMD'si düşük saptanan orak hücreli anemi hastalarının %80 inden fazlasında

görüntüleme yöntemlerinde iskelet anormallikleri gösterilebilir (107). Normal populusyona kıyasla hareket açıklığı ve extremitte kas güçsüzlüğünde artış görülmüştür.

Baldanzi'nin son yıllarda yaptığı bir çalışmada erişkin orak hücreli anemi hastalarında düşük BMD saptanmasındaki yüksek prevalans(%81),artmış hemoliz ile ilişkili bulundu(yüksek LDH, retikülositoz, anemi)(108)Osteoporozu olan bireyler daha yaşlı ve GFR'si daha düşük bulunmuş ve bu böbrek yetmezliğinin kemik rezorbsiyonuna yol açarak BMD'yi negatif etkilediğini göstermiştir.

D vitamini, kalsiyum dengesini düzenleyerek kemik fizyolojisinde çok önemli rol oynar.25 OH D vitamini kemik mineralizasyonunun optimal olması için gereklidir. Uzun süreli D vitamini eksikliği kemik mineralizasyonunda azalma ile sonuçlanır ve klinik olarak kronik ağrı, kas güçsüzlüğü,anormal BMD ve kırık oranında artış ile sonuçlanır (109, 110). Birçok çalışmada orak hücreli anemi hastalarında vitamin D eksikliği,kemik hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (111-114).

D vitaminin klinik etkileri ve sonuçları yeni randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik kemik ağrısı olan orak hücreli anemi hastası çocuk ve adolosanlarda yüksek doz D vitamini tedavisinin (240.000-600.000 IU) 6 haftalık süre ile verilmesinin, hastalarda ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı Osunkwo'nun çalışmasında gösterilmiştir (115, 116).

Büyüme Gelişme Geriliği

Oraklaşma (sickling) sendromu büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkiler. Kızlarda ve erkeklerde hemen hemen eşit sıklıkta görülür. Kilonun, boyla karşılaştırıldığında daha fazla olumsuz yönde etkilendiği görülmektedir. Yaşa göre düşük vücut ağırlığı ve boy, iskelet maturasyonunda gecikme, pubertenin gecikmesi orak hücre anemisinde kronik malnutrisyonla uyumludur. Artmış metabolik gereksinimini karşılayamayan enerji alımı fiziksel ve cinsel gelişimde gecikmeye yol açmaktadır (90, 117).

Genitoüriner Sisteme Etkileri

OHA hastalarında yaklaşık %30 oranında priapizm görülür. Her iki hastanın birinde bu durum tekrarlar. Priapizmde, oraklaşan hücreler corpus cavernosumu tıkar

ancak glans penis ve corpus spongiosum korunmuştur (92, 93). Böbreklerde damar tıkaçıcı hadiseler sık görülmekle birlikte çoğunlukla yan ağrısı haricinde bir şikayete neden olmaz. Vasa rectanın oklüzyonu papiller nekroz ve renal tübüler asidoz ile sonuçlanır. Papiller nekroz böbreğin idrarı konstra etme kabiliyetini bozar, hipostenüri ve hematüri görülür. OHA veya taşıyıcılığı olup hematürisi olan hastalara ultrasonografi (USG) ya da MRG görüntülemesi yapılarak yaşamı tehdit edici durumlar dışlanmalıdır (98).

Hepatobiliyer Sisteme Etkileri

OHA hastalarında uzun süreli hemoliz sonucunda kolelitiyazis görülür. Sık yapılan kan nakli karaciğerde demir yükünü artırır. Bu durum periportal fibroze, karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya ve siroza sebebiyet verir. Hastaların karaciğeri normalden büyük olabilir. Tekrarlayan kan naklinin yan etkisi olarak özellikle Hepatit C enfeksiyonu yüksek oranda saptanabilir (90).

Dalak Etkilenimi

Özellikle küçük yaşlarda dalakta sekestrasyon gözlenir. Bu klinik tabloda anemi aniden derinleşir, dalak büyür ve ağrıya neden olur, retikülosit hücreleri artar. Düşük tansiyon, nabız artışı meydana gelebilir. Dalakta trombositlerin yıkımı sonucu trombositopeni görülür. Çocukluk döneminde dalakta meydana gelen nekrozlar dalak fonksiyonlarının yitirilmesine yol açar. Pnömonok gibi kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır. Bu sebepten dolayı aşılama yapılmalı, önlem amaçlı penisilin verilmeli ve ilk atağın ardından splenektomi yapılmalıdır. (90, 93, 118).

Kalp ve Akciğer Hastalıkları

Çocukluk çağından itibaren kronik anemiye bağlı olarak kalp atım hacminde artış, kalp odacıklarında ya da boyutlarında büyüme başlar. Egzersiz kapasitesinde azalmaya ve kardiyak kapasitenin giderek azalmasına rağmen kalp yetmezliği semptomları çoğunlukla görülmez. Ancak hipertansiyon, kan hacminde aşırı yüklenme ya da aneminin artması gibi durumlar nedeniyle kalp yetmezliği ortaya çıkabilir. Bu nedenle sıvı tedavisi yapılırken çok dikkatli olunmalıdır. Ayrıca hastalarda kardiyolojik

hastalık olmamasına rağmen kalp damarlarını oraklaşan hücrelerin tıkanması nedeniyle kalp krizi meydana gelebilir (90).

Akut Göğüs Sendromu

Orak hücre hastalarındaki hastaneye sık başvuru nedenlerindedir. Akut göğüs sendromu, akut akciğer hasarı ve en az bir akciğer segmentinde alveoler pulmoner infiltrasyonun bulunması olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon, yağ embolisi, pulmoner damarlarda vazookluzyon sonucunda akut göğüs sendromu meydana gelmektedir. Kliniği çeşitlilik gösterir, hastaların %13'u mekanik ventilasyona ihtiyaç duyarken mortalite oranı %3'tür (62). Öksürük, göğüs ağrısı, ateş, dispne ve takipne en sık görülen belirtileridir. Erişkinlerde hastalık nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %25'inden fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Akut göğüs sendromunun pnömoni ya da akciğer embolisinden ayırımı zordur. Ağır seyreden vakalarda ciddi hipoksi sonucu solunum yetmezliği gelişebilir. Akciğer grafisinde infiltrasyon alanları görülebilir. Damar tıkanıklığı ankiyografi ile daha net ortaya konabilir. Bu sendromun tekrarlaması halinde hastada pulmoner hipertansiyon gelişebilir (74). Akut göğüs sendromu tablosundaki hastalar muhakkak hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Akut göğüs sendromu, geniş spektrumlu antibiyotikler, bronkodilatörler ve oksijen ile tedavi edilir. Hemoglobin konsantrasyonu büyük oranda azalır veya hastanın kliniği kötüleşirse kan transfüzyonu gerekir. Dexametazon kliniği düzeltebilir ve kan transfüzyon ihtiyacını azaltabilir fakat enfeksiyon gelişmesine ve tekrarlayan ağrılı krizlere neden olabileceğinden kortikosteroidlerin tedavide kullanımı sınırlıdır (62).

Nörolojik Sisteme Etkileri:

Orak hücreli anemi hastaları serebrovasküler olaylar için yüksek risk grubundadır. İskemik serebral hadiseler, intraserebral veya subaraknoid kanamalar sık karşılaşılan durumlardır. Bazı hastalarda geçici iskemik atak, parestezi, nöbet, baş ağrısı, denge kaybı, ve duyma problemleri bulunur (87).

Bacak Ülserleri:

Alt ekstremitelerde özellikle de iç ya da dış malleol etrafında yerleşen ülserleri görülür. Hastaların yaklaşık %5-10'unda bacak ülseri görülür. Tekrarlayan oraklaşma atakları nedeniyle ülserler meydana gelir. İyileşmesi haftalar sürebilir. (119).

Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar orak hücreli anemili bireylerde morbidite ve mortalitenin major nedenlerinden biridir. Dalak fonksiyonlarında bozulma, kompleman aktivasyonu, yetersiz beslenme ve doku iskemisi gibi birçok neden hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılığını artırır. Stereptokokus pneumoniae, Haemophilus influenza ve atipik Salmonella türleri enfeksiyonların önemli nedenlerindedir. S pneumoniae ve H influenzaya karşı immünizasyon ve penisilin profilaksisi uygulanabilir (62).

2.4.6.Tanı

Hemogramda anemiyle birlikte retikülositoz olması, çevresel kan yaymasında orak hücrelerin tespiti hastalığın önemli bulgularındandır. Hemogloblin elektroforezinde S bandının görülmesi orak hücreli anemi tanısında tipiktir. HPLC (High-performance liquid chromatography) ve DNA analizi gibi yüksek duyarlılık testleri tanıda kullanılmaktadır. Genellikle retikülosit %8-12 arasında ölçülür. Dalak işlev bozukluğu sebebiyle Howell-Jolly ve pappenheimer cisimcikleri gözlenebilir. Eritrosit yapımı artmış ve ömrü kısalmıştır.

2.4.7.Tedavi

Kronik motivasyon ve hasta eğitimi destekleyici tedavinin temelini oluşturur. Hastaların ağırlı krizler ve nasıl önleneceği konusunda bilgilendirilmesi morbiditeyi ve hastaneye yatma oranlarını azaltır. Ağırlı krizlerin tedavisi, kan transfüzyonu, organ yetmezliklerinin tedavisi septomatik tedaviyi oluşturur. Akut ağırlı krizlerin tedavisi, yoğun hidrasyon, enfeksiyon gibi altta yatan nedenlerin tespit ve tedavisi ve ayakta veya ağırlı pompası ile kuvvetli narkotik analjeziklerin verilmesidir (88, 120). Ailelere genetik danışmanlık hizmetinin sunulması hastalığın önüne geçmeyi sağlar. Günümüzde

OHA hastalığının tedavisinde oraklaşmanın önlenmesi hedeflenmektedir. Tedavinin temelini kan nakli, hidroksiüre ve kök hücre nakli oluşturur. Hastalığa kesin çözümün ileride globülin genlerine etki edecek gen tedavisi ile sağlanması beklenmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hastalar ve Çalışma Planı

Çalışmamıza Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Hematoloji, Genel Dahiliye ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine 01.01.2012-30.12.2016 tarihleri arasında başvuran, yaşları 15-48 ($30,01 \pm 8,64$) arasında olan toplam 70 orak hücreli anemi tanısı olan hasta retrospektif olarak dahil edildi. Çalışma 'Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (24.02.2017 tarihli 20 no'lu karar) onay alınarak gerçekleştirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, VKİ açısından değerlendirildi. Hastaların lökosit, hemoglobin, platelet, kreatinin, kalsiyum, fosfor, total bilirubin, direk bilirubin, LDH, ürik asit, ferritin, CRP, parathormon(PTH), 25-OH vitamin D3, TSH, parathormon düzeyleri tespit edildi. Bu değerler Mustafa Kemal Üniversitesi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kullanılarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların avasküler nekroz ve kemik kırığı durumu, direkt grafileri incelenerek ve epikriz notlarındaki özgeçmiş verileri incelenerek ve varsa çekilen eklem MRG raporlarından saptandı. DEXA yöntemi ile lomber vertebra, total femur ve proksimal femur bölgelerinden yapılan BMD ölçümleri kayıtlardan elde edildi. L1-L4 vertebra ve femur boynu T skorları, BMD değerleri saptandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 70 orak hücreli anemi tanılı hastanın yaş ortalaması $30,01 \pm 8,64$ (min:15-max:48) olup, %50'si kadın idi (**Tablo 8**). Hastaların VKİ ortalaması $21,91 \pm 3,38$ kg/m² idi.

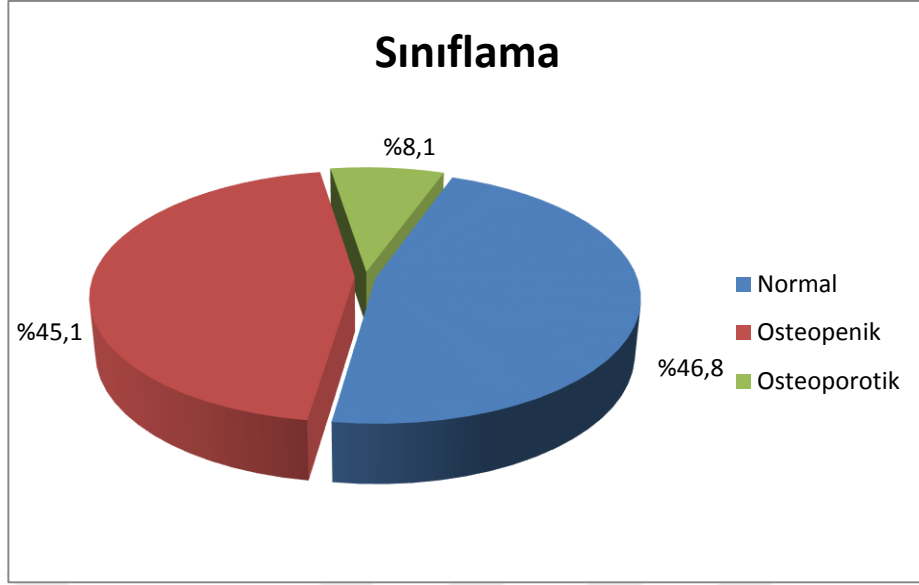
Tablo 8: Hastaların cinsiyet dağılımı, yaş ve VKİ değerleri

Cinsiyet	Sayı	Yüzde	
Kadın	35	50,0	
Erkek	35	50,0	
Toplam	70	100,0	
	Ortalama	Std. Sapma	En küçük-En Büyük
Yaş	30,01	8,64	15-48
VKİ	21,91	3,38	15,2-32,1

T skoru bakılan 62 hastanın %46,8'i normal, %45,1'i osteopenik, %8,1'i osteoporotiktir (**Tablo 9**).

Tablo 9: T Skoruna Göre Kemik Mineral Yoğunluğu Sınıflaması

Sınıflama	Sayı	Yüzde
Normal	29	46,8
Osteopeni	28	45,1
Osteoporoz	5	8,1
Toplam	62	100,0



Şekil 2. T Skoruna Göre Kemik Mineral Yoğunluğu Sınıflaması

Hastaların hemoglobin ortalaması $8,92 \pm 1,50$ g/dL, WBC ortalaması 12656 ± 6417 / mm³, D vitamini ortalaması $14,30 \pm 13,52$ ng/ml, kalsiyum ortalaması $8,84 \pm 0,73$ mg/dL idi (**Tablo 10**).

Tablo 10: Hastaların Laboratuvar Değerleri

	N	Ortalama	Std. Sapma	En Küçük	En Büyük
Hemoglobin	70	8,92	1,50	4,80	12,90
WBC	70	12656	6417	4300	31090
Platelet	70	432528	212450	131000	1259000
Dvitamini	50	14,30	13,52	4,20	76,35
Kalsiyum	67	8,84	0,73	6,00	10,20
Fosfor	58	3,83	1,11	1,80	8,17
Parathormon	25	67,14	69,0	6,31	367,00
LDH	68	552,47	413,44	140,00	2856,00
Ürik Asit	65	5,23	1,87	1,66	10,49
Total Bilirubin	68	3,28	2,63	0,24	13,54
Direk Bilirubin	68	1,01	1,30	0,11	6,80
Ferritin	65	1008,19	1223,33	19,80	6388,10
Kreatin	69	0,70	0,60	0,30	5,07
TSH	65	2,44	1,32	0,57	7,02
CRP	67	18,92	39,59	0,28	211,00

VKİ ortalaması, T skoru normal olan grupta 22,65, osteopenik grupta 21,51, osteoporotik grupta 23,07 kg/m² bulundu (p=0,43) (**Tablo 11**). D vitamini ortalaması T skoru normal olan grupta 11,72, osteopenik grupta 16,38, osteoporotik grupta 7,57 ng/ml idi (p=0,39). Parathormon ortalaması, T skoru normal olan grupta 38,20, osteopenik grupta 65,28, osteoporotik grupta 157,88 pg/ml idi (p=0,006).

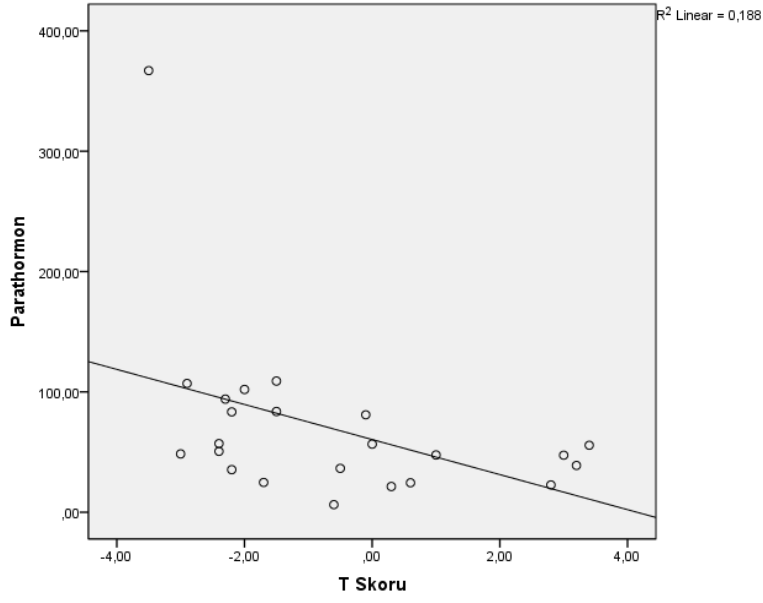
Tablo 11: T Skoru Sınıflamasına Göre Laboratuvar Değerleri

	Ortalama			p*
	Normal	Osteopenik	Osteoporotik	
VKİ	22,65	21,51	23,07	0,43
D vitamini	11,72	16,38	7,57	0,39
Kalsiyum	8,87	8,84	8,46	0,35
Fosfor	3,78	4,02	3,43	0,38
Parathormon	38,20	65,28	157,88	0,006
LDH	626,14	520,50	567,00	0,69
WBC	12580	13050	10730	0,63
Hb	8,99	8,60	9,46	0,38
Platelet	405.448	468.857	380.000	0,33
Ürik asit	5,20	5,04	6,80	0,51
T. Bilirubin	3,05	3,29	3,88	0,97
D. Bilirubin	0,96	0,98	2,20	0,67
Ferritin	1121,20	1009,70	1524,88	0,08
Kreatin	0,60	0,76	1,09	0,65
TSH	2,75	2,31	2,28	0,92
CRP	15,22	24,14	9,71	0,38
*Kruskal-Wallis Testi				

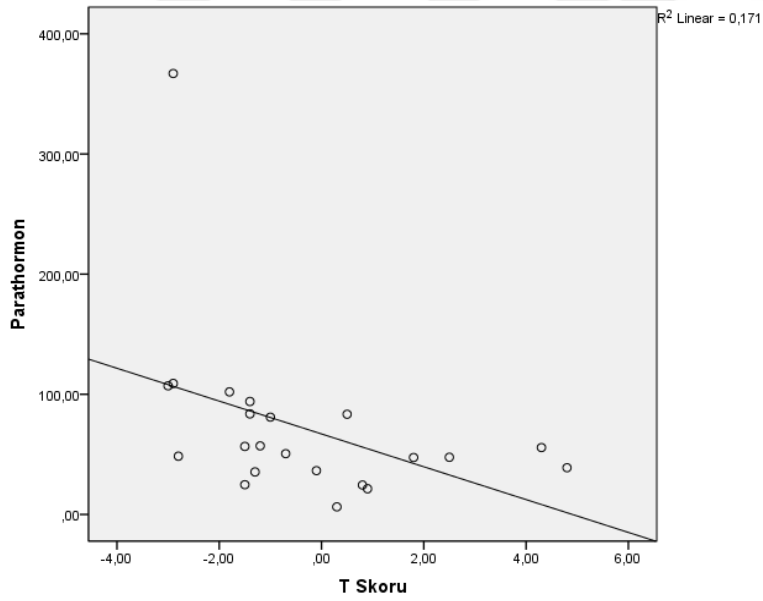
Kalsiyum ile femur T ve Z skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon var idi ($p=0,02$, $p=0,03$) (**Tablo 12**). Parathormon ile tüm skorlar arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon bulundu ($p<0,05$) (**Şekil 2,3,4,5**). WBC ile femur T ve Z skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon belirlendi ($p=0,02$, $p=0,04$). Ferritin değerleriyle femur T ve Z skorları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon var idi ($p=0,04$, $p=0,02$).

Tablo 12: T ve Z Skorlarının Biyokimyasal Parametrelerle İlişkisi

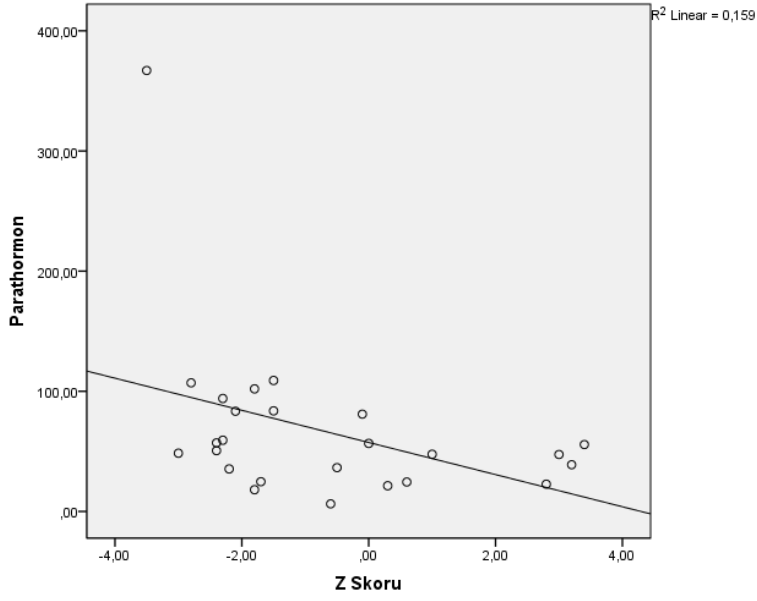
	Vertebra T skoru		Femur T skoru		Vertebra Z skoru		Femur Z skoru	
	R	p*	r	p*	r	p*	r	p*
D vit.	-0,11	0,47	0,02	0,89	-0,14	0,34	0,11	0,49
Ca	0,02	0,86	0,31	0,02	-0,01	0,92	0,28	0,03
Fosfor	-0,05	0,72	-0,12	0,41	-0,05	0,71	-0,15	0,28
Parathormon	-0,51	0,01	-0,60	0,01	-0,46	0,02	-0,53	0,01
LDH	0,05	0,70	0,03	0,85	0,09	0,48	0,02	0,90
WBC	0,10	0,43	0,29	0,02	0,07	0,58	0,27	0,04
Hb	0,05	0,70	0,10	0,43	-0,01	0,99	0,08	0,54
Platelet	-0,17	0,19	0,01	0,10	-0,16	0,21	-0,03	0,84
Ürik Asit	-0,13	0,33	0,08	0,54	-0,08	0,52	0,14	0,31
T. Bilirubin	0,04	0,79	0,09	0,52	0,02	0,90	0,07	0,61
D. Bilirubin	-0,02	0,87	0,05	0,71	-0,03	0,84	0,04	0,75
Ferritin	0,12	0,36	0,29	0,04	0,21	0,11	0,30	0,02
Kreatin	-0,06	0,66	-0,01	0,94	-0,06	0,65	0,03	0,81
TSH	-0,09	0,49	0,03	0,83	-0,07	0,58	0,01	0,98
CRP	0,19	0,16	0,24	0,07	0,17	0,19	0,23	0,08
r: Korelasyon katsayısı *Spearman Korelasyon Testi								



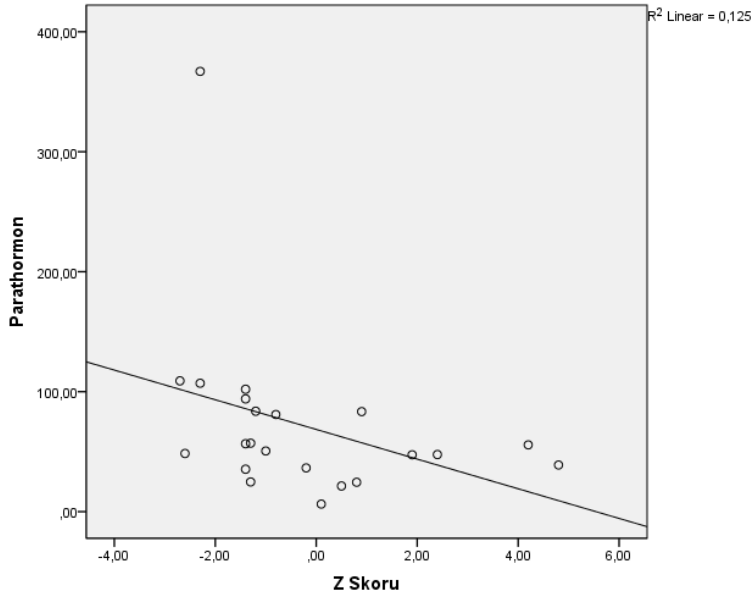
Şekil 3. Parathormon-Vertebra T Skoru Korelasyon Grafiği



Şekil 4. Parathormon-Femur T Skoru Korelasyon Grafiği



Şekil 5. Parathormon-Vertebra Z Skoru Korelasyon Grafiği



Şekil 6. Parathormon-Femur Z Skoru Korelasyon Grafiği

Hastaların %8,6'sında kırık olup, bunların %83,3'ünde femur kırığı; %16,7'sinde ise vertebra kırığı bulunmakta idi (**Tablo 13**). MR görüntüleme yapılan 10 hastanın %60'ında avasküler nekroz olduğu saptandı.

Tablo 13: Kırık ve Avasküler Nekroz Sıklığı

		Sayı	Yüzde
Kırık (n=70)	Var	6	8,6
	Yok	64	91,4
Kırık Yeri (n=6)	Vertebra	1	16,7
	Femur	5	83,3
Avasküler Nekroz (n=10)	Var	6	60,0
	Yok	4	40,0

T skoru sınıflaması bilinen ve kırığı olan 5 hastadan, 2 kişi normal, 3 kişi ise osteopenik idi ($p=0,69$) (**Tablo 14**).

Tablo 14: T Skoru Sınıflamasına Göre Kırık Durumu

	Normal		Osteopenik		Osteoporotik		Toplam		p*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Kırık Var	2	40	3	60	0	0,0	5	100,0	0,69
Kırık Yok	27	47,4	25	43,9	5	8,8	57	100,0	
Toplam	29	46,8	28	45,2	5	8,1	62	100,0	

*Ki Kare Testi

T skoru sınıflaması ve genotipi bakılan 45 hastada yapılan analizde, T skoru sınıflamasıyla genotip arasında istatistiki olarak önemli bir ilişki tespit edilemedi ($p=0,52$) (**Tablo 15**).

Tablo 15: Genotipe göre T skoru Sınıflaması

Sınıf		Genotip		
		SS	SBETA	
Normal	Sayı	19	4	
	Yüzde	52,8	44,4	
Osteopenik	Sayı	14	5	
	Yüzde	38,9	55,6	$p^*=0,52$
Osteoporotik	Sayı	3	0	
	Yüzde	8,3	0,0	
Toplam	Sayı	36	9	
	Yüzde	100,0	4,5	

*Ki Kare Testi

BMD ap spine, vertebra T ve Z skorları ile çok güçlü pozitif korelasyona, femur T ve Z skorları ile güçlü pozitif korelasyona sahip idi ($p<0,001$). BMD femur ile vertebra T ve Z skorları arasında güçlü, femur T ve Z skorları arasında çok güçlü korelasyon tespit edildi ($p<0,001$).

Parathormon ile her iki BMD arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptandı ($p<0,01$) (**Tablo 16**). WBC ile BMD femur arasında orta düzeyde pozitif korelasyon var idi ($p=0,04$). Ferritin ile BMD femur arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,01$).

Tablo 16: Biyokimyasal parametrelerin BMD ap spine ve BMD femurla ilişkisi

	BMD ap spine		BMD femur	
	R	p*	r	p*
D vit.	-0,14	0,33	-0,05	0,74
Ca	-0,20	0,87	0,24	0,06
Fosfor	-0,45	0,74	-0,08	0,54
Parathormon	-0,56	0,004	-0,66	<0,001
LDH	0,06	0,62	0,08	0,55
WBC	0,09	0,48	0,25	0,04
Hb	0,02	0,90	0,13	0,29
Platelet	-0,18	0,14	-0,08	0,54
Ürik Asit	-0,04	0,78	0,12	0,35
T. Bilirubin	0,04	0,78	0,05	0,72
D. Bilirubin	-0,01	0,96	0,06	0,66
Ferritin	0,23	0,07	0,32	0,01
Kreatin	-0,02	0,90	0,07	0,58
TSH	-0,03	0,80	0,05	0,69
CRP	0,18	0,15	0,20	0,11
r: Korelasyon katsayısı *Spearman Korelasyon Testi				

5. TARTIŞMA

Orak hücreli anemi kronik hemolitik anemi ile seyreden multisistemik kalıtsal bir hastalıktır. β zincirindeki altı numaralı aminoasit olan glutamik asidin yerini valinin alması, normal hemoglobin yapısını bozarak orak hücre hemoglobini oluşmasına neden olmaktadır (62). Orak hücreli anemi hastaları yaşamlarının ilk 6 ayında genellikle asemptomatiktir. 6 aydan sonra Hb F in azalmasıyla beraber klinik belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Erkek orak hücreli anemi hastalarının ortalama yaşam süresi 42, kadınların ise 48 yıldır (90).

Orak hücreli anemi otozomal resesif kalıtılır. Orak hücre geni homozigot ve genotipi Hb SS olan kişilerde hastalığın klinik bulguları görülür. Orak hücre geni heterozigot ve genotipi Hb AS olan orak hücre taşıyıcıları ise normal bir hayata sahiptirler ve genelde belirti vermezler. Bizim çalışmamız orak hücre anemisinin aşikar klinik belirtilerini gösteren HbSS ve HbS β hastalarında yapılmıştır.

Hastalığın bulguları hematolojik ve hematolojik olmayan bulgular olarak ikiye ayrılır. Hematolojik olmayan bulgular arasında femur başı aseptik nekrozu, retinada nekroz, renal papiller nekroz, akut göğüs sendromu, priapizm, kolelitiazis, serebral damarlarda tıkanma, artmış demir birikimine bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, bacak ülserleri, otosplenektomi ve artmış enfeksiyonlar sayılabilir. Orak hücreli anemide görülen kemik metabolizma bozuklukları, ağrılı krizler ve osteomyelit gibi akut durumlardan osteopeni, osteoporoz, osteonekroz, büyüme geriliği ve kronik enfeksiyonlar gibi kronik patolojilere kadar çeşitlilik gösterir. Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırığa yatkınlıkta artışla karakterize olan sistemik bir iskelet hastalığıdır. Orak hücreli anemi tanılı hastalarda osteoporoz gelişiminin patogenezinde vazooklüzyona bağlı mikroenfarktler ve kemik iliği hiperplazisi önemli rol oynar. Osteopeni ve osteoporoz çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber kemik ağrısına, kırığa, vertebrada çökmeye veya kemik deformitesine neden olabilir. Bu durumda hastaya analjezik tedavi veya cerrahi tedavi gerekebilir. Bu nedenle osteopeni ve osteoporoz, orak hücreli anemi hastalarında önemli bir morbidite nedenidir. Orak

hücreli anemi hastalarında kemik metabolizma hastalıkları ve ilişkili faktörleri incelediğimiz çalışmamıza alınan orak hücreli anemi tanılı 70 hastanın %50'si (n=35) kadın, %50'si (n=35) erkek idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 30.01 ± 8.64 yıl idi.

Bugüne kadar osteoporoz ile ilgili Türkiye'de yapılmış olan en büyük çalışma FRACTURK çalışmasıdır. Elli yaş ve üstü kadın ve erkek 26.424 bireyin değerlendirildiği bu çalışmada, osteoporoz prevalansı erkeklerde %7,5 kadınlarda %12,9 bulunmuştur (121). Literatürdeki birçok çalışmada orak hücreli anemi hastalarının %70 inde fazlasında, genel populasyona göre 2-3 dekat daha erken düşük BMD saptanmış, osteopeni ve osteoporozla bağlı morbidite daha erken yaşlarda tespit edilmiştir (4, 105, 122, 123). Garadah ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada 55 orak hücreli anemi hastasında BMD bakılmış olup 20 (36%) hastada osteoporoz (T skoru ≤ -2.5 SD) ve 13 (24%) hastada osteopeni (T skoru < -1 ile -2.5 SD arası) tespit edilmiştir. En fazla etkilenen yerin lomber vertebra (%55), daha sonra sırasıyla radius (%30) ve femur boynu (%15) olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada osteoporoz tanısı alan orak hücreli anemili hastalarda, sağlıklılarla kıyasla daha düşük VKİ, düşük serum vitamin D, düşük testosteron, yüksek retikülosit ve yüksek LDH düzeyi saptanmıştır. Aynı çalışmada orak hücreli anemili hastalarda düşük D vitamini düzeyi ve düşük testosteron düzeyinin düşük BMD gelişimindeki riski arttırdığı ancak parathormon, LDH, ve retikülosit seviyesinin riski değiştirmedeği görülmüştür (124). Çalışmamızda osteoporoz tanısında kullanılan yöntemlerden kemik mineral dansitesi ölçümleri açısından altın standart olarak kabul edilen yöntem olan Dual Enerji X-Ray Absorptiometri (DEXA) kullanılarak T ve Z skoru bakılan orak hücreli anemi tanılı 62 hasta WHO kriterleri baz alınarak incelendiğinde, %46,8'i normal, %45,1'i osteopenik, %8,1'i osteoporotik olarak saptandı. Çalışmamızda %45,1 oranında osteopeni saptamış olmamız orak hücreli anemi hasta grubunun ilerleyen yaşlarda osteoporoz açısından tehdit altında olduğunu göstermektedir.

Kontrollü yapılan klinik çalışmalar D vitamini ve kalsiyum kombine alınımının kırık riskini azalttığını göstermiştir (2). Günlük 700-800 IU D vitamini desteğinin fraktür riskini azalttığı ancak günlük 400 IU D vitamini desteğinin fraktür riskini azaltmada yetersiz kaldığı Bischoff-Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde gösterilmiştir (125).

D vitamini kalsiyum absorpsiyonunda, kemiklerin sağlamlığında, kas performansında, denge ve düşme riskinde büyük rol oynar. Bu nedenle serum 25(OH)D düzeylerini 30 ng/ml üzerinde olması hedeflenerek D vitamini replasmanı yapılmalıdır. Peroral (PO) olarak günde 800 IU vitamin D3 ve 1200 mg Ca verilen 3270 yaşlı kadın hastada yapılan bir çalışmada 3 yıl sonra kalça kırık riskinde %43, nonvertebral kırık riskinde %32 azalma görülmüştür (126). Vitamin D'nin kırıklara karşı koruyucu etkisi, sadece kalsiyum emilimi ve kemik yoğunluğu üzerindeki etkilerine bağlı olmayıp, özellikle proksimal kas gücü üzerindeki olumlu etkisine de bağlıdır. Çalışmamızda hastaların %8,6'sında kırık olup, bunların %83,3'ünde femur kırığı; %16,7'sinde ise vertebra kırığı bulunmakta idi. MR görüntüleme yapılan 10 hastanın %60'ında avasküler nekroz olduğu saptandı. Kırık tespit edilen hastaların D vitamini düzeyleri düşük idi. Çalışmamızda saptadığımız çok yüksek orandaki D vitamini yetersizliği ve eksikliğinden yola çıkılarak, bu riskli hasta grubunda D vitamini eksikliği semptomlarının sorgulanması ve rutin olarak serum D vitamini düzeyi bakılması önerilebilir. Bu konuda yapılacak çalışmalarda, D vitamini replasmanı sonrası hastalarda semptomlar ve yaşam kalitesinde düzelmeye, kırık riskinde azalma gibi sonuçların noktalarını değerlendirecek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürdeki bazı çalışmalarda orak hücreli anemi hastalarında yüksek serum demir ve ferritin seviyeleri ile düşük BMD arasında ilişki saptanmıştır. Kemik iliği kaynaklı hematopoetik bozukluğu olan hastalarda kemik sağlığının araştırıldığı bir sistematik derleme ve meta analizde, kemik yoğunluğunun, ferritin ve kemik iliği hücreliliği seviyesiyle anlamlı derecede negatif korelasyon gösterdiği, ancak hemoglobin veya eritropoietin ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, hematopoetik kökenden bağımsız olarak, kemik iliği hücrelerinin anormal proliferasyonu kemik kaybıyla ilişkili görünmektedir (127). Demir metabolizması kemik homeostaza katkıda bulunabilir. Sedat El ALi ve arkadaşlarının çalışmasında kandaki yüksek demir seviyeleri ile düşük kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki tespit edilmiştir (128). (p=0,04, p=0,02). Sarrai ve arkadaşlarının 15-80 yaşları arasında 73 kadın ve 30 erkekten oluşan 103 hastanın dahil edildiği çalışmasında 79.6% hastada anormal BMD saptanmıştır. Anormal BMD, düşük vücut kitle indeksi, düşük Hb düzeyi ve yüksek ferritin ile ilişkili saptanmış ve düşük BMD olan hastaların Sbeta(+)-talasemiden daha yüksek oranla SS, SC veya Sbeta(0) genotipinde olduğu

tespit edilmiştir. Bu OHA popülasyonunda anormal KMY'nin cinsiyet, yaş ve menapozdan bağımsız olduğu, BKİ, ferritin düzeyi, Hb tipi ve düzeyinin önemli rol oynadığı görülmüştür (123). Bizim çalışmamızda da Sarrai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde yüksek ferritin değerleriyle düşük femur T ve Z skorları arasında ilişki var idi. Ancak bizim çalışmamızda T skoru sınıflaması ve genotipi bakılan 45 hastada yapılan analizde, T skoru sınıflamasıyla SS ve Sbeta genotipleri arasında istatistiki olarak önemli bir ilişki tespit edilemedi.

Orak hücreli anemi büyüme ve gelişmeyi etkiler. Kilo boya nazaran daha çok etkilenir ve bu etkilenmede kadınlar ve erkekler arasında fark yoktur. Hastalar erişkin döneme ulaştığında boyları yaklaşık olarak normaldir fakat kiloları düşüktür. Sedat El Ali'nin 41 erkek 46 kadından oluşan 87 kişilik orak hücreli anemi hastası ile yaptığı çalışmada erkeklerin % 65 i kadınların %65.2'si osteoporotik ya da osteopenik saptanmış olup vücut kitle indeksi ve anemi derecesiyle BMD arasında ilişki saptamadı (129). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde VKİ ve anemi derecesiyle BMD arasında korelasyon yoktu.

Parathormon kemik, böbrek ve barsak ilişkili kalsiyum dengesinde önemli rol oynar. Böbrekte 1 alfa hidroksilaz sentezini artırarak 1,25(OH)₂ vitD3 üretiminin artırır ve böylece barsaktan Ca ve fosfat absorpsiyonunda artışa neden olur. PTH osteoporoz tedavisi için kullanıldığı zaman, düşük dozda ve intermittant olarak verilince kemik yapımını stimüle etmektedir. Ancak hiperparatiroidizmde görülen kronik PTH fazlalığı kemik rezorpsiyonunu öncelikli olacak şekilde, kemik yapımı ve kemik yıkımını stimüle eder. Bizim çalışmamızda parathormon ile T skorları ve Z skorları arasında güçlü negatif korelasyon vardı (p<0,05). Osteoporoz grubunda parathormon düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi. Hastalarımızda görülen PTH yüksekliği muhtemelen D vitamini eksikliğine sekonder olarak gelişmiş olabilir. Çünkü osteoporotik grupta belirgin olmak üzere tüm hasta gruplarında D vitamini seviyeleri normalden düşük idi.

Baldanzi nin çalışmasında orak hücreli anemi hastalarında düşük BMD saptanmasındaki artış hemoliz parametreleri ile (LDH, retikülositoz, anemi) ilişkili bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda LDH bakılmış olup BMD ile korelasyon saptanmamıştır.

Serum kalsiyum düzeyini fizyolojik sınırlar içinde tutmak D vitamini en önemli görevidir. Plazma Ca ve P düzeyinde azalma, kemik mineralizasyonda bozulmaya yol açarak güçsüzlüğü, anormal BMD ve kırık oranında artış ile sonuçlanır. Birçok çalışmada orak hücreli anemi hastalarında vitamin D eksikliği, kemik hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (113, 114). D vitamini klinik etkileri literatürdeki randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik kemik ağrısı olan orak hücreli anemi hastası çocuk ve adölesanlarda yüksek doz D vitamini tedavisinin 6 haftalık süre ile verilmesinin, hastalarda ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı Osunkwo'nun çalışmasında gösterilmiştir (115). Literatürde çeşitli çalışmalar D vitamini eksikliğinin yaşla ilişkili kemik kaybına katkıda bulunacağını ve serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ile KMY arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (130). Ancak bazı çalışmalarda serum 25 (OH) D vitamini düzeyi ile KMY arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir (131). Çalışmamızda D vitamini ile T ve Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Kalsiyum ile femur T ve Z skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı. Bizim çalışmamızda, hastalar serum D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde, hastaların % 80'inde D vitamini eksikliği mevcutken, % 14'ünde D vitamini yetersizliği mevcuttu. Hastaların sadece % 6'sının D vitamini düzeyinin normal sınırlarda olması, bu hasta grubunun ne kadar büyük risk altında olduğunu gösteren bir veriydi. D vitamini ortalaması T skoru normal olan grupta 11,72, osteopenik grupta 16,38, osteoporotik grupta 7,57 idi.

Sonuç olarak kemik metabolizma hastalıkları orak hücreli anemi hastalarında oldukça sıktır. Hastalar osteoporoz açısından artmış risk altındadırlar. Bu hastalarda tanı konulduğu andan itibaren kemik sağlığı üzerinde de önemle durulmalıdır. Gelecekte yapılacak daha fazla hasta sayılı, randomize, prospektif çalışmalar konu hakkındaki bilgilerimizin artmasını ve uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirebilmesini sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya katılan 70 orak hücreli anemi tanısı olan hastanın yaş ortalaması $30,01 \pm 8,64$ (min:15-max:48) olup, %50'si kadın idi.
2. Hastaların VKİ değerleri ortalaması $21,91 \pm 3,38$ kg/m² idi.
3. T skoru bakılan 62 hastanın %46,8'i normal, %45,1'i osteopenik, %8,1'i osteoporotikti.
4. Hastaların hemoglobin ortalaması $8,92 \pm 1,50$ g/dL, WBC ortalaması 12656 ± 6417 /mm³, D vitamini ortalaması $14,30 \pm 13,52$ ng/ml, kalsiyum ortalaması $8,84 \pm 0,73$ mg/dL idi.
5. VKİ ortalaması, T skoru normal olan grupta 22,65, osteopenik grupta 21,51, osteoporotik grupta 23,07 kg/m² bulundu (p=0,43)
6. D vitamini ortalaması T skoru normal olan grupta 11,72, osteopenik grupta 16,38, osteoporotik grupta 7,57 ng/ml idi (p=0,39).
7. Parathormon değerleri, T skoru normal olan grupta 38,20, osteopenik grupta 65,28, osteoporotik grupta 157,88 pg/ml idi (p=0,006). Parathormon, osteopenik ve osteoporotik gruplarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
8. Kalsiyum ile femur T ve Z skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon var idi (p=0,02, p=0,03)
9. Parathormon ile tüm skorlar arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon bulundu (p<0,05) 9.WBC ile femur T ve Z skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon belirlendi (p=0,02, p=0,04).
10. Ferritin değerleriyle femur T ve Z skorları arasında orta düzeyde pozitif korelasyon var idi (p=0,04, p=0,02).
11. Hastaların %8,6'sında kırık olup, bunların %83,3'ünde femur kırığı; %16,7'sinde ise vertebra kırığı bulunmakta idi.
12. MR görüntüleme yapılan 10 hastanın %60'ında avasküler nekroz olduğu saptandı.
13. T skoru sınıflaması bilinen ve kırığı olan 5 hastadan, 2 kişi normal, 3 kişi ise osteopenik idi (p=0,69)

14. T skoru sınıflaması ve genotipi bakılan 45 hastada yapılan analizde, T skoru sınıflamasıyla genotip arasında istatistiki olarak önemli bir ilişki tespit edilemedi ($p=0,52$)
15. Parathormon ile her iki BMD arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptandı ($p<0,01$)
16. WBC ile BMD femur arasında orta düzeyde pozitif korelasyon var idi ($p=0,04$).
17. Ferritin ile BMD femur arasında orta düzeyde pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,01$).



KAYNAKÇA

1. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):S3-S11.
2. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington DC. 2013.
3. Silva Junior GBd, Daher EDF, Rocha FACd. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2012;34(2):156-64.
4. Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2006;81(4):236-41.
5. Hellekson KL. NIH releases statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *American family physician*. 2002;66(1):161-2.
6. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*. 1994;9(8):1137-41.
7. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Archives of osteoporosis*. 2011;6(1):59-155.
8. Watts NB BJ. AACE Guidelines 2010.
9. El-Hajj Fuleihan G, Adib G, Nauroy L. The middle east & Africa regional audit, epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011. *International Osteoporosis Foundation*. 2011:59-62.
10. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002;359(9319):1761-7.
11. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Physical therapy*. 2006;86(1):77-91.

12. Datta H, Ng W, Walker J, Tuck S, Varanasi S. The cell biology of bone metabolism. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(5):577-87.
13. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-42.
14. Franz- Odendaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2006;235(1):176-90.
15. Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A. Osteoporozun Epidemiyolojisi. *Kemik ve EklemDekadında Osteoporoz* Tüzün F, Akarırmak Ü, Dinç A, Eds İstanbul, Aventis Pharma. 2002:14-24.
16. Fitzpatrick LA, editor *Secondary causes of osteoporosis*. Mayo Clinic proceedings; 2002: Elsevier.
17. van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Current osteoporosis reports*. 2010;8(3):131-7.
18. Bonnick SL, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Silverman SL. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society*. 2010;17(1):25-54.
19. Cooper C, Atkinson EJ, MichaelO'Fallon W, Melton JL. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population- based study in rochester, minnesota, 1985- 1989. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1992;7(2):221-7.
20. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocrine Practice*. 2003;9(6):544-64.
21. Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, et al., editors. *Vertebral fracture prevalence among women screened for the fracture intervention*

- trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. Mayo Clinic proceedings; 2000: Elsevier.
22. Mauck KF, Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clinic proceedings. 2006;81(5):662-72.
 23. Looker A, Bauer D, Chesnut Iii C, Gundberg C, Hochberg M, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. Osteoporosis international. 2000;11(6):467-80.
 24. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. Postgraduate medical journal. 2007;83(982):509-17.
 25. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE, Hofman A, Uitterlinden AG, Beck TJ, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. Journal of Bone and Mineral Research. 2007;22(11):1781-90.
 26. Dilşen G, Konferansı OK. Tanı, koruma şekli ve tedavi. Romotoloji Bülteni. 1993;1:73-7.
 27. Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. Calcified tissue international. 2009;84(3):159-70.
 28. Optimal calcium intake. NIH consensus statement. 1994;12(4):1-31.
 29. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. The Lancet. 2002;359(9322):2018-26.
 30. Dawson-Hughes B, Lindsay R, Khosla S, Melton L, Tosteson A, Favus M, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington DC. 2008.
 31. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. Jama. 2001;285(22):2891-7.

32. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis J, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009;62(2):105-8.
33. Erenus M, Yoldemir T. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi: SERM'ler. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2009;2(3):53-61.
34. Eser PBHBF, Bingöl S. Ankilozan Spondilitli Erkek Osteoporozlu Hastalarda Nazal Kalsitonin Tedavisinin Etkisi: Ön Çalışma-Orijinal Araştırma.
35. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone*. 2008;43(5):813-8.
36. Chatziavramidis A, Mantsopoulos K, Gennadiou D, Sidoras T. Intranasal complications in women with osteoporosis under treatment with nasal calcitonin spray: Case reports and review of the literature. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35(3):417-22.
37. Mayes SL. Review of postmenopausal osteoporosis pharmacotherapy. *Nutrition in clinical practice*. 2007;22(3):276-85.
38. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*. 1998;280(24):2077-82.
39. Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas P, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporosis international*. 2010;21(7):1277-85.
40. Berning B, Coelingh Bennink H, Fauser B. Tibolone and its effects on bone: a review. *Climacteric*. 2001;4(2):120-36.
41. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer J-P, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(11):1482-8.

42. Haguenaer D, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Welch V. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. The Cochrane Library. 2000.
43. Adachi M, Takayanagi R. Effect of anabolic steroids on osteoporosis. *Clinical calcium*. 2008;18(10):1451-9.
44. Kanis J, Burlet N, Cooper C, Delmas P, Reginster J-Y, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2008;19(4):399-428.
45. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi J, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3.
46. Potts JT. Parathyroid hormone: past and present. *Journal of Endocrinology*. 2005;187(3):311-25.
47. Akyol Y, Atmaca A, Durmuş D, Ulus Y, Tander B, Alaylı G. Şiddetli postmenopozal osteoporozlu hastalarda teriparatid tedavisinin ağrı, yaşam kalitesi, depresyon ve biyokimyasal parametreler üzerine etkisi: erken dönem sonuçlar. *Turk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2011;57:134-8.
48. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, Smith C, Mahaffey K, DeLuca HF. Absence of seasonal variation in serum concentrations of 1, 25-dihydroxyvitamin D despite a rise in 25-hydroxyvitamin D in summer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;53(1):139-42.
49. Clemens T, Henderson S, Adams J, Holick M. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *The Lancet*. 1982;319(8263):74-6.
50. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1678S-88S.
51. Norman AW. Receptors for 1 α , 25 (OH) 2D3: past, present, and future. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(9):1360-9.

52. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*. 2001;15(14):2579-85.
53. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, Patel P, Pasvol G, Lalvani A, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *The Lancet*. 2000;355(9204):618-21.
54. Tuohimaa P, Lyakhovich A, Aksenov N, Pennanen P, Syväla H, Lou Y, et al. Vitamin D and prostate cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2001;76(1-5):125-34.
55. Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2001;41(1):421-42.
56. Outila TA, Kärkkäinen MU, Lamberg-Allardt CJ. Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density—. *The American journal of clinical nutrition*. 2001;74(2):206-10.
57. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
58. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2010;39(2):321-31.
59. Menkes C, Drezner MK, Mulder JE. Epidemiology and etiology of osteomalacia. 2012.
60. Lorenzo J, Canalis E, Raisz L. Metabolic Bone Disease. Rickets and osteomalacia. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008:1290-3.

61. Reginato AJ, Coquia JA. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003;17(6):1063-80.
62. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *The Lancet*. 2010;376(9757):2018-31.
63. Stone CK, Humphries RL. *Current emergency diagnosis & treatment*: McGraw-Hill; 2004.
64. Dart RC, Gomez HF, Daly FF, Tintinalli J, Kelen G, Stapczynski J. *Emergency medicine: A comprehensive study guide*. 2000:1382-7.
65. Harmening DM, Harmening EDM. *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*: FA Davis Company; 2009.
66. Nagel R. Origins and dispersion of the sickle gene. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice*. 1994:353-80.
67. Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle cell disease*: Oxford university press New York; 1992.
68. Lukens J. Hemoglobinopathies S, C, D, E and O and associated diseases. *Wintrob's Clinical Hematology*. 1993;9:1061-88.
69. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Public Health Genomics*. 2006;9(2):124-6.
70. Arcasoy A, Canatan DD. Türkiye'de talasemi ve hemoglobinopatiler. *Hemoglobinopati ve Talasemi, Önlem-Tanı-Tedavi Antalya: Siyah Grafik Matbaacılık Ltd Sti*. 2002:13-7.
71. Emmel VE. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Archives of Internal Medicine*. 1917;20(4):586-NP.
72. Neel JV. The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine*. 1947;26(2):115-54.

73. Bunn H. Sick cell disease: Clinical and epidemiological aspects. Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. 1986:502-64.
74. Stapczynski J, Martin G. Hematologic Emergencies. Current Emergency&Treatment 5th Ed, USA: McGraw Hill Companies Inc. 2004:788-823.
75. Gonzalez- Redondo J, Kutlar F, Kutlar A, Stoming T, De Pablos J, Kilinc Y, et al. Hb S (C)- β + thalassaemia: different mutations are associated with different levels of normal Hb A. British journal of haematology. 1988;70(1):85-9.
76. Marotta CA, Wilson JT, Forget BG, Weissman SM. Human beta-globin messenger RNA. III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. Journal of Biological Chemistry. 1977;252(14):5040-53.
77. Kaplan E, Zuelzer Ww, Neel Jv. A new inherited abnormality of hemoglobin and its interaction with sickle cell hemoglobin. Blood. 1951;6(12):1240-59.
78. Hunt J, Ingram V. A terminal peptide sequence of human haemoglobin? Nature. 1959;184(4686):640-1.
79. Ramot B, Fisher S, Remez D, Schneerson R, Kahane D, Ager J, et al. Haemoglobin O in an Arab family. British medical journal. 1960;2(5208):1262.
80. Briehl RW, Ewert S. Effects of pH, 2, 3-diphosphoglycerate and salts on gelation of sickle cell deoxyhemoglobin. Journal of molecular biology. 1973;80(3):445IN1453-452IN2458.
81. May A, Huehns E. The concentration dependence of the oxygen affinity of haemoglobin S. British journal of haematology. 1975;30(3):317-35.
82. Wang WC, Lukens J. Sick cell anemia and other sickling syndromes. Wintrobe's Clinical Hematology. 2009:1038-82.
83. Ballas SK. Sick cell anaemia. Drugs. 2002;62(8):1143-72.
84. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. New England Journal of Medicine. 1997;337(11):762-9.

85. Bize I, Güvenç B, Robb A, Buchbinder G, Brugnara C. Serine/threonine protein phosphatases and regulation of K-Cl cotransport in human erythrocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1999;277(5):C926-C36.
86. Bize I, Güvenç B, Buchbinder G, Brugnara C. Stimulation of human erythrocyte K-Cl cotransport and protein phosphatase type 2A by n-ethylmaleimide: role of intracellular Mg⁺⁺. *Journal of Membrane Biology*. 2000;177(2):159-68.
87. Canatan D. Orak Hücre Anemisi. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi 7. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. İstanbul-Türkiye. 2003:93-9.
88. Antmen B. Orak Hücre Anemisi Türk Ped Arşivi. 2009;44(Özel sayı 1):39-42.
89. Ameriso SF, Paganini-Hill A, Meiselman HJ, Fisher M. Correlates of middle cerebral artery blood velocity in the elderly. *Stroke*. 1990;21(11):1579-83.
90. Embury S. Sick cell anemia and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Bennett J, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. Philadelphia: WB: Saunders Company; 2000. p. . 893-905.
91. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(1):11-6.
92. Mary, EE. *Hereditary Hemolytic Anemias North Carolina*: McGraw Hill Companies 2000. p. 1382-7.
93. Beutler E. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Disorders of Hemoglobin*. 14th Ed. USA: McGraw Hill Companies 1998. p. 645-53.
94. Topley JM, Rogers D, Stevens M, Serjeant GR. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1981;56(10):765-9.
95. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude G, Serjeant G. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(2):201-6.

96. Beutler E. Disorders of hemoglobin: sickle cell anemia and related abnormalities. Lichmasn Marshall TK, Kenneth Kaushansky, Ernest Beutler, Uri eligsohn, Josef Prschal, ed Williams Hematology 7th ed New York: McGraw-Hill. 2006:667-700.
97. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. British journal of haematology. 2005;129(4):482-90.
98. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. BMJ: British Medical Journal. 2003;327(7424):1151.
99. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. Microcirculation. 2004;11(2):129-51.
100. Ballas SK, Kesen MR, Goldberg MF, Luty GA, Dampier C, Osunkwo I, et al. Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. The Scientific World Journal. 2012;2012.
101. Elshal MF, Bernawi AE, Al-Ghamdy MA, Jalal JA. The association of bone mineral density and parathyroid hormone with serum magnesium in adult patients with sickle-cell anaemia. Archives of medical science: AMS. 2012;8(2):270.
102. Fung EB, Harmatz PR, Milet M, Coates TD, Thompson AA, Ranalli M, et al. Fracture prevalence and relationship to endocrinopathy in iron overloaded patients with sickle cell disease and thalassemia. Bone. 2008;43(1):162-8.
103. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. The American journal of medicine. 1997;103(2):S3-S11.
104. Sadat-Ali M, Al-Elq A, Sultan O, Al-Turki H, Bukhari R, Al-Mulhim F. Low bone mass due to sickle cell anemia: is it becoming a real issue? West African journal of medicine. 2008;27(4).
105. Sadat-Ali M, Al Elq A. Sickle cell anaemia: is it a cause for secondary osteoporosis? West African journal of medicine. 2007;26(2):134-7.

106. Sadat-Ali M, Al-Elq A, Sultan O, Al-Turki H. Secondary osteoporosis due to sickle cell anemia: do sex steroids play a role? *Indian journal of medical sciences.* 2008;62(5):193.
107. Osunkwo I, Hodgman EI, Cherry K, Dampier C, Eckman J, Ziegler TR, et al. Vitamin D deficiency and chronic pain in sickle cell disease. *British journal of haematology.* 2011;153(4):538-40.
108. Baldanzi G, Traina F, Marques Neto JF, Santos AO, Ramos CD, Saad STO. Low bone mass density is associated with hemolysis in Brazilian patients with sickle cell disease. *Clinics.* 2011;66(5):801-5.
109. Straube S, Moore AR, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain.* 2009;141(1-2):10-3.
110. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl j Med.* 2007;2007(357):266-81.
111. Garrido C, Cela E, Beléndez C, Mata C, Huerta J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid, Spain. *European journal of pediatrics.* 2012;171(12):1793-8.
112. Jackson TC, Krauss MJ, DeBaun MR, Strunk RC, Arbeláez AM. Vitamin D deficiency and comorbidities in children with sickle cell anemia. *Pediatric hematology and oncology.* 2012;29(3):261-6.
113. Arlet JB, Courbebaisse M, Chatellier G, Eladari D, Souberbielle JC, Friedlander G, et al. Relationship between vitamin D deficiency and bone fragility in sickle cell disease: a cohort study of 56 adults. *Bone.* 2013;52(1):206-11.
114. Adams-Graves P, Daniels AB, Womack CR, Freire AX. Bone mineral density patterns in vitamin D deficient African American men with sickle cell disease. *The American journal of the medical sciences.* 2014;347(4):262-6.
115. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, McCracken C, Cherry K, Osunkwo CE, 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. *British journal of haematology.* 2012;159(2):211-5.

116. Osunkwo I. Complete resolution of sickle cell chronic pain with high dose vitamin D therapy: a case report and review of the literature. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(7):549-51.
117. Singhal A, Davies P, Wierenga K, Thomas P, Serjeant G. Is there an energy deficiency in homozygous sickle cell disease? *The American journal of clinical nutrition*. 1997;66(2):386-90.
118. White JG. Ultrastructural features of erythrocyte and hemoglobin sickling. *Archives of internal medicine*. 1974;133(4):545-62.
119. Koshy M, Entsuaah R, Koranda A, Kraus A, Johnson R, Bellvue R, et al. Leg ulcers in patients with sickle cell disease [see comments]. *Blood*. 1989;74(4):1403-8.
120. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(20):1317-22.
121. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis International*. 2012;23(3):949-55.
122. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(7):901-6.
123. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Muktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2007;136(4):666-72.
124. Garadah TS, Hassan AB, Jaradat AA, Diab DE, Kalafalla HO, Kalifa AK, et al. Predictors of abnormal bone mass density in adult patients with homozygous sickle-cell disease. *Clinical medicine insights Endocrinology and diabetes*. 2015;8:35-40.

125. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005;293(18):2257-64.
126. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New England journal of medicine*. 1992;327(23):1637-42.
127. Steer K, Stavnichuk M, Morris M, Komarova SV. Bone health in patients with hematopoietic disorders of bone marrow origin: systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(4):731-42.
128. Sadat-Ali M, Sultan O, Al-Turki H, Alelq A. Does high serum iron level induce low bone mass in sickle cell anemia ? *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2011;24(1):19-22.
129. Sadat-Ali M, Al-Elq AH, Sultan O, Al-Turki H, Bukhari R, Al-Mulhim E. Low bone mass due to sickle cell anemia: is it becoming a real issue? *West Afr J Med*. 2008;27(4):218-23.
130. Bischoff- Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, Felson DT. Positive association between serum 25- hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;53(6):821-6.
131. Cooper L, Clifton-Bligh PB, Nery ML, Figtree G, Twigg S, Hibbert E, et al. Vitamin D supplementation and bone mineral density in early postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(5):1324-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

13 Mayıs 1990 tarihinde Hatay'ın Antakya ilçesinde dünyaya geldim. İlkokulu Şükrü Kanatlı İlkokulu'nda okudum. Ortaokulu Fatih Sultan Mehmet İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi 2003-2007 yılları arasında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesinde 2007 yılında tıp eğitimine başladım. Tıp fakültesinden 2013 yılında birincilikle mezun oldum ve 14 Ekim 2013'te Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaya başladım. Hala burada görevime devam etmekteyim.

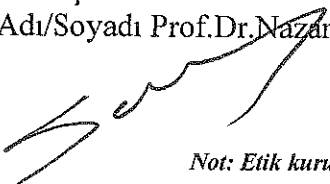
MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Orak hücreli anemi hastalarında metabolik kemik hastalıkları sıklığı ve bununla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	19/01/2017/18


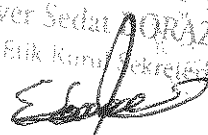
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipeetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Müge ÖZSAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	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"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ✓	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:



ASLI GIBİDİR
Enver Sedat ÖZSAN
Etik Kurul Sekreteri



MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Orak hücreli anemi hastalarında metabolik kemik hastalıkları sıklığı ve bununla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi”
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	19/01/2017/18

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	2017/44	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERİYEL 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 type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:20	Tarih: 24/02/2017		
	KARAR 20- Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Müge ÖZSAN'ın “Orak hücreli anemi hastalarında metabolik kemik hastalıkları sıklığı ve bununla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi” isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım		İmza
			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.Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. 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"/>	
Prof.Dr.Muhyittin TEMİZ	Genel Cerrahi	MKÜ T.A.S. 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"/>	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. 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"/>	
Doç.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. 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.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. 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.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. 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"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

ASLI GİBİDİR
Enver Sedat BOBAZAN
Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		“Orak hücreli anemi hastalarında metabolik kemik hastalıkları sıklığı ve bununla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi”							
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		19/01/2017/18							
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	
Av.Süleyman TENKEKİOĞLU	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K □	E □	H ✓	E ✓	H □	Katılmadı
Yusuf COŞKUN	Esnaf	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Osman ÖZKAN	Eğitimci	Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı
Murat EKENER	Kimyager	Serbest Çalışan	E ✓	K □	E □	H ✓	E □	H ✓	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ
İmza:

ASLI GIBİDİR
Enver Sedar BORAZAN
Etik Kurul Sekreteri

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.