

Talasemi İntermedia ve Kemik Displazisi

Thalassemia Intermedia and Bone Dysplasia

Berna Atabay* Işın Yaprak* Serpil Doğan* Meral Türker* Sabriye Okçu*
Feyza Umay* Mehmet Tellioglu* Leman Yurdakul** Güler Tolgonay**

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, İzmir

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, ** Radyoloji Kliniği

ÖZET

Amaç: Talasemi majörlü hastalar, kemik displazileri dahil pek çok komplikasyon yönünden incelenmiş, ancak daha az transfüzyon ve şelasyon gereksinimi olan talasemi intermedia (TI) lı olgular iskelet displazileri yönünden araştırılmamıştır. Çalışmamızda, TI'lı olgularda kemik displazisi sıklığı ve displaziye etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Yaş ortalaması 17.4 ± 10.1 (8-37) yıl, desferrioxamine (DFO) başlama yaşı 3 yıl ve üzeri, DFO dozu ≤ 50 mg/kg/G, ortalama pretransfüzyon Hb 8.1 ± 0.4 gr/dl ve ortalama ferritin düzeyi 2656 ± 1676 ng/dl olan toplam 21 TI'lı olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Olguların sol el-bilek, diz, arka-ön lateral spinal grafileri 2 ayrı radyoloji uzmanı tarafından vertebral, metafizer/epifizer displastik değişiklikler yönünden değerlendirilmiştir. Epifiz ve/veya metafizde düzensizlik, osteosklerotik bant, subkondral kistler, vertebralarda yükseklik kaybı ve marjinal skleroz ile kifoz ve skolyoz displastik değişiklikler olarak kabul edilmiştir. Eşlik eden osteoporoz Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), parathormon, IGF-1, IGFBP-3 düzeyleri radioimmunoassay yöntemi ile çalışılmıştır. İstatistiksel analizde "SPSS MS Windows Release 11.0" programı ile independent samples t-test, Mann-Whitney U, Wilcoxon Rank Sum W, Pearson Q Square ve test odds oranı kullanılmıştır.

Bulgular: Yirmibir TI'lı olgunun 13 (% 61.9)'ünde (ortalama yaş 21.2 ± 11.1 yıl) metafizer ve/veya spinal displazi saptanmıştır. Displazili olguların tümünde radyolojik olarak vertebralarda displastik değişiklik bulunurken, 12 yaş ve altındaki 5 (tüm olgularda %23.8, displazililer içinde %38.5) olguda yalnızca vertebral, 20 yaş ve üzerindeki 8 (toplamda %38.1, displazili grupta %61.5) olguda hem spinal hem de epifizer/ metafizer displazi tespit edilmiştir. Boy SDS ve oturma boy SDS bir olguda -2.5 altında iken boyu normal olan iki olguda oturma boy SDS -2.5 bulunmuştur. Olguların 4'ünde osteoporoz ve endokrin bozukluklar displaziye eşlik etmiştir. Pretransfüzyon Hb, ferritin, DFO yaşı, dozu ve kullanım süresi displazili olan ve olmayan olgularda istatistiksel fark yaratmazken, ileri kronolojik yaş anlamlı fark yaratmıştır. Displazi için olası belirleyici risk faktörlerinden DFO yaşı <5 yıl, DFO süresi >4 yıl, DFO dozu >30 mg/kg/G olmasının olgularda kemik displazisi geliştirme riskini arttırmadığı anlaşılmıştır. PTH, IGF-1, IGFBP-3 tüm olgularda normal bulunmuştur.

Sonuç: Kemik displazilerinin TI'lı olgularda yakından izlenmesi gereken patogenezi karmaşık bir komplikasyon olduğu, vertebral displastik değişikliklerin daha erken başladığı, <50 mg/kg/G DFO dozu, süresi ve başlama yaşından bağımsız, yaşla doğru orantılı olarak artan oranlarda görüldüğü, olguların displazi yönünden yakından izlenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Talasemi intermedia, kemik displazisi, risk faktörleri

SUMMARY

Aim: Up to date, thalassemia major patients have been investigated in terms of the related complications including bone dysplasia but thalassemia intermedia (TI) patients who require less transfusion and chelation

have not been studied for bone dysplasia. Our objective was to assess the frequency and the risk factors for bone dysplasia in TI patients.

Methods: Twenty-one TI patients between the ages of 8-37 years, DFO age ≥ 3 yrs, DFO dose ≤ 50 mg/kg/d and with mean pretransfusion Hb and mean ferritin values 8.1 ± 0.4 gr/dl and 2656 ± 1579 ng/dl respectively were included in the study. The X rays of the left hand-wrist, knee and PA and lateral view vertebrae were evaluated by two radiologists simultaneously. Metaphyseal irregularity, osteosclerotic linear streaks, subchondral pseudocysts, compression of the vertebrae, marginal sclerosis, dorsal kyphosis and scoliosis were accepted as dysplastic changes. Osteoporosis was evaluated by DEXA. Parathormone, IGF-1 and IGFBP-3 levels were analysed by radioimmunoassay. For statistical analysis, "SPSS for MS Windows Release 11.0" independent samples t-test, Mann-Whitney U, Wilcoxon Rank Sum W test, Pearson Q Square Test and odds ratio were used.

Results: Metaphyseal and/or spinal bone dysplasia was found in 13 (61.9%) TI patients with mean age of 21.2 ± 11 years. All of the patients with dysplasia showed vertebral dysplastic changes. Five (23.8%) patients who were ≤ 12 years of age within the study group showed only spinal dysplasia, whereas 8 (38.1%) patients who were ≥ 20 years of age showed metaphyseal dysplasia in addition to spinal dysplasia. Height SDS and sitting height SDS were found < -2.5 only in one patient and sitting height SDS was at -2.5 in two other patients. Osteoporosis and other endocrine complications accompanied dysplasia in 4 patients. Chronological age showed a statistical difference between patients with and without bone dysplasia. DFO age ≤ 5 yrs, DFO duration > 4 yrs and DFO dose > 30 mg/kg/day did not show a statistical importance for bone dysplasia in risk analysis.

Conclusion: Bone dysplasia is an important multifactorial complication seen in TI patients and must be followed up carefully. Incidence of skeletal dysplastic changes is higher in older patients.

Key Words: Thalassaemia intermedia, bone dysplasia, risk factors

Başvuru tarihi: 26.12.2003

SSK Tepecik Hast Derg 2003;13(3):155-162

Kemik displazileri, talasemide sık görülen, kısa boy ve/veya kısa gövde nedeni olan iskelet sistemi bozukluklarıdır (1-3). Hipertransfüzyon ve optimal şelasyon sonrası ağır talasemik osteopati ve kemik fraktürlerinin görülme sıklığı azalmış olmakla birlikte, kemik displazileri halen önemini korumaktadır. Olgular kemik ağrılarından yakınmakta ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenmektedir (4). Kronik anemiye bağlı medüller genişleme, demirin epifiz plağında birikerek mineralizasyonu ve kemik formasyonunu bozması, desferrioxamine (DFO)'in osteoblastlar üzerindeki direk toksik etkisi, demirle birlikte çinko gibi diğer minerallerin şelasyonu, D vitamini eksikliği, hipogonadizm, diabetes mellitus, hipoparatiroidi gibi endokrin komplikasyonların varlığı, genetik faktörler ve kötü yaşam koşulları etyolojide sorumlu tutulan faktörlerdir (3).

Son yıllarda, DFO'nun 3 yaş altında başlanması, 50 mg/kg/G üzerindeki dozlarda kullanımının spinal ve metafizer displaziye neden olduğu üzerinde durulmakta "DFO'ya bağlı gelişen kemik displazisi" terminolojisi kullanılmaktadır

(5,6). Metafizer/epifizer lezyonlar, kenar düzensizliği, lineer çizgilenmeler, osteoskleroz ve kistler şeklinde tanımlanmaktadır. Spinal lezyonlar, vertebra gövdelerinde yükseklik kaybı, bikonveks açılma, skleroz şeklinde olup kifoz, lordoz gibi şekilsel bozukluklara yol açarak kötü büyüme profiline neden olmaktadır (3,7,8).

Çalışmamızda talasemi majorlu hastalara göre daha az transfüzyon ve şelasyon gereksinimi olan talasemi intermedia (TI)'lı olgularda kemik displazisi sıklığı ve displaziye etkileyen faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji/Talasemi Ünitesi'nde son 10 yıldır izlenen, 8-37 yaşları arasındaki, ilk DFO yaşı ≥ 3 yıl ve DFO dozu ≤ 50 mg/kg/G olan toplam 21 TI'lı olgu çalışmaya alındı. Olgular kronolojik yaş, ilk transfüzyon yaşı, DFO başlama yaşı ve dozu, ferritin, pretransfüzyon hemoglobin değerleri yönünden değerlendirildi. Serum ferritini immunoturbometrik yöntemle çalışıldı. Kemik metabolizmasının değerlendirilmesi için

serum kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeyleri çalışıldı. PTH, İnsülin like growth factor-1 (IGF-1) ve İnsülin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) düzeyleri radioimmunoassay yöntemiyle değerlendirildi.

Olguların boy ve oturma boyları duvara fikse stadiometre ile ölçüldü. Tüm ölçümler standart deviasyon skoru olarak verildi. Boy SDS <-2.5 ve oturma boyu SDS <-2.5 olan hastalar sırasıyla kısa boylu ve kısa gövdeli olarak kabul edildi.

İskelet displazilerini değerlendirmek için tüm hastalardan iki yönlü sol el-bilek, diz, torakolomber ve lumbosakral grafi ile arka-ön akciğer grafileri çekildi. Uzun kemiklerin metafiz/epifizinde düzensizlik, çanaklaşma, büyüme plağında genişleme, osteosklerotik bant oluşumu, subkondral kemik kistlerinin varlığı metafizer displazi, vertebralarda yükseklik kaybı, konveksleşme, marjinal skleroz, kifoz ve skolyoz spinal displazi olarak tanımlandı. Radyolojik değerlendirme iki ayrı radyoloji uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak yapıldı. Ortak kararları değerlendirmeye alındı.

Kemik mineral dansitesi, Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) ile ölçüldü ve Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre normal ($0 < Z$ skoru < -1), osteopeni ($-1 > Z$ skoru < 2.5) ve osteoporoz (Z skoru < -2.5) olarak değerlendirildi.

Tüm istatistiksel değerlendirmeler "SPSS for MS Windows Release 11.0" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında "independent samples t-test", ikili karşılaştırmalarda "Mann-Whitney-U, Wilcoxon Rank Sum W test" ve gruplar arasındaki yüzde oranlarının karşılaştırılmasında "Pearson Q Square Test" kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. DFO'ya bağlı displazi gelişiminde olası belirleyici rolü olan risk faktörleri için ayrı ayrı odds oranı hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri Tablo 1'de, çalışma sırasındaki biyokimyasal ve

hematolojik verileri Tablo 2'de verilmiştir. Kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH değerleri ile IGF-1 ve IGFBP-3 değerleri tüm olgularda normal sınırlar içinde bulunmuştur.

Tablo 1. Talasemi intermedialı olguların genel özellikleri.

Olgu sayısı	n	21
Cinsiyet kız n (%)		17 (81)
Yaş (yıl)*		17.4 ± 10.1
Kemik yaşı (yıl)*		16.2 ± 8.5
İlk Tx yaşı (yıl)*		5.6 ± 5.8
İlk DFO yaşı*		9.5 ± 7.2
DFO dozu (mg/kg/G)*		36.9 ± 9.5
Boy SDS*		-0.5 ± 1.2

* Ortalama ± Standart deviasyon

Tablo 2. Olguların hematolojik ve biyokimyasal değerleri*.

Pre Tx Hb (g/dl)	8.1 ± 0.4
Ferritin (ng/ml)	2656 ± 1676
ALT (U/L)	46.3 ± 39.9
Ca (mg/dl)	9.4 ± 0.5
P (mg/dl)	4.7 ± 1.0
ALP (U/L)	180 ± 78
PTH (pg/ml)	53.1 ± 22.5
IGF-1 (ng/dl)	3369 ± 526
IGF-BP3 (ng/ml)	336 ± 462

* Ortalama ± Standart deviasyon

Toplam 21 T1'lı olgunun 13 (%61.9)'ünde (ortalama yaş 21.2±11.1 yıl, ortanca yaş 21 yıl) epifizer/metafizler ve/veya spinal displazi saptanmıştır. Displazili olguların tümünde vertebral displastik değişikliklerden en az ikisi bulunurken, radius ve ulna metafizlerinde düzensizlik, sklerotik bant, subkondral kist gibi radyolojik değişiklikler tüm olgularda %38.1, displazili grupta %61.5 oranında tespit edilmiştir. İki olguda radius ve ulnadaki metafizer değişikliklere radius epifiz plağında düzensizlik, bir olguda da femur distal metafizinde sklerotik bant ve subkondral kist eşlik etmiştir. İzole spinal displazi 12 yaş ve altındaki ortalama yaşı 9.4±1.6 yıl olan 5 (%23.8) olguda görülürken, metafizer displazi 20 yaş ve üzerindeki ortalama yaşı 28.6 ± 6.8 yıl olan 8 (%38.1) olguda spinal displaziye eşlik etmiş,

izole metafizer displazinin bulunduğu hiçbir olgu tespit edilmemiştir (Tablo 3-5, Resim 1,2).

Boy SDS ve oturma boy SDS bir olguda (olgu No. 8) -2.5 altında, ayrıca 2 olguda oturma boyu SDS -2.5 bulunmuştur. 20 yaş üzerindeki 4 olguda osteoporoz (L2-L4), bir olguda hipo-

gonadizm, iki olguda sekonder amneore ve bir olguda bozuk glukoz toleransı displaziye eşlik etmiştir (Tablo 3).

Displazili olan ve olmayan olgular arasında kronolojik yaş, DFO başlama yaşı, DFO dozu ve kullanım süresi, ferritin düzeyi yönünden ilişki

Tablo 3. Displazili olgularda radyolojik bulgular ve lokalizasyonları*.

Olgu No	Cins	Yaş	Boy SDS	Oturma boy SDS	Displazi lokalizasyonu		Eşlik eden komplikasyon
					Spinal	Metafiz / Epifiz	
1	E	8	-1.3	-0.5	Yükseklik kaybı, skolyoz	N / N	Yok
2	K	8	0	0	Yükseklik kaybı, skolyoz	N / N	Osteopeni (L2-L4)
3	K	9	-0.2	-1	Yükseklik kaybı, skolyoz	N / N	Osteopeni (L2-L4)
4	K	10	-0.3	-1.2	Yükseklik kaybı, skleroz	N / N	Yok
5	K	12	-0.2	0.5	Yükseklik kaybı konveksleşme	N / N	Osteopeni (L2-L4)
6	K	20	0.9	-2.5	Konveksleşme, skolyoz	Düzensizlik / N	Osteopeni (L2-L4) Sekonder amenore
7	K	21	-0.2	-1.7	Marjinal skleroz, skolyoz	Sklerotik bant / N	Osteoporoz (L2-L4) Sekonder amenore
8	E	25	-3.7	-3.5	Marjinal skleroz, yükseklik kaybı, skolyoz	Sklerotik bantlar, subkondral kist / N	Osteoporoz (L2-L4) Hipogonadizm
9	E	27	0.62	-2.5	Yükseklik kaybı, skolyoz	Sklerotik bant, / düzensizlik	Osteopeni (L2-L4)
10	E	27	0.5	-1.8	Marjinal skleroz, skolyoz	Düzensizlik, sklerotik bant / N	Osteopeni (L2-L4)
11	K	36	-0.1	-2.0	Skleroz, yükseklik kaybı, kifoz	Sklerotik bant / düzensizlik	Osteoporoz (L2-L4) Bozuk Glukoz Toleransı
12	K	36	-0.6	-2.1	Marjinal skleroz, kifoz	Sklerotik bantlar, subkondral kist, düzensizlik / N	Osteopeni (L2-L4)
13	K	37	-1.3	-1.5	Yükseklik kaybı, skolyoz	sklerotik bant / N	Osteoporoz (L2-L4)

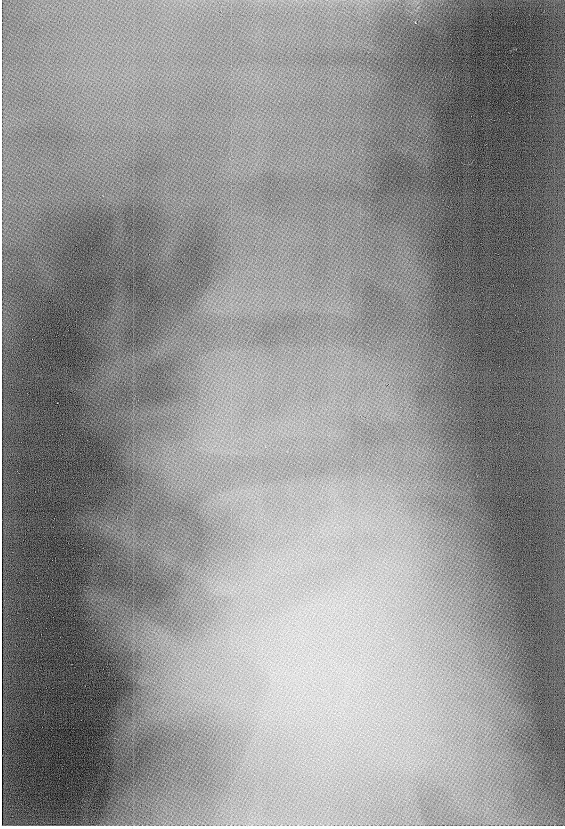
* Spinal displazi: vertebralarda değerlendirildi

* Metafiz/epifiz displazi: radius ve ulna (el bilek), femur (diz) grafilerinde değerlendirildi

Tablo 4. Displazi olan ve olmayan olguların karşılaştırılması.

	Displazi var	Displazi yok	p
Olgu sayısı n (%)	13 (61.9)	8 (38.1)	
Cinsiyet/kız n (%)	9 (69.2)	8 (100)	0.09
Yaş (yıl)	21.2 ± 11.1	11.1 ± 3.34	0.05
Boy SDS	-0.4 ± 1.1	-0.5 ± 1.5	0.94
Pre Tx Hb (g/dl)	8.1 ± 0.5	8.2 ± 0.3	0.44
DFO yaşı (yıl)	11.6 ± 8.3	5.8 ± 2.8	0.06
DFO dozu (mg/kg/G)	36.5 ± 10.2	37.5 ± 8.8	0.81
DFO süre (yıl)	9.5 ± 6.5	5.2 ± 2.9	0.12
Ferritin (ng/dl)	2817 ± 1653	2394 ± 1522	0.51

* Ortalama ± Standart deviasyon



Resim 1. Lateral vertebra grafisi; vertebralarda yükseklik kaybı ve skleroz.

aranmış, yalnızca takvim yaşı arasında ilişki saptanmıştır (Tablo 4). İzole spinal displazili olgular ile metafizer+spinal displazili olgular karşılaştırıldığında salt vertebral displazik değişikliklere sahip olguların kronolojik yaş, DFO yaşı, DFO dozu ve kullanım süresi yönünden anlamlı derecede düşük değerlere sahip olduğu görülmüştür (sırası ile $p=0.03$, 0.04 , 0.01 , 0.03) (Tablo 5).



Resim 2. El bilek grafisi; metafizer düzensizlik, subkondral kist, sklerotik bant.

Displazi için olası belirleyici risk faktörlerinin analizinde, DFO yaşının ≤ 5 yıl, DFO dozunun >30 mg/kg/G ve kullanım süresinin >4 yıl olmasının TI'lı olgularda iskelet displazisi geliştirme riskini arttırmadığı görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. DFO'ya bağlı displazi gelişiminde risk faktörleri için odds oranı.

	Odds oranı	%95 Güven aralığı
DFO başlama yaşı ≤ 5	0.267	0.42-1.702
DFO süresi >4 yıl	2.667	0.434-16.390
DFO dozu >30 mg/dl	0.857	0.147-4.999

Tablo 5. Risk faktörleri ile displazi lokalizasyonu arasındaki ilişki.

Risk Faktörleri	Displazi lokalizasyonu		p
	İzole spinal (n=5)	Metafiz/Vertebra (n=8)	
Yaş (yıl)	9.4 \pm 1.6	28.6 \pm 6.8	0.03
DFO yaşı (yıl)	5.8 \pm 1.9	15.3 \pm 8.7	0.04
DFO süresi (yıl)	3.6 \pm 0.5	13.2 \pm 5.7	0.03
DFO dozu(mg/kg/G)	28.0 \pm 4.4	41.8 \pm 9.2	0.01
Ferritin(ng/ml)	2001 \pm 716	3327 \pm 1903	0.30
PreTx Hb(g/dl)	8.0 \pm 0.5	8.1 \pm 0.5	0.71

TARTIŞMA

Hipertransfüzyon ve şelasyon tedavi protokolü, β - talasemili olguların yaşam koşulları ve psikososyal durumlarını olumlu yönde etkilemiştir. İnefektif eritropoeze bağlı gelişen masif kemik iliği ekspansiyonu, uzun ve yassı kemiklerin strüktürel bozuklukları, fraktürler, osteoporoz, sıklıkla 2. dekatta görülen endokrin bozukluklar önemli oranda azalmış ve /veya ileri yaşlara ertelenmiştir. Ancak orantısız vücut gelişimine neden olan kemik patolojileri hala önemini korumaktadır.

Talasemik osteopati multifaktöryeldir. İnefektif eritropoez, hipoksi, demirin direk toksik etkisi ve artmış demir yükü, D vitamini eksikliği, endokrinopatilerin eşlik etmesi, kollajeni kodlayan gen polimorfizmi ve DFO'nun olumsuz etkileri bildirilen nedenlerdir (3-8).

Son yıllarda, DFO'nun görme ve işitme (9,10) üzerindeki toksik etkileri yanı sıra osteoblast proliferasyonunu inhibe ederek ve demir dışında çinko gibi diğer mineralleri de şelate ederek metafizer ve spinal kemik displazilerine neden olduğu, şelasyona 3 yaş altında başlamanın ve yüksek doz (doz >50 mg/kg/G) kullanımın displazi riskini arttırdığı, bu durumun talasemili olgularda gözlenen kısa boy ve /veya kısa gövde için risk faktörü olduğu bildirilmektedir (1,2,5-8).

Desferrioxamine'e bağlı gelişen metafizer ve spinal kemik displazilerinin radyolojik bulguları Virgilis ve ark. (5), Bill ve ark. (6) ve Naselli ve ark. (2) tarafından tanımlanmıştır. Çalışmamızda, talasemi majora göre daha az transfüzyon ve düşük doz şelasyon gereksinimi olan 21 talasemi intermedialı olgunun 13 (%61.9)'ünde iki yönlü spinal vertebra grafilerinde ve/veya sol el bilek grafilerinde DFO'ya bağlı gelişen displazi ile uyumlu değişiklikler saptanmıştır. Tüm olgularda spinal displazi oranı %61.9 iken metafizer displazi oranı %38.1'dir. Virgillis ve ark. (5), talasemi majorda displazi oranını %30.3, Olivieri ve ark. (11) %29.7 bulurken Bill ve ark. (6) metafizer+spinal displazi oranını %14.8 olarak tespit etmişlerdir. Chan ve ark. (7), 6-20 yaş arasındaki 35 talasemili olguda sadece el bilek grafilerinde displazi aramış, ortalama yaş 12 yıl

olan 12 (%34.3) olguda radius ve ulnada metafizer ve epifizer displazi tanımlamıştır.

Caruso-Nicoletti ve ark. (1), yayınladıkları geniş serili çalışmada 291 TM'li olguda radyografik olarak kemik displazisi aramış, 6-9 yaşta %23, 10-15 yaşta %56 oranında displazi tespit etmişlerdir. Çalışmacılar, aynı çalışmada, kısa boy oranını %18, normal boya sahip TM'li olgular içindeki kısa gövdeli olma durumunu ise %40 olarak tanımlamışlardır. Kemik displazilerinin orantısız vücut gelişimine neden olduğunu, spinal gelişim bozukluğunun sütçocukluğu döneminde başlayarak, kısa gövdeli olmaya katkıda bulunduğunu, ancak normal gelişim gösteren olgularda dahi yüksek oranda kısa gövde bulunduğundan bu durumun TM'e özel bir durum olabileceği konusunda birleşmişlerdir. Bizim çalışmamızda kısa boylu bir olgu bulunurken, oturma boy SDS'si -2.5 olan 3 olgu ve normal boya karşın kısa gövdeli 2 (%10) olgu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda displazi olan ve olmayan olgular cinsiyet, takvim yaşı, boy SDS, pretransfüzyon Hb, DFO yaşı, dozu ve kullanım süresi ve ferritin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında, ileri takvim yaşının istatistiksel fark yarattığı ancak diğer parametrelerin hiçbirinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Chan ve ark. (7) çalışmasında da displazili olan ve olmayan olgular arasında anılan parametreler yönünden istatistiksel fark bulunmamıştır. Olgular ayrıca displazi lokalizasyonuna göre iki grupta incelenmiş, sadece vertebral displazi tespit edilen olgular, vertebral ve metafizer displazik değişiklikleri birlikte taşıyan olgular ile karşılaştırılmıştır. İzole vertebral displazili olgularda takvim yaşı, DFO yaşı, DFO süresi ve DFO dozu ortalama değerleri displazisi daha ağır olan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ortalama ferritin düzeyi de spinal grupta düşük olmakla birlikte istatistiksel fark yaratmamıştır. Bu bulgular, Caruso - Nicoletti ve ark. (1)'nin işaret ettiği gibi spinal displastik değişikliklerin daha erken yaşta geliştiğini, metafizer değişikliklerin yaş ilerledikçe DFO kullanım süresinin uzaması ve kümülatif doz etkisine bağlı olarak daha sonra tabloya eklendiğini göstermektedir.

DFO'ya bağlı kemik displazisi gelişimi için risk faktörü olduğu bilinen DFO başlama yaşı, DFO dozu ve kullanım süresinin olgularımızda displazi riskine etkisi odds oranı hesaplanarak değerlendirilmiştir. DFO başlama yaşının ≤ 5 yıl, DFO uygulama süresinin >4 yıl ve DFO dozunun >30 mg/kg/G olmasının displazi riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı anlaşılmıştır.

Çalışma grubumuzu oluşturan olgular, talasemi majora göre daha seyrek transfüzyon ve daha düşük dozlarda DFO gereksinimi olan olgulardır. Ancak DFO başlama yaşları ≥ 3 yıl, DFO dozu ≤ 50 mg/kg/G olmasına karşın %61.9 gibi yüksek oranda spinal ve metafizer displazi tespit edilmiştir. Bu durum talasemide görülen kemik displazileri patogenezinin oldukça karmaşık ve multifaktöryel olduğunu göstermektedir. Nitekim, araştırmacılar DFO'nun direkt toksik ve demir dışındaki mineralleri şelate edici etkisinin yanısıra, hipoksi, D vitamini eksikliği, genetik faktörler (COLIA1 geninde Sp1 polimorfizmi), nutrisyonel bozukluklar, kötü yaşam şekli, eşlik eden endokrin ve hepatik komplikasyonlar ve osteoporozun da etyolojide rol oynadığını vurgulamışlardır (1-3,7,12). Bizim displazili olgularımızın dördünde osteoporoz, 7'sinde osteopeni, üçünde hipogonadizm, birinde bozuk glukoz toleransı, displaziye eşlik etmiştir. Olgularımızda en ağır kemik displazisi değişiklikleri kısa boylu ve kısa gövdeli olan osteoporoz ve hipogonadizmin eşlik ettiği bir olgu bulunmuştur. Bu olgu ilk yıllardaki birkaç transfüzyon sonrası 15 yıl süre ile transfüze ve şelate edilmeyen, belirgin talasemik yüz değişiklikleri gelişmesi sonrasında düzenli transfüzyon ve şelasyon programına alınan olgudur. Bu olguda displazi etyolojisinde hipoksinin önemli rolü olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, TI'lı olguların da talasemi majorlu olgular gibi displaziler yönünden yakından izlenmeleri gerektiği, ilerleyen yaş ile birlikte displazi gelişme sıklığının arttığı, erken tanı ve tedaviye uyumun önemli olduğu, DFO uygulaması konusunda özenli olunması gerektiği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Caruso-Nicoletti M, De Sanctis V, Capra M, Cardinale G, Cuccia L, Di Gregorio F, et al. Short stature and body proportion in thalassaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 Suppl 3:811-6.
2. Naselli A, Vignolo M, Di Battista E, Garzia P, Forni GL, Traverso T, Aicardi G. Long-term follow-up of skeletal dysplasia in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11 Suppl 3:817-25.
3. Chiabotto P, Lala R, Di Stefano M, Isaia GC, Garofalo F, Piga A, et al. Skeletal lesions in thalassaemia. In: Recent Developments on the Diagnosis and Therapy of Endocrine and Metabolic Problems in Thalassaemia. Book of Abstracts. 10-11 November 2000. Athens. p 55.
4. Angastiniotis M, Christou S, Skordos G, Sitarou M, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Bone disease in thalassaemia. In: Recent Developments on the Diagnosis and Therapy of Endocrine and Metabolic Problems in Thalassaemia. Book of Abstracts. 10-11 November 2000. Athens. p 54.
5. De Virgiliis S, Congia M, Frau F, Argioli F, Diana G, Cucca F, et al. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassaemia major. *J Pediatr* 1988;113:661-9.
6. Brill PW, Winchester P, Giardina PJ, Cunningham-Rundles S. Deferoxamine-induced bone dysplasia in patients with thalassaemia major. *Am J Roentgenol* 1991;156:561-5.
7. Chan YL, Li CK, Pang LM, Chik KW. Desferrioxamine-induced long bone changes in thalassaemic patients-radiographic features, prevalence and relations with growth. *Clin Radiol* 2000;55:610-4.
8. De Sanctis V, Pinamonti A, Di Palma A, Sprocati M, Atti G, Gamberini MR, Vullo C. Growth and development in thalassaemia major patients with severe bone lesions due to desferrioxamine. *Eur J Pediatr* 1996;155:368-
9. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986 314:869-73.
10. De Virgiliis S, Congia M, Turco MP, Frau F, Dessi C, Argioli F. Depletion of trace elements and acute ocular toxicity induced by desferrioxamine in patients with thalassaemia. *Arch Dis Child* 1988;63:250-5.
11. Olivieri NF, Berriman AM, Tyler BJ, Davis SA, Francombe WH, Liu PP. Reduction in tissue iron stores with a new regimen of continuous ambulatory intravenous deferoxamine. *Am J Hematol* 1992;41:61-3.
12. Singer ST, Vichinsky EP. Bone disease in beta-thalassaemia. *Lancet* 1999;354:881-2.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Işın YAPRAK
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi, İzmir
Tel: 0232 469 69 69/3301
e-mail: isinyaprak@hotmail.com