

Talasemi majör tanısı olan hastalarda osteoporoz sıklığının değerlendirilmesi

Determination of osteoporosis frequency among the thalassemia major patients

Hatice Hamarat¹, Gökür Yorulmaz², Uğur Bilge³, Özlem Demirpençe⁴

Özet

Amaç: Talasemilerin en ağır tipi talasemi majördür. Talasemi majörlü hastalarda anemi, hepatosplenomegali ve spinal deformiteler gibi kemik deformiteleri yanında osteoporoz da görülebilmektedir. Amacımız talasemi majör tanısı olan hastalarda osteoporoz sıklığını değerlendirmektir.

Yöntem: Çalışmaya talasemi majör tanısı alıp takipte olan bireyler dahil edildi. Kemik mineral dansitesi T ve Z skorunun -2.5'in altında olması osteoporoz, -1 ile -2.5 arasında olması ise osteopeni olarak kabul edildi. Hastaların osteoporoz açısından tedavi alıp almadıkları sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya 14'ü erkek, 11'i kadın toplam 25 talasemi majör hastası alındı. Hastaların yaş ortalaması 22.0±0.90 yılıdır. Kemik mineral dansitesi skorlarına göre hastaların 16'sında hem Z hem de T skorlarına göre osteoporoz, 9 hastada ise osteopeni saptandı. Bu hastaların hiçbirisine daha önce osteoporoz taraması yapılmamış ve herhangi bir destek tedavisi de başlanmamıştı.

Sonuç: Talasemi majör hastalarının kalan hayatlarını ve yaşam kalitesine olan etkileri açısından kemik dansitometri ile taranmasının ve uygun tedavilere en erken dönemde başlanmasının önemli olduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Talasemi majör, osteoporoz, osteopeni.

Summary

Objective: Thalassemia major is the heaviest form of the thalassemias. Anemia, hepatosplenomegaly, spinal deformities and osteoporosis can be seen in the patients with thalassemia major. Our aim is to detect the frequency of osteoporosis among the thalassemia major patients.

Methods: Patients with diagnosis of thalassemia major were included in the study. Bone mineral density (BMD) scores (T-score and Z-score) less than -2.5 were accepted as osteoporosis and the scores between -1.5 and -2.5 were accepted as osteopenia. Patients were asked if they had any treatment for bone disorders.

Results: Total 25 patients with thalassemia major (14 men, 11 women) were included to study. Patients average age was 22.0±0.90 years. According to BMD scores 16 of our patients had osteoporosis where as 9 patients had osteopenia. None of the patients were screened for osteoporosis and also none of them was taken any supportive bone treatment.

Conclusions: Patients with thalassemia major should be screened for osteoporosis which will affect their further life and quality of life and appropriate medications should be given at early stages.

Key words: Thalassemia major, osteoporosis, osteopenia.

Talasemilerin dahil olduğu hemoglobinopatiler, sık görülen kalıtsal hastalıklardandır. Tropik ve subtropik bölgelerde daha sık görülmeyle birlikte ülkemizde en sık Akdeniz bölgesinde görülmektedir. Talasemi taşıyıcılığı %2.1 iken^[1,2] hastalığın Türkiye'deki sıklığı %0.37-0.6 arasında değişmektedir.^[3]

Talasemiler kalıtsal hastalıklar olup en ağır tipi talasemi majördür. Talasemi majörde beta globin sentezinde

ciddi bir defekt vardır ve sentez ya çok azdır ya da hiç yoktur.^[4] Talasemi majörlü hastalarda anemi, karaciğer ve dalak büyümesi ve kafa ve yüz kemiklerinde genişleme, raşitizm, skolyoz, spinal deformiteler gibi kemik deformiteleri yanında sinir basısı kırıklar ve ileri düzeyde osteoporoz görülebilmektedir.^[4]

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteoporoz kemik mineral dansitesinin genç erişkin değerlerine göre ≥ 2.5 stan-

¹⁾ Batman Bölge Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uzm. Dr., Batman

²⁾ Eskişehir Devlet Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji Kliniği, Uzm. Dr., Eskişehir

³⁾ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr., Eskişehir

⁴⁾ Batman Bölge Devlet Hastanesi Biyokimya Bölümü, Uzm. Dr., Batman

dard sapma düşük olması şeklinde kabul edilirken osteopeni düşük olarak kabul edilmektedir.^[5]

Talasemili hastalarda osteoporozun oluşmasına neden olabilecek birçok etken vardır. Bunlar; azalmış insülin benzeri büyüme faktörü seviyeleri, hipogonadizm, hipoparatiroidi gibi endokrin nedenler olabileceği gibi artan demir yükü, kemik iliği ekspansiyonunun yol açtığı kortikal incelme, aşırı demir yükünden korunmak için verilen şelatörlerin kalsiyum, fosfor emilimine yaptıkları negatif etkiler olabilmektedir.^[6-8] Talasemi hastalarında demir şelasyonuna bağlı olarak karaciğerden vitamin D hidroksilasyonunun bozulması da bu süreçte etkili olmaktadır.^[9] Hastaların yaşam süreleri uzadıkça gelişen osteoporoz ve neden olabileceği kemik kırıkları bu hastaların morbiditelerini ve sakatlık durumlarını etkileyen önemli nedenlerden birisidir.^[9,10]

Talasemi hastalarında osteoporozun tanınması ileride oluşabilecek komplikasyonların ve sakatlıkların önlenmesi açısından önemlidir. Bu hastalarda bifosfanat tedavileri kullanılabilir. Bifosfanat tedavileri kemik mineral dansitesinde ve hastaların yaşam kalitesinde artış ile ilişkilidir.^[11,12] Bu hastalarda gerekli görüldüğünde D vitamini desteği de yapılabilir. D vitamini desteğinin bu hastalarda kemik parametreleri üzerinde olumlu etkileri olsa da kemik rezorpsiyonu üzerine bir etkisi yoktur.^[9] Hormonal destek, kalsiyum ve D vitamini destekleri, etkili demir şelasyon tedavileri ve hemoglobin seviyelerinin normal değerlere çekilmesine rağmen bu hastalar kemik kaybetmeye devam etmektedirler ve bifosfanat tedavisi bu hastalarda kurtarıcı olabilmektedir.^[11,12]

Talasemi majörü olan hastaların endokrin fonksiyonlarında da bozulmalar mevcuttur. Bu hastalarda büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, gecikmiş puberte, diabetes mellitus, adrenal yetersizlik ve kardiyak yetmezlik de gelişebilmektedir.^[13]

Bu çalışmamızda amaçlanan iç hastalıkları polikliniğine başvuran talasemi majör tanısı almış hastalarda osteoporoz, tiroid ve paratiroid bozukluklarının sıklığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel bir desende planlanan çalışmaya Batman Bölge Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine 1 Ocak - 1 Nisan 2013 tarihlerinde başvuran, talasemi majör tanısı alıp takipte olan bireyler gönüllülük esasına göre dahil edildi. Hastaların tamamı transfüzyon alan hastalardan oluşuyordu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, açlık kan şekeri (AKŞ), serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz, (ALP) ve demir (Fe) düzeyleri, serum demir bağlama kapasitesi (FeBK), ferritin, parathormon (PTH), tiroid stimulan hormon

(TSH) ve kemik mineral dansitesi (KMD) (T ve Z skorları) değerleri saptandı. Yapılan çalışmada; osteoporoz ve osteopeni tanısı için DSÖ'nün önerdiği kriterler (KMD T ve Z skorunun -2.5'in altında olması osteoporoz, -1 ile -2.5 arasında olması ise osteopeni) kabul edildi. Osteoporoz ve osteopeni rastlanan hastalara uygun tedavileri başlandı ve hastalıkları ile ilgili eğitim verildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 16.0 for Windows'la yapıldı. Veri setlerine betimleyici istatistikler uygulanarak, ortalama, standard sapma ve oran değerleri hesaplandı. Normal dağılım göstermeyen sürekli nicel veriler; n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerler olarak ifade edilmiştir.

Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Batman Bölge Hastanesi Etik Kurulu'nun 31/01/2013 tarih ve 714 numaralı belgesi ile etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 14'ü erkek, 11'i kadın, toplam 25 talasemi majör hastası alındı. Hastaların yaş ortalaması 22.0±0.90 yıld. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 8.5±0.90 g/dl, parathormon (PTH) değerleri 36±18.8 pg/ml, ferritin değeri 1.753±549 ng/ml, folat değeri 8.28 ± 6.1 ng/ml olarak bulundu. TSH ortanca değeri 3.04 uIU/ml iken, 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerleri ise 2.17-4.44 µIU/ml olarak bulundu. Bu hastaların hepsi düzenli olarak kan transfüzyonu alıyorlardı. Hastaların ortalama KMD skorları ise 2.96±1.14 ve Z skoru ise 2.92 ±1.3 olarak bulundu. Sadece bir kişide hipokalsemi ile birlikte hiperfosfatemiye rastlandı, diğer hastalarda kalsiyum seviyesi normal sınırlardaydı. Hastaların 7'sinde (%28) hipotiroidi saptanırken, 1 hastada (%4) ise normal sınırın hafif üzerinde (PTH=71.45 ng/ml, normal değerleri 15-65 ng/ml) hiperparatiroidi saptandı. KMD skorlarına göre hastaların 16'sında (%64) hem Z hem de T skorlarına göre osteoporoz diğer hastalarda ise osteopeni saptandı. Hiçbir hastada KMD skorları normal sınırlarda değerlendirilmedi. Bu hastaların hiçbirisine daha önce osteoporoz/osteopeni taraması yapılmamış ve kemik metabolizması ile ilişkili herhangi bir destek tedavisi de başlanmamıştı.

Tartışma

Talasemi majördeki osteoporozun bir çok nedeni vardır ve aşırı kemik rezorpsiyonu ile birlikte artmış kemik döngüsü ve artmış yeniden yapılanma nedeniyle oluşur.^[11] Talasemi hastalarında uygun tedavi yaklaşımlarına rağmen osteoporoz %30-50 oranında görülmekte ve talasemi majörlü hastaların %16.6'sında kırık oluşmaktadır.^[14,15] Bizim araştırmamızın sonuçlarına göre de osteoporoz oranı belirgin olarak yüksektir. D vitamini düzeylerine hastanede bu tetkikin çalışmaması nedeniyle bakılamamasına rağmen katılımcılar arasında normal KMD değerlerine sahip

olanların bulunmaması nedeni ile D vitamini düzeyinin de düşük çıkacağı varsayılabilir. Zaten ülkemizde kadınlarda D vitamini düzeyleri oldukça düşük bulunmuştur.^[16] Ülkemizde osteoporoz hastalarında yapılan bir çalışmada erkeklerde %53.4 oranında D vitamini yetersizliği bulunurken kadınlarda bu oran %69.8 olarak bulunmuş ve kadınlarda erkeklere göre D vitamini düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir.^[17]

Ancak çalışmamızda osteoporoz ile ilgili olarak ortaya çıkan daha önemli bir bulgu, çalışmamıza alınan hastalara daha önce kemik taramasının yapılmamış olmasıdır.

Bu hastaların ileride oluşabilecek kırıklara bağlı olası komplikasyonlarının ve yaşam kalitesindeki bozulmalarının önlenmesi açısından kemik dansitometri ile taranması ve uygun tedavilere en erken dönemde başlanması önemlidir. Çalışmalara göre erken dönemde uygun osteoporoz tedavilerinin başlanması hem komplikasyonların önlenmesi hem de yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yönünden önemli olduğu açıktır. Talasemi hastalarında osteoporozun geç teşhisi ve tedavinin gecikmesi, ağrıya, kırıklara ve spinal deformitelere neden olmaktadır. Multifaktöriyel olan bu morbiditenin potansiyel zararlarından korunmak için erken tarama, koruyucu önlemler ve tedavi önemlidir. Adolesan dönemden başlayarak yıllık KMD yapılması önerilmektedir.^[18] Tedavide ve korunmada; fiziksel aktivite sürekli önerilirken sigara içme yasaklanmalıdır. Yeterli kalsiyum (500 mg-1 g/gün oral) ve çinko alımı erişkin hayatta kemik kütlelerini arttırabilirken düşük doz vitamin D (1000-1500 IU/gün oral) kombinasyonunun tedaviye eklenmesi kemik kaybını ve kırıkları önleyebilmektedir.^[19-21] Bizim çalışmamızda hastalara yıllık KMD yapılmadığı gibi bu vakalara herhangi bir kalsiyum, çinko ve D vitamini desteğinin verilmemiş olduğu görülmüştür.

Bu bağlamda bu hastalığın takip ve tedavisini düzenleyen ikinci ve üçüncü basamak hekimleri kadar hem bu hastaların bağlı olduğu aile hekimlerine de önemli görevler düşmektedir. Aile hekimleri bağlı oldukları disiplinin gereği bu tür kronik hastaların da bakımından sorumludurlar. Özellikle günlük yaşam aktivitelerinde alınması gereken önlemler, kullanılması gereken tedaviler ve erken uyarıların fark edilmesi açısından aile hekimleri bu hastaların yaşamında önemli bir yere sahiptirler. Öte yandan bu hastaların eğitiminde de aile hekimlerinin rolü büyüktür.

Hipoparatiroidizm olgularının yaklaşık %13.5'inde görülür ve osteopeni ve osteoporozla eşlik edebilir. Çalışmamıza alınan hastalarımızda hasta sayısının azlığı nedeniyle açıklanabilecek şekilde hiç hipoparatiroidi olgusuna rastlanmamıştır.^[22]

Çalışmamızda hipotiroidi olgularına %28 oranında rastlanmıştır, yapılan çalışmalara bakıldığında beta tala-

semi hastalarında; hipotiroidi %6-31 arasında görülmektedir. Bu hastalarda tiroid bezinde demir birikimi nedeniyle ortaya çıkan tiroid disfonksiyonu ortaya çıkan hipotiroidinin temel sebeplerinden biridir.^[13,23]

Bu çalışmanın kısıtlılıkları, çalışmanın dar bir bölgede planlanmış olması, Talasemi majörün nadir görülen bir rahatsızlık olması nedeniyle vaka sayısının azlığıdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak talasemi hastalarında osteopeni, osteoporoz ve hipotiroidi önemli morbidite nedenleri olarak bulunmuştur. Özellikle osteopeni ve osteoporozun önlenabilir olması, hipotiroidinin erken tanısı açısından aile hekimlerine önemli görevler düşmektedir. Aile hekimlerinin bu konudaki bilgi, tutum ve davranışlarına yönelik çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Yapıcı G, Kurt AÖ, Öner S, Şaşmaz T, Buğdaycı R, Tamam A. Kronik kan transfüzyonu alan beta-talasemi major ve orak hücreli anemi hastalarında görülen komplikasyonlar. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2009;31:45-51.
- Aksoy M, Lekin EW, Maurant AE, Lehmann H. Blood groups, hemoglobins, and thalassemia in Southern Turkey and Eti Turks. *Br Med J* 1958; 18;2:937-9.
- Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de talasemi ve anormal hemoglobinler <http://www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/1cansinTani.pdf> / Erişim tarihi: 22.04.2013.
- Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol* 2000;111:461-6.
- Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, et al. High incidence of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(Suppl 3):975-7.
- Carmina E, Di Fede G, Napoli N, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassaemia major. *Calcif Tissue Int.* 2004;74:68-71.
- Vainas I. Bone mineral density of patients with thalassaemia major: four-year follow-up. *Calcif Tissue Int* 1999;64:481-4.
- Gulati R, Bhatia V, Agarwal SS. Early onset of endocrine abnormalities in beta-thalassaemia major in a developing country. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:651-6.
- Morabito N, Lasco A, Gaudio A, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassaemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:644-9.
- Perifanis V, Vyzantiadis T, Tziomalos K, et al. Effect of zoledronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with betathalassaemia. *Ann Hematol* 2007;86:23-30.
- Gaudio A, Morabito N, Xourafa A, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassaemia-associated osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:181-4.
- Trotta A, Corrado A, Cantatore FP. Anabolic therapy of induced osteoporosis in beta-thalassaemia major: case report and literature review. [Article in Italian] *Reumatismo* 2010;62:119-26.
- Baytan B, Sağlam H, Erdol Ş ve ark. Talasemi majorlu vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2008;6:58-65.
- Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassaemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 2010;21:183-7.

15. Terpos E, Voskaridou E. Treatment options for thalassemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:237-43.
16. Hatun S, Islam Ö, Çizmecioglu F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005;135:218-22.
17. Kurt M, Cömertoğlu İ, Sarp Ü, Yalçın P, Dinçer G. Osteoporozlu hastalarda D vitamini düzeyleri. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2011;17:68-70.
18. Haidar R, Musallam KM, Taher AT. Bone disease and skeletal complications in patients with, thalassemia major. *Bone* 2011;48:425-32.
19. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Buemi M, Wasniewska M, Frisina N. Effects of hormonal replacement therapy on bone metabolism in young adults with beta thalassemia major. *Osteoporos Int* 2001;12:570-5.
20. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:801-5.
21. Soliman AT, El Banna N, Abdel Fattah M, El Zalabani MM, Ansari BM. Bone mineral density in prepubertal children with beta-thalassemia: correlation with growth and hormonal data. *Metabolism* 1998;47:541-8.
22. Toumba M, Skordis N. Osteoporosis syndrome in thalassaemia major: an overview. *J Osteoporos* 2010;2010:537673.
23. Gamberini MR, De Sanctis V, Gilli G. Hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism: incidence and prevalence related to iron overload and chelation therapy in patients with thalassaemia major followed from 1980 to 2007 in the Ferrara Centre. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6(Suppl 1):158-69.

Geliş tarihi: 22.04.2013

Kabul tarihi: 31.08.2013

Çevrimiçi yayın tarihi: 06.11.2013

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Yard. Doç. Dr. Uğur Bilge

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir

e-posta: dr_ubilge@windowslive.com