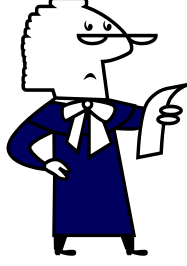




Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



E-MAGAZİN-5



OSTEOPENİ ve OSTEOPOROZ

1

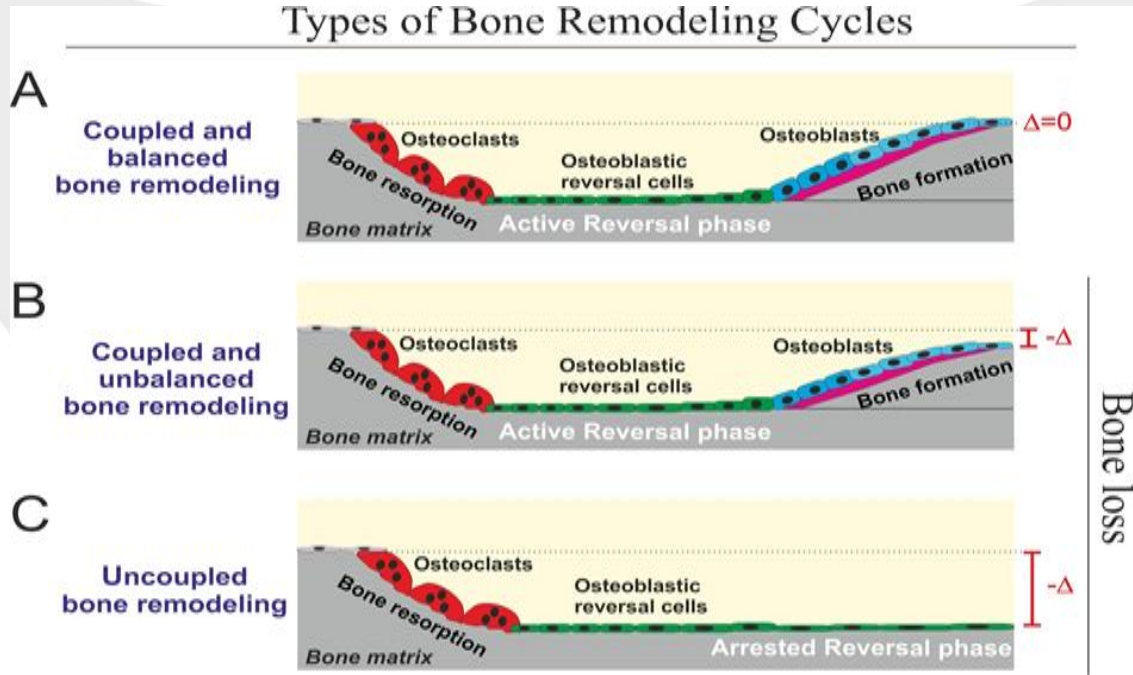


MAGAZINE-5

OSTEOPOROZ:

Bir Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışma grubu ve konsensüs konferansı osteoporozu şu şekilde tanımlamıştır: "Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-yapısal bozunması ile karakterize edilen bir hastalıktır. Osteoporoz kemik kırılabilirliğinin artmasına ve bunun sonucunda kırık riskinde artışa neden olur."

Kemik kütle yoğunluğu; kemik oluşumu ile kemik rezorpsiyonu arasındaki dengeye bağlı olarak sabit tutulur. (Şekil 1).



Şekil 1. Kemik Onarım Remodelasyon Türleri

Remodelasyon, birden çok sistemik ve yerel faktörün kontrolü altındadır:

- Sex hormonları,
- Paratiroid hormon (PTH),
- Growth hormon (GH)/Insulin-like growth faktör-1 (IGF-1) (Şekil 2),
- Vitamin D,
- Proinflamator sitokinaz,
- Genetik faktörler.

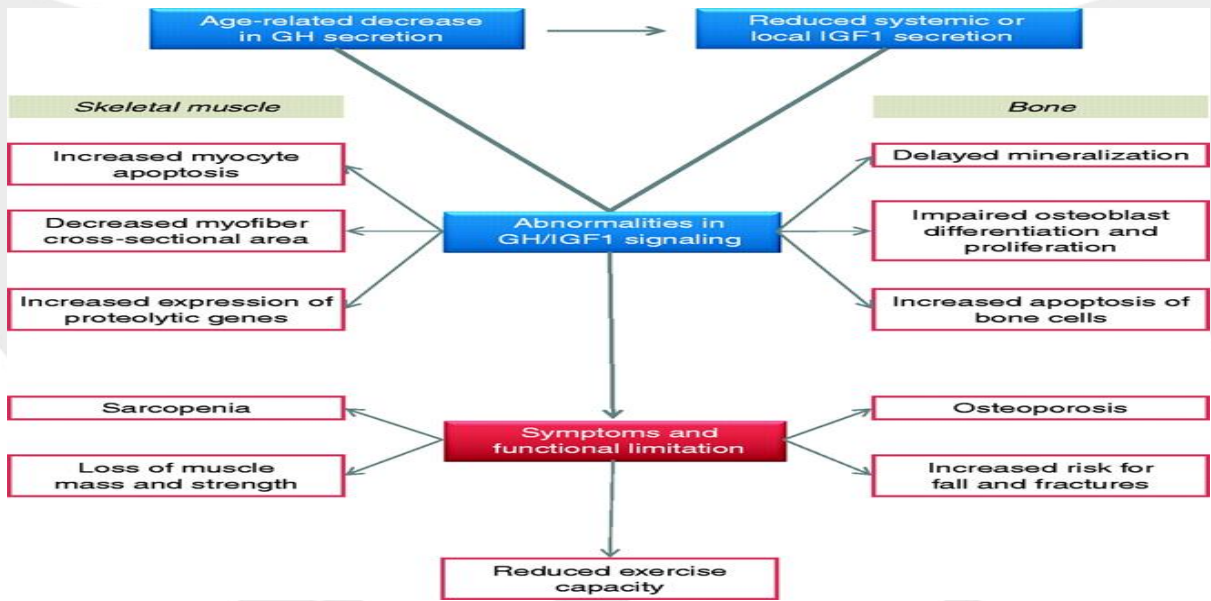
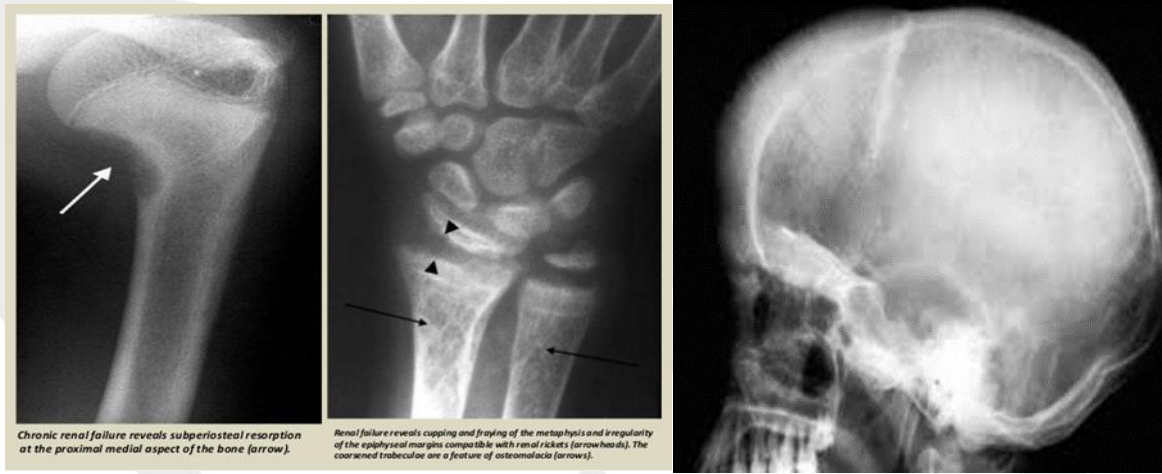


Figure 2. İskelet kası ve kemiklerde GH/IGF1 sinyal anormallikleri

Geçmişte, transfüzyonlardan önce, TM'de kemik hastalığının patogenezi temel olarak, kemik iliği hiperaktivitesi ve hiperplazi ile sonuçlanan etkisiz eritropoeze bağlıydı.

Uzun kemiklerin epifizinin erken füzyonu proksimal humerusun kısalmasına yol açar. (Şekil 3).

Kafatası, karakteristik “hair-on-end ” görünüşünü gösterir. Yüzün osseöz yapılarının genişlemesi, malar eminensiaların lateral kenarlarının öne çıkmasına ve gelişmekte olan dişlerin yanlış yerleşimine neden olabilir. (Şekil 3).



Şekil 3. Uygun olmayan şelasyon yapılmış ve tedavi edilmiş TM hastalarında kemik değişiklikleri

Bununla birlikte, ilik hiperplazisini bastıran hipertransfüzyon protokollerinin kullanılması ve demir şelatörlerin doğru kullanımı, TM hastalarının kemik anormalliklerini önemli ölçüde iyileştirmiştir.

PATOFİZYOLOJİ:

Bu popülasyondaki kemik hastalığı, çeşitli kalıtsal ve edinsel faktörlerden kaynaklanır. (Şekil 4 ve 5).

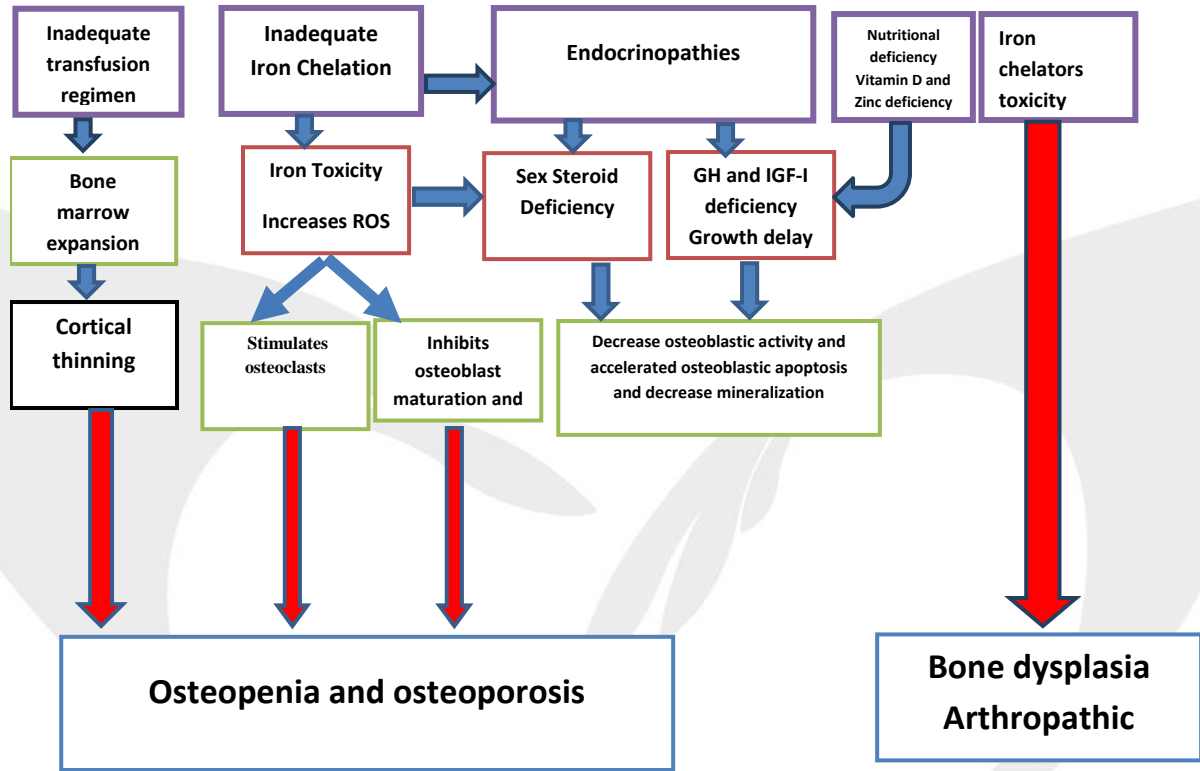


Figure 4. Pathophysiology of bone disease in thalassemia over time

(from: De Sanctis V et al. Bone disease in β thalassemia patients: past, present and future perspectives. *Metabolism*. 2018;80:66-79; modified).



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Talasemide kemik remodelasyonu:

TM hastalarında azalan kemik oluşumu ve / veya artan rezorpsiyon görülüyor. Son çalışmalar, talasemik hastalarda osteoklastik işlevi artıran bir sitokin olan nükleer faktör-kappa B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörünün yükseldiğini kanıtlamıştır.

Bu hastalarda artmış serum Dickkopf-1 (Dkk1) ve sklerostin düzeyleri bulunmuştur.

Dolaşımdaki Dkk1 ve sklerostin seviyelerinin daha da yükselmesi, Lumbal vertebralar ve distal radiusun kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla ve ayrıca artan kemik rezorpsiyonu ve azalan kemik oluşumu markırlarıyla ilişkilidir.

• Genetik Faktörler

TM'li hastalarda osteopeni ve osteoporozun patogeneğinde genetik faktörler anlamlı bir etkiye sahiptir.

Kemik mineral yoğunluğunu (BMD) etkileyen çeşitli genlerin polimorfizmleri çalışılmıştır.





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Bu polimorfizmler:

- collagen type I A1 (COLIA1),
- vitamin D receptor (VDR)
- transforming growth factor-beta (TGF- β).

TM hastalarında osteopeni / osteoporoz etiyolojisinde rol oynayan diğer faktörler (Şekil 5)

- Aile öyküsü, yaş, fiziksel aktivite, sigara içme
- **Edinsel Faktörler**
 - a) etkisiz eritropoeze ikincil kemik iliği genişlemesi
 - b) osteoblastlarda aşırı demir yükünün doğrudan toksik etkileri (sayı ve aktivite)
 - c) desferrioksamının kemik metabolizması üzerindeki zararlı etkileri, şelasyon tedavisinin fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezi üzerindeki olumsuz etkisi
 - d) ilişkili endokrin komplikasyonlar, kalsiyum ve çinko eksiklikleri, düşük D vitamini seviyeleri
 - e) kronik karaciğer hastalığı

7



MAGAZINE-5

f) beslenme yetersizlikleri



8

Şekil 5. Osteopeni ve osteoporozlu TM hastalarında kalıtsal ve edinsel faktörler

TANI

- **Kemik metabolizma markerları**

Kemik formasyonu ve kemik rezorptif markerları olarak alt gruplara ayrılır.

- **Kemik formasyonu**

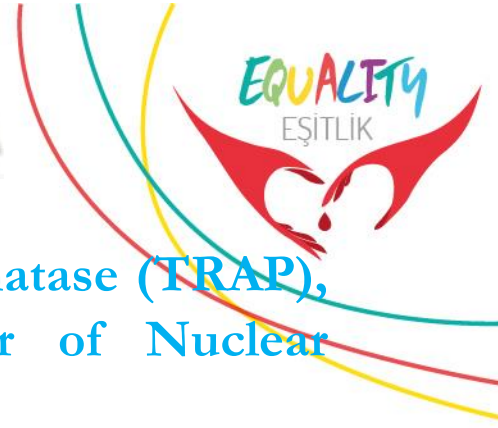
- osteocalcin (OC),
- bone-specific alkaline phosphatase (BAP),
- alkaline phosphatase (AP),
- osteoprotegerin (OPG),
- procollagen type 1 amino terminal propeptide (P1NP)
- procollagen type 1 carboxyl terminal propeptide (P1CP).

- **Resorptif markerlar:**

- N-terminal cross-linked telopeptide of type-I collagen (NTX),
- C-terminal cross-linked telopeptide of type-1 collagen (CTX),



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



- tartarate-resistant acid phosphatase (TRAP),
RANKL (Receptor Activator of Nuclear
factor Kappa beta Ligand),
- pyridinoline (PYR),
- deoxypyridinoline (DPD),
- hydroxyproline (HP),
- sclerostin.

KEMİK MİNERAL DENSİTESİ (BMD)

- Kemik mineral yoğunluğunu (BMD) ölçmek için en güvenilir ve yaygın olarak kullanılan yöntem, lomber omurga ve proksimal femurda kemik kütlelerini değerlendiren dual enerji x-ışını absorpsiyometri (DXA) 'dir (Şekil 6).

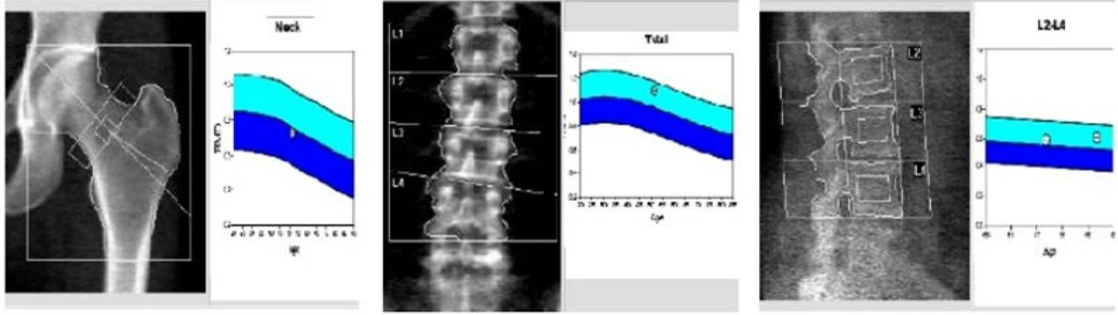
10



Our fight will endure until there's a cure

MAGAZINE-5

DXA (DEXA) Scan



Şekil6. Lomber ve femur boynu bölgelerinde DEXA taraması

Osteoporoz, genç erişkin ortalamasının (T-skoru) 2.5 SD altında bir kemik yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1).

Osteopeni genç erişkin ortalamasının (T-skoru) 1.0 ve 2.5 SD altında bir kemik yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1).



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) osteoporozun tanımı

Tanı Kategorisi	T-score	Kemik Mineral Dansitesi
Normal	>-1	Genç bir normal yetişkinin 1 SD'si içinde
Osteopeni	-1 to -2.5	Genç bir normal yetişkinin 1 - 2.5 SD'sinin altında
Osteoporoz	<-2.5	Genç bir normal yetişkinin 2.5 SD altında
Ağır osteoporoz	<-2.5 ve ≥ 1 kırılma/kırık	Genç bir normal yetişkinin 2.5 SD altında

12

DSÖ Teknik Rapor Serilerinden uyarlanmıştır

TM hastalarının% 76'sında osteopeni ve% 49'unda osteoporoz görülmüştür.

TEDAVİ

TM hastalarında osteopeni / osteoporozun başarılı bir şekilde tedavi edilmesindeki birincil yaklaşım, TM'nin kendisinin dikkatli bir şekilde yönetilmesi olmalıdır.



MAGAZINE-5



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Önleyici tedavi

Kronik hastalıktan muzdarip hastalar söz konusu olduğunda, her durumda mevcut olan tüm risk faktörlerinin, mümkün olan en iyi şekilde tanımlanması ve tedavi edilmesi veya azaltılması önemlidir.

Belirlenmiş Osteoporoz Tedavisi

Hipogonadal TM hastaları için belirlenmiş osteoporoz tedavisinde; hormon replasman tedavisi (kadınlarda östrojen, erkeklerde testosteron), kalsiyum ve D vitamini (VD) desteği ve bir egzersiz programı düşünülmelidir.

Bifosfonatlar

Talasemik hastalarda gözlenen artmış kemik dönüş hızı, Bisfosfonatlar (BP'ler) gibi güçlü anti-emilim ilaçlarının kullanılmasını gerektirmektedir.

BP'ler, inorganik pirofosfata benzeyen bir grup moleküldür. Kemiklere konsantre olurlar, özellikle inorganik bileşenlerine bağlanırlar.

13



MAGAZINE-5



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



Bu güçlü osteoklast inhibitörleri, BMD'de güvenli ve etkili bir iyileşme ve TM hastalarında kemik komplikasyonlarında ve ağrılarında azalma sağlayabilir.

Bugüne kadar, alendronat, pamidronat ve zoledronat, BMD'nin arttırılmasında ve kemik döngüsünün normalleştirilmesinde etkili gibi görünmektedir.

Diğer tedaviler arasında, güçlü bir osteoklast inhibitörü olan ve günlük kalsiyum uygulamasıyla kombinasyon halinde kullanılan kalsitonin bulunmaktadır.

Çinko Desteği

Hipozinkemi, talasemik hastalarda sık görülür ve düşük kemik kütlesi ile ilişkilidir.

SONUÇLAR

Transfüzyon ve şelasyon tedavileri TM hastalarının ömrünü önemli ölçüde uzatmıştır.

Son gelişmelere rağmen, osteopeni ve osteoporoz, her iki cinsiyette de genç erişkinlerde önemli morbidite nedenleri olmaya devam etmektedir.





Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union



TM hastalarında osteopeni / osteoporoz gelişimi hem epigenetik hem de kalıtsal faktörler nedeniyle multifaktöriyeldir.

Osteopeni ve osteoporozun erken teşhis edilmesi büyük önem taşır. Gecikmiş tanı ve yetersiz tedavi ağır osteoporoz, iskelet anormallikleri, kırıklar, omurga deformiteleri ve sinir sıkışmasına yol açabilir.

Talasemi'de osteopeni / osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için öneriler:

- Transfüzyon öncesi hemoglobin seviyesi 9-9,5 g / dL
- Düzenli demir şelasyon tedavisi
- Kalsiyum and vitamin D takviyesi
- Gerekiyorsa çinko takviyesi
- Düzenli fiziksel aktivite
- Hipogonadal hastalarda seks steroidleriyle hormon replasman tedavisi
- Bifosfonat kullanımı

15



MAGAZINE-5