

Talasemi Osteoporozunda Zoledronik Asit Kullanımı: İki Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Use of Zoledronic Acid in Thalassemia-Induced Osteoporosis: Two Case Reports and Review of the Literature

Pembe Hare YİĞİTOĞLU, Rengin GÜZEL, Mehtap EVRAN*, Emel GÜRKAN**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

*Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Talasemi majör hastalarında, erken tanı ve uygulanan tedaviler ile yaşam süresinin uzamasıyla birlikte, osteoporozla ilişkili sorunlar belirgin şekilde artmıştır. Bu hastalarda optimal transfüzyonlarla bile kemik iliği hiperaktif kalmaktadır. Bu nedenle transfüzyonlar, demir şelasyonu ve seks hormonlarıyla optimal tedaviye rağmen jeneralize osteoporoz ve osteopeni talasemide sık görülmektedir. Talasemiye bağlı osteoporozda kemik rezorpsiyonunun artmış olması osteoklast fonksiyonunun potent inhibitörleri olan bifosfonatların kullanımını gündeme getirmiştir. Bu makalede talasemi majör ve sekonder osteoporoz tanılarıyla takip edilen iki kızkardeş tartışılmakta ve 6 yıl süre ile uygulanan 4 mg aralıklı zoledronik asit tedavisinin sonuçları sunulmaktadır. Talasemide gelişen osteoporozun etyopatogenezi ve uygulanan tedavi yaklaşımları gözden geçirilmektedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2012;58:154-8.

Anahtar Kelimeler: Talasemi, osteoporoz, zoledronik asit

Summary

The life span of thalassemia major patients has been extended with early diagnosis and treatment modalities. This condition has resulted in an increase in osteoporosis-related problems. Even with optimal transfusions, the bone marrow of these patients remains hyperactive. For this reason, despite blood transfusion, iron chelation, and sex hormone replacement therapy, generalized osteoporosis and osteopenia are still frequent in thalassemia patients. In thalassemia-induced osteoporosis, bone resorption increases. This condition makes bisphosphonates, which are potent inhibitors of osteoclast function, the drug of choice. In this article, two sisters with thalassemia major and secondary osteoporosis are discussed and the results of treatment with intermittent zoledronic acid (iv. 4 mg) for 6 years are presented. We also performed a review of the literature on the etiopathogenesis of thalassemia-induced osteoporosis and the treatment modalities. *Turk J Phys Med Rehab* 2012;58:154-8.

Key Words: Thalassemia, osteoporosis, zoledronic acid

Giriş

Kalıtısal multisistemik bir hastalık olan beta-talasemide beta globin zincir sentezi eksik veya azalmıştır. Klinik olarak en ağır beta-talasemi tipi talasemi majördür. Nispeten daha hafif, transfüzyon gereksinimi nadiren olan ve daha ileri yaşlarda tanınan talasemi tipi ise talasemi intermedia olarak adlandırılmaktadır. Talasemi minör ise, heterozigot taşıyıcıları tanımlamakta kullanılmaktadır (1,2). 1992 ile

1997 yılları arasında yapılan kapsamlı bir araştırmada İçel ilinde talasemi taşıyıcılığı %3,1 olarak bulunmuştur (3).

Talasemi majörde beta globin sentezi ciddi bir şekilde azalmış ya da yoktur. Bunun sonucu olarak alfa globin zincir yapımı belirgin olarak artış göstermekte ve inefektif eritropoeze neden olmaktadır. Anemi, hepatosplenomegali ve ekstramedüller hematopoezin neden olduğu iskelet deformiteleri gelişmektedir (1). Kranial kemiklerde ve yüz kemiklerinde genişleme, raşitizm, skolyoz, spinal deformiteler,

sinir basısı, kırıklar ve ciddi osteoporoz görülebilmektedir (4). Talasemi majörlü hastalarda büyüme geriliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, gonadal yetersizlik ve puberte gecikmesi, diabetes mellitus, adrenal yetersizlik, osteoporoz, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir. Kırk dört talasemi majörlü hastanın retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada %61,3'ünde osteoporoz, %38,6'sında büyüme geriliği, %25'inde osteopeni, %13,6'sında hipogonadizm, %6,8'inde hipotiroidizm, %4,5'inde hipoparatiroidizm, %2,3'ünde büyüme hormonu eksikliği ve %2,3'ünde tip I diabetes mellitus saptanmıştır (5).

Transfüzyon ve demir şelasyon terapileri ile talasemi majörlü hastaların yaşam süresi dördüncü-beşinci dekadlara kadar uzamıştır. Fakat yaşam süresinin uzaması diğer komorbiditelerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (6,7). Kemik iliği ekspansiyonuyla iskelet sistemi hastalıklarından en sık osteoporoz görülmektedir (6).

Talasemiye bağlı osteoporozda artmış osteoklast fonksiyonu sonucu kemik rezorpsiyonunun artmış olması osteoklast fonksiyonunun potent inhibitörleri olan bifosfonatların kullanımını gündeme getirmiştir. Alendronat, klodronat, pamidronat ve zoledronatla yapılmış çalışmalarda zoledronatın en umut vaat eden bifosfonat adayı olduğu saptanmıştır (6).

Bu makalede talasemi majör ve sekonder osteoporoz tanılarıyla takip edilen ve osteoporozu yönelik zoledronat tedavisi uygulanan iki kızkardeş sunulmaktadır.

Olgu 1

2002 yılında 26 yaşındayken eklem kısıtlılığı ve ağrı yakınması ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran kadın hasta o dönemden beri izlemimizdedir. Öyküsünden 3 yaşındayken talasemi majör tanısı konulduğu ve 6 yaşından beri aralıklı kan transfüzyonu uygulandığı, 16 yaşındayken splenektomi yapıldığı ve aynı yaşta sol femur shaft kırığı olduğu, 20 yaşında sağ femur boyun kırığı sonrası total kalça protezi uygulandığı, 31 yaşında iken üst gastrointestinal kanama geçirdiği öğrenildi. Solda kruris bölgesinde ve ayak bileğinde de kırık öyküsü mevcuttu.

Hastanın 34 yaşındaki muayenesinde talasemiye özgü yüz görünümü mevcut olup, boy: 141 cm, kilo 39 kg idi. Sağda aksiller destekli koltuk değneği, solda 12 cm'lik tabanlı takviyeli ayakkabı kullanıyordu. Kalp oskültasyonunda 2/6 sistolik üfürümü vardı, karaciğer sert kıvamlıydı ve kot altında 5 cm palpe ediliyordu, splenektomiye ait insizyon skarı mevcuttu. Sol diz fleksiyonu 10⁰ idi, spina iliaka anterior süperior-iç malleol arası ölçümde solda sağa göre 13 cm'lik kısalık mevcuttu. Hastada Thomas testi bilateral pozitif olup 150'er derece fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Sağ kalçanın dış rotasyonu 30⁰ ve fleksiyonu 100⁰ idi. Sağ dizde 100⁰ fleksiyon kontraktürü vardı ve genu valgum deformitesi mevcuttu. Sol ayak dorsifleksiyonu 10⁰ idi.

Hastanın son biyokimyasal tetkikleri Tablo 1'de özetlendi.

Grafilinde tüm kemik yapılarında diffüz dansite azalması, çok sayıda kortikal ve medüller kistler izleniyordu (Resim 1,2).

Hastaya desferrioksamin tedavisinin haftada 6 gün 1 gr ile haftada 4 gün 2 gr arası dozlarda önerildiği, ancak hastanın tedaviye uyumunun düşük olduğu öğrenildi. 25 yaşındayken ovaryan yetmezlik tanısı konularak hormon replasman tedavisi

başlanan hasta ayrıca 50 mg spironolakton-50 mg hidroklorotiazid kombinasyonu, 40 mg furosemid, 5 mg folik asid ve 25 mg çinko tedavisi almaktaydı.

Osteoporozu yönelik olarak 2002 yılında kalsitonin nazal sprey 200 IU önerilen hastanın daha sonra hormon replasman, kalsiyum, aktif vitamin D ve risedronat tedavisine rağmen kırık geçirmeye devam etmesi üzerine zoledronat tedavisine geçilmesine karar verildi. Hastaya 2003-2006 yılları arasında 4 mg İV zoledronat tedavisi 6 ayda bir infüzyon şeklinde uygulandı, 2007 yılında infüzyonlar 3 ay ara ile yapıldı, 2008 yılında 4 ayda bir infüzyon şeklinde tedavisi sürdürüldü ve 2009 yılında 6 ay ara ile iki infüzyon uygulandıktan sonra DXA değerlerinin stabil seyretmesi üzerine tedaviye ara verildi, sadece 1000 mg kalsiyum ve 880 IU vitamin D ile devam etmesi ve yıllık DXA ölçümleri ile izlenmesi planlandı. Zoledronat tedavisine geçildikten sonra yeni kırık geçirmeyen hastanın yıllar içindeki T-skoru ve Z-skoru değişimleri tabloda verildi (Tablo 2).

Tablo 1. Talasemi majör olgularının biyokimyasal parametreleri.

	Olgu1	Olgu2
Beyaz küre (4-10 uL)	14,2 (↑)	14,9 (↑)
Hemoglobin (11-18 g/dL)	10,3 (↓)	9,1 (↓)
Hematokrit (37-54 %)	30,0 (↓)	25,9 (↓)
Trombositler (150-500 uL)	376	575 (↑)
Eritrosit sedimentasyon hızı (0-25 mm/saat)	10	33 (↑)
C-reaktif protein (0-8,2 mg/L)	11,1 (↑)	8,6 (↑)
Ferritin (15-200 ng/ml)	1966 (↑)	4839 (↑)
Kreatinin (0,6-1 mg/dL)	0,37 (↓)	0,46 (↓)
Alkalin fosfataz (5-240 U/L)	339 (↑)	184
Albumin (3,4-4,8 g/dL)	4,3	4,4
Aspartat aminotransferaz (<31 U/L)	31 (↑)	32 (↑)
Alanin aminotransferaz (<31 U/L)	68 (↑)	25
Gama glutamiltransferaz (7-32 U/L)	151 (↑)	12
Kalsiyum (8,8-10,2 mg/dL)	9,0	9,2
25-OH Vit D3 (20-120 ng/mL)	22,5	28

Tablo 2. Talasemi majör olgularının AP lomber omurga ortalama T-skorum ve Z-skorumlarında yıllar içindeki değişim.

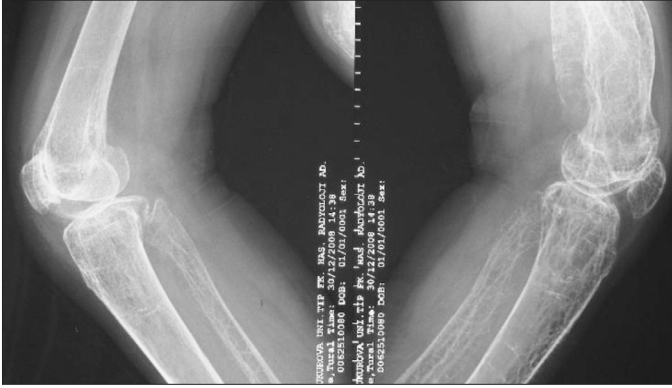
	Olgu 1		Olgu 2	
	Z-skoru	T-skoru	Z-skoru	T-skoru
04.2003*	-5,5	-5,6	Hesaplanmamış	-5,2
09.2003*	-3,8	-3,9	Hesaplanmamış	-5,3
03.2004*	-4,1	-4,2	-4,8	-4,8
10.2004*	-4,1	-4,3	-4,5	-4,6
04.2005*	-4,3	-4,5	-3,5	-3,6
11.2005†	-3,5	-3,5	-3,3	-3,3
10.2007†	-2,5	-2,6	-2,5	-2,5
09.2008†	-2,6	-2,6	-2,1	-2,1
05.2009†	-2,4	-2,5	-2,5	-2,5
02.2010†	-2,6	-2,6	-2,2	-2,2

Ölçüm yapılan cihaz: *Norland Bone Densitometer, Medical Systems, Inc;

†Hologic QDR-4500 scanner



Resim 1. Olgu 1'in ön-arka femur grafisi.



Resim 2. Olgu 1'in lateral diz grafleri.

Olgu 2

2003 yılında 24 yaşındayken polikliniğimize başvuru yapan diğer kızkardeşe ise talasemi majör tanısının bir yaşındayken konulduğu ve transfüzyon tedavisi başlandığı, 13 yaşındayken splenektomi yapıldığı ve desferrioksamin tedavisine uyumsuz olduğu öğrenildi. Kırık öyküsü olmayan hastanın 31 yaşındaki muayenesinde boy:159 cm, kilo: 44 kg idi. Sol dizinde 10° fleksiyon kontraktürü mevcuttu ve bilateral kalça dış rotasyonları 20° idi.

Bu hastaya hormon replasman tedavisi 23 yaşındayken başlandı, kalsiyum ve vitamin D desteğinin yanı sıra 25 yaşındayken (2004 yılında) 6 ayda bir infüzyon şeklinde 4 mg IV zoledronat tedavisi önerildi. Kırık geçirmeyen hastanın yıllar içindeki T-skoru ve Z-skoru değişimleri tabloda verildi (Tablo 2). DXA değerlerinin stabil seyretmesi üzerine 2009 yılında tedaviye ara verildi, sadece 1000 mg kalsiyum ve 880 IU vitamin D ile devam etmesi ve yıllık DXA ölçümleri ile izlenmesi planlandı.

Tartışma

Talasemi majörlü hastalarda optimal transfüzyonlarla bile kemik iliği hiperaktif kalmaktadır. Bu nedenle transfüzyonlar, şelasyon ve seks hormonlarıyla optimal tedaviye rağmen jeneralize osteoporoz

ve osteopeni sık görülmektedir (1). Talasemiye bağlı osteoporoz, uygun transfüzyon ve demir şelasyon tedavisine rağmen talasemi majörlü hastaların %30-50'sinde görülmektedir (6,8). Kırık prevalansı talasemi majörlü hastalarda %16,6, talasemi intermedial hastalarda %12,2'dir (9). Yaşam süresi uzadıkça osteoporoz, yetişkin talasemi majörlü hastalarda morbidite ve dizabilitenin önemli nedeni olmuştur (7).

Talasemi hastalarında osteoporoz patogeneğinde genetik faktörler ve kazanılmış faktörler rol oynamaktadır. Gen polimorfizmi ve kemik kütlesi arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya gerek duyulsa da, kollajen tip Ia1 geninin Sp1 bölgesindeki polimorfizm, talaseminin neden olduğu osteoporozda önemli görünmektedir. Sp1 mutasyonu taşıyan erkek talasemi majörlü hastalarda bu mutasyonu taşımayanlara göre omurga ve kalça osteoporozunun daha ciddi olduğu bulunmuştur (10). Kazanılmış faktörler arasında osteopeni veya osteoporozun temel sebepleri olarak belirlenmiş olan hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, diabetes mellitus, hipogonadizm ve kemik döngüsünde önemli rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü düşüklüğü gibi endokrin komplikasyonlar önemlidir. Bunun yanı sıra kan transfüzyonlarına ikincil olarak gelişen demir aşırı yükü osteoid maturasyonunun bozulmasına ve mineralizasyonunun lokal olarak inhibisyonuna neden olmaktadır. Demir aşırı yükünü ortadan kaldırmak için önerilen desferrioksamin şelasyon tedavisi ise, DNA sentezini, osteoblast ve fibroblast proliferasyonunu, osteoblast prekürsör farklılaşmasını ve kollajen formasyonunu inhibe etmekte ve osteoblast apoptozunu arttırmaktadır. Ayrıca kemik iliği ekspansiyonu, vitamin C ve vitamin D eksiklikleri, fizik aktivite azlığı, artmış osteoklast fonksiyonu ve azalmış osteoblast fonksiyonu da talasemi majördeki osteoporoz nedenleri arasında sıralanmaktadır (1,8,9,11).

Genel populasyonda osteoporoz, kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, talasemi hastalarında erkeklerde daha sık görülmektedir. Erkekler düşük kemik kütleleriyle daha sık ve daha ciddi etkilenmektedir. Bu çarpıcı sonuç, erkek talasemi hastalarının adölesan dönemlerinde desferrioksamin tedavisine uyumsuz olmalarıyla açıklanmaktadır (12). Bizim olgularımızda da desferrioksamin tedavisine uyumsuzluk şiddetli osteoporozun bir nedenidir. Talasemi hastalarında osteoporoz ve osteopeninin, trabeküler ve kortikal kemikten oluşan femur boynundan daha fazla, trabeküler kemikten oluşan omurgada belirgin olduğu saptanmıştır (4). Bizim olgularımızda da hem lomber hem de kalça kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri yapılmış ve lomber omurga ölçümlerinin, kalça ölçümlerine göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Osteoporotik kırıkların dağılımı genel populasyonla aynıdır fakat genç talasemik hastalar yüksek vertebral kırık insidansına sahiptir (1). Bizim birinci olgumuzda da femur boyun kırığını da içermek üzere ekstremitelerde çeşitli kırıklar görülmüştür.

Talasemik hastalarda neoformasyon fazının sabit kaldığı, rezorbsiyon fazının arttığı, dengede olmayan kemik döngüsü vardır. Bu da, negatif kemik dengesine ve dolayısıyla KMY kaybına neden olmaktadır. Bu bilgi, talasemik hastaların osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar gibi güçlü anti-rezortif ilaçların kullanılmasını desteklemektedir (7). Alendronat, pamidronat ve zoledronat gibi bisfosfonatların kemik döngüsü hızını normalleştirdiği ve KMY artışında etkili olduğu saptanmıştır (9).

Morabito ve ark'nın (13) yaptığı bir çalışmada, iki yıl boyunca günlük oral 10 mg alendronat ve İM 100 mg klodronat (10 günde bir infüzyon) karşılaştırılmış, klodronat tedavisi alan grupta KMY'de artma olmazken alendronat alan grupta omurga ve kalça KMY'sinde artma olmuştur.

Pamidronat ile yapılan çalışmalarda ise aylık 15 mg, 30 mg veya 60 mg pamidronat kullanımı ile KMY'de artış saptanmıştır (10,14). Türkiye'de yapılan bir çalışmada Patiroğlu ve arkadaşları (15) 23 hastaya bir yıl süreyle 3 ayda bir 15 mg pamidronat tedavisi uygulamış, bir yıllık tedaviden sonra sadece kalsiyum ve vitamin D desteği sağlanmıştır. Bir yıl sonunda femur boyun KMY'sinde önemli artış sağlanırken, lomber vertebra KMY'sindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedaviden iki yıl sonra ise hem femur boynu hem de lomber vertebra KMY'sinde anlamlı artış saptanmıştır (15).

Zoledronat ile yapılan çalışmalarda da farklı dozlar, farklı aralıklarla kullanılmıştır. Voskaridou ve arkadaşlarının (16) çalışmasında 1 yıl süreyle bir gruba 6 ayda bir İV 4 mg zoledronat, diğer gruba 3 ayda bir İV 4 mg zoledronat, bir diğer gruba ise 3 ayda bir plasebo tedavisi verilmiş, 3 ayda bir İV 4 mg zoledronat alan hastaların lomber omurga KMY'lerinin arttığı, plasebo grubunda ise değişmediği bulunmuştur. Takip eden bir yayınlarında zoledronatın kesilmesinden sonra da etkisinin devam ettiğini bildirmişlerdir (17). Perifanis ve arkadaşlarının (18) yaptığı çalışmada 12 ay boyunca her 3 ayda bir 1 mg İV zoledronat tedavisi uygulanmış ve lomber omurga KMY'sinde artış tespit edilmiştir. Gilfillan ve arkadaşları (19) ise 24 ay boyunca 4 ayda bir 4 mg İV zoledronat tedavisi vermişler, plasebo ile kıyaslandığında hem lomber hem de femoral KMY'de artma olduğunu saptamışlardır. Çukurova bölgesinde yapılan, tedavi öncesi 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri normal olan 39 hastanın katıldığı bir yıllık çalışmada, zoledronat (6 ayda bir İV 4 mg) ve kalsitriol (0,25 mcg/gün) tedavileri karşılaştırılmış ve zoledronat tedavisi alan grupta lomber, kalsitriol tedavisi alan diğer grupta ise femur boyun KMY değerlerinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu çalışmada lomber vertebra ve femur boynu KMY değerleri ile T skorundaki değişimlerde tedavi grupları arasında fark bulunamamıştır (2).

Bizim olgularımızda da farklı zaman aralıkları ile uygulanan 4 mg iv. zoledronat tedavisi iyi tolere edilmiş olup, herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Olguların lomber KMY ölçümlerinde belirgin düzelme saptanmış ve tedaviye başladıktan sonra yeni kırık oluşmamıştır. Birinci olguda tedavi aralıklarının daha sık olmasının sebebi sık kırık öyküsü olmasıdır ve bu konu ile ilgili yapılan yayınlarda da farklı aralıklarla uygulamalar yapılmıştır (2,16-19).

Osteoporoz hastasının izleminde DXA ölçümlerinin bir yıl ya da daha uzun aralıklarla yapılması, daha sık tekrarı ise hızlı kemik kaybı ile ilişkili özel koşullarda düşünülmesi önerilmektedir (20). Bizim olgularımızı izlemeye başladığımız ilk yıllarda DXA ölçümlerinin sık aralıklarla yapılmasının nedeni birinci olgunun sık kırık öyküsü olması ve o dönemlerde DXA ölçümünün hangi sıklıkla yapılması gerektiğinin tam netlik kazanmamış olmasıydı. DXA ölçümlerinde lomber ölçümler yanı sıra kalça bölgesinden de ölçümler yapılmış ancak ölçümler geriye dönük olarak incelendiğinde bazı ölçümlerin sağ, bazılarının soldan yapıldığı ve ölçümlerin hepsinde kalçanın uygun pozisyonlanmasının sağlanamadığı görüldüğünden bu değerler makalede verilmemiştir. Uluslararası Klinik Dansitometre Derneği önerileri

takiplerin aynı cihaz kullanılarak, aynı teknisyen tarafından yapılması gerektiği yönündedir (20) ve bizim olgularımızın izleminin sürdüğü 7 yıl içinde bu gerekliliğin yerine getirilemediği açıktır. Literatürde farklı cihazlarla yapılan KMY sonuçlarının karşılaştırılabilmesi için bazı çevirim formülleri (21,22) önerilmiş olsa da bizim olgularımızda tedavi sonucunda meydana gelen T ve Z skor değişiklikleri dikkat çekici boyutta olduğu için tüm kısıtlılıklarına rağmen etkinlik değerlendirmesi amacıyla kullanılmıştır. Bunun yanı sıra yeni kırık oluşmaması da tedavinin etkinliği yönünden iyi bir kanıt oluşturmaktadır. Ancak literatürde talasemi osteoporozunda zoledronat tedavisinin kırık riskini azalttığıyla ilgili bir çalışma sonucu yoktur (9).

Zoledronat tedavisinin eritropoietik aktiviteyi arttırdığı (23) ve bunun da tedavi kesildikten sonra bile KMY'de uzun dönem artmaya neden olduğu gösterilmiştir (17). Tedavi ile kemik rezorpsiyon ve formasyon belirteçlerinin azalması ilacın kemik döngüsünü azaltarak etki gösterdiğini düşündürmektedir (6). Genel olarak zoledronat tedavisinin iyi tolere edildiği ve ağrıyı azalttığı da gösterilmiştir (6,9). Ancak uzun süreli İV bifosfonat tedavilerinin bu hastalardaki yan etki profili bilinmemektedir. Her ne kadar talasemik hastalarda hiç bildirilmemiş olsa da malignite hastalarında kullanılan iv bifosfonatlar çene osteonekrozu ile ilişkilendirilmektedir (9,24). Bunun yanısıra postmenapozal osteoporoz hastalarında 5 mg zoledronat ile yapılan bir çalışmada (25) atrial fibrilasyon riski yüksek olarak saptanmış ancak daha sonraki çalışmalarda böyle bir risk artışı olmadığı kanaatine varılmıştır (26). Talasemi majör hastalarında kardiyak komplikasyonların primer mortalite nedeni olduğu gözönüne alınacak olursa bu bilginin de akılda tutulması ve yeni çalışma sonuçlarının izlenmesi gerekmektedir (27).

Sonuç olarak; talasemi ile ilişkili osteoporoz multifaktöryeldir ve tedavisi zordur. Osteoporoz ilerleyici bir hastalıktır ve dolayısıyla önlenmesi ve erken tanısı çok önemlidir. Talasemi majörlü hastalarda uygun hormon replasmanına gecikmeden başlanması, etkili demir şelasyonu, hemoglobin değerlerinde artışın sağlanması, kalsiyum ve vitamin D desteğinin optimal olması, fizik aktivitenin arttırılması, sigaranın bırakılması hastalıkla mücadeledeki temel yaklaşımlardır. Bu hastalarda osteoporoz tedavisinde bifosfonatların kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmıştır (8).

Burada sunulan iki olguda; demir şelasyon tedavisine uyumsuzluk, hormon replasman tedavilerine geç yaşta başlanması olması ve kırıklarla birlikte immobilizasyon osteoporoz şiddetini arttıran önemli nedenlerdir. Her iki olguda da zoledronat tedavisi iyi tolere edilmiş, ağrıyı azaltmış ve yeni kırıkları engellemiştir. Olguların takiplerinin yıllık DXA ölçümleri ile sürdürülmesi ve değerlerde azalma saptanırsa zoledronat tedavisine tekrar başlanması planlanmaktadır.

Zoledronat tedavisi talasemi majörün oluşturduğu osteoporozda etkin ve güvenilir gözükmektedir. Fakat bifosfonatlar yaygın kullanılmaya başlamadan önce hangisinin, ne kadar süreyle, hangi dozda kullanılacağı gibi pek çok konu netleşmelidir. Randomize çalışmalarla diğer etkili ajanlarla bifosfonatların kombinasyonu değerlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Tyler PA, Madani G, Chaudhuri R, Wilson LF, Dick EA. The radiological appearances of thalassaemia. *Clin Radiol* 2006;61:40-52.
2. Evren M. Beta talasemili hastalarda osteoporoz ve osteoporoz tedavisinde zoledronik asit kullanımı (tıpta uzmanlık tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2005.
3. Kılınc M, Koçak F, Yüreğir G, Aksoy K. İçel ilinde orak hücre anemisi ve β -talasemi taşıyıcılık sıklığı. *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1999;24:62-5.
4. Perrotta S, Cappellini MD, Bertoldo F, Servedio V, Iolascon G, D'Agruma L, et al. Osteoporosis in beta-thalassaemia major patients: analysis of the genetic background. *Br J Haematol* 2000;111:461-6.
5. Baytan B, Sağlam H, Erdöl Ş, Beyazıt AN, Özgür T, Güneş AM, ve ark. Talasemi majörlü vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2008;6:58-65.
6. 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.
7. Perifanis V, Vyzantiadis T, Tziomalos K, Vakalopoulou S, Garipidou V, Athanassiou-Metaxa M, et al. Effect of zoledronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with beta-thalassaemia. *Ann Hematol* 2007;86:23-30.
8. Terpos E, Voskaridou E. Treatment options for thalassaemia patients with osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:237-43.
9. Gaudio A, Morabito N, Xourafa A, Macri I, Meo A, Morgante S, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassaemia-associated osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2008;31:181-4.
10. Wonke B, Jensen C, Hanslip JJ, Prescott E, Lalloz M, Layton M, et al. Genetic and acquired predisposing factors and treatment of osteoporosis in thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(3 suppl):795-801.
11. Voskaridou E, Terpos E. New insights into the pathophysiology and management of osteoporosis in patients with beta thalassaemia. *Br J Haematol* 2004;127:127-39.
12. Jensen CE, Tuck SM, Agnew JE, Koneru S, Morris RW, Yardumian A, et al. High prevalence of low bone mass in thalassaemia major. *Br J Haematol* 1998;103:911-5.
13. Morabito N, Lasco A, Gaudio A, Crisafulli A, Di Pietro C, Meo A, et al. Bisphosphonates in the treatment of thalassaemia-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:644-9.
14. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A, Loutradi A, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. *Br J Haematol* 2003;123:730-7.
15. Patıroğlu T, Altuner Torun Y, Kula M, Karakükçü M. Treatment of thalassaemia-induced osteoporosis with intermittent pamidronate infusions: two-year follow-up. *Turk J Hematol* 2008;25:79-82.
16. Voskaridou E, Anagnostopoulos A, Konstantopoulos K, Stoupa E, Spyropoulou E, Kiamouris C, et al. Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in patients with beta-thalassaemia: results from a single-center, randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2006;91:1193-202.
17. Voskaridou E, Christoulas D, Konstantinidou M, Tsiftakis E, Alexakos P, Terpos E. Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassaemia-induced osteoporosis: long term follow up a randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica* 2008;93:1588-90.
18. Perifanis V, Vyzantiadis T, Vakalopoulou S, Tziomalos K, Garypidou V, Athanassiou-Metaxa M, et al. Treatment of beta-thalassaemia-associated osteoporosis with zoledronic acid. *Br J Haematol* 2004;125:91-2.
19. Gilfillan CP, Strauss BJ, Rodda CP, Bowden DK, Kean AM, Obaid M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous zoledronic acid in the treatment of thalassaemia-associated osteopenia. *Calcif Tissue Int* 2006;79:138-44.
20. The International Society for Clinical Densitometry. 2007 ISCD Official Positions Brochure. Available from: <http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD2007OfficialPositions-Combined-AdultandPediatric.pdf>. Accessed: April 17, 2011.
21. Genant HK, Grampp S, Glüer CC, Faulkner KG, Jergas M, Engelke K, et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994;9:1503-14.
22. Fan B, Lu Y, Genant H, Fuerst T, Shepherd J. Does standardized BMD still remove differences between Hologic and GE-Lunar state-of-the-art DXA systems? *Osteoporos Int* 2010;21:1227-36.
23. Voskaridou E, Christoulas D, Antoniadou L, Terpos E. Continuous increase in erythropoietic activity despite the improvement in bone mineral density by zoledronic acid in patients with thalassaemia intermedia-induced osteoporosis. *Acta Haematol* 2008;119:40-4.
24. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42:841-7.
25. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
26. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther* 2010;32:426-36.
27. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalıs G, Hamodraka E, Tsiapras D, et al. Beta-thalassaemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail* 2010;3:451-8.