

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MARFAN SENDROMLU ÇOCUKLARDA KEMİK YAPIM VE YIKIM
MARKERLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP KEMER AKTAŞ

ANTALYA, 2025

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MARFAN SENDROMLU ÇOCUKLARDA KEMİK YAPIM VE YIKIM
MARKERLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEP KEMER AKTAŞ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BANU NUR

ANTALYA, 2025

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında daima yol gösteren, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bilgi birikimiyle beni yönlendiren, tasarladığı bu kıymetli çalışmayı bana layık görüp teslim eden değerli tez hocam Prof. Dr. Banu Nur'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Kemik dünyasını yorumlamaya katkıları ve yardımları için Prof. Dr. Ahmet Hakan Nur'a, çalışmamızın gözbebeği biyokimyasal testlerimizi yürüten, süreci bizim için hem anlaşılır hem de eğlenceli hale getiren Prof. Dr. Halide Akbaş'a, bölümümüzün saygıdeğer hocası Prof. Dr. Ercan Mıhçıya ve çalışma boyunca desteklerini eksik etmeyen başta Uzm. Dr. Nuray Öztürk olmak üzere yandal uzmanlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana rehberlik eden, sevgileri ve fedakarlıklarıyla yolumu açan anneme, babama, kardeşim Erdem'e daima yanımda oldukları ve destekleriyle güç verdikleri için sonsuz minnettarım.

Pediatric asistanlığı süresince birlikte vakit geçirmekten keyif aldığım, desteğini hissettiğim meslektaşlarıma ve eş kıdemlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Hayat yolunda en büyük yoldaşım eşim Halil İbrahim Aktaş'a sonsuz sabrı, sıcacık sevgisi ve sınırsız desteği için teşekkür ederim.

Ve bu sürecin en tatlı eşlikçisi, bana ilham ve mutluluk veren minik tekmeğim, oğlum Ali Mahir Aktaş... Varlığın, bu yolculuğu daha anlamlı ve özel kıldı.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER- TABLOLAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Marfan Sendromunun Tanımı ve Tarihçesi	2
2.2. Marfan Sendromu Epidemiyolojisi	2
2.3. Marfan Sendromu Patogenezi	3
2.4. Marfan Sendromunun Fenotipik Varyantları ve Benzer Fenotipik Hastalıklar	5
2.5. Marfan Sendromu Klinik Bulguları.....	6
2.6. Marfan Sendromu Tanı Kriterleri	15
2.7. Kemik Dokunun Fizyolojik Değerlendirmesi.....	18
2.8. Kemik Mineral Yoğunluğu Değerlendirmesi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Olguların Seçimi ve Değerlendirilmesi.....	23
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	23
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	48
7. ÖZET.....	49
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKÇA	53

KISALTMALAR LİSTESİ

25OHD:	25-hidroksi vitamin D
ALP:	Alkalen fosfataz
ARB:	Angiotensin II tip 1 reseptör blokerleri
BMI:	Vücut Kitle İndeksleri
BMP:	Bone Morfogenetik Proteini
BMPR:	Bone Morfogenetik Proteini Reseptörü
CaSR:	Kalsiyum Sensing Reseptörleri
CTX:	Tip 1 kollajen C terminal telopeptid parçası
DEXA:	Çift Enerjili X Işını Absorpsiyometri
ECM:	Ekstraselüler Matriks
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
FBN-1:	Fibrilin 1
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
HAZ:	Height Adjusted Z Skor- Boya Göre Düzeltilmiş Z skoru
IGF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
KB:	Kilobayt
KDa:	Kilodalton
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
MFS:	Marfan Sendromu
MLPA:	Multipleks Ligasyona bağlı Prob Amplifikasyon
LAP:	Latency-associated protein (latens ilişkili protein)
LLC:	Large latent complex (büyük latent kompleks)
LTBP:	Latent TGF- β 1 bağlayıcı protein
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OMIM:	Online Mendelian Inheritance in Man
PC:	Pektus Karinatum

PDGF:	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PE:	Pektus Ekskavatum
PINP:	Prokollajen Tip 1 N-Terminal Propeptit
PTH:	Parathormon
pQCT:	Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi
TGF-β:	Transforming Growth Faktör-Beta
TGF-BR:	Transforming Growth Faktör-Beta Reseptör



ŞEKİLLER- TABLOLAR DİZİNİ

Resim 1: <i>FBN-1</i> geni 15.kromozom üzerinde lokasyonu ve büyüklüğüne ait şematik gösterim [17]	4
Resim 2: Mikrofibriller tarafından TGF- β 'nın normal regülasyonu ve Marfan Sendromunda mikrofibril eksikliğine bağlı ortaya çıkan bozulmaların modeli [4]. .	4
Resim 3: <i>FBN-1</i> mutasyonu etkileri şematik gösterim[16] A) Bozulmuş fibrilin yapısının bağ dokusundaki olumsuz etkileri. B) Kontrolsüz TGF- β salınımı sebebiyle artan BMP salınımı.....	5
Resim 4: Marfan Sendromu tanılı anne ve iki oğlunun fenotipik özellikleri.....	7
Resim 5: Marfan Sendromlu 4 yaş olguda araknodaktili.....	8
Resim 6: Marfan Sendromlu olguda baş parmak bulgusu (thumb sign).....	9
Resim 7: Marfan Sendromlu olguda el bileği bulgusu (wrist sign).....	9
Resim 8A -8B: Marfan Sendromlu olgularda ekstremitelerin gövdeye kıyasla uzun olması ve azalmış kas yağ kütlesi görünümü.....	10
Resim 9: Marfan Sendromlu olguda ektopia lentis bulgusu	11
Resim 10: Marfan Sendromlu olguda ciltte strialar	13
Resim 11: Marfan Sendromlu olguda dar uzun ince ayaklar ve pes planus.....	13
Grafik 1: Marfan olgularının femur boyun ve L1-L4 vertebra total Z skoru ortalamalarının, HAZ düzeltmeleri sonrası ortalamalarıyla karşılaştırılması	33
Grafik 2: Marfan olgularının femur boyun Z skorlarının HAZ düzeltmesi sonrası değişimi.....	33
Grafik 3: Marfan olgularının L1-L4 vertebra total Z skorlarının HAZ düzeltmesi sonrası değişimi	34
Tablo 1: Marfan Sendromu klinik bulguları [42]	14
Tablo 2: Ghent-2 nozolojisine göre MFS tanı kriterleri [43]	16
Tablo 3: Ghent 2 nozolojisine göre <i>FBN-1</i> mutasyon durumunun tanıya etkisi [13]	17
Tablo 4: Kan ve idrar örneklerinden çalışılan serum kemik markerları örnekleri..	22
Tablo 5: Marfan grubuna ait çalışma verilerinin detaylı sunumu.....	28
Tablo 6: Marfan grubuna ait çalışma verilerinin detaylı sunumu devam	29
Tablo 7: Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	30
Tablo 8: Çalışma grubunun antropometrik özellikleri ve kemik ilişkili biyokimyasal testlerin kıyaslanması.....	31
Tablo 9: Çalışma grubunun serum kemik belirteçlerinin kıyaslanması	32

Tablo 10: Vertebra ve femur boyun HAZ skorlarına göre normal ve düşük KMY gruplarının kıyaslanması	35
Tablo 11: Femur boyun HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının kıyaslanması.....	36
Tablo 12: Femur boyun HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının serum kemik markerlarının kıyaslanması.....	37
Tablo 13: L1-L4 vertebra total HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının kıyaslanması.....	37
Tablo 14: L1-L4 vertebra total HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının serum kemik markerlarının kıyaslanması.....	38
Tablo 15: Tekli karşılaştırmalarda elde edilen parametrelerin korelasyon analizi ile değerlendirilmesi	39
Tablo 16: Serum kemik markerları korelasyon analizi.....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Marfan Sendromu (MFS), fibrilin-1 (*FBN-1*) genindeki mutasyonlar sonucu, destek ve elastikiyet sağlayan bağ dokunun harabiyetine yol açan bir genetik bozukluktur. *FBN-1* genindeki mutasyon, bir ekstraselüler matriks (ECM) proteini olan fibrilin-1'in üretiminde, depolanmasında veya stabilizasyonunda bozulmaya yol açar. Bunun sonucunda kas-iskelet sistemi, göz ve kardiyovasküler sistemler başlıca etkilenir.

Marfan Sendromlu bireylerin sağlıklı popülasyona göre artan kemik kırık insidansı, düşük enerjili bir travma sonrasında gelişen kemik kırıkları ve azalmış kemik mineral yoğunluğuna dair bulgular bildirilmiştir. Bu klinik çalışma alanında farklı veriler ve çalışmaların genellikle erişkin olgularla yapılmış olması bizi MFS tanılı çocuklarda iskelet sistemini ve kemik yapım-yıkım markerlarını değerlendirmeye yönlendirilmiştir.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Genetik Bilim Dalında takipli MFS tanılı *FBN-1* mutasyonu pozitif olan bireylerde kemik ilişkili biyokimyasal testleri, serum kemik markerları, kemik mineral dansitometresi değerlerini incelenmek, sendromlu bireylerin kırık sıklığını değerlendirmek, bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubuyla biyokimyasal serum kemik markerlarını kıyaslamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Marfan Sendromunun Tanımı ve Tarihçesi

Marfan Sendromu (OMIM #154700), ilk kez 19. yüzyılın sonlarında Fransız çocuk hekimi Antoine-Bernard Marfan tarafından 5 yaşındaki bir kız çocuğunda uzun ince parmaklar ve diğer iskelet anormallikleri ile tanımlanan bağ dokusunun sistemik bozukluğudur. İsmini tanımlayan hekimin adından alan bu sendrom, onlarca yıllık klinik ve moleküler araştırmalarla yeni derinlikler kazanmıştır [1].

Marfan Sendromunun incelenmesi tıp dünyasında bağ doku hastalıklarının klinik ve genetik özelliklerinin anlaşılması adına öncü ve yol gösterici olmuştur. Bu bağlamda tıp ve bilim tarihinde MFS özel bir yere sahiptir. 1955 yılında Victor McKusick, MFS'nin bağ dokusunu oluşturan ECM proteinlerinin yapısal ve metabolik işlev bozukluğundan kaynaklanan konjenital bir hastalık olduğuna dair hipotezini bilim dünyası ile paylaşmıştır [2]. 1991 yılında Dietz ve arkadaşları *FBN-1* genindeki mutasyonların MFS'ye yol açtığını keşfederek McKusick'in tezini doğrulamıştır [3-5]. İlerleyen yıllarda, *FBN-1* mutasyonunun artan TGF- β sinyalizasyonu ve düzeyi ile hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı keşfedilmiştir. Marfan Sendromunun yaşamı tehdit eden olası komplikasyonlarına karşı yeni tedavi stratejilerinin yolu açılmıştır [4-9].

2.2. Marfan Sendromu Epidemiyolojisi

Marfan Sendromu her iki cinsiyette, tüm ülkelerde ve ırklarda benzer sıklıkta görülür. Sendromun en sık alıntılanan prevalansının (1:5000) kaynağı Emery ve Rimoin's'in Tıbbi Genetiğin İlkeleri ve Uygulaması kitabının ilk basımlarına aitken güncel çalışmalar daha farklı prevalans değerleri göstermektedir. Danimarka'da Groth ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastalığın prevalansı 6.5:100.000, Almanya'da Rybczynski ve arkadaşları tarafından 7:100.000'de, Tayvan'da Chiu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 10.2:100.000 olarak bulunmuştur [10-13]. Güncel veriler ışığında bu tek gen hastalığı düşük bir prevalansa sahip olsa da çoklu organ ve sistem tutulumu içeren, küratif tedavisi mümkün olmayan, hayat kalitesini azaltan kronik ve çoğunlukla kardiyovasküler sistem tutulumuna sekonder komplikasyonlar ile yaşamı tehdit edebilecek bir hastalıktır [11, 13-15].

2.3. Marfan Sendromu Patogenezi

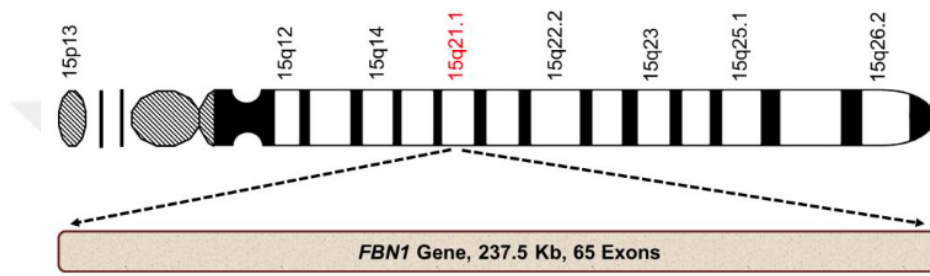
15. kromozomda 15q21.1 bölgesinde bulunan *FBN-1* geni kodlama dizisi 65 ekzondan oluşan büyük bir gendir (Resim 1). Fibrilin glikoprotein sentezinden sorumludur. Fibrilin ekstraselüler mikrofibrillerin ana kurucu elementidir. Vücut genelinde elastik ve elastik olmayan bağ dokuda yaygın olarak yer alır (Resim 2). 350 kDa büyüklüğünde fibrilin glikoproteini epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri modül, Latent TGF- β bağlayıcı protein (LTBP) ve kalsiyum bağlayıcı modüler yapıtaşlarını içerir. LTBP ve latansi ilişkili protein (LAP) ile birleşerek büyük latent kompleksi (LLC) oluşturur ve ekstraselüler matriksteki (ECM) TGF- β düzeylerini kontrol eder. TGF- β , yapısal olarak hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozda görevli bir proteindir. Kemik hücrelerinin farklılaşmasını, büyümesini, kemik metabolizmasını düzenler. Sonuç olarak fibrilin ekstraselüler matriksin bileşenleriyle etkileşime girerek mikrofibrillerin iskeletini oluşturur aynı zamanda doku gelişimi, büyüme faktörlerinin sinyalizasyonu, homeostaz ve onarımda önemli roller oynar [6, 8, 9, 16, 17].

FBN-1 genindeki mutasyon ekstraselüler mikrofibrillerin ana elementi olan fibrilin üretimini bozarak, TGF- β sentezini ve metalloproteinaz enzim aktivitesini artırır. Bu durum bağ dokusunda yıkıma ve hasarlı yapıma sebep olur. Ayrıca, artan bir TGF- β seviyesi, satellet hücrelerinin füzyonunu ve kemik ve kıkırdak gelişimi için vazgeçilmez olan endojen kemik morfogenetik proteinin (BMP) sinyal yolunun kontrolünü bozar. TGF- β /BMP yolağı osteoblastik farklılaşma ve kemik oluşumunda yer alan spesifik hedef genlerin transkripsiyonu üzerine etkilidir. Hasarlı bağ dokusu birçok organ ve sistemi etkiler. Kas- iskelet sistemi, göz ve kardiyovasküler sistem başlıca etkilenen sistemlerdir [4, 5, 8, 16, 18].

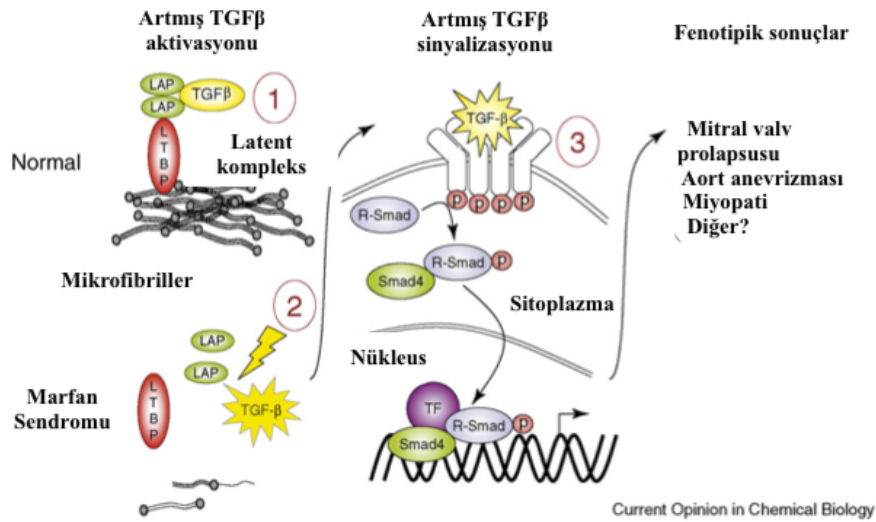
Kemik tutulumu ve TGF- β sinyalizasyonunun ilişkisi fare modelleri üzerinde araştırılmıştır. *FBN-1* defekti olan fareler, TGF- β tarafından uyarılan osteoklastogenez sonucu osteopeni geliştirmiş, artan TGF- β üretimi düşük kemik

kütlesine sebep olmuştur. Azalmış TGF- β sinyalizasyonuna sahip farelerde ise artmış kemik kütlesi gözlenmiştir [19-21].

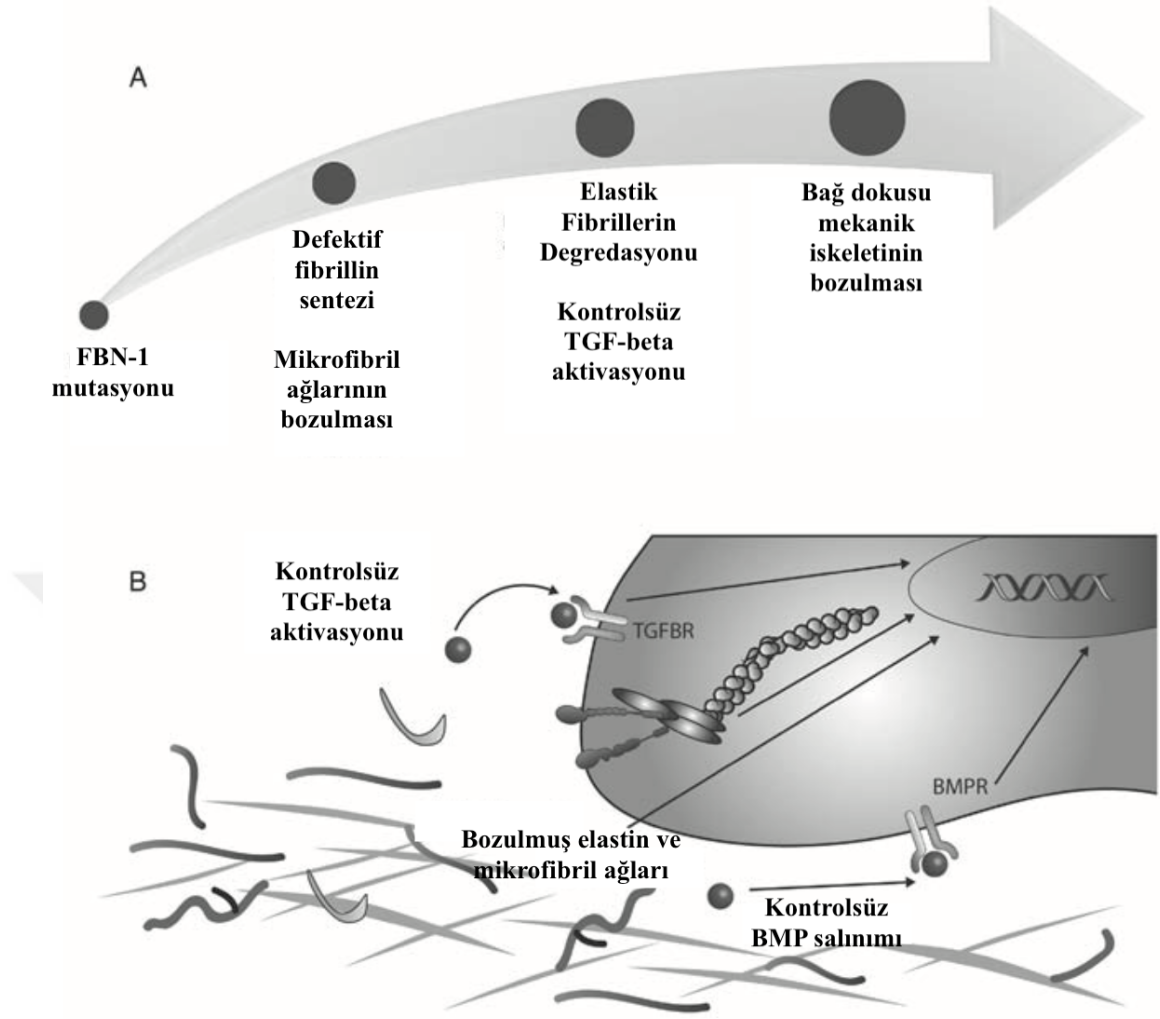
Başlıca mortalite nedeni olan aort kökü genişlemesi gibi kardiyovasküler komplikasyonların patogeneze yönelik tedavi yöntemlerinden biri TGF- β reseptör blokajıdır. Marfan Sendromunda Angiotensin II tip 1 reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı sonrasında TGF- β seviyelerinde azalma gözlenmiştir [22].



Resim 1: *FBN-1* geni 15.kromozom üzerinde lokasyonu ve büyüklüğüne ait şematik gösterim [17]



Resim 2: Mikrofibriller tarafından TGF- β 'nın normal regülasyonu ve Marfan Sendromunda mikrofibril eksikliğine bağlı ortaya çıkan bozulmaların modeli [4].



Resim 3: *FBN-1* mutasyonu etkileri şematik gösterim[16] A) Bozulmuş fibrilin yapısının bağ dokusundaki olumsuz etkileri. B) Kontrolsüz TGF-β salınımı sebebiyle artan BMP salınımı

2.4. Marfan Sendromunun Fenotipik Varyantları ve Benzer Fenotipik Hastalıklar

Marfan Sendromu yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bulgu verebilir. İlk semptomlar genellikle çocukluk döneminde ortaya çıkar. Klinik ve fenotipik bulgular yıllar içerisinde gelişim gösterir. Marfan Sendromu ile örtüşen fenotipik özellikleri olan fakat *FBN-1* geni ile ilişkili olmayan ve ayrıca tanıda düşünülmesi gereken diğer genetik sendromlara örnek olarak; Loeys-Dietz Sendromu (LDS1) (OMIM #609192), Biküspid Aortik Valve (OMIM #604381), Ailevi Torasik Anevrizma ve Diseksiyonu (OMIM #132900), Anevrizma- Osteoartrit Sendromu

(LDS3, OMIM #613795), Beals Sendromu (OMIM #12105), Ehlers-Danlos Tip 4-Ateriel/ Vasküler ES (OMIM #130050) Camurati-Engelman Sendromu (OMIM #131300), Shprintzen-Goldberg Sendromu (OMIM #182212), Stickler Sendromu (OMIM #108300), Homosistinüri (OMIM #236200) verilebilir. Bu hastalık gruplarında *TGFBR-1*, *TGFBR-2*, *FBN-2* ve diğer ECM protein genleriyle ilişki tanımlanmıştır [10, 23-25].

Fenotip olarak Marfan ile tam uyumlu olmayan ancak moleküler genetik olarak *FBN-1* mutasyonu taşıyan hastalık gruplarına ise Marfan fenotipik/allelik varyantları, fibrilinopatiler denmektedir. Fibrilinopati örnekleri olarak; Ailevi MVP Sendromu (OMIM #157700), Ailevi Lens Ektopisi (OMIM #129600), Ailevi Marfan Benzeri (Marfanoid) Habitus (OMIM #154705), MASS Fenotipi (OMIM #604308), Acromikrik Displazi (OMIM #102370), Geleofizik Displazi (OMIM #614185, #231050), Weill Marchesani Sendromu (OMIM #608328, #277600, #614819), Sert Deri Sendromu (OMIM #184900) sayılabilir [26-28].

FBN-1 genindeki temel mutasyon kategorileri; prematür terminasyon kodonlu ve frameshift mutasyonları içerir. Bu mutasyonlar genellikle missense mutasyonlar olmakla birlikte, nonsense mutasyonları, insersiyon, delesyonlar ve duplikasyonlar da bulunur. Marfan Sendromunda tipik bir genotip-fenotip korelasyonu bulunmamaktadır [26, 29]. *FBN-1* genindeki mutasyon cDNA sekans analizi ile %90-93 oranında tespit edilebilir. Dizi analizi ile mutasyon taraması sırasında mutasyon tespit edilemediğinde delesyon/duplikasyon analizi veya MLPA yöntemleri kullanılabilir [25].

2.5. Marfan Sendromu Klinik Bulguları

Marfan Sendromu bağ dokusunun sistemik bozukluğudur. *FBN-1* geni mutasyonları ile oluşan geniş bir fenotipik yelpazeye sahiptir (Tablo 1). Marfan Sendromunda fenotip-genotip korelasyonu düşük olduğundan aynı mutasyonu taşıyan bireylerde klinik bulgular farklı olabilir. Farklı mutasyonu sahip olgular benzer klinik özellikler taşıyabilir. Aynı zamanda epigenetik faktörler, çevresel etmenler ve diğer genetik modifikasyonlar sendromun bireyler arasında farklı bulgular göstermesine neden olabilir.

FBN-1 genindeki mutasyonlar otozomal dominant kalıtılır, bu sebeple fenotipik özellikler kuşaklar boyu aile bireylerinde görülebilir. Marfan Sendromu tanılı bireylerde uzun kemikler normalinden fazla lineer büyür. Marfan Sendromlu bireyler yaşına göre uzundur. Etkilenen bireyler toplum ortalamasına göre uzun olmayabilir ancak ailelerinin hedef boyuna göre daha uzundurlar (Resim 4).



Resim 4: Marfan Sendromu tanılı anne ve iki oğlunun fenotipik özellikleri

Marfan Sendromlu olgularda tübüler kemiklerin büyümesi de hızlanır. Bu sebeple ekstremiteler genellikle vücut gövdesi ile karşılaştırıldığında orantısız şekilde uzundur. Benzer bir şekilde, el parmak tübüler kemiklerinin avuç içlerine kıyasla

daha hızlı uzaması araknodaktili (ince uzun örümcekvari parmaklar) mevcuttur (Resim 5). Artmış eklem laksitesi ve araknodaktili sebebiyle baş parmak ve bilek işareti karakteristiktir (Resim 6-7). Uzun boylu olmalarına rağmen MFS'de kas kütlesi ve yağ dokusu azalmıştır, olguların yeterli kalori alımına rağmen ağırlıkları çoğu zaman yaşa göre geridir (Resim 8A-8B).



Resim 5: Marfan Sendromlu 4 yaş olguda araknodaktili



Resim 6: Marfan Sendromlu olguda baş parmak bulgusu (thumb sign)



Resim 7: Marfan Sendromlu olguda el bileği bulgusu (wrist sign)



A



B

Resim 8A -8B: Marfan Sendromlu olgularda ekstremitelerin gövdeye kıyasla uzun olması ve azalmış kas yağ kütlesi görünümü

Marfan Sendromlu olguların yüz özellikleri, ince uzun yüz, enoftalmus, aşağı doğru çekik palpebral fissürler, malar hipoplazi, küçük ve geride çene (mikrognati, retrognati) olarak sayılabilir. Dar ve yüksek damak arkı ve bu sebeple diş bozuklukları görülür.

Kostaların aşırı büyümesi sebebiyle göğüs deformiteleri pectus ekskavatum veya pectus karinatum görülebilir. Skolyoz sık görülen vertebra deformitesidir. Kosta ve vertebra deformitelerine bağlı olarak pnomotoraks, azalmış akciğer

ekspansiyonu, kardiyak bası gibi sonuçlar ortaya çıkabilir. Bağ dokunun hasarlı yapısı ve artan eklem laksitesi yaralanmalara yol açabilir. Dirsek eklemine azalmış ekstansiyonu hareket kısıtlılığına yol açabilir. İskelet bulguları çocukluk döneminde başlar. Ergenlik döneminde hızla ilerleyerek devam eder [1, 4, 17, 25].

Marfan Sendromlu bireylerde zekâ geriliği beklenmez. Mental ve entelektüel yetenekler genellikle genel popülasyonla benzerdir. Ancak göz tutulumunun ciddiyeti öğrenmeyi olumsuz etkileyebilir. Aynı zamanda MFS'de zayıf konsantrasyon, kronik yorgunluk semptomları bildirilmiştir. Bu semptomlar öğrenim başarısını olumsuz etkileyebilir [14, 30].

Miyopi en sık görülen göz tutulumudur. Çocukluk döneminde başlayarak hızla ilerleyebilir. Marfan Sendromunun spesifik göz bulgusu ektopia lentisdir (lensin pupilin merkezinden yer değiştirmesi, lens subluksasyonu) (Resim 6). Bu bulgu MFS için ayırt edici özellik olsa da bireylerin yalnızca %60'ında görülür. Marfan Sendromlu bireyler retina dekolmanı ve erken katarakt için risk altındadırlar [1, 4, 17, 25]



Resim 9: Marfan Sendromlu olguda ektopia lentis bulgusu

Morbidite ve erken mortalitenin başlıca sebebi kardiyovasküler sistem tutulumu ile ilişkidir. Kardiyovasküler sistem tutulumuna örnek olarak aort kökü genişlemesi, aort diseksiyonu, mitral kapak prolapsusu, mitral yetmezlik, triküspit kapak prolapsusu ve proksimal pulmoner arterin genişlemesi sayılabilir. Aort kökü dilatasyonu zaman içinde ilerleme eğilimindedir. Dilatasyon boyutu arttıkça aort diseksiyonu riski artar. Aort kökü dilatasyonu başlangıç yaşı ve ilerleme hızı olgular arasında değişkenlik gösterir. Kapak yetmezliklerine sekonder gelişebilecek konjestif kalp yetmezliği kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önde gelen

sebeplerinden sayılabilir. Kardiyovasküler semptomların uygun yönetimiyle hastaların yaşam süresi uzamaktadır. Marfan Sendromunda kardiyak tutulumu önlemek ve geciktirmek amacıyla kullanılan ilaçlar arasında β -bloker ve ARB öncelikli olarak yer almaktadır. Propranolol gibi β -blokerler, kalp atış hızını ve kan basıncını düşürerek aort dilatasyonunu kontrol altında tutmaya yardımcı olur.

TGF- β yolunun artmış aktivitesi, MFS'de aort kökü dilatasyonu ve diseksiyon riskinin artışında önemli rol oynamaktadır. Losartan gibi ARB'ler TGF- β sinyal yolunu inhibe ederek aort dilatasyonu progresyonunu yavaşlatabilir [31-33]. Fresolimumab gibi henüz gelişmekte olan TGF- β nötralize edici monoklonal antikorlar, TGF- β sinyal yolunu hedef aldığı için teorik olarak faydalı olabilir. Ancak, bu tür biyolojik ajanların uzun vadeli etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [34].

Marfan Sendromunda aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı popülasyona kıyasla artan kemik yıkımı, kemik kırık insidansı, azalan KMY ve defektif kemik mikromimarisine dair kanıtlar bulunmuştur [21, 35-41]. İlerleyen yaş sebebiyle sistem tutulumlarının progrese olması erişkinlerde olası kemik kırık insidansı ve riskinin artışını açıklayabilir. Pediatrik yaş grubu çalışmalarında, olguların ergenlik döneminde hızlı boy uzamasına bağlı olarak yetersiz kemik mineralizasyonu ve artmış eklem laksitesinin, travmaya yatkınlığı artırdığı ve bu nedenle kemik kırık insidansının yükseldiği vurgulanmaktadır [40]. Hastalığın temelinde yatan *FBN-1* mutasyonları, TGF- β düzeyinin kontrolsüz salınımı ve TGF-BMP yolağının işlevinin bozulması fizyopatolojide sorumlu tutulmuştur [9, 16, 17]. Bu noktada yeni araştırmalar henüz aydınlatılmamış mekanizmalara ışık tutabilir. Kemik sağlığını korumak ve kırıkların önlenmesi MFS olguları için standart bakımın bir parçası olmalıdır.



Resim 10: Marfan Sendromlu olguda ciltte strialar



Resim 11: Marfan Sendromlu olguda dar uzun ince ayaklar ve pes planus

Tablo 1: Marfan Sendromu klinik bulguları [42]

Büyüme Gelişme	Boy persantilleri yaşa göre uzun bireyler	Kas kütlesi ve yağ dokusu azalmıştır.
	Ekstremiteler vücut gövdesine kıyasla uzun	Kilo persantilleri çoğunlukla yaşa göre geridir.
	Üst segment / alt segment oranı < 0.85	Ciltte strialar (<i>Resim 10</i>)
	Kulaç boyu/ boy uzunluğu $> 1,05$	
Baş - Boyun	İnce uzun yüz	Retrognati
	Malar hipoplazi	Dar ve yüksek damak arkı
	Mikrognati	
Göz	Enoftalmus	İris hipoplazisi
	Ektopia lentis (<i>Resim 9</i>)	Erken glokom ve katarakt
	Miyopi	Aşağı eğimli palpebral fissur
	Korneal düzlük	Şaşılık
Kardiyovasküler	Aort yetmezliği	Aort kökü dilatasyonu
	Mitral yetmezlik	Aort diseksiyonu
	Mitral valv prolapsusu	Asendan aort anevrizması
	Konjestif kalp yetmezliği	Pulmoner arter dilatasyonu
	Triküspit valv prolapsusu	
Göğüs kafesi deformiteleri ve Akciğerler	Pektus ekskavatum	Pnömotoraks
	Pektus karinatum	
Kas iskelet sistemi	Skolyoz	Eklem kontraktürleri
	Kifoskolyoz	Araknodaktili
	Torasik lordoz	Pes planus (<i>Resim 11</i>)
	Spodilolistezis	Dar uzun ince ayak (<i>Resim 11</i>)
	Dural ektazi	Pes cavus
	Protrusio asetabuli	Çekiç parmak (Hammer toes)
	Eklem laksitesi	Medial malleolun iç rotasyonu

2.6. Marfan Sendromu Tanı Kriterleri

Marfan Sendromu, iskelet, kardiyovasküler sistem, gözler, akciğerler, deri ve sinir sistemi üzerinde etkisi olan multisistemik bir hastalıktır. Tanı değerlendirmesi, etkilenen bireylerin değişken klinik bulgulara sahip olması, belirtilerin genellikle yaşa bağlı yıllar içinde ortaya çıkacak olması, altın standartların bulunmaması ve fazla sayıda benzer sendrom için ayırıcı tanı gerekliliği nedeniyle zorlayıcı ve karmaşık olabilmektedir. Bu sebeple MFS tanısı koymak için klinik kriterler, nozolojiler kullanılır. Bu kriterler kullanımı kolay, erken ve doğru tanıyı hedefleyecek şekilde tasarlanmıştır. Tanısal kriter olarak kabul edilecek bulgular uzmanlar tarafından seçilerek yeni bilimsel çalışmalarla güncellenmiştir [11, 13, 43]. 1986 yılında Beighton ve arkadaşları “Berlin nozolojisi” olarak adlandırılan ilk uluslararası nozolojiyi önermiştir [13, 44]. 1996 yılında De Paepe ve arkadaşları ikinci uluslararası nozolojiyi yayınlamıştır [45]. Ghent nozolojisi olarak adlandırılan bu kriterler, Berlin nozolojisine genetik verileri ekleyen revizyondur. Klinik olarak daha seçici olmakla birlikte Ghent-1 kriterleri “yetersiz teşhis” sebebiyle eleştirilmiştir [13, 45, 46]. 2010 yılında Loeys ve arkadaşları üçüncü uluslararası klinik kriter olan Ghent-2 nozolojisini yayınlamıştır (Tablo 2) [43]. Ghent-1 ve Ghent-2 nozolojileri benzer seçiciliğe sahiptir, ancak Ghent-2 ilerleyici klinik fenotipe sahip genç hastalarda erken tanıyı kolaylaştırarak ve belirgin kardiyovasküler riski olmayan bireylerde tanıyı geciktirerek fazla tanı riskinden korumaktadır. Aynı zamanda kullanımı daha kolaydır ve *FBN-1* mutasyonu varlığının klinik bulgularla birlikte tanıya etkisi detaylandırılmıştır (Tablo 3) [13, 47]. Marfan Sendromu tanısı en güvenilir şekilde, klinik takip, güncel nozoloji desteği, moleküler olarak doğrulama ve ayırıcı tanıların dışlanması ile koyulabilir.

Tablo 2: Ghent-2 nozolojisine göre MFS tanı kriterleri [43]

Aile öyküsü yokluğunda;
1. Aort kökü ölçümü (Z-skor ≥ 2) ve ektopia lentis = MFS *
2. Aort kökü ölçümü (Z-skor ≥ 2) ve <i>FBN-1</i> mutasyonu varlığı = MFS
3. Aort kökü ölçümü (Z-skor ≥ 2) ve sistemik skor ≥ 7 = MFS *
4. Ektopia lentis ve <i>FBN-1</i> mutasyonu varlığı ile bilinen aort kökü dilatasyonu
Aile öyküsü varlığında;
5. Ektopia lentis ve ailede MFS varlığı = MFS
6. Sistemik skor ≥ 7 ve ailede MFS varlığı = MFS *
7. Aort kökü ölçümü (>20 yaş için Z-skor ≥ 2 , <20 yaş için ≥ 3) ve ailede MFS varlığı = MFS *
<i>*Not: Shprintzen–Goldberg sendromunun ayırıcı özellikleri, Loeys–Dietz sendromu veya Ehlers–Danlos sendromunun vasküler formu ayrımı yapılmadan ve gerekirse TGFBR1/2, kollajen biyokimyası, COL3A1 testi sonrasında.</i>
MFS sistemik skor
1. El bileği ve baş parmak işareti – 3 puan (el bileği ve ya baş parmak işareti -1 puan)
2. Pectus carinatum deformitesi -2 puan (pectus excavatum ve ya asimetric göğüs deformitesi -1 puan)
3. Hindfoot deformitesi -2 puan (yalnızca pes planus -1 puan)
4. Protusia acetabuli – 2 puan
5. Üst segment/alt vücut segment oranında azalma ve kol/boy oranında artış ve ciddi skolyozun olmaması -1 puan
6. Skolyoz veya torakolomber kifoz -1 puan
7. Dirsek ekstansiyonunda azalma -1 puan
8. Yüz özellikleri (5'in 3'ü) -1 puan (dolikosefali, enoftalmos, aşağı yönlü palpebral yarı, malar hipoplazi, retrognati)
9. Pnömotoraks -2 puan
10. Cilt çatlakları -1 puan
11. Miyopi (> 3 diyoptri) -1 puan
12. Mitral kapak prolapsusu (tüm tipler) -1 puan
13. Dural ektazi -2 puan
<i>Sistemik skortlama, toplamda en fazla 20 puan alınabilen bir değerlendirme sistemine dayanmaktadır. Bu skortlama sisteminde, 1'den 13'e kadar numaralandırılmış sistemik özellikler kullanılmaktadır. "İskelet sistemi ile ilgili özellikler", 1 ile 8 arasındaki numaralarla temsil edilmekte olup, bu gruba "iskelet skoru" adı verilmektedir. "İskelet dışı sistemlere ait özellikler" ise 9 ile 13 arasındaki numaralarla gösterilmekte ve "iskelet dışı skoru" olarak adlandırılmaktadır.</i>

Tablo 3: Ghent 2 nozolojisine göre *FBN-1* mutasyon durumunun tanıya etkisi [13]

Aile öyküsü yokluğunda	<i>FBN-1</i> mutasyonu mevcut	<i>FBN-1</i> mutasyonu bilinmiyor	<i>FBN-1</i> mutasyonu negatif
1.AoDD + EL	MFS +	MFS tanısı SGS, LDS, VEDS dışlanması sonrası konabilir.	MFS tanısı SGS, LDS, VEDS dışlanması sonrası konabilir.
2. AoDD + Sist ≥ 7 puan	MFS +	MFS tanısı SGS, LDS, VEDS dışlanması sonrası konabilir.	
3.AoDD	MFS +	MFS veya diğer GAS	Diğer GAS
4.EL	MFS +	Belirsiz	MFS -
5. Sist ≥ 7 puan	MFS +	Belirsiz	MFS -
Aile öyküsü varlığında	<i>FBN-1</i> mutasyonu ailede ve hastada mevcut	<i>FBN-1</i> mutasyonu ailede ve hastada çalışılmamış	<i>FBN-1</i> mutasyonu ailede mevcut ancak hastada çalışılmamış
6.EL	MFS +	Belirsiz	MFS +
7. Sist ≥ 7 puan	MFS +	Belirsiz	MFS +
8.AoDD	MFS +	Belirsiz	MFS + (>20 yaş için Z-skor ≥ 2 , <20 yaş için ≥ 3)

Kısaltmalar: MFS: Marfan Sendromu; AoDD: Valsalva sinüslerinde aort çapı ≥ 2 Z-skor veya aort kökü yırtılması; EL, ektopia lentis; SGS, Shprintzen-Goldberg sendromu; LDS, Loews-Dietz sendromu; vEDS, Ehlers-Danlos sendromunun vasküler formu; Sist, sistemik skor; GAS, genetik aort sendromu; AÖ, Marfan Sendromu aile öyküsü.

2.7. Kemik Dokunun Fizyolojik Değerlendirmesi

Kemik dokusu dinamik ve metabolik olarak aktif bir yapıdır. Güç ve dayanıklılığın yanı sıra, yüksek adaptasyon yeteneğine sahiptir. Mekanik, koruyucu ve metabolik fonksiyonları vardır. İskelet kasları kemiklere tutunarak hareketi ve mekanik fonksiyonları sağlar. Kafatası, toraks gibi kemik kaviteleri iç organları zırh gibi sararak koruyucu görevi yerine getirmektedir. Metabolik fonksiyonları ile kemik dokusu bir endokrin organ gibi çalışmaktadır [48-50].

Kemik, organik ve inorganik mineralize materyalden oluşmaktadır. Ekstraselüler organik bileşen çoğunlukla kollajenden oluşur ve gerilmeye karşı koruma sağlayarak kemiğe esneklik ve dayanıklılık kazandırır. Mineralize inorganik bileşen hidroksiapatit kristali $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ yanı sıra küçük miktarlarda kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat, magnezyum fosfat, kalsiyum florür, kalsiyum klorürden oluşur ve kemiğin sert, dayanıklı formunu verir. Kemik dokusunun inorganik elementleri, X-ışını ışınlarına karşı opaktır bu sayede kemik dansitometresi gibi cihazlarla kemik mineral kalitesi değerlendirilebilir [50].

Kemik yaşam boyunca enine ve uzunlamasına büyüme, modeling, remodeling gibi çeşitli süreçlerden geçen aktif bir organizmadır. Uzunlamasına büyüme daha çok çocukluk ve ergenlik döneminde kemiklerin metafizlerdeki büyüme plaklarında gerçekleşir. Remodeling, kemik yapının mineral dengesini, sağlamlığını korumayı amaçlayan yeniden şekillenme sürecidir. Bu süreç, eski kemik dokunun yenisi ile sürekli olarak değişimini içerir, intrauterin dönemde başlar ve yaşam sonuna kadar devam eder. Eski kemiğin yıkımı ve yeni kemiğin oluşumu, çalışma döngüleri sıkı bir şekilde bağlantılı olan osteoklastlar ve osteoblastlar tarafından gerçekleştirilir [50, 51].

Osteoklastlar tarafından organize edilen kemik rezorpsiyonu, osteoblastların sağladığı kemik oluşumu ile devam eder. Bu geçişte etkili olduğu düşünülen sinyaller arasında TGF- β , IGF-1, IGF-2, BMP, PDGF veya FGF gibi kemik matriksinden türeyen faktörler bulunmaktadır. Kemik matriksinden salgılanan TGF- β serum osteokalsin ve kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyleri üzerinde etki gösterir, osteoblastların RANKL üretimini inhibe ederek osteoklast rezorpsiyonunu azaltır [51, 52]. Osteokalsin, temel olarak osteoblastlar tarafından sentezlenen ve az

miktarda osteoklastların kemik rezorbsiyonu aktivitesiyle ortaya çıkan bir proteindir. Kemik dokuda remodeling belirteçidir [51, 53].

Kemik yeniden oluşumunun sürdürülmesi için dokunun temel yapıtaşlarından kalsiyum ve fosforun ihtiyaç anında gerekli düzeyde varlığı ve fazlalığının uzaklaştırılması gerekmektedir. Organizmada kalsiyum, fosfor ihtiyacı temel olarak diyetle alınan minerallerin böbrek, bağırsaklardan geri Emilimi ve kemik metabolizması ile sağlanır. PTH, kalsitonin, 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol), iyonize kalsiyum seviyesindeki değişikliklerle reseptör düzeyinde uyarılarak bu dengeyi korurlar [54, 55].

Diyetle alınan ya da cilt tarafından üretilen aktif olmayan D vitamini formları önce karaciğerde 25OHD ardından böbreklerde biyolojik olarak aktif olan 1,25-dihidroksivitamin D formuna dönüşür. Kalsitriol kemik dönüşümü için gerekli yapıtaşlarının, kalsiyum ve fosfor, bağırsaklardan geri Emilimini uyarır. Osteoblastların aktivitesini ve osteoblastlardan kemik-spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin, osteonektin ve çeşitli diğer sitokinlerin salınımını uyarır [50, 51].

Kalsiyum Sensing Reseptörleri (CaSR) paratiroid bezinde bulunur ve kandaki serbest kalsiyum seviyesini algılar. Hipokalsemi durumunda, CaSR aktivasyonu azalır dolayısıyla PTH salgısı artarak, böbreklerde kalsiyum geri Emilimini ve kemik dokudan kalsiyum salınımı artar. Parathormon böbreklerde kalsitriol salgısını artırır. Kalsitriol bağırsaklardan kalsiyum Emilimini artırırken negatif geri bildirimle paratiroid bezden PTH salgısını ve kemik dokudan kalsiyum rezorbsiyonunu azaltır. Parathormon aynı zamanda fosfor döngüsünde rol oynar. Parathormon düzeyinin artması böbreklerden fosfat geri Emilimini ve serum fosfatını azaltırken, PTH'nın azalması böbreklerden fosfat geri Emilimini ve serum fosfat düzeyini artırır [54, 55].

2.8. Kemik Mineral Yoğunluğu Değerlendirmesi

Kemik kalitesi, mineral yoğunluğu yaş, cinsiyet, hastalıklar gibi çeşitli faktörler ile azalabilir. İskelet sağlığını incelemek, olası hasarı teşhis, takip ve tedavi edebilmek amacıyla KMY ölçümüne ihtiyaç vardır. Modern teknolojiler noninvaziv teknikleriyle çeşitli ölçek ve çözünürlükte KMY ölçümüne imkan tanır. Bu sayede kemik yapısı, mineral yoğunluğu ve dayanıklılığı hakkında fikir sahibi

olunabilir. DEXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) ve pQCT (Peripheral Quantitative Computed Tomography), klinik ve araştırma ortamlarında kullanılan kemik dansitometrisi cihazlarıdır [56]. Kan ve idrar örneklerinden çalışılan biyokimyasal belirteçler de kemik yapım-yıkım döngüsü hakkında destekleyicidir [51].

pQCT, X ışınları ile kemiklerin üç boyutlu görüntülerini oluşturabilir. Kortikal, trabeküler kemik dokusunu, mineral yoğunluğunu, geometrisini, mikro mimarisini değerlendirir, detaylı analiz yapabilir. DEXA'ya kıyasla daha yüksek radyasyon maruziyeti vardır ve maliyet-etkinliği düşüktür. Bu sebeple klinik kullanımı yaygın değildir genellikle araştırma amaçlı kullanılır [39, 57].

DEXA, iki farklı X-ışını enerjisinin farklı emilim oranlarını kullanarak kemik ve yumuşak dokuların ayrımını sağlar. Kemik yoğunluğu hakkında fikir verebilir, kırık riskini değerlendirmek için kullanılabilir ancak kemik yapısı, mikro mimarisi hakkında detaylı bilgi sağlamaz. Çocukluk çağında sık kullanılan diğer radyolojik testlerle karşılaştırıldığında, çok daha az radyasyon riski taşımaktadır. DEXA çekimi sırasında, göğüs grafisine göre 10 kat ve okyanus aşırı uçak yolculuğuna göre 12 kat daha az radyasyon maruziyeti olduğu bilinmektedir. Hızlı, düşük radyasyon dozu ile güvenli oluşu sebebiyle klinik takipte tetkik amaçlı sıklıkla kullanılır. Taranan kemiğin her bir santimetrekare başına düşen mineral gramı, Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) g/cm^2 (öncelikle kalsiyum) cinsinden hesaplanır. Ardından T-skoru ve Z-skoru olarak sınıflandırılır. T-skoru, kemik yoğunluğunu genç, sağlıklı bir yetişkinin kemik yoğunluğuyla karşılaştırır ve postmenopozal kadınlarda ve >50 yaş erkeklerde osteoporoz riskini değerlendirmede kullanılır. Z-skoru, hastanın aynı yaş, cinsiyet ve etnik kökene sahip bir referans grubun kemik yoğunluğunun ortalamasından kaç standart sapma (SD) sapma gösterdiğini belirtir, gençlerde ve çocuklarda kemik sağlığını değerlendirmek için kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ve Uluslararası Klinik Densitometri Derneği (ISCD);

- Z-skoru > -2 SD: Yaşa göre normal KMY
- Z-skoru < -2 SD: Yaşa göre düşük KMY olarak tanımlanmıştır [39, 58-62].

Uzun boylu bireylerde kemik büyüklüğü arttığı için standart KMY ölçümleri yanıltıcı şekilde olduğundan fazla görünebilir. Marfan Sendromlu olgular,

sendromun fenotipik özelliği gereği genellikle uzun boyludur. Bu sebeple MFS'de gerçekte KMY düşük olsa bile, yanıltıcı şekilde yüksek sonuçlanabilir [40, 41, 63]. Bu nedenle Zemel ve arkadaşları boya göre düzenlenmiş Z skoru (Height-Adjusted Z-Skor / HAZ) formülünü geliştirerek, boyun KMY üzerindeki etkisini dengelemeyi ve gerçek kemik yoğunluğunu daha doğru bir şekilde değerlendirmeyi amaçlamışlardır [64].

Nükleer tıp radyoinvaziv yöntemleri dışında, kemik yapım-yıkım hakkında yol gösterici olabilecek biyokimyasal belirteçler kan ve idrar örneklerinde kolayca çalışılabilir. Kemik yapım belirteçleri arasında kemik spesifik ALP, osteokalsin N terminali moleküler parçası (N-MID), osteoprotegerin, tip 1 prokollajen karboksiterminal peptid (PICP) ve prokollajen tip 1 N-terminal propeptit (PINP) sayılabilir. Kemik yıkım belirteçleri ise tartarat dirençli asit fosfataz, tip I kollajen N-telo-peptidi (NTX), tip I kollajen C-telo-peptidi (CTX), idrar piridinolin ve idrar deoksipiridinolin olarak sıralanabilir. PINP ve CTX'in osteoporoz ilerlemesi ve osteoporotik kırık oluşumunu öngördüğünü belirten çalışmalar mevcuttur [65].

Serolojik testler ve idrar analizleri kemik metabolizmasının mikro değişimlerine karşı yüksek duyarlılığa sahiptir. Yapım ve yıkım aktivitesini incelemek için yol göstericidirler. Ancak, sadece biyokimyasal belirteçler ile tanı koymak veya tedavi yönetmek mümkün olmayabilir. Çünkü bu belirteçlerin düzeyi yaş, cinsiyet, ırk, altta yatan hastalık, kullanılan ilaç gibi kemik yapının anabolik, katabolik süreçlerini etkileyen bireysel faktörlerle değişim gösterir. Biyokimyasal belirteçler, radyografik ve dansitometrik cihazlar tarafından sağlanan statik ölçümlerle birlikte değerlendirildiğinde kemik kalitesi hakkında fikir verici olabilir (Tablo 4).

Tablo 4: Kan ve idrar örneklerinden çalışılan serum kemik markerları örnekleri

Biyobelirteç	Numune	İşlevi	Özellik
TGF-β	Serum	Yapım-yıkım	Kemik hücrelerinin farklılaşması, büyümesi, remodelingi, kemik metabolizması üzerinde etkilidir. Osteoblastları ve osteoklastları etkileyerek kemik rejenerasyonunda rol oynar
PINP	Serum	Yapım	Kemik dokuda bulunan Tip 1 kollajen sentezinin bir yan ürünüdür. Kemik formasyonu için referans markerdir. Geleneksel KMY ölçümü yerine bir alternatif olarak kullanılabilir [66-68].
Osteokalsin	Serum	Yapım	Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteindir. Kemik dönüşümünün göstergesidir. Osteokalsin, osteoblast ve osteoklast aktivitesinde önemli rol oynar.
CTX	Serum – İdrar	Yıkım	Kollajen moleküllerinin parçalanması sonucu oluşan peptit yapıdır. Artmış CTX düzeyleri artmış kemik rezorpsiyon hızını gösterir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Seçimi ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya Ocak 2010 – Haziran 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan 18 yaşından küçük *FBN-1* mutasyonu pozitif çocuklar Marfan grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubu için bilinen bağ dokusu hastalığı olmayan sağlıklı çocuklar gönüllülük esasına uygun şekilde ailelerinden aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 21.07.2023 tarihli 70904504/515 sayılı kararıyla kabul edilmiştir. Çalışma TTU-2023-6423 proje numarasıyla Bilim Araştırma Projesi desteği almıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan MFS'li çocuklar (Marfan grubu)
- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümüne başvurmuş bilinen hastalığı olmayan sağlıklı 18 yaşından küçük çocuklar (Kontrol grubu)
- Ghent-2 klinik kriterlerine uygunluk (Marfan grubu)
- Genetik analiz ile *FBN-1* mutasyonu/varyasyonu saptanması (Marfan grubu)
- Tüm katılımcıların gönüllü olması

Çalışmadan dışlanma kriteri;

- Genetik analiz ile *FBN1* mutasyonu/varyasyonu negatif olmak
- Onam alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Olguların rutin hizmet sürecinde gerçekleştirilen kontrollerinde öncelikli olarak demografik bilgileri, antropometrik ölçümleri, cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, aile öyküsü, ailede MFS tanısı varlığı, ilaç kullanımı özellikleri kaydedildi. Retrospektif olarak kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, 25OHD ölçümleri ve MFS'li

olguların DEXA verileri tarandı. Olgunun aynı yaş, cinsiyet ve etnik kökene sahip referans grubunun KMY ortalamasından kaç standart sapma (SD) sapma gösterdiğini belirten KMY Z-skorları kaydedildi. Marfan Sendromunda olguların normal popülasyona göre uzun boylu olması sebebiyle, boya göre düzeltme formülü uygulandı [60, 64]. Elde edilen KMY HAZ skoru <-2 SD saptanan sonuçlar yaşa göre düşük KMY olarak kabul edildi. Prospektif olarak serum kemik markerları çalışılması için gönüllülerden 5 ml venöz kan örneği jelli biyokimya tüplerine alındı. Örnekler 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Serumlar -80°C ’de saklandı. Analiz zamanında çözdürülen serumlarda Osteokalsin, PINP, CTX ve TGF- β 1 düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Serum TGF- β 1 analizi: Sensitivitesi 18.75 pg/ml, ölçüm aralığı 31.25-2000 pg/ml olan Elabscience markalı kit kullanılarak sandviç ELISA yöntemi ile yapıldı (Elabscience Human TGF- β 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H0110). Bu yöntemde monoklonal antikora önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikropaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan TGF- β 1, 90 dakikalık bir inkübasyon ile bu antikolarla bağlandı ve bağlanmayan kısım yıkamalar ile uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama Biotinle işaretlenmiş ikinci antikor eklendi ve bir saat inkübasyon sonrasında yıkama aşaması tekrarlandı. Daha sonra Streptavidin- horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 30 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak substrat eklendi, 15 dakika inkübasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu 450 nm’de ölçüldü. Serum örneklerindeki TGF- β 1 miktarları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Serum Osteokalsin analizi: Sensitivitesi 0.75 ng/ml, ölçüm aralığı 1.25-80 ng/ml olan Elabscience markalı kit kullanılarak sandviç ELISA yöntemi ile yapıldı (Elabscience Human OC/BGP (Osteocalcin) ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H1343). Bu yöntemde monoklonal antikora önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikropaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan Osteokalsin, 90 dakikalık bir inkübasyon ile bu antikolarla bağlandı ve bağlanmayan kısım yıkamalar ile uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama Biotinle işaretlenmiş ikinci antikor eklendi ve bir saat inkübasyon sonrasında yıkama

aşaması tekrarlandı. Daha sonra Streptavidin- horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 30 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak substrat eklendi, 15 dakika inkübasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu 450 nm’de ölçüldü. Serum örneklerindeki osteokalsin,miktarları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

Serum CTXI analizi: Sensitivitesi 0.1 ng/ml, ölçüm aralığı 0.16-10 ng/ml olan Elabscience markalı kit kullanılarak sandviç ELISA yöntemi ile yapıldı (Elabscience Human CTXI (Cross Linked C-telopeptide of Type I Collagen) ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H0835). Bu yöntemde monoklonal antikorla önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikrop plaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan CTXI, 90 dakikalık bir inkübasyon ile bu antikorlarla bağlandı ve bağlanmayan kısım yıkamalar ile uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama Biotinle işaretlenmiş ikinci antikor eklendi ve bir saat inkübasyon sonrasında yıkama aşaması tekrarlandı. Daha sonra Streptavidin- horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 30 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak substrat eklendi, 15 dakika inkübasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu 450 nm’de ölçüldü. Serum örneklerindeki CTXI miktarları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

Serum PINP analizi: Sensitivitesi 9.38 pg/ml, ölçüm aralığı 15.63-1000 pg/ml olan Elabscience markalı kit kullanılarak sandviç ELISA yöntemi ile yapıldı (Elabscience Human PINP (Procollagen I N-Terminal Propeptide) ELISA Kit, Cat. No: E-EL-H0185). Bu yöntemde monoklonal antikorla önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikrop plaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan PINP, 90 dakikalık bir inkübasyon ile bu antikorlarla bağlandı ve bağlanmayan kısım yıkamalar ile uzaklaştırıldı. Daha sonra ortama Biotinle işaretlenmiş ikinci antikor eklendi ve bir saat inkübasyon sonrasında yıkama aşaması tekrarlandı. Daha sonra Streptavidin- horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 30 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak substrat eklendi, 15 dakika inkübasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu 450 nm’de ölçüldü. Serum örneklerindeki PINP miktarları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak verildi.

Çalışma grubunun antropometrik ölçümleri, kemik ilişkili biyokimyasal test ve serum kemik markerları minimum, maksimum, ortalama ve ortanca değerleri kıyaslanarak istatistiksel anlamlı farklılıklar araştırıldı. Boy, kilo, BMI parametreleri Neyzi ve arkadaşları tarafından belirlenen Türk çocuklarının persantil eğrilerine göre hesaplandı [69]. ELISA yöntemi ile ölçülen Osteokalsin, PINP, CTX ve TGF- β 1 düzeyleri referans aralıkları yaş, cinsiyet altta yatan hastalığa göre farklılık gösteren parametreler olduğundan ve Türk çocukları için belirlenmiş aralık olmadığından, Marfan kontrol grupları verileri kıyaslanarak yorumlandı. Olguların serum kalsiyum, fosfor, PTH, 25OHD ve ALP değerleri için yaşa göre normal değer aralıkları alındı. Serum 25OHD > 20 ng/ml durumunda kemik sağlığı için yeterli vitamin D düzeyi, 10-20 ng/ml vitamin D yetersizliği, $\leq$ 10 ng/ml vitamin D eksikliği olarak kabul edildi [70]. Boya göre düzeltme sonrası Z skorlarının değişimi incelendi ve grafiklerle yorumlandı (Grafik 1,2,3). Femur ve lomber vertebra DEXA sonuçlarına göre olgular normal ve düşük KMY gruplarına ayrılarak kıyaslandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Olguların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, altta yatan klinik durumları, biyobelirteçleri ve KMY ölçümlerinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edilirken numerik değişkenler için ortalama, standart sapma (SD), çeyrekler arası açıklık (IQR %25-%75) ve ortanca olarak verildi. Bağımsız grupların oranları karşılaştırılırken Ki Kare Testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin analizi Bağımsız İki Örneklem T Testi, normal dağılım koşulu sağlamadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sonuçlarla ilişkili bağımsız değişkenleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon modelleri uygulandı. Normal dağılıma uymayan değişkenler arası ilişkiler korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. Anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresi boyunca Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından takip edilmekte olan *FBN-1* mutasyonu pozitif 29 MFS'li çocuk ve bilinen hastalığı olmayan 34 sağlıklı çocuk olmak üzere toplamda 63 olgu çalışmaya dahil edildi.

Marfan Sendromu tanılı 29 olgunun demografik, antropometrik, klinik özellikleri, kemik ilişkili biyokimyasal testleri, serum kemik markerları ve 21 olgunun kemik mineral dansitometresi verileri HAZ düzeltmeleri ile Tablo 5 ve Tablo 6'da sunulmuştur.

Marfan grubundaki olguların 7'sinde komorbid hastalık mevcuttu (2 astım, 1 çölyak, 1 Tip-1 DM, 1 otizm, 1 DEHB, 1 epilepsi). Olguların 13'ü düzenli ilaç kullanmaktaydı (4 Losartan, 4 Enalapril, 2 Metoprolol, 1 Levetirasetam, 1 Nebivolol, 1 İnsülin). Yalnızca 1'inin özgeçmişinde kırık öyküsü (travma sonrası oluşan falanks kırığı) vardı. 10 olgunun ebeveynleri akrabaydı (%34,4). 23 olgunun ailesinde en az bir adet MFS tanısı mevcuttu (%79,3) (Tablo 5-6).

Çalışma grubunun yaş cinsiyet dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir. Marfan olgularının %44,8'si kız çocuk iken, kontrol grubunda bu oran %44,1'di. Marfan grubunun ortalanca yaşı 170 ay, kontrol grubunun ortalanca yaşı 145 ay olup gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 5: Marfan grubuna ait çalışma verilerinin detaylı sunumu

Hasta NO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Cinsiyet	E	E	K	K	K	E	E	E	E	K	E	E	E	E
Yaş (Ay)	187,4	170,6	204	205	215	115	205	124,7	209	83,3	23	77	120	46
Boy (cm)	191	191	181	170	178	140	175,5	157	197	127	86	123	156	113,5
Boy (SDS)	2,75	3,27	3,12	1,18	2,71	0,75	-0,03	2,69	3,39	2,76	-0,3	0,05	2,75	2,52
Kilo (kg)	65	67	71	47	49	30	47,2	29	57	21	11,2	21,8	33	18,6
Kilo (SDS)	0,04	0,82	1,76	-1,96	-1,54	-0,19	-3,34	-0,86	-1,51	-0,58	-0,88	-0,48	-0,12	0,88
BMI (kg/m2)	17,82	18,37	27,7	16,26	15,4	15,31	15,17	11,77	14,69	12,43	15,14	14,41	13,56	14,44
Komorbid Hastalık	Yok	Astım	Yok	Yok	Çölyak	Tip 1 Diyabet	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Otizm	Yok
Düzenli Kullanılan İlaç	Losartan	Enalapril	Yok	Metoprolol	Nebivolol	İnsülin	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Enalapril	Yok
Kemik Kırık Öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Akraba Evliliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Yok	Var
Ailede MFS Tanısı	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
25OHD (mcg/l)	8,91	7,25	6,66	14,8	7,9	27,5	41,4	20,5	20	25,3	24,9	31,1	22	34,7
PTH (ng/l)	54,8	53,4	72,6	27,8	47,32	33,9	32	21,9	60,2	29,1	33,4	23,1	16,2	40,3
ALP (UI/l)	120	173	64	32	88	224	83	366	91	306	210	228	325	235
Ca (mg/dl)	9,14	9,32	9,3	9,6	9,07	9,45	9,8	10,02	9,6	9,81	10,13	8,3	10,5	9,5
P (mg/dl)	3,75	3,87	2,72	3,2	3,7	4,15	3,6	5,44	3,5	4,44	4,66	4,38	4,8	4,3
Osteokalsin(ng/ml)	184,762	182,66	166,53	164,4	159,79	163,44	144,034	158,339	146,312	171,459	168,81	155,6	105,22	167,815
CTX (ng/ml)	1,036	0,56	0,244	0,472	1,252	0,04	0,344	0,044	0,352	2,428	1,556	0,412	0,052	0,104
TGF-B1 (pg/ml)	3119,2	4716,4	3078,5	3701,54	4586,4	4087,7	3592,6	1408,9	2178,6	4784,9	4244,7	3801,42	4272	2487,1
PINP (ng/ml)	244	107,3	96,972	81,571	96,971	81,17	92,123	98,96	96,539	118,748	101,691	70,78	105,977	104,635
Femur Boyun Z Skor	-2,1	-1	1,3		-1,5		-2,8	-2	-0,8	-0,8			-3,7	
L1-L4 Total Z Skor	-1,9	-0,7	-0,2		-2		-3,4	-0,3	-1,2	-2,5			-3,6	
Femur Boyun HAZ	-2,21	-1,48	0,37		-2,88		-3,44	-2,89	-2,04	-1,17			-4,16	
L1-L4 Total HAZ	-3,54	-2,97	-0,91		-3,26		-2,73	-1,27	-1,99	-2,96			-4,61	
FBN-1 Mutasyonu	c.1837+5G>A	c.1837+5G>A	c.1837+5G>A	c.4567C>T	c.2248T>C	c.7082C>T	c.7082C>T	c.3058A>G	c.3058A>G	c.4925A>G	c.4925A>G	c.4925A>G	c.5797G>A	c.4424G>A

Tablo 6: Marfan grubuna ait çalışma verilerinin detaylı sunumu devam

Hasta NO	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Cinsiyet	K	K	K	K	E	E	K	E	K	K	K	E	E	E	K
Yaş (Ay)	207	196	210	41	117	181	114	92	98	214	201	139	207	208	136
Boy (cm)	172	178,5	164	100,5	158	190	145	135,5	141	182	183,5	159	196	197	143
Boy (SDS)	1,57	2,73	0,15	1,4	3,66	2,79	0,91	1,95	2,42	3,23	3,57	1,61	3,21	3,39	-0,76
Kilo (kg)	57	62,6	32	15,6	46	70	29,6	27,6	29,2	48	55	37,8	58	62	28,24
Kilo (SDS)	-0,06	0,82	-5,83	0,85	1,84	0,73	-0,62	0,94	0,58	-1,72	-0,29	-0,47	-1,58	-0,87	-1,89
BMI (kg/m2)	19,27	19,65	12,75	15,4	17,63	19,39	14,08	15,03	14,69	14,49	17,05	14,95	15,1	15,98	13,81
Komorbid Hastalık	Yok	Yok	Epilepsi	Yok	DEHB	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Astım	Yok	Yok	Yok	Yok
Düzenli Kullanılan İlaç	Yok	Yok	Levatisetam	Enalapril	Losartan	Losartan	Yok	Yok	Enalapril	Yok	Losartan	Yok	Metoprolol	Yok	Yok
Kemik Kırık Öyküsü	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
Akraba Evliliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var	Var
Ailede MFS Tanısı	Var	Var	Yok	Var	Var	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var	Var	Var	Var
25OHD (mcg/l)	37,2	34,7	9,3	28,3	22,9	26,4	18,3	25,8	20	6,27	28,14	28,8	23,4	24	19,4
PTH (ng/l)	25,9	55,3	23,6	39,1	17,41	21,5	52,6	31,6	32,5	78	40,7	48,4	31	18,2	38,7
ALP (UI/l)	50	55	39	324	198	191	171	242	218	82	92	269	83	71	301
Ca (mg/dl)	9,82	9,7	10,5	9,9	9,8	9,53	9,78	9,69	9,35	9,85	9,5	9,55	10,3	9,6	9,27
P (mg/dl)	3,61	4,69	3,81	5,7	4,33	4,07	5,2	4,88	4,05	3,95	3,74	4,9	3,4	3,11	4,57
Osteokalsin(ng/ml)	125,81	140,29	127,269	61,34	127,45	173,099	169,364	163,89	135,014	2,54	114,513	139,57	131,278	125,356	160,98
CTX (ng/ml)	0,404	0,304	0,2	0,424	0,076	0,132	0,076	0,264	0,04	0,288	0,276	0,088	0,672	0,54	0,316
TGF-B1 (pg/ml)	2881,9	3717,4	2426,2	2929,3	3327,5	2446,5	2259,6	2965,5	1709,1	2320,4	2050,4	3221,1	2685,5	2872,9	2579,5
PINP (ng/ml)	103,12	94,54	94,548	96,929	241,4	103,1	240	94,418	94,282	82,9	86,452	96,193	125,069	95,197	103,206
Femur Boyun Z Skor	-1,4	-0,3	-3,2		-1,6	-2,7	-1,5	-1,8	-0,6	-1,9	-1,7	1,4	-1,2		
L1-L4 Total Z Skor	-1,6	-0,6	-2,7		0,1	-1,3	-2,3	-1,2	-0,7	-2,8	-1,6	-0,3	-2,6		
Femur Boyun HAZ	-2,44	-0,77	-3,20		-2,41	-3,18	-2,21	-1,72	-1,23	-3,31	-3,21	0,76	-2,41		
L1-L4 Total HAZ	-2,6	-2,00	-3,07		-0,71	-2,53	-3,03	-1,25	-1,63	-4,74	-3,36	-1,14	-3,35		
FBN-1 Mutasyonu	c.1845C>T	c.1845C>T	c.2838A>G	c.3373C>T	c.3373C>T	c.8057G>C	c.2147G>A	c.2147G>A	.2478_2489dc.6509 G>T	c.6458G>A	c.1217T>A	c.4621C>T	c.6659G>A	c.4621C>T	

Tablo 7: Çalışma grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Marfan grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=34)	p değeri
Yaş (ay)	170	145	0,722
Ortanca (IQR)	(114-205)	(110-180)	
Cinsiyet n (%)			0,955
Kız	13 (44,8)	15 (44,1)	
Erkek	16 (55,1)	19 (55,9)	

Çalışma grubunun antropometrik özellikleri ve kemik ilişkili biyokimyasal testleri ortancaları Tablo 8’de sunulmuştur. Marfan grubu ortanca boyu 164 cm (141- 182), kontrol grubu 153 cm (135- 160), Marfan grubu ortanca boy SDS 2,69 (1,18- 3,12), kontrol grubu boy SDS ortancası -0,13 (-0,56- 0,86), vücut ağırlığı ortancası Marfan grubunda 46 kg (29- 57), kontrol grubunda 48 kg (40-60), vücut ağırlığı SDS ortancası Marfan grubunda -0,47 (-1,51- 0,73), kontrol grubunda 0,47 (-0,33- 1,25) ve BMI ortancası Marfan grubunda 15,14 (14,44- 17,05) iken kontrol grubunda 21,12 (18,66- 23,44) olarak bulundu. Gruplar arasında Boy SDS ve BMI parametreleri farkı istatistiksel anlamlıdır ($p < 0,001$) (Tablo 8).

Kemik ilişkili biyokimyasal testlerin kıyaslamasında, 25OHD ortancası Marfan grubunda 23,40 mcg/l (18,3- 28,14), kontrol grubunda 20,85 mcg/l (15,4- 24,1), ortanca PTH Marfan grubunda 33,40 ng/l (25,9- 48,4), kontrol grubunda 36,5 ng/l (23,1- 39,8), ALP ortancası Marfan grubunda 173 UI/l (83- 235), kontrol grubunda 230 UI/l (184- 299), kalsiyum ortanca değeri Marfan grubunda 9,6 mg/dl (9,45- 9,82), kontrol grubunda 9,98 mg/dl (9,7- 10,2) ve ortanca fosfor değeri Marfan grubunda 4,07 mg/dl (3,7- 4,66), kontrol grubunda 4,89 mg/dl (4,2- 5,05) olarak bulundu (Tablo 8). Bu ortanca değerlerin tamamı normal referans aralığındadır. Bununla birlikte kalsiyum ve fosfor parametreleri Marfan grubunda kontrole kıyasla görece düşüktür ($p < 0,05$) (Tablo 8). Marfan grubunda serum 25OHD eksikliği oranı %20,6 (6/29), yetersizliği oranı %10,3 (3/29) olarak saptandı.

Tablo 8: Çalışma grubunun antropometrik özellikleri ve kemik ilişkili biyokimyasal testlerin kıyaslanması

Değişken, Ortanca (IQR)	Marfan grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=34)	p değeri
Boy (cm)	164 (141-182)	153 (135- 160)	0,043
Boy (SDS)	2,69 (1,18- 3,12)	-0,13 (-0,56- 0,86)	<0,001
Vücut ağırlığı (kg)	46 (29- 57)	48 (40-60)	0,225
Vücut ağırlığı (SDS)	-0,47 (-1,51- 0,73)	0,47 (-0,33- 1,25)	0,013
BMI (kg/m ²)	15,14 (14,44- 17,05)	21,12 (18,66- 23,44)	<0,001
25OHD (mcg/l)	23,40 (18,3- 28,14)	20,85 (15,4- 24,1)	0,357
PTH (ng/l)	33,40 (25,9- 48,4)	36,5 (23,1- 39,8)	0,521
ALP (UI/l)	173 (83- 235)	230 (184- 299)	0,017
Ca (mg/dl)	9,6 (9,45- 9,82)	9,98 (9,7- 10,2)	0,007
P (mg/dl)	4,07 (3,7- 4,66)	4,89 (4,2- 5,05)	0,003

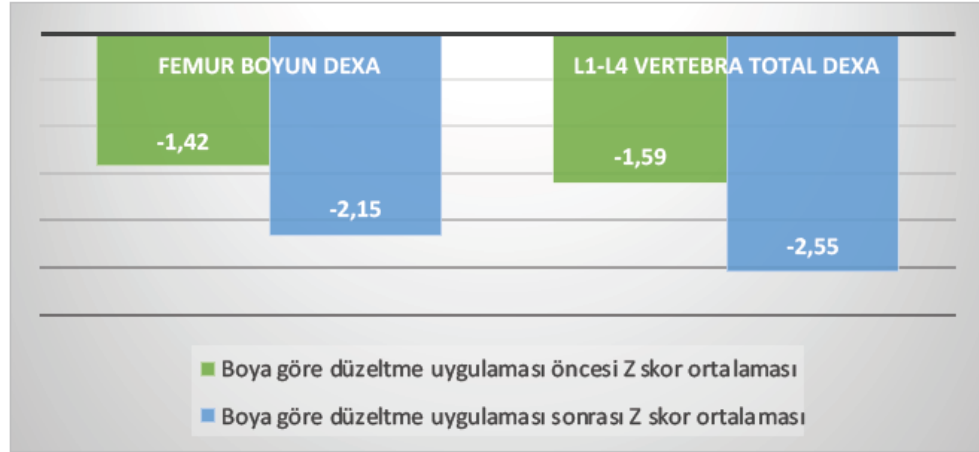
Gruplar arası serum kemik belirteçleri Tablo 9’da karşılaştırıldı. Osteokalsin ortancası Marfan grubunda 155,6 ng/ml (127,45- 166,53), kontrol grubunda 130,64 ng/ml (112,6- 163,16), CTX ortanca değeri Marfan grubunda 0,304 ng/ml (0,104- 0,472) ve kontrol grubunda 0,228 ng/ml (0,144- 0,388) olarak hesaplandı. Bu parametreler arası fark istatistiksel anlamlı değildi. Marfan grubu TGF-β1 ortanca değeri 2965,5 pg/ml (2446,5- 3717,4) iken kontrol grubu 1805,6 pg/ml (1523,1- 2086,4), PINP Marfan grubu ortancası 96,97 ng/ml (94,42- 104,64), kontrol grubu 87,92 ng/ml (79,48- 93,38) olarak saptandı. Marfan grubunda kontrole kıyasla TGF-B1 ve PINP istatistiksel anlamlı yüksekti (p <0,001) (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma grubunun serum kemik belirteçlerinin kıyaslanması

Değişken, Ortanca (IQR)	Marfan grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=34)	p değeri
Osteokalsin (ng/ml)	155,6 (127,45- 166,53)	130,64 (112,6- 163,16)	0,144
CTX (ng/ ml)	0,304 (0,104- 0,472)	0,228 (0,144- 0,388)	0,720
TGF-β1 (pg/ml)	2965,5 (2446,5- 3717,4)	1805,6 (1523,1- 2086,4)	<0,001
PINP (ng/ml)	96,97 (94,42- 104,64)	87,92 (79,48- 93,38)	<0,001

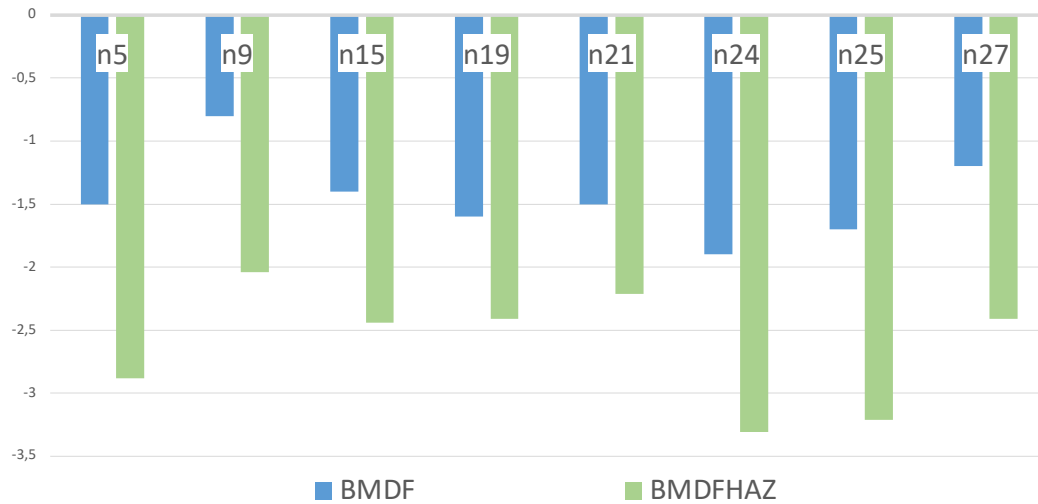
Marfan grubunda 21 olgunun DEXA verisi mevcuttu. Z skor düzeltmeleri, Zemel ve arkadaşlarının çalışması referans alınarak gerçekleştirildi [60, 64]. HAZ skoru < -2 düşük KMY, HAZ skoru ≥ -2 ise normal KMY olarak kabul edildi. Olguların ortalama femur boyun Z-skoru -1,42, L1-L4 vertebra toplam Z-skoru ise -1,59 olarak hesaplandı. HAZ hesaplamaları sonucunda, ortalama femur boyun HAZ skoru -2,15, L1-L4 vertebra total HAZ skoru ise -2,55 olarak bulundu (Grafik 1). Yapılan bu düzeltmelerle meydana gelen negatif yönde değişimin her iki parametre için de istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,001$).

Grafik 1: Marfan olgularının femur boyun ve L1-L4 vertebra total Z skoru ortalamalarının, HAZ düzeltmeleri sonrası ortalamalarıyla karşılaştırılması

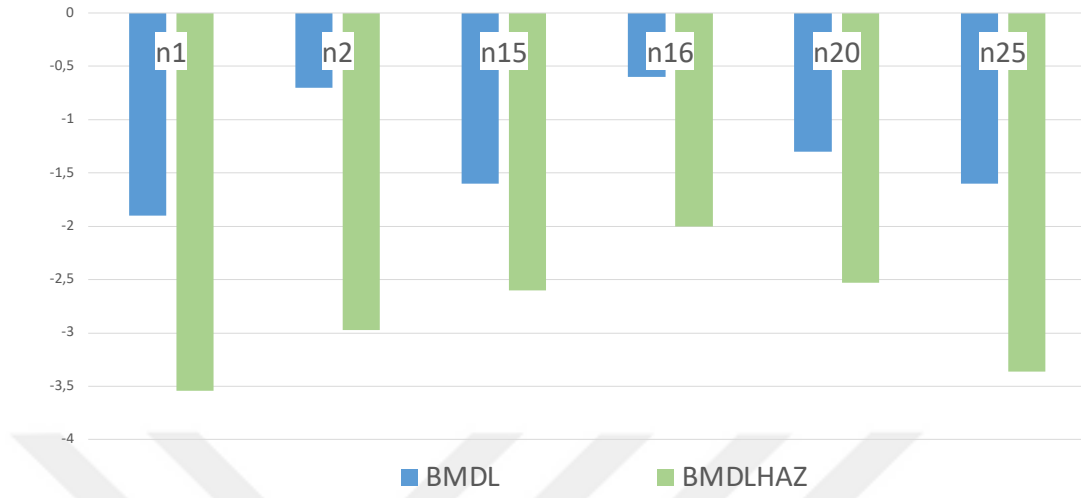


Marfan Sendromlu bireylerin femur boyun ve L1-L4 vertebra total Z skorları HAZ düzeltmesi sonrası düşük KMY yönünde değişimi Grafik 2 ve Grafik 3'te sunuldu. 8 olgunun femur boyun skoru HAZ düzeltmesi sonrası düşük KMY lehine değişti (Grafik 2). 6 olgunun L1-L4 vertebra skoru HAZ düzeltmesi sonrası düşük KMY lehine değişti (Grafik 3).

Grafik 2: Marfan olgularının femur boyun Z skorlarının HAZ düzeltmesi sonrası değişimi



Grafik 3: Marfan olgularının L1-L4 vertebra total Z skorlarının HAZ düzeltmesi sonrası değişimi



Olgular femur boyun ve L1-L4 vertebra total HAZ skorlarına göre gruplandırıldı, düşük ve normal KMY olarak ayrıldı. Oluşturulan bu grupların demografik, antropometrik, klinik özellikleri, kemik ilişkili biyokimyasal testleri, serum kemik markerları, kemik mineral dansitometresi verileri karşılaştırıldı (Tablo 10).

Tablo 10: Vertebra ve femur boyun HAZ skorlarına göre normal ve düşük KMY gruplarının kıyaslanması

Değişken n (%)		L1-L4 Vertebra		Femur Boyun	
		HAZ < -2 (n=13)	HAZ ≥ -2 (n=8)	HAZ < -2 (n=14)	HAZ ≥ -2 (n=7)
Cinsiyet	Kız	7	3	6	4
	Erkek	6	5	8	3
Ek Hastalık n (%)	Yok	8 (61,5)	7 (87,5)	9 (64,3)	6 (87,5)
	Astım	2 (15,4)	0	1 (7,1)	1 (14,3)
	Çölyak	1 (7,7)	0	1 (7,1)	0
	Otizm	1 (7,7)	0	1 (5,6)	0
	DEHB	0	1 (12,5)	1 (5,6)	0
	Epilepsi	1 (7,7)	0	1 (5,6)	0
Düzenli İlaç Kullanımı n (%)	Yok	5 (38,5)	6 (75)	6 (42,9)	5 (71,4)
	Losartan	3 (23,1)	1 (12,5)	4 (28,6)	0
	Enalapril	2 (15,4)	1 (12,5)	1 (7,1)	2 (28,6)
	Metoprolol	1 (7,7)	0	1 (7,1)	0
	Levetirasetam	1 (7,7)	0	1 (7,1)	0
	Nebivolol	1 (7,7)	0	1 (7,1)	0
	Valproik asit	0	0	0	0
Kırık öyküsü n (%)	Yok	12 (92,3)	8 (100)	13 (92,9)	7 (100)
	Var	1 (7,7)	0	1 (7,1)	0
Akraba evliliği n (%)	Yok	10 (76,9)	6 (75)	10 (71,4)	6 (85,7)
	Var	3 (23,1)	2 (25)	4 (28,6)	1 (14,3)
Ailede MFS tanısı n (%)	Yok	4 (30,8)	1 (12,5)	4 (28,6)	1 (14,3)
	Var	9 (69,2)	7 (87,5)	10 (71,5)	6 (85,7)

Femur boyun HAZ grubunda yaşa göre düşük KMY olan 14 ve normal KMY olan 7 olgu mevcuttu. Olguların yaş, boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, BMI değerleri ve kemik ilişkili biyokimyasal test ortancaları Tablo 11’de sunuldu. Düşük KMY grubu yaş ortancası 203 ay, normal KMY yaş ortancası

139 ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p 0,037). Düşük KMY grubunda normal KMY grubuna kıyasla vücut ağırlığı SDS istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p 0,021). Femur boyun HAZ ölçümüne göre düşük ve normal KMY gruplarında boy, vücut ağırlığı ve kemik ilişkili biyokimyasal testlerde (25OHD, PTH, ALP, Ca, P) istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 11).

Tablo 11: Femur boyun HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının kıyaslanması

Değişken (birim) Ortanca (IQR)	Femur boyun HAZ skor < -2 (n=14)	Femur boyun HAZ skor $\geq$ -2 (n=7)	p değeri
Yaş (ay)	203 (124,7- 209)	139 (92- 196)	0,037
Boy (cm)	176,75 (158- 190)	159 (135,5- 181)	0,192
Boy (SDS)	2,75 (1,57- 3,23)	2,73 (1,95- 3,12)	0,823
Vücut ağırlığı (kg)	48,5 (33- 57)	37,8 (27,6- 67)	0,709
Vücut ağırlığı (SDS)	-0,74 (-1,58- -0,06)	0,82 (-0,47- 0,94)	0,021
BMI (kg/m ²)	15,14 (14,08- 17,63)	15,03 (14,69- 19,65)	0,478
25OHD (mcg/l)	21,25 (9,3- 26,4)	25,3 (7,25- 28,8)	0,852
PTH (ng/l)	31,5 (21,9- 52,6)	48,4 (31,6- 55,3)	0,179
ALP (UI/l)	91,5 (83- 191)	218 (64- 269)	0,332
Ca (mg/dl)	9,8 (9,53- 10,02)	9,55 (9,32- 9,70)	0,117
P (mg/dl)	3,78 (3,61- 4,33)	4,44 (3,87- 4,88)	0,296

Femur boyun HAZ ölçümüne göre düşük ve normal KMY gruplarında serum kemik markerları ortancaları Tablo 12’de sunuldu. Osteokalsin, CTX, TGF-B1 ve PINP değerleri gruplar arasında istatistiksel anlam fark yoktu (Tablo 12).

Tablo 12: Femur boyun HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının serum kemik markerlerinin kıyaslanması

Değişken (birim)	Femur boyun HAZ skor < -2 (n=14)	Femur boyun HAZ skor ≥ -2 (n=7)	p değeri
Ortanca (IQR)			
Osteokalsin(ng/ml)	137,66 (125,81- 159,79)	163,8 (139,57- 171,46)	0,156
CTX (ng/ml)	0,282 (0,076- 0,404)	0,264 (0,088- 0,560)	1,000
TGF-β1 (pg/ml)	2566 (2259,6- 3327,5)	3221 (2965,5- 4716,4)	0,136
PINP (ng/ml)	101,03 (94,55- 125,0)	96,19 (94,4- 107,3)	0,456

L1-L4 vertebra total HAZ grubunda yaşa göre düşük KMY olan 13 ve normal KMY olan 8 olgu mevcuttu. Düşük KMY grubunda normal KMY grubuna kıyasla vücut ağırlığı SDS istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p 0,046). Olguların yaş, boy, boy SDS, vücut ağırlığı, vücut ağırlığı SDS, BMI değerleri ve kemik ilişkili biyokimyasal test ortancaları Tablo 13'te sunuldu.

Tablo 13: L1-L4 vertebra total HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının kıyaslanması

Değişken (birim)	L1-L4 vertebra HAZ skor < -2 (n=13)	L1-L4 vertebra HAZ skor ≥ -2 (n=8)	p değeri
Ortanca (IQR)			
Yaş (ay)	201 (170,6- 207)	131,85 (107- 200)	0,169
Boy (cm)	178 (164- 190)	158,5 (149- 179,7)	0,310
Boy (SDS)	2,75 (1,57- 3,21)	2,71 (2,19- 3,26)	0,828
Vücut ağırlığı (kg)	49 (33- 58)	41,9 (29,1- 59,8)	0,491
Vücut ağırlığı (SDS)	-0,58 (-1,58- 0,6)	0,70 (-0,67- 1,35)	0,046
BMI (kg/m2)	15,1 (14,08- 17,8)	14,9 (14,69- 18,64)	0,828
25 oh (mcg/l)	22 (8,91- 26,4)	21,7 (20- 27,3)	0,717
PTH (ng/l)	32 (25- 52,6)	40,4 (26,7- 57,7)	0,515
ALP (UI/l)	92 (83- 173)	208 (77,5- 255)	0,277
Ca (mg/dl)	9,8 (9,5- 9,85)	9,6 (9,45- 9,75)	0,447
P (mg/dl)	3,81 (3,70- 4,07)	4,51 (3,78- 4,89)	0,247

L1-L4 vertebra total HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarında serum kemik markerları ortancaları Tablo 14’te sunuldu. Düşük KMY grubunda normal KMY grubuna kıyasla CTX istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p 0,046). Osteokalsin, TGF- β 1 ve PINP değerleri gruplar arasında istatistiksel anlam fark yoktu (Tablo 14).

Tablo 14: L1-L4 vertebra total HAZ skoruna göre düşük ve normal KMY gruplarının serum kemik markerlarının kıyaslanması

Değişken (birim)	L1-L4 vertebra HAZ skor < -2 (n=13)	L1-L4 vertebra HAZ skor $\geq$ -2 (n=8)	p değeri
Ortanca (IQR)			
Osteokalsin(ng/ml)	144,03 (125,8- 171,4)	143,3 (137,2- 161,1)	0,942
CTX (ng/ml)	0,344 (0,2- 0,672)	0,166 (0,060- 0,284)	0,046
TGF- β 1 (pg/ml)	2881,9 (2426,2- 4272)	3022 (1943,8- 3274,3)	0,385
PINP (ng/ml)	103,1 (94,5- 118,75)	96,37 (94,48- 97,97)	0,346

Marfan grubunda tekli karşılaştırmalar sonucunda, düşük KMY ile ilişkilendirilebilecek bağımsız değişkenler, çoklu regresyon analiziyle incelendi. Düşük KMY’ye sahip olma açısından bağımsız bir risk faktörü tespit edilmedi. Marfan grubundaki bireylerde düşük KMY riskini artıran tek bir bağımsız faktör bulunmadı.

Korelasyon analizinde yaş, BMI ile HAZ skorları, serum kemik markerları arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 15). Serum kemik markerları arasında yapılan korelasyon analizinde TGF- β 1 ve CTX arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (r: 0,430 p: 0,020) (Tablo 16). Diğer serum kemik markerları arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 15: Tekli karşılaştırmalarda elde edilen parametrelerin korelasyon analizi ile değerlendirilmesi

	Yaş		BMI	
	r	p	r	p
TGF-β1 (n:29)	-0,186	0,333	0,218	0,257
Osteokalsin (n:29)	-0,308	0,104	0,096	0,621
CTX (n:29)	0,206	0,283	0,227	0,237
PINP (n:29)	-0,166	0,390	-0,005	0,981
Femur Boyun HAZ Skoru (n:21)	-0,375	0,094	0,231	0,313
L1-L4 Total HAZ Skoru (n:21)	-0,383	0,087	0,217	0,345

Tablo 16: Serum kemik markerları korelasyon analizi

	CTX	
	r	p
TGF-β1 (n:29)	0,430	0,020
Osteokalsin (n:29)	0,193	0,315
PINP (n:29)	0,144	0,457

5. TARTIŞMA

Marfan Sendromlu bireyler genellikle uzun boylu ve ince yapılıdır, kolları, bacakları ve parmakları normal popülasyona göre uzundur. Benzer yaş grubundaki sağlıklı popülasyona kıyasla daha uzun boylu, daha düşük vücut ağırlığına sahiptirler. Bu durum, boy SDS değerlerinin normal popülasyona göre daha yüksek, BMI'nin ise daha düşük olmasına neden olur [71, 72].

Marfan Sendromunun özelliklerini inceleyen literatür çalışmaları değerlendirildiğinde Grover ve ark. [73] MFS'li 20 çocukta yaptıkları çalışmada, 16/20 olgunun boy cm ve boy SDS değerleri yaş ve cinsiyete göre >95 persantildir. Trifirò ve ark. [74] 2015 tarihli yayınında, 73 MFS'li çocukta boy SDS referans popülasyona kıyasla yüksekken, BMI istatistiksel anlamlı şekilde referans topluma göre düşük saptanmıştır. Moura ve ark. [63] 130 MFS'li erişkin ile yaptıkları çalışmada, MFS grubunun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük BMI skorlarına sahip olduğu bulunmuştur. Haine ve ark. [5] 48 MFS'li çocuk ile yaptıkları çalışmada, olguların çocukluktan yetişkinliğe daha uzun boya ve düşük BMI'ye sahip oldukları ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu vurgulanmıştır. Çalışmamızda MFS olgularında kontrole kıyasla boy SDS yüksek ve BMI düşük bulunmuştur. Bu durum sendromun özelliklerine uygun ve literatürdeki çalışmalarla örtüşmektedir.

Marfan Sendromu, bağ dokusundaki bozukluklar nedeniyle kemik metabolizmasını doğrudan etkileyerek iskelet sisteminde belirgin yapısal değişikliklere yol açan genetik bir sendromdur. İskelet sistemine ait bulgular, kemik metabolizması ve yapım-yıkım döngüsü, kemik ilişkili biyokimyasal testler aracılığıyla incelenebilir. Kemik doku, kollajen ve minerallerle inşa edilmiş bir bina gibidir. Kalsiyum fosfat gibi mineraller, hidroksiapatit kristalleri, kemik matriksinin yapıtaşlarıdır. Ca, P, ALP, PTH ve 25OHD gibi serum mineral, enzim, hormon düzeyleri kemik homeostazı hakkında fikir veren kemik ilişkili biyokimyasal testlerdir. Haine ve ark. [74] 48 MFS'li çocukta, sendromdaki kas ve kemik kaybının yaş ile korelasyonunu incelemiştir. Kemik ilişkili biyokimyasal testlerden, plazma Ca, P, ALP düzeylerini normal referans aralığında bulmuşlardır.

Serum 25OHD düzeyi olguların %52'sinde istenen düzeyin altındadır [5]. Trifirò ve ark. [74] 2015 tarihli çalışmalarında 73 çocukta MFS ile KMY ilişkisini incelemiştir. Marfan ve kontrol grupları arasında PTH, 25OHD, ALP düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark yoktur. Serum 25OHD düzeyi olguların %42'sinde istenen düzeyin altındadır [74]. Çalışma grubumuzda kemik ilişkili biyokimyasal testler normal referans aralığındadır. Bu durum Haine[5] ve Trifirò[74] çalışmaları ile örtüşmektedir. Çalışmamızda Ca ve P değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düşüktür. Ancak değerlerin normal referans aralığında olması sebebiyle bu durum klinik olarak önem taşımaz. Çalışmamızda MFS'li olguların serum vitamin D %10,3 eksikliği oranı (6/29 olgu), yetersizliği oranı (3/29 olgu) %20,6'dır. Literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla çalışmamızda Marfan grubunun daha yüksek oranda hedef 25OHD düzeyine sahip olmasının çalışmamızın Türkiye'nin güneyinde güneşli gün sayısı fazla bir kentte tek merkezli bir çalışma olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü. Kemik metabolizması üzerinde Ca, P ve 25OHD gibi faktörlerin etkisi bilinmesine rağmen, çalışmamızdaki veriler doğrultusunda MFS'li çocuklarda kemik ilişkili biyokimyasal faktörler ile düşük KMY ilişkisi hakkında yorum yapabilmek için olgu sayısının artırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Marfan Sendromunun KMY üzerindeki etkisini ve kemik yapım-yıkım döngüsünü değerlendirmek amacıyla serum kemik markerlarının incelenmesi önemli bir yaklaşımdır. Uygun seçilen serum kemik markerları ile kemik metabolizması ve iskelet sisteminde meydana gelen değişimlerin daha iyi anlaşılması hedeflenir. Marfan Sendromunda kemik dokusunun dinamik yapısındaki bozulmalar araştırılırken, seçilecek serum kemik markerları, artmış kemik yapım ve yıkımı hakkında yorum yapılmasına olanak tanıyacak biyokimyasal özellikler taşımalıdır. Bu bağlamda, TGF- β 1, PINP, CTX ve osteokalsin, kemik döngüsünün her iki yönünü değerlendirmeye imkân tanır.

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentezlenen ve kemik yapım sürecini gösteren önemli bir belirteçtir. CTX ise kemik yıkımını yansıtan bir marker olup, osteoporoz hastalarında antirezorptif tedaviye erken yanıtın değerlendirilmesinde kullanımı önerilmektedir [67, 75]. Marfan Sendromunun kemik metabolizmasını

değerlendirmek amacıyla Haine ve ark. [5] çocuklarda CTX düzeyi çalışmış ve referans aralığına göre istatistiksel anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Le Parc ve ark. [37] 60 erişkin MFS olgusunda osteokalsin düzeyinin referans aralığında olduğunu vurgulamışlardır. Trifirò ve ark. [74] 2015 yılındaki çalışmasında MFS’li çocuklarda kontrole kıyasla osteokalsin ve CTX düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda MFS olgularında Osteokalsin ve CTX düzeylerinde kontrole kıyasla fark yoktur. Bu durum Trifirò ve Le Parc çalışmaları ile örtüşmektedir. Vertebra skoruna göre oluşturulmuş düşük ve normal KMY grupları kıyaslandığında, düşük KMY grubunda CTX düzeyi istatistiksel anlamlı olarak yüksektir. Bu durum MFS’de kemik yıkımının arttığını ve kemik döngüsünün hızlanmış olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda korelasyon analizi sonuçlarına göre TGF- β 1 seviyeleri ile CTX seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif bir ilişki mevcuttur. Yani, TGF- β 1 düzeyi artışı ile CTX seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Ancak bu ilişki hakkında doğrudan sebep-sonuç bağlantısı kurmak ve bunun kemik metabolizması üzerindeki etkilerini tam olarak anlamak için daha geniş hasta gruplarında, longitudinal tasarlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TGF- β , *FBN-1* mutasyonu ile MFS’de aşırı aktif hale gelerek hücrelerel sinyal yollarını etkiler. Kardiyovasküler komplikasyonlar ve aort kökü dilatasyonu patogeneğinde TGF- β ’nın rolü ve tedavideki yeri sıklıkla araştırma konusu olmuştur [8, 22, 72, 76]. Kardiyovasküler komplikasyonların yanı sıra, TGF- β ’nin kemik metabolizması üzerindeki uyarıcı etkisi dikkate değerdir. Bu sitokin, osteoblast aktivitesini artırarak kemik yapım sürecini desteklerken, aynı zamanda osteoklastik uyarılarla kemik yıkım mekanizmalarını etkiler. Marfan Sendromunda iskelet sistemi bulgularını ve düşük KMY yol açan patofizyolojik mekanizmaları anlamak TGF- β ’nin çift yönlü etkisini araştırmak ile mümkün olabilir [6, 19]. Haine [5] ve Grover [73] çalışmalarında MFS’de azalmış KMY’nin hasarlı TGF- β yolağı ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Ancak çalışmalarında hastaların serum TGF- β düzeylerine ait veri bulunmamaktadır [5, 73]. Stark ve ark. [22] MFS tanılı 31 pediatrik hastanın serum TGF- β düzeylerini, 125 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada TGF- β düzeyinin yaşla azaldığı ergenlikte bu azalmanın pik yaptığı

görülmüştür. Ayrıca aort kökü dilatasyonu için başlanan ARB tedavisiyle TGF- β düzeylerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir [22]. Çalışma grubumuzda çok kısıtlı sayıda ARB tedavisi alan hasta bulunmaktadır bu sebeple ve ilaç kullanımının TGF- β 1 düzeyine etkisi hakkında kesin bir yorum yapmak güçtür. Bununla birlikte çalışmamızda literatürden farklı olarak Marfan grubunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla TGF- β 1 düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Bu noktada çalışmamız bir ilk olma özelliği taşır. *FBN-1* mutasyonları TGF- β düzeylerini artırarak kemik yapımı ve yıkımının normalden farklı bir şekilde düzenlenmesine sebep olurken ve kemik metabolizmasını etkileyerek anormal kemik mikromimarisi ve mineralizasyon süreçlerinde değişikliklere yol açıyor olabilir. Ancak fiziksel stres, besin alımı, enfeksiyonlar ve travmalar TGF- β seviyelerinde dalgalanmalara neden olabilir. TGF- β 'nın hastalığa özgü etkilerini net bir şekilde ortaya koymak için bu değişkenlerin kontrol altına alınması gerekmektedir. Bu durum, TGF- β 'nın ölçüm sonuçlarını standart hale getirmeyi zorlaştırarak biyolojik anlamlılığının yorumlanmasını güçleştirmektedir.

PINP, kemik formasyonu için referanstır. Tip 1 kollejenin sentezi sırasında ortaya çıkan bir peptid zinciridir ve kemiklerdeki osteoblastlar tarafından üretilir. Geleneksel KMY ölçümü yerine bir alternatif olarak kullanılabilir. Tedaviye en hızlı yanıt veren tanı, tedavi takip biyomarkeridir [66, 77]. Saad ve ark. [66] çalışmasında osteoporoz grubunda PINP seviyeleri, osteopenik ve kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur [66]. Azizieh ve ark. [77] ise postmenapozal kadınlarda düşük KMY grubunun, normal KMY kıyasla daha düşük PINP seviyelerine sahip olduğunu vurgulamıştır. Çalışmamızda MFS'li olguların PINP düzeyleri kontrole kıyasla istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Literatürde MFS grubunda PINP düzeyini inceleyen benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu noktada çalışmamız ilk olma özelliği taşımaktadır. Literatürde Marfan dışı olgularda çalışılmış PINP seviyelerinin çalışmamızdan farklı olarak düşük KMY'de azalmış olması birkaç şekilde açıklanabilir. Marfan Sendromunda, özellikle TGF- β gibi büyüme faktörlerinin aşırı aktivasyonu, kemik yapım sürecini etkileyebilir. Artan kemik remodeling ve kollajen sentezi ile yan ürün olan PINP miktarı artmış olabilir. Marfan Sendromunda gözlenen düşük KMY düzeltilmesi için artmış telafi çabası sonucu kemik formasyonuna ait PINP düzeyleri artmış

olabilir. Klinik anlamı ve kemik sağlığı üzerindeki etkilerinin yorumlanabilmesi için genişletilmiş hasta gruplarında kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Marfan Sendromunda KMY incelenmesi, hastalığın kemik sağlığı üzerindeki etkilerini anlamak açısından önem taşımaktadır. DEXA, KMY hakkında fikir veren ve kemik sağlığını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Literatürde, MFS'li bireylerde DEXA ile yapılan KMY çalışmaları mevcuttur. Kohlmeier [41] ilk olarak 17 erişkin MFS'li kadın ile yaptığı çalışmada, tüm vücut ve femurun üç farklı bölgesinde KMY Z skorunun belirgin şekilde azaldığını tespit etmiştir. Daha sonra, 32 kadın ve 16 çocuk MFS olgusu üzerinde gerçekleştirdiğı çalışmada lomber vertebra KMY Z skorlarının da normal popölasyona kıyasla azalmış olduğunu saptamıştır [40]. Tobias ve ark. [78] 14 postmenopozal kadın olguda, kalça ve lomber vertebra mineral yoğunluğunu kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Çalışmada, yalnızca femur trokanter KMY'de hafif düzeyde bir azalma gözlenmiştir [78]. Le Parc ve ark. [37] 60 erişkin (40 kadın 20 erkek) MFS olgusunda kalça ve radiusta azalmış KMY Z skorları saptamışlardır. Bu çalışma MFS'li erişkin erkeklerde azalmış mineral yoğunluğunu gösteren ilk çalışmadır [37]. Moura ve ark. [63] 130 erişkin MFS olgusunda, femur ve radius mineral yoğunluğunu, benzer boy ve BMI sahip kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulmuştur.

Marfan Sendromlu olguların boy ölçümleri, normal popölasyona kıyasla anlamlı derecede yüksek olan standart sapma skorlarına sahiptir. Kemik mineral yoğunlukları gerçekte düşük olsa bile yanıltıcı şekilde yüksek çıkabilir. Kohlmeier [40, 41] ve Moura [63] çalışmalarında, bu duruma dikkat çekmiş ve uzun boylu bireyler için KMY değerlendirilmesinde boy düzeltmesinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Grover ve ark. [73] Zemel'in [64] geliştirdiğı formülü kullanarak istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya ulaşmış ve HAZ skorunun kemik yoğunluğu değerlendirmelerinde daha doğru sonuçlar verdiğini göstermiştir. Trifirò ve ark. [74] 2015 tarihli çalışmasında, 73 çocuk değerlendirilmiş, ortalama lomber vertebra HAZ skoru -1,6, femur boyun HAZ -1,03 olarak bulunmuştur. KMY HAZ skorlarının referansa göre düşük olduğu ayrıca longitudinal çalışma ile

değerlendirilen 44 olgunun, zaman içinde KMY'nin istatistiksel anlamlı azaldığı saptanmıştır [74]. Çalışmamızda 21 çocuk MFS olgusunun DEXA verisi incelendi. Zemel^[64] ve arkadaşları tarafından oluşturulan boya göre düzeltme formülü kullanılarak yapılan değerlendirmede, 8 olgunun femur boyun ve 6 olgunun ise lomber vertebra skorları düşük KMY lehine değişti. Boy SDS değerleri normal popülasyona kıyasla yüksek olan olgularımızın, düzeltmeyle Z skorlarındaki negatif yönde değişim istatistiksel anlamlıdır. Bu sonuç yukarıda bahsedilen Grover [73] ve Trifiro [74] çalışmalarındaki sonuçlarla örtüşmektedir. Düzeltme sonrası femur boyun HAZ skor ortalaması -2,15, L1-L4 vertebra total HAZ skor ortalaması -2,55'tir. Genel popülasyonda kemik mineralizasyonunun arttığı ve doruk kemik kütlelerinin kazanıldığı büyüme döneminde, olgularımızın HAZ skor ortalamalarının -2'den az olması, yani düşük KMY'ye sahip olmaları, MFS'de çocukluk döneminde başlayan kemik mineralizasyon eksikliğini vurgulamaktadır. Ayrıca çalışmamızda femur boyun HAZ sonuçlarına göre oluşturulan düşük ve normal KMY grupları kıyaslandı. Düşük KMY grubunun yaş ortalamasının normal KMY grubunun yaş ortalamasından büyük olduğu ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Bu durum Trifiro ve ark. [79] çalışmasıyla örtüşmektedir.

Düşük KMY, kırık riskini artırabilen bir faktördür. Marfan Sendromunda kemik sağlığını inceleyen çalışmalar, kırık insidansına dair farklı sonuçlar bildirmiştir. Bazı araştırmalar kırık riskinin arttığını gösterirken, diğerleri belirgin bir fark saptamamıştır. Bu nedenle, MFS'de düşük KMY ve kırık riski arasındaki ilişki hala tartışmalı bir konudur. Le Parc ve ark. [37, 38] çalışmalarında kırık insidansının çalışma grubunda %10 olduğu, sağlam popülasyona göre kırık insidansının artmadığı ve travmaya sekonder olan kırıkların ortalama 25 yaşında gerçekleştiği belirtilmiş, çalışma grubunun 120 kişiye genişletildiği bir sonraki bildiride kırık insidansı değişmemiştir [37, 38]. Kohlmeier ve ark. [40, 41] çalışmalarında nontravmatik kırık öyküsü bildirilmemiş, travmaya sekonder minör kırıklar ile insidans çocuklarda %12,5, erişkin kadınlarda %50 olarak belirtilmiştir [40, 41]. Grover ve ark. [73] yaş, cinsiyet, boy ve etnik köken açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıkları MFS tanılı çocukların tüm vücut ve lomber vertebra HAZ skorlarının düşük KMY ile uyumlu olmasına rağmen yalnızca 1 hastada 2 kez kırık öyküsü bildirmişlerdir. Moura ve ark. [63] 130 erişkin

MFS olgusuyla yaptığı çalışmada %24,6'sında travma ilişkili kırık öyküsü bildirilmiştir. Trifiro ve ark. [79] 2020 yılındaki çalışmasında, 2006-2014 yılları arasında 80 MFS'li çocuğun kırık verileri incelenmiş, çalışmada her yıl için kırık insidansı tahmin edilerek, gözlem süresi boyunca 1000 olgu başına 29,2 kırık insidansı bulunmuştur. Bu oran, aynı coğrafi bölgedeki çocuklar arasında hesaplanan 1000 olgu başına 15,8 kırık insidansına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksektir. Ancak çoğu kırığın, travma sonrası beklenen şekilde gerçekleştiğine yer verilmiştir [79]. Folkestad ve ark. [80] MFS olgularındaki kırık riski ve kırık oranlarını değerlendirmek amacıyla ülke çapında ve popülasyon tabanlı bir kohort çalışması gerçekleştirmiş, 1995- 2018 yılları arasında MFS olgularının %21.9'unun ve referans popülasyonunun %18.9'unun en az bir kırık geçirdiğini ortaya koymuştur. Marfan kohortundaki kırık insidans oranı 1000 hasta başına 27,5, referans popülasyonunda ise 1000 hasta başına 20,3 olarak saptanmıştır [80]. Çalışmamızda HAZ skorlarının literatürdeki emsal çalışmalara kıyasla daha düşük KMY ile uyumlu olmasına rağmen olgularımızın yalnızca 1'inde travma ilişkili falanks kırığı tespit edildi. Benzer çalışmalardan farklı olarak düşük KMY'ye rağmen kırık öyküsünün sınırlı olması birkaç şekilde açıklanabilir. Öncelikle, çalışmamızda olguların fiziksel aktivite seviyeleri değerlendirilmemiştir. Daha az fiziksel aktivite gösteren bireylerin kırık riski daha düşük olabilir. Gelecekteki olası kırık ihtimali uzun süreli izlem gerektiren longitudinal çalışmalarla incelenebilir ve düşük KMY- kırık ilişkisi daha net ortaya konabilir. Bir diğer açıklama, MFS'de KMY'nin düşük olması ve kemik mikromimari yapısının farklı, eksik ve defektif olması olabilir. Folkestad ve arkadaşları HR-pQCT görüntülemesi ile MFS'de trabeküler kemiğin zayıf yapısını ve kortikal bölgelerin beklenenden daha ince olduğunu göstermişlerdir [39]. Bu değişiklikler, *FBN-1* genindeki altta yatan mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir [21]. Sonuç olarak, düşük KMY'nin kırık insidansına yansımaması, fiziksel aktivite seviyesi, çalışma tasarımı ve MFS'de kemik yapının mikro özellikleri gibi faktörlerle açıklanmaya çalışılabilir. Ayrıca DEXA, iki boyutlu bir görüntüleme tekniği olduğundan, kemiklerin üç boyutlu yapısı hakkında kesin bir fikir vermeyebilir. Bu nedenle, DEXA sonuçları kırık riski hakkında net bir değerlendirme yapabilmek için yeterli

olmayabilir. Bu sebeple, KMY'nin kırık riski üzerindeki etkisini tek başına değerlendirmenin yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. Bunlar arasında olgu sayısının kısıtlılığı sayılabilir. Buna karşın, çalışmamızın güçlü yönleri, daha önce benzer çalışmalarda hasta grupları oluşturulurken nozolojik kriterlere uygunluk incelenirken çalışmamızda Marfan grubunun *FBN-1* gen mutasyonunu pozitifliği şart koşulmuştur. Vakalarımızın pediatrik yaşta olması ve bu yaş grubunda çocuk verisinin sınırlı olması, bu bulguların önemini artırmaktadır. Daha önce çalışılmamış serum kemik marker düzeylerinin bu grupta çalışılması literatüre yenilik olarak katkı sunmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamız, MFS'li çocukların kemik sağlığına dair bulgular sunarak literatüre katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda boy SDS ve BMI değerleri, literatüre benzer şekilde sendromun klinik bulgularına uygun bulunmuştur.

Kemik metabolizması üzerine yapılan biyokimyasal testler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sonuçların literatürdeki çalışmalara benzer olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan daha yüksek 25OHD düzeyleri saptanmıştır. Bu durum çalışmamızın güneyde ve güneşli gün oranı fazla bir merkezde yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda çocukluk döneminde daha önce literatürde incelenmemiş olan PINP ve TGF- β 1 düzeylerinin Marfan grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve bu veriler kemik sağlığı ve kırık riski hakkında ileri çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın dikkat çeken bulgularından biri, azalmış KMY'ye rağmen düşük kırık insidansıdır. Çalışma grubumuzda yalnızca bir olguda travmaya sekonder falanks kırığı tespit edilmiştir. Bu durum, MFS olgularında KMY ile kırık gelişimi arasındaki ilişkiyi sorgulamakta ve kırık insidansının bu olgularda zamanla nasıl değişeceği üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü bir yönü, dahil edilme kriteri olarak *FBN-1* mutasyon pozitifliği aranmasıdır. Ayrıca, pediatrik yaşta yapılan bu çalışma, çocuk verilerinin sınırlı olduğu alanda önemli bir katkı sağlamaktadır. Daha önce incelenmemiş serum kemik marker düzeylerinin çalışılması, literatüre yeni bir perspektif kazandırmıştır. Bununla birlikte, çalışmamızın kısıtlı yönü sınırlı örneklem büyüklüğü olabilir.

Sonuç olarak, MFS olgularının kemik metabolizmasını etkileyen faktörler ve olguların kemik sağlığı üzerine yapılacak ileri araştırmalar daha geniş vaka gruplarında ve uzun dönemli takiplerle desteklenmelidir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Marfan Sendromu *FBN-1* genindeki mutasyon sonucu bağ dokusunda yapısal bozukluklara yol açan otozomal dominant bir sendromdur.

FBN-1 mutasyonları, TGF- β seviyelerini artırarak iskelet sistemi ve kemik metabolizmasını etkileyebilir. Bu çalışmada, MFS tanılı *FBN-1* mutasyonu pozitif olan çocuklarda kemik ilişkili biyokimyasal testleri, serum kemik markerları, kemik mineral dansitometresi değerlerini incelenmek, sendromlu bireylerin kırık sıklığını değerlendirmek ve bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubuyla biyokimyasal serum kemik markerlarının kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010- Haziran 2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından takip edilen *FBN-1* mutasyonu pozitif 29 MFS tanılı çocuk ve biline hastalığı olmayan sağlıklı 34 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Retrospektif olarak kemik ilişkili biyokimyasal testler ve DEXA yöntemiyle yapılan KMY ölçümleri taranmış, boya göre düzeltilmiş Z-skorları hesaplanmıştır. Prospektif olarak serum kemik markerları Osteokalsin, CTX, PINP, TGF- β 1 ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Marfan Sendromu tanılı olgularda kontrol grubuna kıyasla ortalama boy SDS yüksek, BMI düşüktür ($p<0.001$). Marfan ve kontrol grupları arasında kemik ilişkili biyokimyasal testler ile Osteokalsin ve CTX arasında fark yoktur, MFS grubunun kontrole kıyasla TGF- β 1 ve PINP seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.001$). Marfan Sendromlu olguların serum 25OHD yetersizliği oranı %10,3 (3/29), eksikliği oranı %20,6'dır (6/29). Çalışmamızda 21 olgunun DEXA sonucu incelendi, Zemel ve arkadaşları tarafından önerilen boya göre düzeltme uygulandı, ortalama L1-L4 vertebra HAZ skoru -2,55, femur boyun HAZ skoru -2,15 olarak hesaplandı. Femur boyun HAZ skoruna göre oluşturulan düşük KMY grubunda yaş istatistiksel anlamlı olarak normal KMY grubundan fazladır ($p<0,037$). L1-L4 vertebra total skoruna göre oluşturulan düşük KMY grubunda normal KMY grubuna kıyasla CTX istatistiksel anlamlı olarak yüksektir ($p<0,046$). Çalışma grubumuzda yalnızca 1 olgunun travma ilişkili kırık öyküsü mevcuttur.

Sonuç: Çalışmamız, pediatrik MFS olgularında kemik sağlığı açısından önemli biyobelirteçleri detaylı olarak inceleyen nadir çalışmalardan biridir. Ghent kriterlerine klinik uygunluk yanı sıra olguların *FBN-1* mutasyon pozitifliği ile seçilmiş olması çalışmamızın güçlü yönlerindendir. Ancak olgu sayısının sınırlı olması kemik kırık riski üzerine kesin bir yorum yapılmasını kısıtlamaktadır. Marfan Sendromlu olguların uzun dönem takibinde kemik sağlığının düzenli olarak izlenmesi ve uygun koruyucu önlemlerin alınması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Marfan Sendromu, Kemik Mineral Yoğunluğu, DEXA, 25OHD, Osteokalsin, TGF-β1, PINP, CTX



8. ABSTRACT

Introduction and Objective: Marfan Syndrome (MFS) is an autosomal dominant disorder that causes structural abnormalities in connective tissue due to mutations in the fibrillin-1 (FBN1) gene. FBN1 mutations can influence the skeletal system and bone metabolism by increasing Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β 1) levels. This study aimed to investigate bone-related biochemical tests, serum bone markers, and bone mineral densitometry values in children diagnosed with MFS and carrying an FBN1 mutation. Additionally, it sought to evaluate the fracture frequency in affected individuals and compare serum bone markers with those of a control group without known disease.

Materials and Methods: This study included 29 children diagnosed with MFS and confirmed to carry an FBN1 mutation, as well as 34 healthy controls, all followed up at Akdeniz University Department of Pediatrics between January 2010 and June 2023. Retrospective data collection included bone-related biochemical tests and bone mineral density (BMD) measurements obtained via Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA), with height-adjusted Z-scores calculated. Prospectively, serum bone markers (Osteocalcin, Type 1 Collagen C-terminal Telopeptide [CTX], Procollagen Type 1 N-Terminal Propeptide [PINP], TGF- β 1) were analyzed using the ELISA method.

Results: In patients diagnosed with MFS, the mean height SDS is higher, and BMI is lower compared to the control group ($p < 0.001$). There is no significant difference between the groups in terms of bone-related biochemical tests and serum bone markers, including osteocalcin and CTX. However, TGF- β 1 and PINP levels are statistically significantly higher in the MFS group compared to the control group ($p < 0.001$). The prevalence of serum 25OHD insufficiency in Marfan syndrome patients is 10.3% (3/29), while the deficiency rate is 20.6% (6/29). In our study, the DEXA results of 21 patients were analyzed, and height-adjusted correction, as recommended by Zemel et al., was applied. The mean L1-L4 vertebra HAZ score was calculated as -2.55, while the femoral neck HAZ score was -2.15. The mean age in the low BMD group, classified according to femoral neck HAZ scores, was statistically significantly higher than in the normal BMD group ($p < 0.037$). In the

low BMD group, defined based on the total L1-L4 vertebra score, CTX levels were statistically significantly higher compared to the normal BMD group ($p<0.046$). In our study group, only one patient had a history of trauma-related fracture.

Conclusion: Our study is one of the first to comprehensively examine biomarkers related to bone health in pediatric MFS cases. However, the limited number of cases and the cross-sectional design of the study restrict definitive conclusions regarding fracture risk. It is recommended that bone health be regularly monitored in the long-term follow-up of patients with Marfan syndrome, and appropriate preventive measures be implemented.

Keywords: Marfan Syndrome, Bone Mineral Density, DEXA, 25OHD, Osteocalcin, TGF- β 1, PINP, CTX

9. KAYNAKÇA

1. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366:1965-76.
2. McKusick VA. Heritable disorders of connective tissue. III. The Marfan syndrome. *J Chronic Dis* 1955;2:609-44.
3. Dietz HC, Cutting CR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM ve ark. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337-9.
4. Ramirez F, Dietz HC. Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17:252-8.
5. Haine E, Salles JP, Khau Van Kien P, Conte-Auriol F, Gennero I, Plancke A ve ark. Muscle and bone impairment in children with Marfan syndrome: correlation with age and FBN1 genotype. *J Bone Miner Res* 2015;30:1369-76.
6. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B ve ark. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003;33:407-11.
7. Sengle G, Charbonneau NL, Ono RN, Sasaki T, Bachinger HP, Sakai LY ve ark. Targeting of bone morphogenetic protein growth factor complexes to fibrillin. *J Biol Chem* 2008;283:13874-88
8. Benke K, Agg B, Szilveszter B, Tarr F, Nagy ZB, Pólos M ve ark. The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J* 2013;20:227-34
9. Ramirez F, Caescu C, Wondimu E, Galatioto J. Marfan syndrome; a connective tissue disease at the crossroads of mechanotransduction, TGFβ signaling and cell stemness. *Matrix Biol* 2018;71-72:82-9.
10. Rybczynski M, Bernhardt AMJ, Rehder U, Fuisting B, Meiss L, Voss U ve ark. The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened for suspected Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146A:3157-66.

11. Groth KA, Hove H, Kyhl K, Folkestad L, Gaustadnes M, Vejlstrup N ve ark. Prevalence, incidence, and age at diagnosis in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:153.
12. Chiu HH, Wu MH, Chen HC, Kao FY, Huang SK. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc* 2014;89:34-42.
13. von Kodolitsch Y, De Backer J, Schüler H, Bannas P, Behzadi C, Bernhardt AM ve ark. Perspectives on the revised Ghent criteria for the diagnosis of Marfan syndrome. *Appl Clin Genet* 2015;8:137-55
14. Fusar-Poli P, Klersy C, Stramesi F, Callegari A, Arbustini E, Politi P. Determinants of quality of life in Marfan syndrome. *Psychosomatics* 2008;49:243-8.
15. Chan YC, Ting CW, Ho P, Poon JT, Cheung GC, Cheng SW. Ten-year epidemiological review of in-hospital patients with Marfan syndrome. *Ann Vasc Surg* 2008;22:608-12
16. Schrenk S, Cenzi C, Bertalot T, Conconi MT, Di Liddo R. Structural and functional failure of fibrillin-1 in human diseases (Review). *Int J Mol Med* 2018;41:1213-23.
17. Matkar PN, Chen HH, Leong-Poi H, Singh KK. Overview of Marfan syndrome: knowns and unknowns. *J Controvers Biomed Res* 2015;1:51-66
18. Wu M, Chen G, Li YP. TGF-beta and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res* 2016;4:16009.
19. Balooch G, Balooch M, Nalla RK, Schilling S, Filvaroff EH, Marshall GW ve ark. TGF-beta regulates the mechanical properties and composition of bone matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:18813-8.
20. Mohammad KS, Chen CG, Balooch G, Stebbins E, McKenna CR, Davis H ve ark. Pharmacologic inhibition of the TGF-beta type I receptor kinase has anabolic and anti-catabolic effects on bone. *PLoS One* 2009;4:e5275.
21. Zimmermann EA, DeVet T, Cilla M, Albiol L, Kavaseri K, Andrea C ve ark. Tissue material properties, whole-bone morphology and mechanical

- behavior in the Fbn1 C1041G/+ mouse model of Marfan syndrome. *Matrix Biol Plus* 2024;23:100155.
22. Stark VC, Olfe J, Diaz-Gil D, von Kodolitsch Y, Kozlik-Feldmann R, Reincke J ve ark. TGF-beta level in healthy and children with Marfan syndrome—effective reduction under sartan therapy. *Front Pediatr* 2024;12:1276215.
 23. Asta L, D'Angelo GA, Marinelli D, Benedetto U. Genetic basis, new diagnostic approaches, and updated therapeutic strategies of the syndromic aortic diseases: Marfan, Loeys-Dietz, and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:6615.
 24. Gentilini D, Oliveri A, Fazia T, Pini A, Marelli S, Bernardinelli L ve ark. NGS analysis in Marfan syndrome spectrum: combination of rare and common genetic variants to improve genotype-phenotype correlation analysis. *PLoS One* 2019;14:e0222506.
 25. Dietz HC. FBN1-related Marfan syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2001 Apr 18 [updated 2022 Feb 10]
 26. Groth KA, von Kodolitsch Y, Kutsche K, Gaustadnes M, Thorsen K, Andersen NH ve ark. Evaluating the quality of Marfan genotype–phenotype correlations in existing FBN1 databases. *Genet Med* 2017;19:772–7.
 27. Chen ZX, Jia WN, Jiang YX. Genotype-phenotype correlations of Marfan syndrome and related fibrillinopathies: phenomenon and molecular relevance. *Front Genet* 2022;13:943083.
 28. Summers KM. Genetic models of fibrillinopathies. *Genetics* 2024;226:189
 29. Collod-Bérout G, Le Bourdelles S, Ades L, Ala-Kokko L, Booms P, Boxer M ve ark. Update of the UMD-FBN1 mutation database and creation of an FBN1 polymorphism database. *Hum Mutat* 2003;22:199–208.
 30. Rand-Hendriksen S, Sørensen I, Holmström H, Andersson S, Finset A. Fatigue, cognitive functioning and psychological distress in Marfan syndrome, a pilot study. *Psychol Health Med* 2007;12:305–13.

31. Nollen GJ, Mulder BJ. What is new in the Marfan syndrome? *Int J Cardiol* 2004;97 Suppl 1:103–8.
32. Silverman DI, Burton KJ, Gray J, Bosner MS, Kouchoukos NT, Roman MJ ve ark. Life expectancy in the Marfan syndrome. *Am J Cardiol* 1995;75:157–60.
33. Singh MN, Lacro RV. Recent clinical drug trials evidence in Marfan syndrome and clinical implications. *Can J Cardiol* 2016;32:66–77.
34. Moulin A, Mathieu M, Lawrence C, Bigelow R, Levine M, Hamel C ve ark. Structures of a pan-specific antagonist antibody complexed to different isoforms of TGF-beta reveal structural plasticity of antibody-antigen interactions. *Protein Sci* 2014;23:1698–707.
35. Carter N, Duncan E, Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:307–9.
36. Giampietro PF, Peterson M, Schneider R, Davis JG, Raggio C, Myers E ve ark. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. *Osteoporos Int* 2003;14:559–63.
37. Le Parc JM, Plantin P, Jondeau G, Goldschild M, Albert M, Boileau C. Bone mineral density in sixty adult patients with Marfan syndrome. *Osteoporos Int* 1999;10:475–9.
38. Le Parc JM, Molcard S, Tubach F. Bone mineral density in Marfan syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:358–9.
39. Folkestad L, Groth KA, Shanbhogue V, Hove H, Kyhl K, Østergaard JR ve ark. Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with Marfan syndrome assessed by HR-pQCT. *J Bone Miner Res* 2020;35:2335–44.
40. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner Res* 1995;10:1550–5.
41. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med* 1993;95:568–72.
42. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). 2024.

43. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB ve ark. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476–85.
44. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R ve ark. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581–94.
45. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996;62:417–26.
46. Rose PS, Levy HP, Ahn NU, Green NE, Sponseller PD, Dietz HC ve ark. A comparison of the Berlin and Ghent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan syndrome. *Genet Med* 2000;2:278–82.
47. Faivre L, Collod-Bérout G, Adès L, Arbustini E, Child A, Callewaert BL ve ark. The new Ghent criteria for Marfan syndrome: what do they change? *Clin Genet* 2012;81:433–42.
48. Konukoğlu D. Bone markers. *Int J Med Biochem* 2019;2:1–7.
49. Karsenty G, Kousteni S. Bone as an endocrine organ. In: Huhtaniemi I, Martini L, editors. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2nd ed. Oxford: Academic Press; 2019. p. 47–51.
50. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Siafarikas A, Nimphius S. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2020;20:347–71.
51. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S131–9.
52. Locklin RM, Oreffo ROC, Triffitt JT. Effects of TGF- β and bFGF on the differentiation of human bone marrow stromal fibroblasts. *Cell Biol Int* 1999;23:185–94.
53. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* 2016;82:42–9.
54. Peacock M. Phosphate metabolism in health and disease. *Calcif Tissue Int* 2021;108:3–15.

55. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 Suppl 1:S23–30.
56. Li X, Li Q, Zhang Y, Wang Y, Li J, Liu B ve ark. The accuracy of bone mineral density measurement using dual-energy spectral CT and quantitative CT: a comparative phantom study. *Clin Radiol* 2020;75:320.e9–320.e15.
57. Rantalainen T, Nikander R, Daly RM, Heinonen A, Sievänen H. Direction-specific diaphyseal geometry and mineral mass distribution of tibia and fibula: a pQCT study of female athletes representing different exercise loading types. *Calcif Tissue Int* 2010;86:447–54.
58. Krugh M, Langaker MD. Dual-energy X-ray absorptiometry. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
59. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol* 2017;4:46–56.
60. Zemel BS, Kalkwarf HJ, Gilsanz V, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA ve ark. Height adjustment in assessing dual energy X-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1265–73.
61. Giampietro PF, Peterson M, Schneider R, Raggio C, Davis JG. Bone mineral density determinations by dual-energy X-ray absorptiometry in the management of patients with Marfan syndrome—some factors which affect the measurement. *HSS J* 2007;3:89–92.
62. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013;16:455–66.
63. Moura B, Tubach F, Sulpice M, Jondeau G, Ravaud P, Le Parc JM. Bone mineral density in Marfan syndrome: a large case-control study. *Joint Bone Spine* 2006;73:733–5.
64. Zemel BS, Kalkwarf HJ, Gilsanz V, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA ve ark. Revised reference curves for bone mineral content and areal bone mineral density according to age and sex for Black and non-Black

- children: results of the Bone Mineral Density in Childhood Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3160–9.
65. Qu XL, Wu AM, Zhang Y, Zhuang J, Zhang H, Luo P ve ark. Bone turnover markers and bone mineral density to predict osteoporotic fractures in older women: a retrospective comparative study. *Orthop Surg* 2020;12:116–23.
66. Saad MA, Aboelwafa RA, Elsayed EH. Could procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) and bone alkaline phosphatase (B-ALP) be valid alternative diagnostic markers to dual X-ray absorptiometry (DEXA) in elderly females with osteoporosis? An Egyptian radiological and laboratory monocentric study. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2021;48:20.
67. Dolan E, Dumas A, Keane KM, Bestetti G, Freitas LHM, Gualano B ve ark. The influence of acute exercise on bone biomarkers: protocol for a systematic review with meta-analysis. *Syst Rev* 2020;9:291.
68. Mentzel J, Kynast T, Kohlmann J, Kirsten H, Blüher M, Simon JC ve ark. Reduced serum levels of bone formation marker PINP in psoriasis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:730164.
69. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F ve ark. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(4):280–93.
70. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik ve Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, D Vitamini. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2019.
71. Lauffer P, Pals G, Zwinderman AH, Postema FAM, Baars MJH, Dulfer E ve ark. Growth charts for Marfan syndrome in the Netherlands and analysis of genotype–phenotype relationships. *Am J Med Genet A* 2023;191(2):479–89.
72. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet* 2005;366(9501):1965–76.

73. Grover M, Raggio CL, Davis JG, Schneider R, Peterson M, Giampietro PF. Assessment of bone mineral status in children with Marfan syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(9):2221–4.
74. Trifirò G, Spadaro A, Ferretti E, Iannuccelli C, Valesini G, Guglielmi G. Areal bone mineral density in children and adolescents with Marfan syndrome: evidence of an evolving problem. *Bone* 2015;73:176–80.
75. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med* 2013;11:201.
76. Kim KL, Ha CM, Choi YJ, Park JK, Lee YH, Cho JY ve ark. Positive correlation between the dysregulation of transforming growth factor-beta1 and aneurysmal pathological changes in patients with Marfan syndrome. *Circ J* 2013;77:952–8.
77. Azizieh FY, Alyahya KO, Dingle K, Raghupathy R. Circulatory pattern of cytokines, adipokines and bone markers in postmenopausal women with low BMD. *J Inflamm Res* 2019;12:99–108.
78. Tobias JH, Dalzell N, Child AH. Assessment of bone mineral density in women with Marfan syndrome. *Br J Rheumatol* 1995;34:516–9.
79. Trifirò G, Ferretti E, Spadaro A, Valesini G, Guglielmi G, Iannuccelli C. Increased fracture rate in children and adolescents with Marfan syndrome. *Bone* 2020;135:115333.
80. Folkestad L, Hove H, Andersen NH, Grove EL, Hassager C, Kyhl K ve ark. Fracture rates and fracture risk in patients with Marfan syndrome: a nationwide register-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2021;36:901–9.