



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU İHTİYACI OLAN
TALASEMİ TANILI ÇOCUKLARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Meriç Esen ŞİMŞEK MULLAOĞLU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Öğretim Üyesi Dr. Çiğdem EL**

HATAY-2018

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU İHTİYACI OLAN
TALASEMİ TANILI ÇOCUKLARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meriç Esen ŞİMŞEK MULLAOĞLU
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Öğretim Üyesi Dr. Çiğdem EL

HATAY-2018

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DÜZENLİ KAN TRANSFÜZYONU İHTİYACI OLAN TALASEMİ TANILI
ÇOCUKLARDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Meriç Esen ŞİMŞEK MULLAOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr.....

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr.....

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Prof. Dr.....

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

TEŞEKKÜR

Tezime danışmanlık yapan, yaptığım her çalışmada beni yüreklendiren, bilgileriyle ve eğitim konusundaki hassasiyetiyle hekim bilincinin oluşmasını sağlayan, etik davranışlarıyla bize emsal teşkil eden, ailem kadar kıymet verip saygı duyduğum ve her daim şükranla anımsayacağım değerli hocam Öğretim üyesi Dr. Çiğdem EL'e;

Yenidoğan bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan Öğretim üyesi Dr. Selda ASLAN'a;

Öğreticiliği ve güleryüzüyle eğitimimize katkı sağlayan kıymetli hocalarım Doç. Dr. İbrahim ŞİLFELER, Öğretim üyesi Dr. Nuh YILMAZ, Öğretim üyesi Dr. Ahmet ATICI, Öğretim üyesi Dr. Mehmet Emin ÇELİKKAYA, Prof. Dr. Bülent AKÇORA'ya;

Rotasyonum sırasında kıymetli dermatoloji bilgilerini aktaran değerli hocam Prof. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya

Çocuk hastaların tedavisinde bizlerle uyum içinde özveriyle çalışan, aynı çalışma ortamını paylaştığım tüm hemşire arkadaşlarım ve sağlık personellerine;

Asaletine hayranlık duyduğum hayatımın en büyük şansı olan tecrübeleri ve fedakarlıkları ile her daim yanımda olan annem Ayşegül ŞİMŞEK ve babam Kasım ŞİMŞEK'e

Koruyuculuğu ve mesleki yol göstericiliğiyle daima desteğini hissettiren ablam Dr. Merve ŞİMŞEK DİLLİ ve değerli eşi Dr. Adnan DİLLİ'ye,

Sevimlilikleriyle hayatımı renklendiren küçük kahramanlarımız sevgili Kaan ve Eylül'e

Her günüme anlam katarak, hayatımı aşkıyla çiçek bahçesine dönüştüren değerli eşime;

Ve hayatlarına dokunduğumuz, dünyaya masumiyet ve sevgi dolu gözlerle bakan bütün çocuklara şükranlarımı sunarım.

Dr. Meriç Esen ŞİMŞEK MULLAOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Talasemi.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Hemoglobin Yapısı ve Özellikleri.....	5
2.1.3. Hemoglobinin Genetik Yapısı.....	8
2.1.4. Hemoglobin Türleri.....	10
2.2. Talasemilerin Tanımı ve Sınıflandırılması	11
2.2.1. Alfa Talasemi	11
2.2.2. Alfa Talasemi Klinik Tipleri	12
2.2.3. Beta Talasemi	14
2.2.4. Beta Talasemi Fizyopatolojisi	14
2.2.5. Beta Talasemide Klinik Bulgular	16
2.2.5.1. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı	16
2.2.5.2. Beta Talasemi Taşıyıcılığı (Beta Talasemi Minör).....	16
2.2.6. Beta Talasemi Minör Tipleri	17
2.2.6.1. Yüksek HbA2 ile Seyreden Beta Talasemi Taşıyıcılığı	17
2.2.6.2. Yüksek HbA2 ve Yüksek HbF ile Birlikte Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı	17
2.2.6.3. Normal HbA2 ile Birlikte Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı	17
2.2.7. Beta Talasemi İntermedia.....	19
2.2.8. Beta Talasemi Major	19
2.3. Tedavi	23

2.3.1. Transfüzyon.....	23
2.3.2. Şelasyon Tedavisi.....	24
2.3.2.1. Desferoksamin (DFO).....	24
2.3.2.2. Deferipron (DFP).....	25
2.3.2.3. Deferasirox (DFX).....	26
2.3.3. Splenektomi.....	27
2.3.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	28
2.3.5. Destek Tedavisi.....	29
2.4. Beta Talasemi Major Komplikasyonları.....	30
2.4.1. Kardiyak Komplikasyonlar.....	30
2.4.2. Hepatobilier Komplikasyonları.....	30
2.4.3. Enfeksiyonlar.....	31
2.4.4. Endokrin Komplikasyonları.....	31
2.4.4.1. Hipoparatiroidi.....	31
2.4.4.2. Büyüme Geriliği.....	32
2.4.4.3. Diyabet.....	32
2.4.4.4. Hipotiroidi.....	33
2.4.4.5. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm.....	33
2.4.4.6. Adrenal Yetmezlik.....	34
2.4.4.7. Osteoporoz ve Osteopeni.....	34
2.5. Prognoz.....	34
2.7. Düzenli Kan Transfüzyonu Alan Hastaların Takibi.....	36
2.8. Talasemilerde Kemik Hastalığı.....	36
2.9. D Vitamini.....	37
2.9.1. D Vitamini Tarihçesi.....	37
2.9.2. D Vitamini ve Yapısal Özellikleri.....	38
2.9.3. D Vitamini Sentezi, Kaynağı ve Metabolizması.....	39
2.9.4. D Vitamini İçeren Gıdalar ve Günlük Dvit Gereksinimi.....	42
2.9.5. D vitamininin Kemik Metabolizmasına Etkisi.....	43
2.10. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri.....	43
2.10.1. D Vitaminin Enfeksiyon Hastalıklarına Etkisi.....	44
2.10.2. D Vitaminin İmmünolojik Etkileri.....	45

2.10.3. D Vitamininin Diyabetle İlişkisi	46
2.10.4. D Vitamininin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi.....	47
2.10.5. D Vitamininin Solunum Sistemine Etkisi	48
2.10.6. D Vitamininin Obezite Üzerine Etkisi	49
2.10.7. D Vitamininin Kansere Üzerine Etkisi	49
2.10.8. D Vitamininin Kas Dokusu Üzerine Etkisi	50
2.10.9. D Vitamininin Deriye Etkisi.....	50
2.10.10. D Vitamininin Mental Gelişim, Dil Gelişimi ve Davranışlara Etkisi	51
2.10.11. D Vitamininin Otoimmün Hastalıklara Etkisi.....	52
2.10.12. D Vitamininin Allerji ve Astım Üzerine Etkisi.....	52
2.10.13. D Vitamininin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	53
2.11. D Vitamini Sentezi Üzerine Etkili Faktörler	53
2.11.1. Coğrafi Konum ve Mevsim.....	53
2.11.2. Deri Rengi	54
2.11.3. Yaşam ve Giyim Tarzı	54
2.11.4. Sosyoekonomik Durum.....	55
2.11.5. Yaş.....	55
2.11.6. Beslenme Şekli.....	56
2.12. D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi.....	56
2.13. Parathormon.....	57
2.14. Kalsitonin.....	58
2.15. Fosfor.....	59
2.16. Kalsiyum.....	60
2.17. Alkalen Fosfataz	61
2.18. Rikets	62
2.18.1. Epidemiyoloji	62
2.18.2. Etyoloji	62
2.18.3. Klinik ve Radyolojik Bulgular	63
2.18.4. Laboratuvar Bulguları	64
2.18.5. Tedavi ve Prognoz.....	65
2.18.6. Korunma.....	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	67

4. BULGULAR	69
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ.....	84
KAYNAKLAR.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	107



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Dünyadaki talasemi dağılımı	5
Şekil 2.	Hemoglobin ve hem grubunun yapısı	7
Şekil 3.	Yaşa göre Hemoglobin F oranının değişimi	8
Şekil 4.	Kromozomlardaki Alfa ve Beta globin geni lokalizasyonu.....	9
Şekil 5.	Hemoglobin α ve β zincir sentez alanlarının şematik gösterimi.....	9
Şekil 6.	Farklı hemoglobin tipleri ve içeriğindeki farklı globin zincirleri.....	11
Şekil 7.	Talaseminin otozomal resesif kalıtımının şematik gösterimi	20
Şekil 8.	Talasemi Majör'de kemik iliği aspirasyon yaymasında eritroid hiperplazi.....	22
Şekil 9.	Splenektomili talasemi majör hastasının periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositler ve hedef eritrositler	22
Şekil 10.	a) 25(OH)D3, b) 25(OH)D2 yapıları (Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol'ün yapısı.....	39
Şekil 11.	D vitamini sentezi ve metabolizması	41
Şekil 12.	TLR2 D vitamini bağlantısı	46
Şekil 13.	Parathormon metabolizması	57
Şekil 14.	Kardeşlerin hastalık öyküsü.....	71
Şekil 15.	Hastaların anne babalarındaki akraba evliliği öyküsü	71
Şekil 16.	Cinsiyete göre 25(OH)D vitamin düzeyi	76
Şekil 17.	Transfüzyon sıklığı-ferritin korelasyonu (1:üç ayda bir, 2:iki ayda bir, 3:beş haftada bir, 4: ayda bir, 5:üç haftada bir, 6: iki haftada bir, 7:haftada bir).....	78

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hemoglobinin yaşa göre yüzdeleri.....	10
Tablo 2.	Alfa talasemilerin sınıflandırılması.....	13
Tablo 3.	Ülkemizdeki beta talasemi taşıyıcılığı	18
Tablo 4.	Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçların vasıfları	27
Tablo 5.	Besin öğelerindeki vitamin D seviyeleri	42
Tablo 6.	Sitoplâzma, nükleus ve membranında vitamin D reseptörleri barındıran hücreler ...	44
Tablo 7.	Fosfor düzeyinin yaşa göre referans aralığı	59
Tablo 8.	Adölesan çağıdaki Alkale fosfataz değerleri.....	61
Tablo 9.	Hastaların boy ve ağırlık persantil dağılımları	69
Tablo 10.	Hastaların ilçelere göre dağılımı	70
Tablo 11.	Hastaların yaş ve tanı yaşı ortalamaları.....	70
Tablo 12.	Talaemi hastalarındaki ek hastalıkların dağılımı.....	72
Tablo 13.	Hastaların transfüzyon sıklığı.....	73
Tablo 14.	Hastalardaki şelatör kullanımı ve kullanılan şelatör	73
Tablo 15.	Labaratuar parametre değerleri	74
Tablo 16.	25(OH) vitamin D düzeyi ve iki yaş altı vit D profilaksi kullanımı.....	74
Tablo 17.	Vitamin D düzeyine göre parametrelerin karşılaştırılması.....	75
Tablo 18.	Cinsiyete Göre vit D Düzeyleri	76
Tablo 19.	Cinsiyete göre şelatör kullanımı.....	77
Tablo 20.	Şelatör kullanımına göre ferritin düzeyleri	77
Tablo 21.	D vitamininin boy ve ağırlık ile korelasyonu.....	78
Tablo 22.	Cinsiyete göre D vitamini profilaksi alımı	79

KISALTMALAR

1,25 (OH) vit D	: 1,25 hidroksi vitamin D
25(OH)VitD	: 25 Hidroksivitamin D
25-OH Vit D2	: 25-Hidroksivitamin D2 (ergokalsiferol)
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
DNA	:Deoksiribo nükleik asit
ESPE	: European Society of Pediatric Endocrinology
GGT	: Gama glutamil transferaz
Hb	:Hemoglobin
HBV	:Hepatit B virüsü
HCV	:Hepatit C virüsü
HIV	: Human immunodeficiency virüs
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (high performance liquid chromatography)
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
MCV	:Mean corpuscular volume (Ortalama eritrosit hacmi)
mg/dl	: miligram/desilitre
MR	:Manyetik rezonans
ng/ml	: nanogram/mililitre
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
RBC	:Red blood cell (Kırmızı kan hücresi)

RDW	: Red cell distrubution width (Eritrosit dağılım hacmi)
RNA	:Ribo nükleik asit
SS	:Standart Sapma
SSS	: Santral sinir sistemi
T4	:Tiroksin
Th	: Yardımcı T hücre
TLR	: Toll-like reseptör
TNF	: Tümör nekrozis faktör-alfa
TSH	:Tiroid stimüle edici hormon
UVB	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin D reseptörü
Vit.	: Vitamin

ÖZET

Düzenli Kan Transfüzyonu İhtiyacı Olan Talasemi Tanılı Çocuklarda Serum D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Talasemi önlenebilir bir hastalık olmakla birlikte, morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, toplumumuzda akraba evliliğinin sık olması, Akdeniz bölgesinde yaygın görülmesi, Hatay ilinde birçok olguya rastlanması nedeniyle önem arz etmektedir. Bu hastalarda patolojik kırıklara ve osteoporoza meyilli olması nedeniyle yaşam kalitesi bozulmaktadır. Türkiye’de düzenli transfüzyon ihtiyacı olan talasemi tanılı çocuklarda vitamin D düzeyini değerlendiren oldukça az sayıda makale mevcuttur. Bu durum bu çalışmayı yapma gerekliliğini doğurmuştur. Bu çalışmada amacımız düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan talasemi tanılı çocuklarda geriye dönük olarak serum vitamin D düzeyini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine Eylül 2016-Ocak 2018 dönemi arasında başvuran, düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan talasemi tanılı 0-18 yaş arasındaki çocukların hastane kayıtları ve dosyalarındaki başta 25 hidroksi D (25 OH D) vitamini başta olmak üzere hasta bilgileri ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek ;bu hastaların vitamin D eksikliği ve yetersizliği sıklığı retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, doğum yerleri ve ikametleri, tanı alma zamanı, aile öyküsü, transfüzyon sıklığı, şelatör kullanımı ve içeriği, en sonki transfüzyon zamanları, persentilleri hesaplanarak boy ve tartıları kaydedildi. Laboratuvar sonuçlarında serum 25 (OH) D vitamin düzeyi, parathormon (PTH), alkalın fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor (P) düzeyleri, ferritin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT) düzeylerine bakıldı. Çalışma dahilindeki bu 100 hastanın anne babasında akraba evliliği mevcudiyeti, talasemi hastalığı ve taşıyıcılığı yönünden kardeş öyküleri de incelendi. Hastaların yaşamın ilk iki yılındaki D vitamini profilaksisi alma durumları da not edilerek çalışmaya dahil edildi. Hastalardaki eşlik eden bulgular ve ek hastalıkların verileri kaydedildi. Hastaların HPLC ile ölçülen 25 hidroksi D seviyeleri 30-80 ng/ml idi.

Bulgular: 100 hastanın %49,0’ında ağır vitamin D eksikliği, %43,0’ında vitamin D eksikliği, %7,0’ında yetersiz vitamin D düzeyi görülüp, bir hastanın vitamin D düzeyi normal referans aralığında olarak tespit edildi. Hastaların ortalama vitamin D düzeyi 11,7 ng/ml idi. Yaşamın ilk iki yılı içerisinde vitamin D profilaksisi alan hastaların oranı %55,0 olduğu görülürken, iki yaş altındaki 55 hastanın ortalama 7,60±3,42 ay (min-maks:1-15) vitamin D profilaksisi aldığı tespit edildi. Vitamin D düzeyi ile yaş, cinsiyet, kalsiyum, fosfor, parathormon, ferritin, ALP, ALT, AST, ve GGT düzeylerinde istatistiki açıdan farklılık ilişkisi bulunamadı. Vitamin D yetersizliği ve eksikliği olan bu hastalara 1200 U/gün vitamin D3 desteği verilerek hastalardaki kemik bulgularının en aza indirgenmesi hedeflendi.

Sonuç: Düzenli Transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda inefektif ertropoez sonucu doğan sorunlar hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu hastaların kemik bulgularını kırık risklerini, osteoporozu azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak, büyüme gelişme eğrilerinin sağlıklı bireylerde olduğu seviyeleri yakalamasını hedeflemek bakımından D vitamini desteği oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle talasemi tanılı çocuklarda vitamin D düzeyinin kontrolü sağlanmalı ve vitamin D profilaksisi verilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Talasemi, D vitamini eksikliği, transfüzyon.

ABSTRACT

Evaluation of the Vitamin D Level in Children With Thalassemia Who Needs Regularly Blood Transfusions

Background and Aims: Thalassemia is a avoidable disease, but beside that its important because the high mortality and morbidity of the disease, the high rate of contagious marriage in our society and it's frequency in mediterrian territory in Hatay we have plenty of patient with thalassemia. In this patients pathological fractures and osteoporosis is a rare condition and it's decreasing the quality of life. There are a few articles about the Vitamin D level in children who are taking blood transfusions regularly. according to this conditions we decide to work on this article.

Methods: In our study we examined patients who came to Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medicine Faculty Healthcare and Research Hospital Pediatrics between September 2016-January 2018. All the patients are diagnosed thalassemia, taking blood transfusions regularly and between 0-18 years. The examination performed from our hospital records retrospective, especially based on 25-OH VIT D levels. Other measurements and patient records are also evaluated. Age, gender, place of birth, current place of living, date of diagnose, family history, transfusion frequency, medical treatment, last transfusion date, percentiles and weight and height are recorded. Serum 25(OH) vitamin D, parathormon(PTH), alkalen Posphatase(ALP), Calcium(Ca), phosphorus(P), ferritin, aspartate aminotransferase (AST), alanin aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT) records of patients are filed. All 100 patients in the study questioned for contagious marriage for their mother and father, thalassemia patient or thalassemia carrier siblings and prophylactic Vitamin D usage in first 2 years of life. Other findings and additional diseases also recorded. The normal level of 25(OH) VIT D with HLPC is 30-80 ng/ml.

Findings: In this 100 patient examination %49 severe vitamin D deficiency %43 vitamin D deficiency, %7 insufficient vitamin D levels are noted. Only 1 patient have normal vitamin D level. Mean vitamin D level is 11.7 ng/ml. %55 of the patients take prophylactic Vitamin D between age 0-2. There is no relation between Vitamin D levels and age, gender, Ca, P, PTH, Ferritin, ALP. AST, GGT. And aimed that this group of patients who suffer from Vitamin D deficiency treated with 1200 U/day Vitamin D3 to minimize pathologic bone fractures and osteoporosis.

Results: Life quality decreases in patients who takes frequently blood transfusions as a result of ineffective eritropoesis. Vitamin D replacement in these patient population is very important to prevent bone fractures avoid osteoporosis, increase quality of life and catch up the healthy population in growth. That's why in children patients with thalassemia it's important to see Vitamin D level of blood and prophylactic Vitamin D replacement.

Keywords: Thalassemia, D vitamin deficiency, transfusion.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Talasemiler otozomal resesif kalıtmalı hemorajik bir hastalık grubudur. Hemoglobin molekülünü meydana getiren bir ya da daha fazla defektif globin zinciri sentezine bağlı olarak oluşmaktadır. Kısmi veya tamamen olağan hemoglobinin sentezinin azalmasına göre isimlendirilmektedir. Olağan hemoglobinin sentezinin azalmasına göre etkilenmiş globin zinciri baz alınarak (beta, alfa, delta ve gama talasemiler) adlandırılmaktadır (1). Talasemi majör uzun zamandır bütün dünyada olduğu gibi ülkemiz için de mühim bir sağlık problemi olarak bilinmektedir (2).

Her sene hemoglobinopatisi mevcut olan 300.000-500.000 arası sayıda çocuk dünyaya gelmektedir. β -talasemi İtalya ve Yunanistan'da daha yaygın olmak üzere Türkiye, Suriye, İran, Batı Afrika, Kuzey Afrika ve Kıbrıs'ta daha çok görülmektedir (3).

Dünyada 70 milyondan fazla talasemi taşıyıcısı olduğu Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerinde yer almaktadır. Her sene 42.000'den fazla homozigot bebek doğmaktadır. Talasemide küratif olduğu bilinen tek tedavi metodu kemik iliği transplantasyonu yapılmasıdır (4).

Talasemi majör hastalarında hastalığın kendi varlığına ve tedavisine bağlı olarak metabolik, endokrin, enfeksiyöz ve immünolojik komplikasyonlar meydana gelmektedir. Hastaların yaşam kalitesinin sağlanması ve hayatlarını idameleri açısından yakın takip gerekmektedir. Bu komplikasyonların yanı sıra demirin dokularda birikimi ile hipotiroidizm, büyüme geriliği, hipoparatiroidizm, osteoporoz, diabetes mellitus, adrenal yetmezlik, kardiyak fonksiyonlarda bozulma, puberte gecikmesi ve gonadal yetersizlik şeklinde komplikasyonlar da görülebilmektedir. Talasemi hastalarında esas tedavi düzenli eritrosit süspansiyonu ile transfüzyondur. Buna bağlı olarak oluşan komplikasyonlar da aşılması gereken esas problemlerdir (5,6).

Talasemi hastalarında anemiye bağlı doku hipoksisi meydana gelmektedir. Oluşan doku hipoksisi eritropoetin sentezini artırır ve kemik iliğinde fazla genişlemeye sebep olur. Bu genişlemenin olması iskelet deformitesi, osteopeni, yüz ve kafa kemiklerinde deformitelere yol açar (7).

Günümüzde talasemi tanısı olan hastalar için tedavi imkanları geliştirilmiş ve yaşam süreleri artmıştır. Bu durum birçok morbiditenin de görülmesine zemin hazırlamıştır. Bunlardan biri de kemik mikro yapısının bozulması ve kemik kitlesi düşüklüğü ile görülen osteoporozun oluşmasıdır (8).

Kemik minerilizasyonun oluşmasında önemli rolü olan D vitamini parathormonla birlikte kalsiyum ve fosfor metabolizmasında denge sağlayarak kalsiyum/fosfor seviyesinin normal aralıkta tutulmasını sağlamaktadır (9).

Vitamin D'nin eksikliğinde bu hastalardaki kemik bulguları ağırlaşarak hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır.

Bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatri kliniğine Eylül 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran ve düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan talasemi tanılı çocukların medikal verileri, hastane kayıtları ve hasta dosyalarına ek olarak telefonla da iletişime geçilerek bilgilerine ulaşılmıştır. 25 hidroksi D vitamini başta olmak üzere laboratuvar sonuçları ve hasta bilgileri baz alınarak talasemili hastaların vitamin D eksikliği ve yetersizliği sıklığının retrospektif olarak belirlenerek bu konuya dikkat çekilmesi, ayrıca bu hastalarda vitamin D eksikliğinin önlenmesiyle iskelet sistemi komplikasyonlarının önüne geçilerek yaşam kalitesinde artış sağlanması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Talasemi

Otozomal resesif kalıtmımlı hemorajik bir hastalık grubu olan talasemiler hemoglobin molekülünü meydana getiren bir ya da daha fazla defektif globin zinciri sentezine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Olağan hemoglobin sentezinin azalmasına göre etkilenmiş globin zinciri baz alınarak (beta, alfa, delta ve gama talasemiler) adlandırılmaktadır (1).

Yunan asıllı bir kelime olan talasemi 'talas'(deniz) ve 'anemia'(kansızlık) sözcüklerinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur (10).

Beş çocukta mongoloid görünüm, anormal yüz kemikleri , genişlemiş kafatası ve klinik bulguları görülmeleriyle birlikte 1925'te Thomas Cooley talasemi hastalığını tanımlamıştır. Sonrasında bu vakalara benzer olgulara rastlanması ile splenik anemi, Akdeniz anemisi, eritroblastozis, kalıtsal hemolitik anemi, Coley anemisi ve Van Jaksch anemisi isimleri ile de anılmıştır.

1936'da incelenen vakaların George Whipple ve Lesley Bradford tarafından Akdeniz etrafı ülkelerde görüldüğünü tespit etmesiyle hastalık Yunanca deniz anlamını taşıyan thalassemi adını almıştır.

Ardından talasemi hastalığının sadece Akdeniz ülkelerinde değil diğer toplumlarda da olduğu tespit edilmiştir (11).

1938 yılında Caminopetros talasemi hastalığının Mendel kalıtımına göre kalıtıldığını tespit etmiştir. 'Major' ve 'minor' talasemiler 1944 tarihinde Valentine ve Neel tarafından iki başlık olarak gruplandırılmıştır. 1946 yılında sıtma dağılımıyla talasemi dağılımının benzer olduğu İtalyada Vezzoso tarafından saptandı. Chini ve Valeri ise 1949 senesinde kafa iskeletinde kemik değişiklikleri olan ilk insanların Peru'daki İnkalarda, Sardinya toplumunda, Meksikadaki Aztek halkında,Sicilya halkında,ilk yerli Amerikanlarda, Kolombiya'daki yerli nüfusta, Yucatan'daki Mayalarda ve bunun yanı sıra dünya çapında birden fazla alanda ortaya çıktığını yayınlamışlardır.

Hemoglobin elektroforezinde anormal hemoglobinlerin adlandırılması 1950 senesinde Neel ve İtano tarafından yapılmıştır. 1959'da Ingram ise alfa ve beta talasemiler olarak gruplandırarak hastalığın bilgilendirilmesine katkı sağlamıştır (12).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tek gen hastalıklarından en yaygın görüleni talasemilerdir. Dünyada %1, 5 oranında talasemi taşıyıcılığı görülürken bazı bölgelerde %2,5-25 arasında farklılık göstermektedir. Orta Asya, Akdeniz havzası, Afrika'nın tropikal ve subtropikal bölgeleri, Güneydoğu Asya, Hindistan yarımadası, Malezya bölgelerinde yaygın rastlanmaktadır. β -talasemi Akdeniz civarında daha yaygın görülmektedir ve bu bölge ülkemizi de kapsamaktadır. Ülkemizde bazı yerlerde talasemi taşıyıcılığına %10'un üzerinde rastlanırken Türkiye genelinde %2,1 olarak tespit edilmiştir (10,13)

Dünyada β -talasemi taşıyıcılık oranı Dünya Sağlık Örgütü bilgilerine göre %5,1 oranında olduğu ve 266 milyon talasemi taşıyıcısı bulunduğu saptanmıştır. Taşıyıcı sıklığı farklı yerleşim alanlarına göre farklılık taşımaktadır.

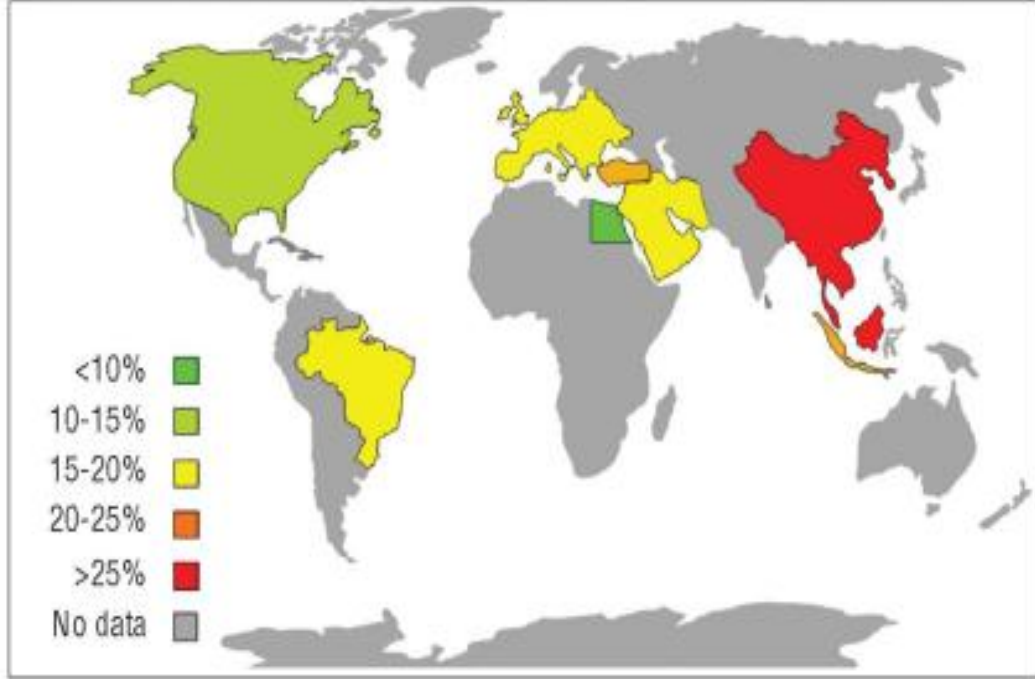
Güney Sardunya'da %30'a varan taşıyıcılık oranı varken İtalya'nın kuzeyi ve orta kesimlerinde bu oran %0,5-24 arasında görülmekte, Azerbaycan'da %6,3, KKTC'de %15'lerde iken, Bulgaristan'ın kuzeydoğu bölgesinde %30 civarındadır (14). Her sene dünyada 300.000-500.000 civarında hemoglobinopatili çocuk doğmaktadır (15).

Düzenli transfüzyon ihtiyacı olan β -talasemi major olguları Türkiye'de daha fazla görülmektedir. Bunun yanısıra hafif kliniğe sahip intermedia formları da bulunmaktadır. Günümüze dek toplumumuzda otuzdan fazla mutasyon adlandırılmıştır. Kapsamlı moleküler farklılığın olması talasemi konusunda önlem alma plan ve programlarını büyük oranda güçleştirmektedir (16).

Prof. Dr. S. Tavat ve Prof. Dr. E. Frank ülkemizde ilk talasemi vakalarını 1940 yılında tespit etmişlerdir. M. Aksoy ve Lehmann beta talasemi taşıyıcılığı ile ilgili yaptıkları ilk çalışmada Akdeniz bölgesinde insidansın %0,4 olduğunu görmüştür (17). Ülkemizde Halk Sağlığı Kurumu bilgileri değerlendirildiğinde

talasemilerin daha çok beta formunun görüldüğü ve çoğunlukla Akdeniz bölgesinde rastlanıldığı bilgisine ulaşılmaktadır (18).

Talasemilerin dünyada görülme dağılımı Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Dünyadaki talasemi dağılımı (19).

Birçok ülkede Dünya Sağlık Örgütü verilerine bakıldığında talasemiden koruyucu programların yıllık maliyeti bir sene içinde doğan hastaların bir senelik tedavi maliyetiyle eşdeğer olduğu görülmüştür. Tedavilerin maliyeti günden güne artış gösterirken senelik koruma giderleri aynı kalmaktadır (14).

2.1.2. Hemoglobin Yapısı ve Özellikleri

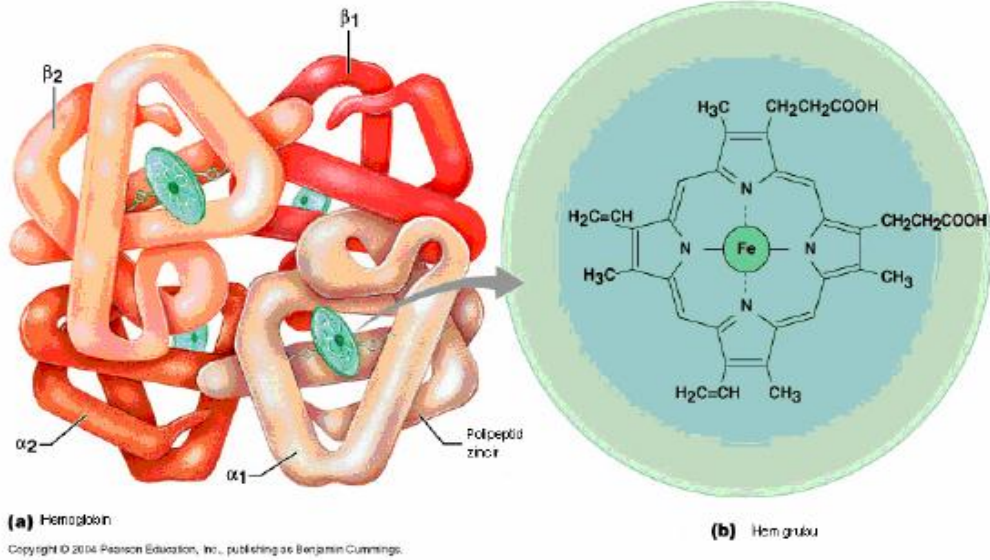
Globüler protein yapısında olan ve dört alt ünitelerden oluşan hemoglobinin her alt ünitesi hücrede değişik yollarla sentezlendikten sonra bir araya gelmekte; prostetik grup olan ‘hem’ ve bu gruba bağlanan polipeptid zincirden meydana gelen globinden oluşmaktadır (20).

Hemoglobin, eritrositlerdeki başlıca protein olmakla birlikte oksijeni akciğer alveoler sistemden doku hücre gruplarına, bunun yanı sıra karbondioksiti de doku hücre grubundan alveollere transfer etmekle yükümlüdür (21). Hemoglobinin hayati önem taşımasının nedeni dokuların ve organların fonksiyonlarını yerine getirmelerinde rol oynamasıdır. Hemoglobin sferik yapıya sahip olan, 64,500 dalton molekül ağırlığı olan konjuge bir protein olup 6,4 nm çapı civarındadır. Kan proteinlerinin 2/3'ü ve hücre kuru ağırlığının % 60'ını bu molekül meydana getirmektedir. Cinsiyet açısından bakıldığında erkek cinsiyette yüz mililitre kanda yaklaşık on beş gram hemoglobin mevcutken kadın cinsiyette ortalama on üç gram, yenidoğanlarda ise yirmi gram hemoglobin bulunmaktadır. Globin bölümündeki aminoasit sayıları ve dizilimleri açısından hemoglobinler farklılık göstermektedir (22,23).

Hem; dört adet pürol halkası ve bir demir(Fe) atomunun birleşmesinden oluşurken, globin ise iki adet farklı globin çiftinin biraraya gelmesinden meydana gelmektedir. Hemoglobinler bir yandan insanda özgül aminoasitlerden meydana gelen polipeptid zincirler taşıırken diğeryandan tetramer yapısında olup 2 adet " α -benzeri" ve 2 adet β -benzeri globin polipeptidinden oluşmaktadır.

Birincil yapı aminoasitlerin sıralanması, ikincil yapı aminoasitlerin aralarında hidrojen bağları ile heliksler şeklinde düzen oluşturması, üçüncül yapı da bu zincirsel çoklu peptidlerin katlanarak üç boyutlu forma gelecek şekilde ulaşması sonucu meydana gelir. Dördüncül yapı tek bir molekülden oluşur. Bu molekül ise dört polipeptid zincirinin birleşerek oluşturduğu bir yapıdır. Aminoasit dizisinin yanı sıra 3 boyutlu yapıları açısından da bu zincirler benzerlik taşımaktadır (24).

Hemoglobin ve hem grubunun yapısı Şekil 2'de gösterilmiştir (24).



Şekil 2. Hemoglobin ve hem grubunun yapısı.

Hem grubu bütün hemoglobinlerde aynı yapıda olmakla birlikte birbirine metil köprüleriyle bağlanmış dört pirolo halkası, ortasında Fe+2 bulunan ve yan zincirleri olan bir şekle sahiptir (22).

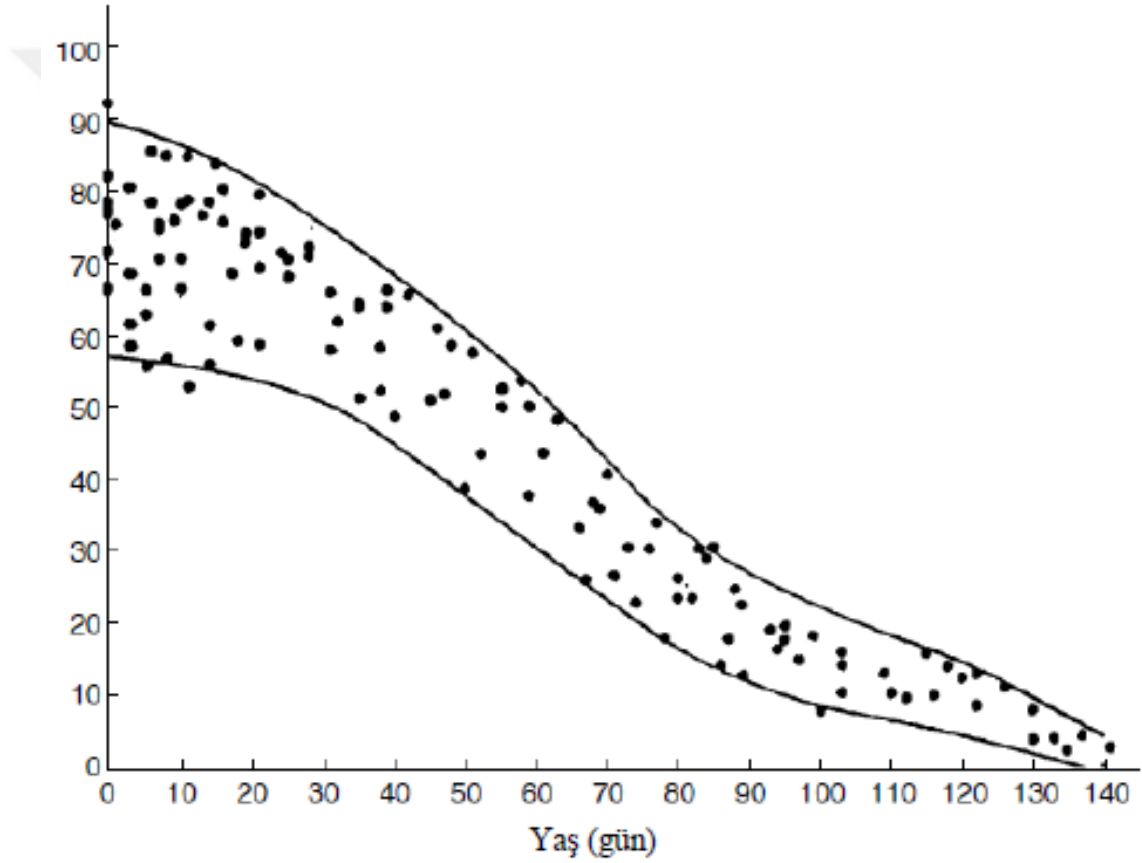
Hemoglobin A erişkin bir insanın kanındaki esas hemoglobin olup (hemoglobinin %97'si) yaklaşık 2 alfa ve 2 beta globin zinciri ($\alpha_2\beta_2$) taşımaktadır. Hemoglobinin küçük bir bölümünü ise HbA2 oluşturmaktadır. HbA2de beta globin yerine delta globin zincirleri ($\alpha_2\delta_2$) bulunmaktadır ve bu hemoglobin oksijen taşımamaktadır.

Oksijenin taşınması insan embriyosunda, ζ ve ϵ zincirlerinden oluşan embriyonik hemoglobinlerle oluşturulur. (Hb Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$)). Altıncı gebelik haftasından sonra ve fetal dönemin bitiminin sonuna kadarki esas hemoglobin hemoglobin HbF'tir. ($\alpha_2\gamma_2$) Globin zincirlerinden oluşan HbF'in sentezi doğum sonrasında azalır. Tedrici olarak HbA HbF'in yerini alır ve 2 yaş dönemine ulaşıldığında kandaki hemoglobinin yalnızca yaklaşık %1 kadarı HbF'ten oluşur (25).

Erken gestasyonda epsilon zinciri üretilir ve 2 epsilon ve 2 zeta zinciri, Gower 1 hemoglobininde bulunur. Sonrasında portland hb meydana gelir. 37. gebelik gününde hb içeriği % 42 oranında Gower 1, % 24 oranında Gower 2, % 34 oranında Hb F'den oluşur. Embriyoda Hb F %50, Hb portland %20 oranında görülür. 3. Gestasyon ayından natal döneme kadar Hb F hakimiyeti vardır. Altı aylık

fetusta total hemoglobinin %90-95'i Hb F'ten oluşurken sonraki süreçte bu yüzdelik seviye düşmekle birlikte natal dönemde yaklaşık %70 oranına ulaşır. Ardından sonraki ilk günler içinde Hb ve eritrosit sentezi azalır. Hb F'nin natal dönemde oranı % 55-85 iken postnatal dönemde bu oran dramatik olarak azalır. Eritrositlerin yaşam süresi kısadır ve yapım hızı düşüktür. Bu nedenle yaklaşık 2. ayda ortalama 11 g/dl olan en düşük Hb düzeyleri saptanır (26,27).

Hemoglobin F persantili



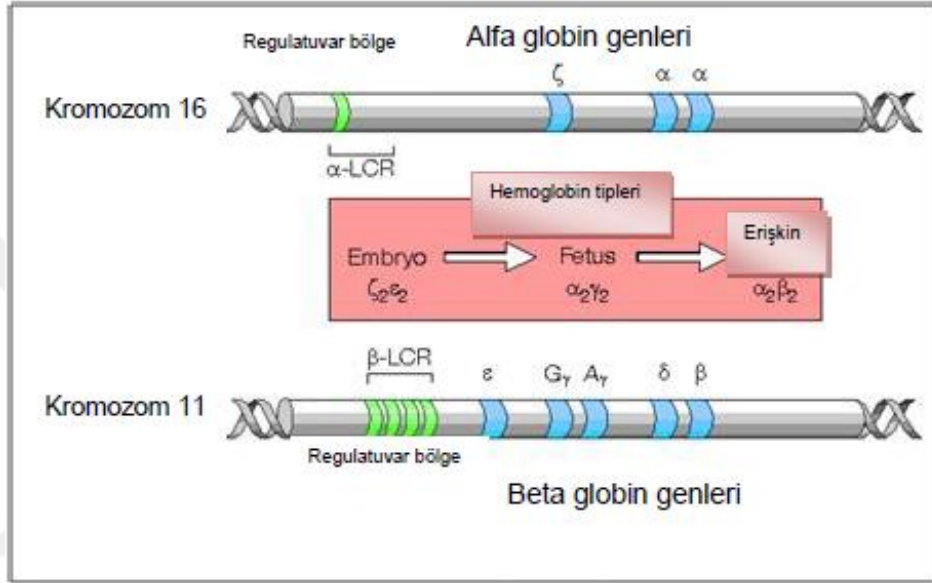
Şekil 3. Yaşa göre Hemoglobin F oranının değişimi (28).

2.1.3. Hemoglobinin Genetik Yapısı

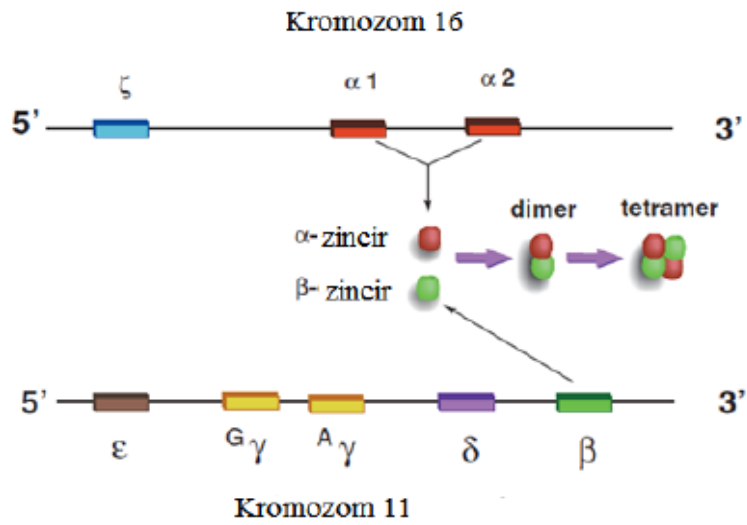
Hemoglobinin yapısındaki globin proteinlerinin sentez edildiği genler genel olarak iki kısma ayrılır:

1. Alfa (α) globin benzeri genler: Alfa1 (α_1), alfa 2 (α_2) ve zeta (ζ) denilen 3 gruptan oluşurken 16. kromozomun kısa kolunda lokalizasyon gösterir.

2. Beta (β) globin benzeri genler: Beta (β), 2 tip gama ($G\gamma$ ve $A\gamma$), delta(δ) ve epsilon (ϵ) diye adlandırılan 5 gruptan oluşurken 11. kromozom kısa kolunda lokalizasyon gösterir (21).



Şekil 4. Kromozomlardaki Alfa ve Beta globin geni lokalizasyonu (29).



Şekil 5. Hemoglobin α ve β zincir sentez alanlarının şematik gösterimi (28).

2.1.4. Hemoglobin Türleri

Hemoglobin oranlarına bakıldığında sağlıklı bireylerde Hb A %96, HbA2 %2,5-3,5 ve HbF %1'in altında olarak görülür. Yetişkinlerdeki hakim olan hemoglobin Hb A tetramer yapısında olup 2 α ve 2 β polipeptid zincirinden oluşmaktadır.

Bu zincirlerden α zinciri 141, β zinciri 146 aminoasitten oluşur.

Hem grupları, merkezlerinde bulunan demir ile beta zincirinde 92. pozisyonda bulunan ve alfa zincirinde 87. Pozisyonda bulunan proksimal histidinin imidazol grubuna bağlanır. Hb A2 ve Hb F ise sağlıklı bireylerde daha az miktarda bulunan hemoglobinlerdir. Hb A2'de 2 alfa, 2 delta zinciri ($\alpha_2 \delta_2$) ve Hb F'de 2 alfa, 2 gama zinciri ($\alpha_2 \gamma_2$) yer almaktadır.

Gama ve δ zincirleri β zinciri ile ilişkili olup β benzeri globinler olarak isimlendirilir. Erişkin eritrositlerde fetal hemoglobin %0,3-1,2 oranında olup az miktardadır, intrauterin dönemin ikinci ve üçüncü trimesterinde baskın olan hemoglobindir (27).

Hemoglobinin yaşa göre oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hemoglobinin yaşa göre yüzdelik değerleri (30).

YAŞ	HbA2(%)	HbF(%)	Hb A(%)
İlk bir hafta	<3,5	69-85	15-30
Bir hafta ile iki ay arası	<3,5	60-82	20-40
Bir ay ile altı ay arası	<3,5	20-60	40-80
Altı ay ile bir yaş arası	<3,5	0,5-7	87-98
Bir yaş ile üç yaş arası	<3,5	0-2	94-98
Üç yaş ve üzeri	<3,5	0-2	94-99

α zinciri	α zinciri
γ zinciri	γ zinciri

α zinciri	α zinciri
β zinciri	β zinciri

β zinciri	β zinciri
β zinciri	β zinciri

α zinciri	α zinciri
δ zinciri	δ zinciri

γ zinciri	γ zinciri
γ zinciri	γ zinciri

Şekil 6. Farklı hemoglobin tipleri ve içeriğindeki farklı globin zincirleri (31).

2.2. Talasemilerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Tek gen hastalıkları arasında en fazla görülen hastalık grubu olan talasemiler otozomal resesif genetik geçişi olmakla birlikte heterojen bir hastalık grubudur. Erişkin hemoglobin içeriğindeki bir veya birden çok globin zincirin sentezinin hiç olmaması veya azalması sonucu meydana gelir. Gelişmekte olan toplumlarda daha fazla olmak üzere ülkelerin birçoğunda mühim sağlık problemi olarak süregelmektedir (10).

Talasemiler yeterli olmayan globin zincirlerine göre sınıflandırılmaktadır.

Alfa zincir yapımındaki defekt alfa talasemi, beta zincir yapımındaki defekt beta talasemi şeklinde isimlendirilir (32).

2.2.1. Alfa Talasemi

Bir hemoglobinopati çeşidi olan alfa talasemiler alfa globin zincirlerinin sentezindeki bozukluğa bağlı oluşur. Her bir kromozomda iki olmakla birlikte toplam dört adet α globin geni mevcuttur (33). Ülkemizde Çukurova Bölgesinde alfa talasemi insidansı %3,3'tür. Çoğunlukla Güneydoğu Asya'da, Akdeniz bölgesinde ve Afrika'da rastlanır (34). 16. kromozomun kısa kolunda bulunan alfa globülin geni çift kopya olup diploid hücrelerde dört adet vardır. Bu geni etkileyen otuzdan fazla genellikle delesyon şeklinde olan mutasyon saptanmıştır.

Bazı mutasyonlar α globin gen ekspresyonunu ortadan kaldırırken (α^0), bazıları da değişik seviyelerde gen ekspresyonunu azalma meydana getirir. (α^+). Klinik bulgu etkilenen gen sayısı ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (1,35).

Dört α geninden biri etkilenirse; sessiz taşıyıcılık, iki gen etkilenirse; α -talasemi taşıyıcılığı, üç gen etkilenirse; HbH, dört gen etkilenirse; hidrops fetalis şeklinde klinik bulgu meydana gelmektedir.

Alfa talaseminin 4 alt tipi mevcuttur. Bu alt tipler globin genindeki kayıp veya yokluğun sayısı ile tespit edilir. Bir gen defektif ya da yoksa sessiz taşıyıcı olarak adlandırılır. Sessiz taşıyıcılar tedaviye gereksinim duymaz ve semptomsuzdur. Globulin geninden 2'si sorunlu ise veya mevcut değilse α talasemi trait veya α talasemi minör diye tanımlanır. Bu alt tipte tedaviye ihtiyaç olmamakla birlikte hafif bir anemi gözlenir.

HbH hastalığı globulin genlerinden üç gen de defektli ya da yok ise görülür. Klinik olarak hafiften şiddetli anemiye kadar farklılık gösteren şekilde anemi meydana gelir. Bu hastalıkta kan transfüzyonuna şiddetli formlarda ihtiyaç duyulabilir. Dört gen defektif ise ya da tamamen yoksa Hb barts olarak adlandırılır. Mevcut durumda ya hidrops fetalis ve ölü doğum meydana gelir veya postnatal dönemde bebek kaybedilir (33,36).

Yapılan araştırmalarda bazı hastalıkların dağılımının benzer olduğu saptanmıştır. Örneğin alfa talasemi dağılımı dünyada falsifarum malaryasının dağılımına benzerlik taşımaktadır. Böylelikle taşıyıcıların malaryaya karşı korunduğu görüşüne inanılmıştır (33).

2.2.2. Alfa Talasemi Klinik Tipleri

1. Sessiz alfa taşıyıcısı (- α / $\alpha\alpha$): Mutasyon alfa genlerinin birinin üzerinde bulunmaktadır. Neonatal dönemde kordon kanındaki Hb Bart's (γ_4) oranı %2-5 olarak saptanır. Bu olgular klinik bulgular açısından bütünüyle fizyolojik sınırlardadır. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hacminin (MCV) tam kan sayımındaki düzeyleri fizyolojik referans aralığındadır. Neonatal

dönem dışında bu bireylerin tesbiti yalnızca DNA çalışmaları ya da in- vitro hemoglobin zincir sentezi ile yapılabilmektedir (1).

2. alfa talasemi taşıyıcısı (--/ $\alpha\alpha$) ya da (- α / α): Mutasyon iki alfa geni üzerindedir. Hb Bart's yenidoğan devresinde %3-8 arasındadır ve altı aydan sonra izlenmez. MCH ve MCV değerleri tam kan sayımında düşük olarak görülür. Periferik kan yaymasında, hipokrom mikrositer eritrositler, mikrositoz, anizositoz, polikromazi mevcut olabilir. Bu hastalarda demir eksikliği ve β talasemi taşıyıcılığı ekarte edilmelidir. Tanı genetik çalışmalar ile mümkündür (37).

3. HbH hastalığı (--/ α): Genlerden 3 adet alfa geninde delesyon vardır. Hb Bart's hemoglobin elektroforezinde %20-40 oranında saptanır. Sonrasında Hb H, %5-30 düzeyinde saptanarak Hb Bart'ın yerine geçer. 7-11 g/dl civarında hemoglobin düzeyleri vardır. Bu hastaların gebelik dönemlerinde ve adolesan çağda trasnfüzyon gereksinimi doğabilir.

Parlak krezil mavisi ile inkübe edilen eritrositlerde inklüzyonlar saptanır. Klinik açıdan değerlendirildiğinde talasemi intermedia ya da daha hafif klinik bulgulara sebep olur. Hipokromi ve mikrositoz bu hastalarda da vardır. Diğer bulgular arasında indirekt hiperbilirubinemi, talasemik yüz görünümü, kolelitiazis, bacak ülserleri, hepatosplenomegali sayılabilir (38).

4. Hemoglobin Bart's hastalığı: Şiddetli anemi mevcut olup hidrops fetalis sonucu intrauterin ex meydana gelen ya da doğduktan kısa süre sonra kaybedilen bu hastalarda alfa geni hiç bulunmamaktadır ve bu nedenle de intrauterin dönemde de alfa zinciri olmadığı için fetal hemoglobin sentezi yapılamamaktadır (39).

Mevcut bilgilerin ışığında alfa talasemilerin sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Alfa talasemilerin sınıflandırılması (28).

Alfa Talasemiler	Delesyon Sayısı	% Hb Barts (γ)	α/β sentez oranı	Yorum
Sessiz Taşıyıcılık (α / $\alpha\alpha$)	1	1-2	0,8-0,9	Genetik/moleküler çalışmalarla tanısı konulabilir.
Ağır Alfa Talasemi Taşıyıcılık (α / α -) veya (-/ $\alpha\alpha$)	2	3-10	0,7-0,8	Mikrositoz hipokromi, hafif anemi
HbH Hastalığı (-/ α -)	3	25	0,3-0,6	Değişen ağırlıkta hemolitik anemi, HbH mevcut
Hidrops Fetalis (-/-)	4	80-100	0	İn-utero veya doğumdan hemen sonra exitus

2.2.3. Beta Talasemi

Beta talasemi; birçok Akdeniz ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de sık rastlanılan, otozomal resesif kalıtıldığı bilinen, mikrositoz ve hemolitik anemi ile seyreden hastalık grubudur (40).

Tek kopya şeklinde olan beta globülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yer alır. En sık görülen mutasyonlar nokta mutasyonu olmak üzere 200'den fazla β -globülin gen mutasyonu tespit edilmiştir. Talaseminin beta formunda etkilenen gen sayısı ile klinik tablo arasında korelasyonun bulunmaması bu hastalığı alfa talasemiden ayıran bir başka özelliğdir (1,35).

Akdeniz, Asya ve Afrika toplumlarında yoğun olarak farklı etnik gruplarda her biri gen klonlama metodlarından faydalanılarak tanınan spesifik mutasyonları bulunan elliye yakın beta talasemi türü tanımlanmıştır. Bu durum heterojen kliniği de açıklamaktadır. Tek β -globin geni β -zincir anormalliklerinin Mendel kurallarına göre kalıtıldığı anlamını taşır. Bu kalıtım şekline göre hastalar ya heterozigot (β -talasemi trait) ya da homozigot (β - talasemi intermedia ya da β -talasemi majör) formdadır. β -talasemi majörün yaşam için transfüzyon ihtiyacı duymasına rağmen β -talasemi intermedia hastaları transfüzyonsuz yaşamını sürdürebilir (41).

Sessiz taşıyıcı ve beta talasemi minör olarak karşımıza çıkan iki beta talasemi formunda genellikle semptom görülmez. 4 klinik formdan diğer ikisi ise talasemi intermedia ve talasemi majördür. Bunlar takip ve tedavi gereksinimi olan formlardır. Genellikle şiddetli tablolar mutant bir beta globin alleli için birleşik heterozigot veya homozigot formlardan köken alır. Seyrek şekilde baskın mutasyonlar da heterozigot formlardan köken alır (10).

2.2.4. Beta Talasemi Fizyopatolojisi

β -talasemiler, β -globin zincir sentezinin azalması (β^+ talasemi) yada olmamasıyla (β^0 -talasemi) oluşan genetik geçişli hemoglobinopati hastalığıdır. Hastalığın şiddeti α /non- α -globin sentez oranının dengesizliğinden etkilenmektedir (42).

İn utero Hb F ve Hb A₂'de artış beta globin zinciri eksikliği veya yokluğu dolayısıyla gama ve delta zincirinde artışla açıklanmaktadır.

Hayatın ilk birkaç ayında klinik bulgular görülmemektedir. Bunun nedeni gama globin sentezinin beta talasemili hastalarda yeterli olması ve beta globin sentez edilmesindeki defektin Hb A'nın Hb F ile yer değiştirmesi gereken dönemde, 3. aydan sonra meydana gelmesidir (43).

β -talasemide, α -globinin normal sentez edilmesinin nedeni α genine etki olmamasıdır. Bu durum α zincirinde görece olarak fazlalığa ve dengesiz globin üretimine sebep olur. Eritrosit öncülerinde serbest α zincirleri çökelti oluşturur. Oluşan bu çökelti inklüzyon cisimciklerini içerir. α zincirleri aşırı üretilince hem kemik iliğindeki eritroblastlarda hem de periferik kanda birikim olur. Başta α , β veya γ globin zincirlerinin oksidasyonu methemoglobin üretimine yol açarken ardından talasemi patofizyolojisinde esas nokta olan hemikrom oluşumuna sebep olur (44).

Globin sentezindeki defekt dokulara oksijen taşıma kapasitesinin bozulmasına neden olur. Bu durum 3 farklı yolla gerçekleşir. Bunlar; hemolitik anemi, inefektif eritropoez, hipokromi ve mikrositoz varlığıdır. Kandaki azalmış oksijen taşıma kapasitesi eritroid hiperplaziye karşın yüksek düzeyde eritropoietin oluşumuna neden olur. Bununla birlikte kemik iliği belirgin şekilde genişler fakat eritrositlerin az bir kısmı dolaşıma geçmiş olur, matür olmayan eritroid prekürsörler kemik iliğinde yoğun şekilde yer alır. Bu öncülerin çökelti oluşturan zincirler sebebiyle retikülosit basamağına ulaşmadan ölmesi anemiyi derinleştirir ve eritroid hiperplaziyi artırır (45,46).

Anemiye sekonder doku oksijenizasyonunda bozulma olur ve bu durum eritropoetin sentezini arttırarak kemik iliğinin aşırı genişlemesine sebep olur.

Kafa ve yüz kemiklerinde ve iskelette deformiteler oluşur. Osteopeni meydana gelir ve bağırsak lümeninden artmış demir emilimi olur. Karaciğer ile dalakta eritrosit yapımı devam ettiğinden hepatomegali ve splenomegali olur.

Hemoglobin yapımının azalmasıyla birlikte kırmızı kürelerde hipokrom, mikrositoz ve anizositoz görülür. Hemolitik anemiye bağlı polikromazi ve poikilositoz, inefektif eritropoeze bağlı olarak periferik kanda normoblastlar ve retikülositoz saptanır (47,48,49).

Beta talasemiler : talasemi majör, talasemi intermedia, talasemi taşıyıcısı ve sessiz taşıyıcı olmak üzere dört farklı şiddetteki klinik olarak görülür.

Talasemi intermedia ve majörde β geninde homozigot mutasyon varken sessiz taşıyıcı ve talasemi taşıyıcılarında heterozigot mutasyon bulunmaktadır. Beta talasemi hastalarındaki klinik çeşitlilik buna bağlıdır. β -geni mutasyonların çoğunda hiç gen ifadesi olmazken (β^0), diğer mutasyonlarda β geninde gen ifadesinde azalma mevcuttur (β^+) (50).

2.2.5. Beta Talasemide Klinik Bulgular

2.2.5.1. Sessiz Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Beta talasemideki klinik formlar arasında en hafif form olup tek anormallik, beta zincir sentezinin azalmasıdır. Bu formda MCV ve MCH değerleri normal ya da ılımlı azalmış olarak görülür. Sağlıklı fenotipe sahip olmakla birlikte aile çalışmaları dışında tespit edilemez (33). HbA2 seviyesi fizyolojik sınırlardadır. Periferik kan yaymasında eritrosit morfolojisine ait tipik talasemik özellikler bazılarında görülürken, bir kısmının kan yayması normaldir. Genellikle hafif bir mikrositozları mevcuttur (1).

2.2.5.2. Beta Talasemi Taşıyıcılığı (Beta Talasemi Minör)

Beta talaseminin bu formunda defektif β -globin zincir üretimiyle HbA2 artar ve hemoglobin dimerlerindeki δ -globin zincirlerinde dengesiz artış saptanır (51).

Tesadüfen veya aile taramaları sırasında tanı konulur. Tam kan sayımı değerlendirilmesi, periferik yaymanın incelenmesi, eritrosit içindeki inklüzyon cisimcikleri, HbA2 ve HbF düzeyi bakılması tanıda esas parametrelerdir (24).

İki β - globin geninden sadece biri β -talasemi mutasyonu barındırır. Eritrosit şekillerinde belirgin anormallikler vardır fakat çoğunlukla semptomsuz veya hafif anemi ile birliktelik gösteren bir hastalıktır.

Periferik kan yaymasında bazofilik noktalanma bulunabilir. Eritrositlerde hedef hücre, hipokromi, anizositoz, mikrositoz, , poikilositoz saptanabilir. Hemogloblin düzeyi çoğunlukla 9–11 gr/dL, ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volüm, MCV) 50–70 fL arasında saptanmaktadır. Eritrosit sayımında artış ($>5.000.000/mm^3$) mevcuttur. HbA2 Hb elektroforezinde % 3,5–7 arasında değişiklik göstermekle birlikte yüksektir. Yaşam süreleri bu hastalarda sağlıklı erişkindeki gibidir (10,24,52).

2.2.6. Beta Talasemi Minör Tipleri

2.2.6.1. Yüksek HbA2 ile Seyreden Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Beta talasemi minörün en fazla görülen formudur. β^+ veya β^0 mutasyonlarla olan heterozigotlar farklı şekildedir. HbA2 %3,5-8, HbF %1-5'dir. β globin genlerindeki mutasyonun zincir yapımı üstündeki tesiri klinik fenotipi oluşturur (31,53).

2.2.6.2. Yüksek HbA2 ve Yüksek HbF ile Birlikte Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Beta geninde delesyon olan, Hem A2 hem de HbF (%5-20) yüksek olarak izlendiği farklı bir formdur. δ ve γ genleri korunmuştur (54).

2.2.6.3. Normal HbA2 ile Birlikte Olan Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Beta talasemi minörün bu formunda hipokrom mikrositer aneminin olması sessiz taşıyıcılardan farklı kılar (55).

Beta talasemi taşıyıcı olgularda ılımlı anemi bulunabilir, MCV <80 fl, Ortalama eritrosit hacmi <27 pg, RDW fizyolojik referans aralığındadır. Mikrositoz, hipokromi, bazofilik noktalanma, “target” hücreleri periferik kan yaymalarında

bulunabilir. Demir eksikliği ve β talasemi taşıyıcılığı birbirinden ayrıştırılmalıdır. Mikrositoz β talasemi taşıyıcılarında derinliği daha fazla olarak gözlenir. Ilımlı kırmızı küre yüksekliği β talasemi taşıyıcılarında mevcut iken, demir eksikliği anemisi sentezde azalmaya bağlı anemi olduğundan kırmızı küre düşük seviyededir. Genellikle kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) güvenilir bir ayırıcı olmamaktadır. Bu durumun nedeni ise talasemi taşıyıcılarında genellikle normal sınırlarda görülürken, demir eksikliğinde artmış olmakla birlikte; talasemi taşıyıcılığında da artış olabilmesine bağlıdır (56). ‘Mentzer indeksi’ tam kam sayımında MCV değerinin RBC değerine bölünerek hesaplandığı bir indekstir. Demir eksikliği ve talasemi taşıyıcılığı ayırımında yol gösterir. Bu indeksin; 13’den fazla olması demir eksikliği, az olması ise talasemi taşıyıcılığı yönünde bir göstergedir (57).

Ülke genelinde β -talasemi taşıyıcılığı oranı %2-10 arasında seyretmektedir (16). Türkiye’deki beta talasemi taşıyıcılık insidansını gösteren ile araştırmaların neticeleri Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 3. Ülkemizdeki beta talasemi taşıyıcılığı (58).

Bölgeler	Görülme sıklığı (%)
Antalya	10,2
Batı Trakya Göçmenleri	10,0
Doğu Anadolu	0,61
Kıbrıs Türkleri	14,8
Hatay	3,7
Konya	3,7
Mersin	1,23
Ege Bölgesi	3,79
Urfa	4,5
Mustafa Kemal Paşa/Bursa	2,67
Muğla	7,9
Denizli	3,6
Edirne	6,0
Elazığ	0,5
Samsun	0,6
Elbistan	0,9

2.2.7. Beta Talasemi İntermedia

Talaseminin bu formu talasemi major ve talasemi taşıyıcılığı arasındaki klinik fenotipleri barındırırken hastaların çoğunda hafif β^+ talasemi allellerinin homozigotluğu ya da hafif β^+ talasemi ve ciddi β^0 talasemi allelinin birleşik heterozigotluğu mevcuttur. Sendromun moleküler esasının kompleksliğinden dolayı fenotip değişkenlik gösterir. Bu hastalarda eritroid hiperplazi sonucunda kemik iliği genişlerken, iskelet deformiteleri ve düzenli transfüzyon almayanlarda dahi artan barsak demir absorpsiyonu neticesinde demir birikimi izlenebilir (59).

Tam kan sayımı parametrelerine bakıldığında bazı durumlar dışında hb değerleri 6-10 gr/dl düzeyinde, RDW yüksek, MCH, MCV ve hematokrit değerleri düşük; hemoglobin elektroforezine bakıldığında HbA düşük (%10-20), HbF yüksek (%70-80) olarak görülür (56).

Tanı zamanlaması talasemi major ile kıyaslandığında talasemi majordan daha geç tanı alırlar. Ortalama tanı yaşı 2-4 yaş olmakla birlikte hastalarda orta derecede hemolitik anemi, hiperbilirubinemi ve hepatosplenomegali mevcuttur. Eşlik eden enfeksiyonların neden olduğu hemolitik ya da aplastik krizler, gebelik, folik asit eksikliği ya da hipersplenizme bağlı olarak anemi derinleşebilir ve hastalar transfüzyona ihtiyaç duyabilir (60,61). Bu hastalarda kemik iliği anemiyi telafi edebilmek amacıyla daha aktiftir ve bu durum kemikte osteoporoz, patolojik kırıklar, ikincil folik asit eksikliği tablolarına yol açabilmektedir. İleriki yaşlarda kronik anemiye bağlı, özellikle ayak bileği etrafında oluşan bacak ülserleri, eritrosit yıkım ürünlerine bağlı olarak safra taşları, artmış ürik asite bağlı olarak ürik asit nefropatisi görülebilir (62,62,49).

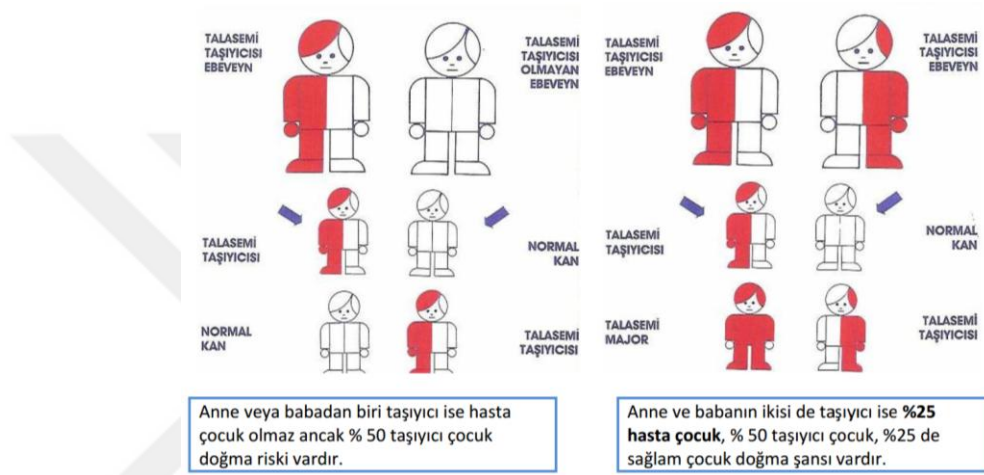
2.2.8. Beta Talasemi Major

Genellikle yaşamın üçüncü ayından sonra gama geni yapımı durdurulup beta gen yapımı aktif hale gelmesi umulan bu dönemde anemi meydana gelir. Her ne kadar yenidoğan devresinde %70-90 Hb F olduğu için olgular bebeklik döneminde normal olsa da beta talaseminin en ciddi klinik tipi olarak bilinir (49,63). Hastalarda birçok klinik bulgu eritrosit öncüllerinde mutant β -globin genleri nedeniyle β -globin

zincirlerinin üretiminde azalma olması ya da yok olması sonucu fazladan α zincirlerin birikmesine bağlı oluşur (64).

Otozomal resesif geçişi olduğu bilinen mikrositoz ve hemolitik anemi varlığıyla karakterize tek gen hastalığı grubundan olan beta talasemi ülkemizde ve birçok Akdeniz ülkesinde sık olarak görülmektedir (6).

Talasemide otozomal resesif kalıtımın şeması Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Talaseminin otozomal resesif kalıtımının şematik gösterimi (65).

Talasemi majör hastalarında ilerleyen dönemlerde büyüme ve gelişmede gerilik, maksiller kemiklerin belirgin hale gelmesi ile karakterize talasemik yüz tipi görüntüsü oluşur. Oluşan kemiklerdeki kısalığın nedeni uzun kemiklerin örneğin femur ve humerus epifizlerindeki çizgilerin beklenen zamandan önce birleşmesidir (66).

β -talasemi majörlü hastaların tedavi esası kan transfüzyonuna dayanır. Bu tedavideki amaç doku oksijenizasyonunun bozulmasının engellenmesi ve hemoglobinin yükseltilerek aneminin önüne geçilmesidir. Hipoksinin engellenmesi büyüme ve gelişmenin yeterli düzeyde olması bakımından önem taşır. Anemiye sekonder meydana gelen belirgin eritroid seri fonksiyonunda azalma eritropoetinin düşmesine bağlıdır. Bununla birlikte bağırsaklarda demirin emilimi de azalır (1,67).

Yeterli düzeyde transfüze olamayan hastalarda deride ve mukozalarda solukluk, ciltte kirli kahverengi şekilde renk değişimi gözlenir. Eritroid aktivitenin

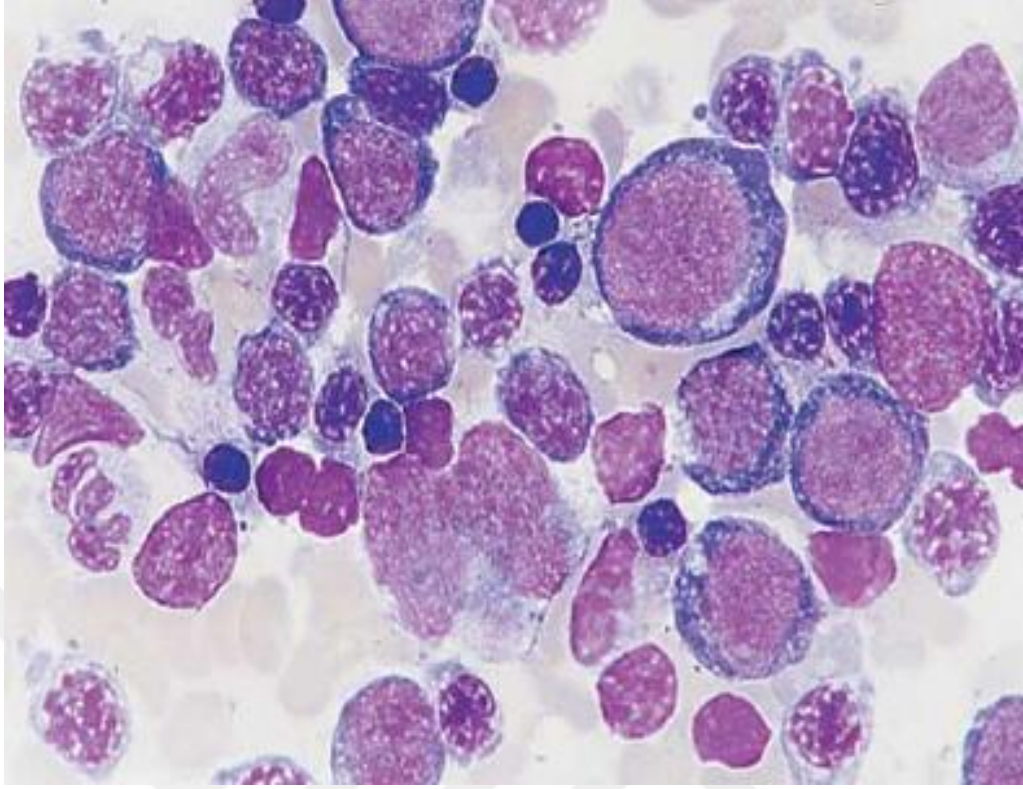
artışıyla hipermetabolik durumun sonucunda vücutta yağ ve kas dokusunda azalma ve kemik değişiklikleri tespit edilir. Hastalarda hepatosplenomegaliye bağlı karın şişliği de olabilmektedir. Oluşan iskelet değişikliklerine bağlı patolojik kırıklar meydana gelebilir.

Hastalarda olası diğer görülebilecek bulgular; hipersplenizm bulguları, safra taşları ve bacak ülserleridir (35).

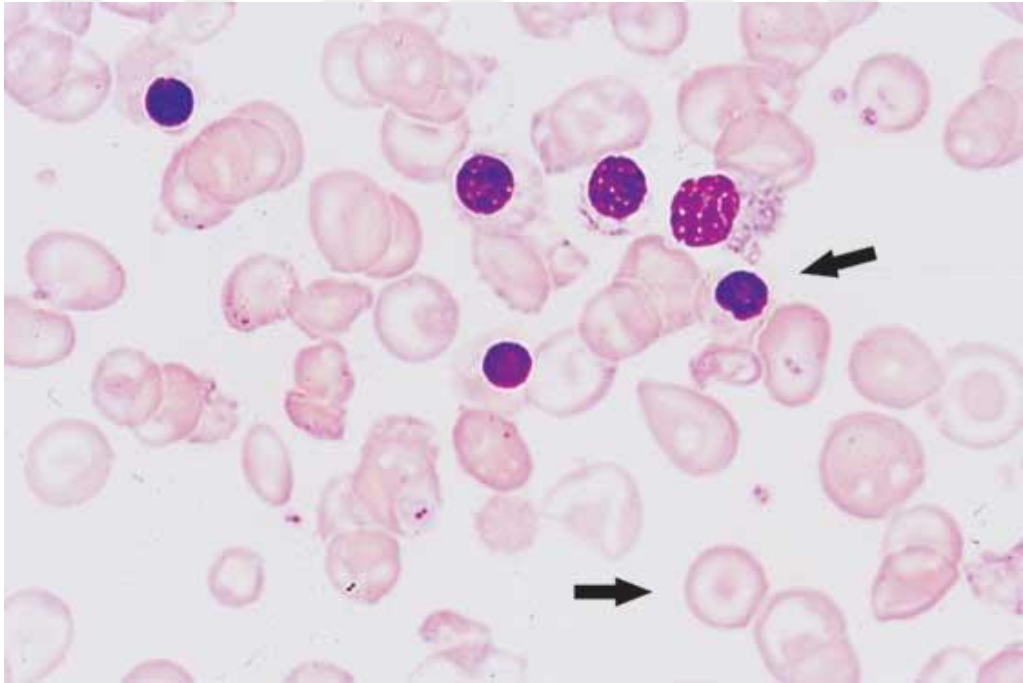
Oksijen ilişkili organ hasarlanmasına neden olabilecek reaktif oksijen radikallerinin oluşumu transfüzyona bağlı demir birikimi ya da intestinal absorpsiyonun devamıyla demir transportundan sorumlu protein olan transferrinin demir bağlama kapasitesinin aşılması ve bunun sonucunda transferrine bağlı olmayan serbest demir fraksiyonunun meydana gelmesi ile açıklanır (1).

Beta talasemi majör tanılı hastaların tam kan sayımı değerlendirildiğinde hemoglobin değerleri 3-7 gr/dL arasında değişkenlik gösterirken, hematokrit, kırmızı küre sayısı, MCV, MCH, MCHC değerleri de düşük ve RDW değeri yüksek olarak saptanır. Bazı splenomegalisi belirgin olan hastalarda hipersplenizm tablosuna bağlı olarak hemoglobin daha düşük saptanabilir.

Kemik iliği aspirasyonu incelemesinde ağır eritroid hiperplazi ve periferik kan yaymasında anizositoz, poikilositoz, hipokromi ve mikrositoz tespit edilmektedir (68). Etkif olmayan eritropoez ve intramedüller eritroblast yıkılması neticesinde retikülosit sayıca umulandan az görülebilir. Laboratuvar bulgularında satüre serum transferrini, artan serum demiri, transferrine bağlanmayan demir fraksiyonu, %5-15 arasında retikülosit ve Hb F baskınlığı ve farklı seviyelerde HbA2 ve HbA değerleri hemoglobin elektroforezinde tespit edilir. Hastalarda kan transfüzyonu yapılmadan önce elektroforezde HbF %60'ın üzerinde görülür ve sekonder hipersplenizm gelişmemişse trombosit ve lökosit sayısı hafif düzeyde artmıştır. Talasemi majör tanılı hastaların periferik yaymasında splenektomiden sonra çok sayıda çekirdekli eritrositler görülür (24,69). Şekil 8'de bahsi geçen talasemi majörlü hastaların kemik iliği aspirasyon yaymasında eritroid hiperplazi ve Şekil 9'da splenektomili talasemi majör hastasında periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositler ve hedef eritrositler gösterilmiştir.



Şekil 8. Talasemi majör'de kemik iliği aspirasyon yaymasında eritroid hiperplazi (70).



Şekil 9. Splenektomili talasemi majör hastasının periferik kan yaymasında çekirdekli eritrositler ve hedef eritrositler (70).

2.3. Tedavi

2.3.1. Transfüzyon

Talasemi hastalarında yaşam sürelerinin artması ve yaşam kalitesinin artması bakımından tedavide esas nokta hastalara düzenli kan transfüzyonunun yapılarak şelasyon tedavisi uygulanması esasına dayanır (14).Hastalarda aneminin düzeltilmesi hedeflenir ve doku hipoksisinin önlenmesi, hiperaktivite gösteren kemik iliğini repress edilmesi ve gastrointestinal sistemden fazla demirin emilimini engellenmesi sağlanır (71,72).

Talasemili hastalar transfüzyon programına dahil edilirken birkaç noktaya önem verilmelidir. Bunlar; eritropoezi baskımlarken transfüzyona sekonder oluşan demir birikiminin de dengede tutulması sağlanması ve çoğu hastada hemoglobin hedefinin 9-10,5 g/dl olarak planlanmasıdır (56,73). Transfüzyonun endikasyonları tam olarak belirlenmelidir. Örneğin talasemi intermedia hastalarında büyüme ve gelişmede duraklama saptanıyorsa, yüz kemiklerinde değişiklikler mevcutsa, hipersplenizm varsa, ekstramedüller hematopoez, patolojik kırıklar, bacak ülserleri, pulmoner hipertansiyon, kardiyak komplikasyonlar varsa, gebelik ve enfeksiyon dönemleri varsa ve egzersiz kapasitesinde azalma söz konusu ise kan transfüzyonu endikasyonu vardır (74).

Transfüzyonun sıklığı ve niceliği kadar niteliği de önemlidir. En uygun eritrosit transfüzyonu, hastanın Rh ve ABO grupları uygun, mümkünse subgrupları uyumlu, 7 günden daha eski olmayan, HIV, HCV, HBV gibi viral belirteçleri incelenmiş eritrosit süspansiyonu ile yapılan transfüzyondur (75).

Hastalarda transfüzyon programları her 3-5 haftada bir 10-15 cc/kg lökosit filtresinden geçirilmiş eritrosit transfüzyonu ile yapılmaktadır. ABO, C, E ve Kell antijenleri uygun transfüzyon ürününün kullanılması alloimmünizasyon riskini azaltır (76).

Hastaya verilecek olan lökosit arındırılmış hematokrit düzeyi yaklaşık %75 olan eritrosit süspansiyonundan 3 ml/kg'ı Hb düzeyini 1 gr/dl artırmak için gerekir. Talasemi hastalarında yapılan hipertransfüzyona bağlı olarak büyüme ve gelişmede ivme sağlanır, ekstramedüller hematopoez azalır, iskelet ve yüz defektleri

azalır. Barsaktan fazla demir emiliminde azalma görülür ve splenomegali, hipersplenizm görülme riski geriler. Komplikasyonlara daha geç rastlanır (28,77).

2.3.2. Şelasyon Tedavisi

Talasemi majör hastalarında demir birikimi meydana gelmektedir. Bunun nedeni hastalarda intestinal demir emiliminin artması ve yapılan eritrosit transfüzyonlarıdır (56).

Hastaların almakta olduğu transfüzyonlar bir yıla tamamlandığında veya 12-15 kez transfüze olduktan sonra veya ferritin 1000 µg/L düzeyine ulaştığında demir şelasyonu tedavisi başlanır. Başlanacak şelatörün yavaş metabolizmalı, yüksek etkinlikli, dokulara dağılımı iyi, demire afinitesi ve özgünlüğü yüksek, yalnızca aşırı düzeydeki demirden kurtaran, toksik etkisi olmayan ve yan etki tolerasyonu iyi olması gerekmektedir. İdeal demir şelatör özellikleri bunlardır (78,79).

Vücuda giren demir miktarı her yapılan birer ünite transfüzyonda 200-250 mg kadardır. Her yıl yaklaşık 25-30 ünite kan ile transfüze olduğu düşünüldüğünde vücutta 4,5-5,5 gram demir birikimi olacaktır. Mevcut demir birikimini azaltarak dokudaki demiri güvenli fonksiyonel düzeyde olmasını sağlamak, vücudu bu toksikasyondan korumak şelatör tedavisinin başlıca hedefidir (78). Bazı araştırmacılar kan transfüzyonu başlanmasının ilk yılında karaciğer biyopsi veya daha az girişimsel metod olan karaciğer MR ile karaciğerdeki demir miktarını ölçerek >3 mg/gr demir yoğunluğu olduğunda şelatörün başlanması gerektiğini savunmaktadır (80,81).

2.3.2.1. Desferoksamin (DFO)

Demire yüksek bağlanma gücü olan, streptomyces pilosus kültüründen elde edilen heksadentat bir şelatördür. Trihidroksamik asit yapısındadır. İlk olarak 1962 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Özgün oluşu ve toksik etkisinin yüksek olmaması açısından demir yükünü atmak için tercih edilmektedir (82).

Subkutan ya da uzun süreli infüzyon yoluyla kullanılabilir. Yarılanma ömrü yaklaşık on dakikadır ve vücuttan arınması çok hızlı şekilde gerçekleşir (56). Yan etkilerine bakıldığında en sık rastlanılan etkisi uygulanan bölgede oluşan eritem ve subkutan nodüllerdir. Bu şelatör fazla dozlarda işitme üzerine olumsuz etki göstererek nörosensöriyel tipte işitme kaybına sebep olabilmektedir (83).

Plazma yarı ömrü kısa olan bu şelatör kullanılmaya başlandığı ilk zamanlarda kas içine uygulanmakta iken 1970'li yıllardan beri infüzyon şeklinde verilmesi uygun görülmüştür. İdrar ve safra yoluyla sekrete edilir. Önerilen doz pompa aracılığı ile 40 mg/kg/8-10 saattir. Bazı olgularda 24 saat intravenöz sürekli desferrioksamin infüzyonu önerilmektedir . Bu durumlara ciddi komplikasyon gelişen ve yüksek seviyelerde demir yüklenmesi olan olgular (serum ferritin düzeyi >2. 500-3.000 ng/mL, karaciğer demiri >15 mg/g kuru ağırlık) veya ciddi kardiyak komplikasyonlar örnektir (84,85).

Olguların bir bölümünde kullanılan bu şelatöre bağlı kalıcı işitme kaybı ya da tinnitus oluşmuştur. DFO'nun diğer olası olumsuz etkisi görme üzerine olup renk körlüğünün eşlik ettiği progresif görme kaybı görülen olgular tespit edilmiştir. Görme ve işitme üzerine olan bu yan etkileri genellikle doza bağımlıdır (86,81). Doza, verilmiş şekline, C vitamini düzeyine demir moleküllerinin boyutuna ve hastanın şelatör tedavisine uyumuna göre ilacın etkinliği farklılık gösterir (56).

2.3.2.2. Deferipron (DFP)

Tanımlanması ilk olarak 1982 yılında olmuştur ve 1987 yılında ilk klinik çalışmalar ortaya çıkarılmıştır. Bağırsaklardan oral alım sonrası emilir ve plazmadan arınması 75 mg/kg/gün üç doz oral kullanımında yeterli düzeyi sağlayacak kadar uzun süreçte olur. Glukronidasyonunu takiben böbrek yoluyla atılır. Mekanizma olarak demiri eritrosit membranından, hemosiderinden ve ferritinden ayırdığını tespit eden çalışmalar mevcuttur (87).

Deferipronun bazı yan etkileri bulunmaktadır ve bunlar arasında bulantı ve kusma en sık rastlanan yan etkisi olup en ciddi yan etkisi ise agranülositozdur. Bu şelatör kullanımında ek olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, artralji ya

da artrit saptanabilir (88). Olası yan etki riski nedeniyle haftalık düzenli hemogram bakılması ile absolü nötrofil sayım kontrolleri mutlaka sağlanmalıdır (89).

İngiltere ve İtalya'da şelatörlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda deferipronun kalpte biriken demiri uzaklaştırarak kalp aktivitesini düzeltmede subkutan DFO tedavisine üstün olduğu tespit edilmiştir (90).

Yapılan çalışmalarda sekonder hemokromatozisin tedavisinde talasemi major hastalarında desferoksamin ve deferipron'nin kombine kullanımının ilaçların ayrı ayrı kullanımına göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (91).

2.3.2.3. Deferasirox (DFX)

Deferasirox üç dişli (tridentate) olan demir şelatörüdür. Şelasyon etkinliği günde tek doz oral olarak kullanımı ile 24 saat sağlanabilirken retikuloendotelyal sistemdeki, karaciğerdeki ve kardiyak demiri harekete geçirir. Yan etkileri arasında serum kreatinin düzeyinde artış, gastrointestinal yakınmalar, deride lezyonlar, işitme kaybı, AST ve ALT düzeylerinde artış ve lens opasitesi gibi yan etkiler mevcuttur (78).

2005 yılı Kasım ayında Deferasirox, 2 yaş ve üstündeki hastaların kan verilmesi neticesinde gelişen uzun dönemde demir birikimi (transfüzyonel hemosiderozis) olan olguların tedavisinde kullanılması amacıyla FDA onayını almıştır ve ardından 2006 yılı Ağustos ayında EMEA (Avrupa İlaç Ajansı) onayını almıştır (56).

Deferasiroksun oral alımı ardından plazma düzeyi 1-4 saat arasında en üst seviyeye ulaşmaktadır. Bu demir şelatının metabolizması başlıca glukronidasyon ile sağlanır. Günde bir kez alıma uygun kullanım sağlar . Bu durum ortalama plazma yarı ömrünün 8-16 saat olmasına bağlıdır. İlk geçiş etkisinden sonra vücutta kullanılabilirliği %70 oranındadır (92).

Şelatörler ile ilgili kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda desferoksamine benzer etkiyi 20-30 mg/kg deferasiroksun gösterdiği sonucu tespit edilmiştir. Bu çalışmaların yanısıra diğer şelatörler ile DFX' in kombine kullanıldığı çalışmalar süregelmektedir (93).

Şelasyon tedavisinde kullanılan şelatörlerin uygulama, yarı ömür, kardiyak demire etkisi, faydaları ile dezavantajları Tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 4. Şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçların vasıfları (56).

	Desferoksamin (DFO)	Defeipron (DFP)	Deferasiroks (DFX)
Molekül ağırlığı	560	139	373
Doz	40 mg/kg/gün	75-100 mg/kg/gün	20-40 mg/kg/gün
Uygulama	Subkutan ya da İV sürekli infüzyon	Oral günde 3 defa	Oral günde 1 defa
Yarı ömrü	20 dakika	1-3 saat	8-16 saat
Atılımı	İdrar, fekal	İdrar	Fekal
Kardiyak demire etkisi	Uyum sorunu, sürekli infüzyon daha etkin	En etkin. Kalp yetmezliğinde DFO ile uygulanır.	Kardiyak demiri 3 yıl içinde uzaklaştırır.
Yan etkiler	Lokal reaksiyon, alerji, iskelet toksisitesi, işitme ve görme bozukluğu, yersinia enfeksiyonu	GİS yan etkileri. Agranülositoz, karaciğer enzim yüksekliği, nötropeni, artralji	GİS yan etkileri, döküntü, karaciğer enzim yüksekliği, renal yan etkiler.
Dezavantaj	Uygunluk ve uyum zorluğu	İlk yılda haftalık kan sayımı takibi	Pahalı
Avantaj	36 yıllık deneyim	Kardiyak demiri en iyi uzaklaştırması	Gönde tek doz uygulama

2.3.3. Splenektomi

Vücutta dalağın birçok görevi bulunmaktadır. Bozulan hücreleri ortadan kaldırarak arındıran ve açığa çıkan demiri toksik etki oluşturmayacak biçimde biriktiren bir depo vasfındadır. Dalak aşırı şekilde büyürse kan tablosunda lökopeni, trombositopeni ve artmış transfüzyon ihtiyacı saptanır.

Genellikle hipersplenizm; hemoglobin düzeyinin 10 g/dl’de devam ettirilebilmesi için yıllık 200-250 ml/kg’dan fazla saf eritrosit süspansiyonu gereksiniminin olması şeklinde adlandırılır (94,56). Bu hastalarda transfüzyon ihtiyacını azaltmak için splenektomi faydalı olabilir (95). Splenektomi uygulanmasıyla transfüzyon ihtiyacı da azalır. Hastada son 6 ayda transfüzyon ihtiyacı %50 veya daha fazla artmışsa, yıllık transfüzyon ihtiyacı 250 ml/kg/yıl’ı geçmişse, ciddi lökopeni ve/veya trombositopeni varsa splenektomi endikasyonu

oluşur (48). Ancak olası ölümcül enfeksiyon riski kaynaklı erken çocukluk çağında splenektomi önerilmemektedir (96).

Splenektomi öncesinde hastada bazı hazırlıklar yapılması gerekmektedir. Daha evvel yapılmamışsa hemophilus influenzae aşısı ve en az iki hafta önceden polivalan pnömokok meningokok aşısı yapılması gerekliliği buna örnektir.

Splenektomi sonrasında ise yine başta pnömokok enfeksiyon riski olmak üzere enfeksiyonların riskini azaltmak için aylık benzatin penisilin veya oral penisilin 250 mg günde iki kez profilaktik olarak uygulanır (28).

2.3.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Günümüzde halen tek küratif tedavi olarak görülen kök hücre nakli ilk kez 1981 senesinde talasemi hastasına HLA uygun kardeşten yapılmıştır. Genellikle allojenik kaynaklı kök hücrelerden yararlanılarak temel hedef kök hücre naklinde etkisiz talasemik eritropoeze örnektir. Bu sayede hemolitik anemi düzelir ve transfüzyon komplikasyonları önlenmiş olur (98,97).

Her talasemi hastasında nakil başarısı aynı değildir. Örneğin kardiyak sorunları olmayan, karaciğer fizyolojisi ve anatomisi normal olan, düzenli şelatör kullanımı olan hastalarda yanıt daha başarılı olurken hepatik fibrozisi bulunan ve demir birikimi fazla olan hastalarda ise başarı oranı azalmaktadır (99).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonundaki başarı donör ve alıcılardaki majör ve minör histokompatibilite antijenlerindeki farklılıklar nedeniyle sekteye uğrar (100).

Çoğu İtalya'da olmak üzere dünya üzerinde binden fazla hastaya transplant yapılmıştır. Transplantasyonda mortalite riski %5, graft rejeksiyon riski %5 ve ağır graft versus host hastalığı gelişme riski de%5'tir (101).

2.3.5. Destek Tedavisi

Talasemi hastalarında destek tedavisi birçok amaç taşır. Hastada normal bir görünüm, büyüme ve gelişmenin sağlanması, hayat kalitesinin artması, cinsel gelişiminin oluşması ve olası komplikasyonların uzaklaştırılması esas amaçtır.

Klinik formu homozigot talasemi şeklinde olan hastalarda tedavide ana noktalar kan transfüzyonu ve demir bağlayıcı şelasyon tedavisidir. Bu hastalarda anemiye sekonder olarak da birçok komplikasyon görülebileceği için yaşamları süresince bu hastaların kan transfüzyonu alması gerekmektedir. Bu sayede patolojik kırıklar önlenir, büyümede gerilik azalır. Düzenli kan transfüzyonlarının görevi ekstramedüller hematopoezi baskılamak ve kronik hipoksinin etkilerini engellemektir (64).

Hastalara bazı destek tedavi önerilerinde bulunmaktadır. Transfüzyon yapılmayan veya düşük transfüzyon rejimi uygulanan hastalara günlük 1 mg ağızdan folik asit uygulanmalıdır. Hepatit B aşısı bütün hastalara uygulanmalı ve endikasyon varsa östrojen, tiroksin, büyüme hormonu, testosteron gibi hormonlarla, konjestif kalp yetmezliği mevcutsa dijital ve diüretikler ile hastalar desteklenmelidir. Safra taşı varsa kolesistektomi uygulanmalı ve osteoporoz mevcutsa tedavi edilmelidir. Genetik inceleme amniyosentezle yapılarak antenatal teşhis konulmalıdır (28).

Göreceli olarak folik asit eksikliği kemik iliğinin aşırı çalışması sebebiyle meydana gelir. Bunu engellemek için folik asit desteği verilmelidir. Demirle birlikte çinko da şelasyona uğrar. Çinko eksikliğini önlemek için bu sebeple çinko desteği verilmelidir. Eritrositlerin ömrü E vitaminin antioksidan özelliği nedeniyle artar. Antioksidan özelliğinden yararlanılarak E vitamini verilmelidir ve askorbik asitin ise demir havuzunu desferroksamin ile birlikte alındığında şelate olabilecek şekilde genişlettiği bilinmektedir (28, 24).

2.4. Beta Talasemi Major Komplikasyonları

Talasemi majörde komplikasyonlar oluşabilmektedir. Bunun nedeni tedavinin yetersiz kalabilmesi, dokularda demir birikimi olması veya transfüzyonlara bağlı etkilerin sonucudur (102).

2.4.1. Kardiyak Komplikasyonlar

Başlarda ventriküldeki kalp kasında ardından atriumdaki kalp kasında ve sonrasında iletim sisteminde demir birikimi olmaktadır. Yüksek mortalite riskinin nedeni demir yüküne bağlı kardiyomyopatinin devam eden evrelerinde sol ventrikül diyastoldeki fonksiyon bozukluğu, pulmoner ve periferik ödem, ritm bozuklukları ve konjestif semptomların oluşumuna bağlıdır (103). Düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan hastalarda mortalitenin başlıca sebepleri arasında kardiyak hemosiderozis ve neticesinde ritm bozuklukları yer almaktadır. Aneminin uzun yıllar boyunca süregelmesi ile kalpte dilatasyon erken dönemde başlamakta, supraventriküler taşikardi, atrial fibrilasyon gibi ritm bozuklukları ; uzamış PR intervali ST çökmesi gibi EKG patolojileri, konjestif kalp yetersizliği ve perikardit oluşabilmektedir (104).

2.4.2. Hepatobilier Komplikasyonları

Talasemili hastalarda karaciğere yönelik bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlara fagositik ve parankim hücrelerinde demirin depolanması, transfüzyonların sonucu oluşabilen hepatitler, hemakromatozis sonucu oluşan siroz, eritrositlerin yıkımındaki artışla oluşan hepatomegali örnek olarak verilebilir (49). Talasemideki hepatik hasarın diğer bir nedeni de transfüzyon ilişkili hepatit C virusü (HCV) enfeksiyonudur.

Demirle ilişkili glukoz intoleransı, hepatik siderozis, uzun dönem verilen ilaçlar ve diğer enfeksiyonlara bağlı da talasemide hepatik etkilenme olmaktadır (105,106).

2.4.3. Enfeksiyonlar

Beta talasemi hastalarında birçok komplikasyon görülebilirken mortalite açısından bakıldığında görülme sıklığı ikinci sırada olan komplikasyonlar enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Hastaların enfeksiyona açık hale gelmelerinin sebebi uygulanan splenektomi, tekrar eden transfüzyonlar, makrofajlardaki fagositoz bozuklukları, yetersiz çinko düzeyi ve immünolojik sorunlardır. Bu sorunlar beta talasemi hastalarını enfeksiyona meyilli hale getirmektedir. Esas olarak hepatit C olmak üzere viral hepatitler de enfeksiyöz komplikasyonlardan biridir. Sadece enfeksiyon tablosuna değil karaciğer sirozuna ve hepatosellüler karsinomaya da yol açabilmektedir (107,108).

2.4.4. Endokrin Komplikasyonları

Endokrin komplikasyonlar değerlendirildiğinde boy kısalığı, hipogonadizm puberte gecikmesi, osteoporoz, seksüel fonksiyon bozukluğu, diyabet, hipoparatiroidizm, kemik hastalıkları ve hipotiroidizm sık görülen komplikasyonlardır (109,52). Endokrin anormaliklere dikkat edildiğinde birçok farklı organ ve dokuya ait farklı komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Bu heterojenitenin nedeni tutulan organlardaki farklı demir dağılımı veya bu organların demirin toksik etkisine sensitivitesinin farklı olmasından kaynaklanır (110).

Hastalarda büyümememe anemi ve enerjinin inefektif eritropoez sırasında harcanmasıyla ilişkilidir (111).

2.4.4.1. Hipoparatiroidi

Hastalarda genellikle paresteziye neden olan, orta düzeyde görülen anemi ve demir yükünün geç komplikasyonu olarak karşımıza çıkan bir tablodur. Karın ağrısı, hafıza bozuklukları, letarji, tetani, nöbet ve kalp yetmezliği ise daha şiddetli hastalarda saptanabilen durumlardır (1,67).

Hipoparatiroidinin patogenezi demir birikiminin paratiroid bezde mitokondriyal ve lizozomal hasar oluşturan serbest radikalleri artırması ve burada toksik etki yapması sonucunda parathormon sekresyonunun bozulması ile açıklanır (112).

Laboratuara bakıldığında kalsiyum değeri düşük, fosfat değeri yüksek, parathormon düzeyleri düşük veya normal, 1.25 dihidroksikolekalsiferol (vitamin D) düzeyi ise düşük olarak görülür (113,1).

2.4.4.2. Büyüme Geriliği

Büyüme ve gelişmenin sağlanması tüm çocuklarda olduğu gibi talasemi majörlü hastalar açısından da oldukça önem taşımaktadır. Büyüme geriliği bu hastalarının %30-50'sinde saptanırken boy kısalığının başlıca nedenleri arasında artan demir birikiminin hipofiz ve hipotalamus düzeyinde oluşturduğu toksik etki neticesinde büyüme hormonu eksikliği, puberte gecikmesi, hipotiroidi, hipogonadizm nedeniyle pubertal büyümenin gerçekleşmemesi ve psikososyal durumlar yer almaktadır (114,112). Bazı talasemi majör hastalarında büyüme hormonu düşük düzeyde görülmektedir bu durum yüksek demirin hipofizdeki toksik etkisinden kaynaklanmaktadır (110).

2.4.4.3. Diyabet

Sık transfüzyon yapılan talasemi majör vakalarında görülme sıklığı değişmekle birlikte % 0,6–5 arasında diabetes mellitus tespit edilmiştir. Bu durumun nedeni araştırıldığında aslında talasemi majör hastalarının glukoz metabolizmasının genetik geçişli bir bozukluk olmadığı mevcut durumun insülin direnci ve pankreas adacık hücrelerinde demir depolanması ile β hücrelerinin tükenmesine bağlı insülin eksikliğinin sonucu olduğu görülmüştür (6).

Glukoz alımını takiben yeterli insülin cevabının oluşmamasıyla meydana gelen glukoz intoleransının 1/3 oranında geri dönüşümlü olabileceği Platis ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (115).

2.4.4.4. Hipotiroidi

Talasemi majorl olgularda tiroid bezinde demir birikimine baēlı hipotiroidi daha sık gözlenirken sekonder hipotiroidizm nadiren hipofiz bezinin demir aracılı hasarı nedeniyle oluşur. Hastaların çoēunda primer tiroid disfonkiyonu tespit edilir (116).

Takip edilmesi gereken esas parametreler Serbest T4 ve TSH olmak üzere Tiroid fonksiyonlarının senelik izlenmesi on iki yaşından itibaren önerilmektedir. TSH yüksek, sT4 düşük olan hastalara L-tiroksin tedavisi uygulanmalıdır . Sekonder hipotiroidiler de akılda tutulmalıdır, bunlarda TSH normal sT4 düşük olarak gözlenir. TRH stimulyasyon testi yapılarak bu durumda tanı tespit edilmelidir. sT4 düzeylerinin normal olduēu, TSH'nın yüksek olduēu kompanse veya sınırdaki hipotiroidi olgularında ise tedavi tartışmalıdır (117,118).

2.4.4.5. Gecikmiş Puberte ve Hipogonadizm

Cinsiyet açısından erkek cinsiyette 14 ve kız cinsiyette 13,5 yaşa ulaşılması ancak puberte belirtilerinin henüz görülmemesi gecikmiş puberte adıyla tanımlanmaktadır. Talasemili vakalarda puberte gecikmesine sk rastlanılmaktadır. Bu durumdan hipotalamus ve gonadlarda demir birikimi sorumludur. Gonadotropin salgılayan hücrelerin demire özgü bir baēlanma kapasitesi olduēu varsayılmaktadır (112). Hipofiz bezi serbest radikaller, oksidatif stres ve demir yükü açısından diēer organlara oranla daha duyarlıdır. Eger hipofiz ve hipotalamus gonadlardan daha fazla etki altında kalırsa hipogonodotropik hipogonodizm, gonadlar daha fazla etkilenirse hipergonodotropik hipogonodizm meydana gelir. Kronik karaciēer hasarı, kronik hipoksi, diabetes mellitus ve çinko eksikliēi de diēer nedenlerdendir (114).

2.4.4.6. Adrenal Yetmezlik

Düzenli ve belirli aralıklarla transfüzyon alan hastalarda çok nadir adrenal yetmezlik görülmektedir. Demir birikimi olan talasemi major hastalarında ACTH hormon eksikliği ve korteks rezervinin azalması gibi bozukluklar tespit edilmektedir (6).

2.4.4.7. Osteoporoz ve Osteopeni

Transfüzyon ihtiyacı olan talasemi hastalarında yapılan birçok çalışmada kemik mineralizasyonunda azalma saptanmıştır. Bu durum kemikteki protein yapısının da seyrelmesiyle birlikte osteoporoz olarak tanımlanır. Ancak henüz patogenezi tam olarak çözülememiştir (119). Osteoporozun nedenleri demir yükünün artması, şelasyon için kullanılan ilaçların kalsiyum ve fosfor emilimi üzerine negatif etkilerinin olması, kortikal incelme ve bu vakalarda eşlik eden parathormon sekresyon bozukluğu ve hipogonadizmdir (5).

Osteopenilerin erken saptanması çocuklardaki kemik kitlesinin incelenmesiyle mümkündür. Dual X ray absorbtometry (DEXA) bu konuda kemik kitlesi bozukluklarının erken farkedilmesi için olanak sağlar. Bu sayede vaktinde tedavi düzenlenmesi yapılan hastaların yaşam kalitesi artar ve morbiditesi azalır (8).

Talasemili hastalarında osteoporoz açısından bazı çalışmalar yapılmıştır. Dresner-Pollack ve ark. vitamin D reseptör (VDR) polimorfizminin osteoporoz üzerindeki etkisini tespit etmişlerdir (120).

2.5. Prognoz

Beta talasemi hastalarında transfüzyonlara bağlı oluşan demir birikimi bu hastalarda birçok organ fonksiyon bozukluğu yaratmaktadır. Hastalardaki en önemsenen eşlik eden hastalıklar ve ölüm riski buna bağlıdır (121).

Olgulara düzenli, doğru kan nakli yapılması ve şelatör tedaviye göre hastalığın seyri değişkenlik göstermekle birlikte en yaygın ölüm nedeni talasemi majörlü hastalarda kalp yetmezliğidir. Düzenli transfüzyonlar ve uygun şelasyon tedavileri ile hemoglobin seviyeleri normal aralıkta tutularak büyüme ve gelişme

olması gereken düzeyde sağlanmaya çalışılır. Her ne kadar kalpteki demir yükü önlenmeye çalışılsa da hayatın ikinci dekadında tekrarlayan transfüzyonların sonucu kardiyak hemosiderozise bağlı kardiyak problemler ön plana çıkmakta, dirençli kalp yetmezliğinden ve ritm bozukluklarından dolayı hastalar kaybedilmektedir (122).

2.6. Tarama ve Prenatal Tanı

Talasemi majörün önlenmesi yüksek ölüm riski ve eşlik eden hastalıklar bakımından çok önemlidir. Bu konuda toplum bilgilendirilmeli ve yapılan taramalar ile taşıyıcılar tespit edilmelidir. Ailelere genetik danışmanlık yapılmalı ve prenatal tanı yöntemleri kullanılarak yeni hasta bireylerin artışı engellenmesi sağlanmalıdır (123).

Dünyaca önerilen en yaygın yöntem talasemi majorun önlenmesini sağlamak bakımından prenatal tanı konulmasının sağlanmasıdır. 1976 yılında Kan ve arkadaşları tarafından hemoglobinopatilerde fetal fibroblastlardan sağlanan DNA ile hibridizasyon yapılarak alfa talasemi tanısı konulmuştur (124).

Prenatal tanı yöntemleri günümüzde bilimin ilerlemesiyle bazı bölgelerde yaygın kullanıma başlanmıştır. Ülkemizde prenatal sayı yeterli düzeyde değildir.

Toplumun ve sağlık personelinin hemoglobinopatiler ve hemoglobinopatilerde prenatal tanı konması konularında bilgilendirilmesi gerekmektedir (125).

Evlilik öncesi taramalar uygulanmaktadır. Bu taramalar talasemili bebeklerin doğumunun önlenmesi için yapılması zorunlu olan taramalardır. Özellikle de riskli bölgelerde dikkat edilmelidir. Güvenilir ve pratik olan tarama testi yapılmalıdır. Bu nedenle HPLC (High performance Liquid Chromatography), varyant Hb analizi ya da elektroforez analizi yöntemlerinin uygulanmalıdır (126).

Konferanslar ve seminerler düzenlenerek talasemi hasta ve taşıyıcıların yoğun olduğu bölgelerde eğitimler düzenlenmeli, ailelere genetik danışma verilerek prenatal tanı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Hastalığın eradikasyonu için toplum ve sağlık personelleri bilinçlendirilmelidir.

Beta talasemiye sahip hasta sayısını azaltmak; talasemi taşıyıcılarının tespit edilmesi ve taşıyıcılığı saptanan bireylerin evli olması sonucu gebeliğin ilk zamanında prenatal tanı merkezlerine başvurmaları ile sağlanabilir (122).

2.7. Düzenli Kan Transfüzyonu Alan Hastaların Takibi

Hastalara kan transfüzyonu yapılmadan önce öykü ayrıntılı şekilde alınıp fizik muayenesi yapılmalıdır. Tam kan sayımı transfüze edilmeden önce ve transfüzyondan sonra bakılmalıdır. Hastalarda her sene koagülasyon parametreleri değerlendirilmelidir. Hepatitler için her yıl antikorlar ve hepatit paneli bakılarak değerlendirilmeli ve hepatit C antikorunda pozitiflik varsa HCV RNA tetkiki bakılmalıdır.

Kardiyak açıdan hastalar değerlendirildiğinde her sene elektrokardiyografi, ekokardiyogram yapılmalıdır. Bu nedenle bu hastalarda kardiyolojik danışım önemlidir. Bazı büyük yaştaki hastalara stres testi ve Holter monitorizasyonu gerekebilir.

Endokrin sistem bakımından özellikle ostoporoz açısından hasta incelenmelidir. Kemik mineral dansitesi ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyleri bakılmalı, tiroid ve paratiroid hormon düzeyleri, kalsiyum fosfor, glukoz ve büyüme hormonu seviyeleri ölçülmelidir. Östradiol veya testosteron düzeyleri 12 yaşın üzerindeki hastalarda tetkik edilmelidir. Hastalarda kemik yaşı tayini değerlendirilmelidir. Kemik mineralizasyonu açısından kalsiyum, fosfor, D vitamini düzeyleri 6 ay aralıkla ölçülüp değerlendirilmelidir.

Hastalarda her üç ayda bir kan AST, ALT, GGT, LDH, ALP, bilirubin, ferritin, albümin, total protein değerleri incelenmelidir (127).

2.8. Talasemilerde Kemik Hastalığı

1925 senesinde Thomas B. Cooley tarafından hastalığın tanımlanmasından beri olan dönemde bu hastalardaki iskelet deformiteleri ve kemik patolojileri olduğu bilinmektedir. Sonraları düzenli transfüzyon tedavisinin yapılması ile birlikte gelişen kemik iliği ekspansiyonu ile iskelet deformitesi ve kemik patolojilerinin süregeldiği görüldü (128). Minerilizasyon açısından kemik yapı ölçümleri yapılmaya başlanmasıyla talasemi hastalarında kemik deformiteleri tespit edilmiştir ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan araştırmalarda kemik kırığı potansiyeli olan hastalara tedavi düzenlemesi yapılmıştır (128).

Kan transfüzyonu gerekli düzeyde yapılamayan bazı vakalarda kemik iliğinde hiperplaziye bağlı genişleme olur ve kemik korteksinin incilmesiyle kırıklar meydana gelir.(47) İntramedüller kavitenin genişlemesiyle frontal ve zigomatik kemikler büyür, metakarpal, metatarsal ve falankslarda konveks şekil oluşur. Hastalarda yüz şekli kabadır ve dental deformite vardır. Osteoporoz bu hastaların yarısında tespit edilmiştir (192).

Talasemi tanılı hastalarda sadece hormonla ilişki durumlar değil; fiziksel aktivitenin yetersiz olması, serum D vitamini ve kalsiyum eksiklikleri, vitamin D resptör ve kollajen tip 1a1 genindeki popülasyonda ayrı değerlerin bulunması da sorumlu tutulmaktadır (128).

2.9. D Vitamini

2.9.1. D Vitamini Tarihçesi

Vitaminler vücutta biyolojik aktivitelerin sürmesi açısından gereklidir. Enzimlerin reaksiyonlarında kofaktör olarak rol oynar. Yeterli düzeydeki miktar vücutta oluşturulamadığı için geneli dışarıdan kullanılabilir durumda olarak alınması gereken ortak besin maddeleri olarak tanımlanır (129).

1920 yılında ilk olarak vitaminler grubu arasına dahil edilen vitamin D ile ilgili çalışmalar yapılmış ve Sir E. Mellanby köpekler üzerinde yapmış olduğu araştırmada riketsin vitamin eksikliğinden kaynaklandığını tespit etmiştir (130).

Efes’li Soranus(98-138) ve Bergama’lı Galen (130-200) çocuklarda görülen iskelet hastalıklarından ilk söz edenler olarak bilinir. Rönesans döneminde Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sıklıkta görülen rikets o devrin ressamı tarafından resmedilmiştir. Bu devirde yapılan resimlerin çoğunda bacak ve göğüs yapı bozuklukları, karında sarkıklık, geniş el bilekleri, dört köşe kafa biçimleri, Harrison oluğu ve raşitik teşbih tanesi şeklinde nodüller gözlenmiştir (131).

17. asırda riketsin İngiltere’de evden dışarı çıkarılmayan çocuklarda daha sık görülmesi ‘İngiliz hastalığı’ adını almasına neden olmuştur. Francis Glisson rikets ile ilgili yazılmış olan kitabında raşitizmi klinik bulguları ve bilgiler ile tanımlayarak ayrı bir hastalık olduğunu ve kelime anlamı olarak raşitizm adının Yunanca’da

ekstremitelerde eğilme ve bükülme manası taşıyan “Rhachitis”den kaynaklandığını belirtmiştir.(132)

1890 yılında Palm sistemik güneş banyolarının riketsi engellemek bakımından önermiş ve 1919 senesinde Huldschinsky haftada birer saatten üç kez Uv ışın uygulamasını hayata geçirerek tedavide kullanımını vurgulamıştır (133). Balık yağının da D vitamini açısından etkin olduğu Mellanby'nin 1918'de yaptığı çalışmalarda ve McCollum'un tedavi araştırmalarında tespit edilmiştir (131). İlerleyen zamanlarda 1960 yıllarında rikets vakalarında belirgin artış saptanması üzerine güneş görmeyen kapalı tarzda giyinen ve vejeteryan beslenen annelerin bebeklerinde oral D vitamini kullanılmaya başlandı. Ardından 1990'lı yıllardan sonraki süreçte rikets artışı tekrar görülmesi üzerine araştırmalar yapıldı. Riketsin artış nedeni konusunda yapılan bu araştırmalarda yaşamın ev içinde sürmesinin, annelerde vitamin D eksikliği ve bu annelerin sütüyle beslenen bebeklerin, cilt kanseri olması endişesiyle güneş ışığından sakınılmasının, vitamin D takviyesi ya da takviyesi bulunan besinlerin alınmamasının en önemli etkenler arasında olduğu görüldü (133).

2.9.2. D Vitamini ve Yapısal Özellikleri

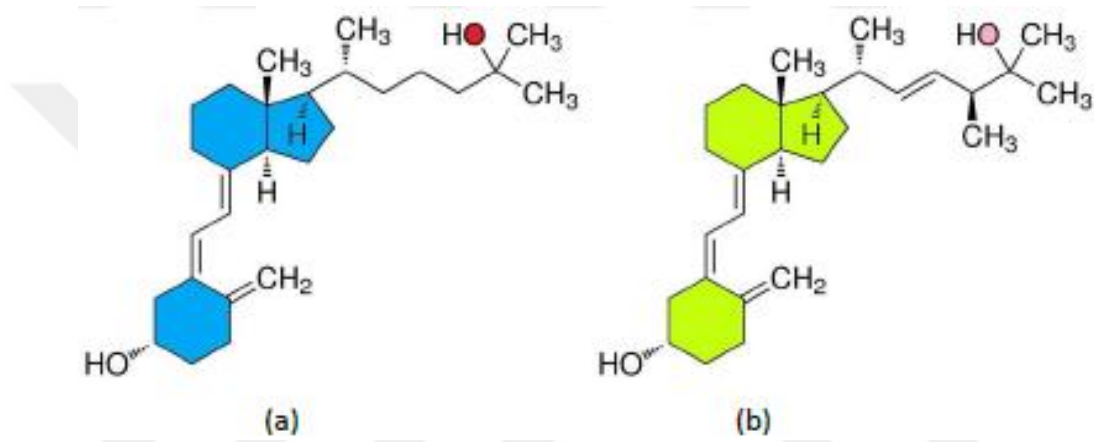
Etkisi değerlendirildiğinde vitamin D yağda eriyen sekosterollerini barındıran, ultraviyole B (UV-B) ışınlarıyla üretilen ön hormon olarak kabul edilmektedir. Bu ön hormonun hayvansal kökenli D3 vitamini, bitkisel kökenli D2 vitamini olarak kökenleri mevcuttur ve besinlerde az oranda mevcuttur (134, 135). Vitamin D2 ve D3'ün kendi aralarında bazı farkları bulunmaktadır; D2 vitaminin plazmadaki bozunum hızının yarılanması D3'e oranla daha az zamanda olurken D3 vitamininin bağlayıcı proteinle daha güçsüz birleştiği bilinmektedir. Bu ikisinin ortak ad olan kolekalsiferol adını almasının nedeni ise birbirine yakın yollarla metabolize olmalarından kaynaklanır (136,137).

D1 vitamini ise tanımlandıktan bir süre sonra yapılan araştırmalarda vitamin D2'nin uzantısı olduğu ve ayrı bir tanımlama yapılmasının doğru olmadığı saptanmıştır. D3'ün yapısal olarak 22 ve 23. karbonları arasında tek bir bağ

bulunurken 24. karbonunda metil grubu bulunmamaktadır. Bu da D2 ve D3 arasındaki diğer yapısal farklılığı oluşturur (138).

İnsanda D vitamininin mevcudiyetini en doğru gösteren değer 25(OH)D3 vitamini dir. Bunun nedeni bozunum hızının yarılanmasının yaklaşık olarak 20 gün olmasıdır (139).

Şemada 25. karbondan hidroksillenerek oluşan 25(OH)D3 ve 25(OH)D2 gösterilmiştir.



Şekil 10. a) 25(OH)D3, b) 25(OH)D2 yapıları (Ergokalsiferol ve Kolekalsiferol'ün yapıları) (140).

2.9.3. D Vitamini Sentezi, Kaynağı ve Metabolizması

D vitamininin %90'ı güneş ışınlarının etkisiyle sentez olurken kış mevsiminde ya da güneş ışınının az olduğu bölgelerde besinlerle alımı da önem taşımaktadır. Vitamin D3(kolekalsiferol) deride sentezlenirken vitamin D2(ergokalsiferol) yumurta sarısı, süt, maydanoz, yağlı balıklar, yeşil soğan, brokoli gibi besinlerden kaynaklanmaktadır. Çocuklarda günlük Vitamin D ihtiyacı 400 U olarak saptanmıştır ve bu besinler her ne kadar D vitamininin nutrisyonel kaynaklarını oluştursa da vücudun D vitamini gereksiniminin tamamını karşılayamamaktadır (141).

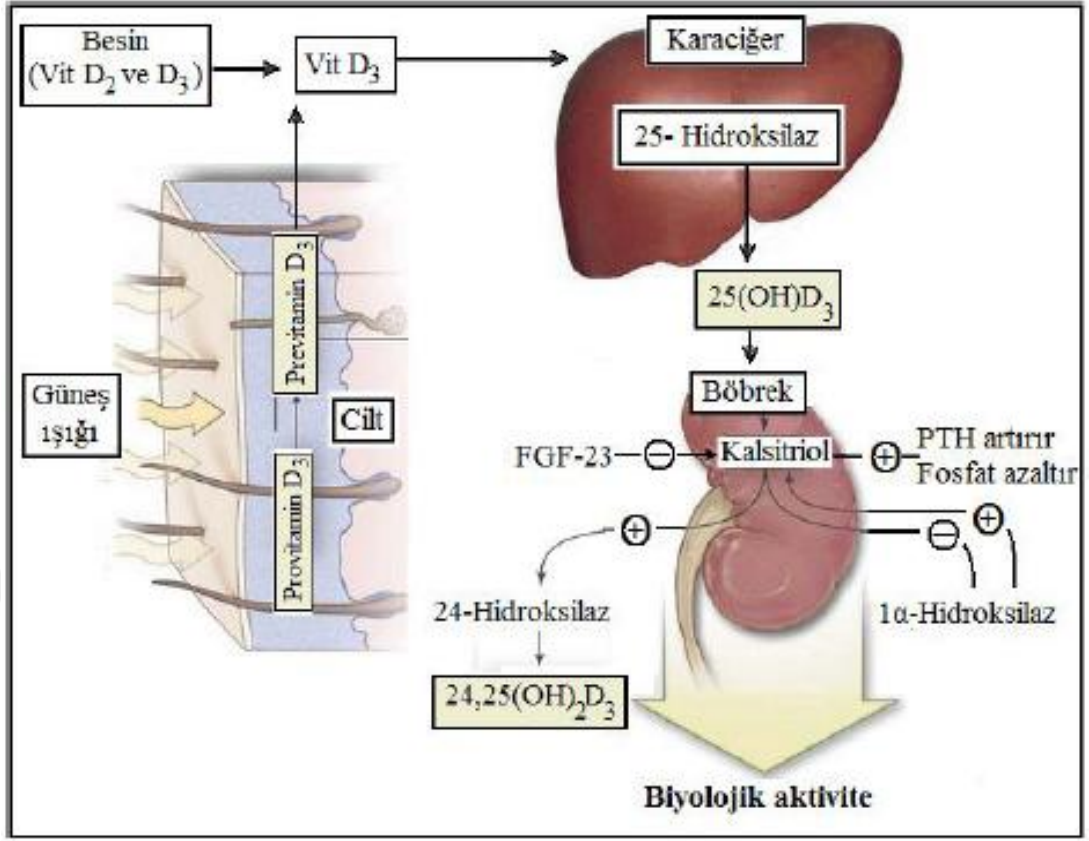
D2 ve D3 vitaminlerinin her ikisi de benzer biyolojik potansiyele sahip olup benzer yollarla katalize olmaktadır. Hayvanlarda cilt altı yağ dokuda D3 vitamin

öncülü olan 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışınların tesiriyle kolekalsiferol oluşturulurken, mantar ve mayalarda D2 vitamin öncülü ergosterolden ergokalsiferol adı verilen D2 vitamini meydana gelir (141,142). Her ne kadar önceki yıllarda hastalardaki riketsin bir nedeninin de cilt kanseri ve toksisite endişesiyle güneş ışığından sakınmak olduğu bilinse de; vücutta 290-310 nm dalga boyundaki ışınların D vitaminini bütünlüğünü bozarak aktif olmayan ürünlere çevirmesi ve bunun sonucunda toksisiteye neden olmadığına anlaşılmasıyla güncel bilgiler değişmiştir. Aksine güneş ışınlarıyla deride D vitamini sentezi yapıldığı, 7 dehidrokolesterolden önce previtamin D ardından ise D vitamini oluştuğu anlaşılmıştır (143).

D2 ve D3 vitamini kendi başına biyolojik açıdan etkin değildir. Öncelikle karaciğere D vitamini bağlayan proteinle ulaştırılır ve burada duodenum, adrenal bez, makrofajlar ve akciğerde de bulunabilen 25-alfa-hidroksilaz ile 25 hidroksivitamin D'ye çevrilir. Hidroksilasyon bu basamakta %90 karaciğerde, %10 bahsi geçen dokularda olmaktadır. D vitamini vücutta kas ve yağ dokuda depo halinde iken dolaşımında en büyük bölümü 25(OH) D vitamini oluşturur. Etkin şekilde olması için D vitamininin böbreklerde proksimal tübül hücrelerinde yoğun bulunan ve D vitamini sentezinde büyük rol oynayan 1 alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25 dihidroksivitamin D [1, 25(OH)2D]'ye çevrilmesi şarttır. 25(OH) D'nin 1, 25 (OH)D'ye kolon, prostat, makrofajlar ve meme dokusunda çevrilebildiği tespit edilmiştir (144,145).

Hücre zarında adenil siklaz enzimini etkin hale getiren parathormonun tesiriyle 1,25 dihidroksivitamin D üretimi böbrek proksimal tübül hücrelerinde meydana gelmektedir. Bu oluşum hücre içinde yükselen cAMP'nin 1 alfa hidroksilazın fonksiyonunu artırmasıyla gerçekleşir (144,146).

D vitamini ve sentezinin şeması Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. D vitamini sentezi ve metabolizması (147).

D vitamininin yaklaşık yüzde üçü bağımsız durumdayken bütün formları D vitamini bağlayıcı proteinle (DBP) birleşerek ulaştırılır. Over, deri, mide, böbrek, pankreas, meme dokusu, hipofiz, timüs, dolaşımdaki lökositler, paratiroid bezlerinde etkin D vitamininin reseptörleri mevcut olarak bilinmektedir (148,149).

Karaciğer ve böbrekte gerçekleşen 24 hidroksilasyon ile D vitamininin katabolizasyonu gerçekleşir. Daha polar olan 24, 25 (OH)₂ D vitamini böbrekten hızlıca atılır. 24 hidroksilaz enziminin sekrete edilmesini artıran 1, 25 hidroksi D vitamini 24-Hidroksilasyon ile kalsitroik aside çevrilerek safra yolundan atılımı olur (145,146).

D vitamininin etkileri bu şekilde 2 grupta toplanılabilir (150);

Primer etkiler:

- Bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır.
- Kemik, serum, renal tübül hücreler, bağırsak duvarı ve diğer organlarda sitrat konsantrasyonunu artırır.

- Kemiklerden kalsiyumun kana geçmesini artırabilir ve bu etki parathormon varlığında belirgindir.
- Böbrek tübülüslerinden kalsiyum, fosfat ve aminoasit geri emilimini artırır.

Sekonder etkiler:

- Bağırsaklardan fosfat emilimini artırır.
- Kemik matriksinde minerilizasyonu kolaylaştırır.
- Serum alkali fosfataz düzeyini düşürür.

2.9.4. D Vitamini İçeren Gıdalar ve Günlük Dvit Gereksinimi

Vücutta en uygun vitamin D seviyesi, besinlerle alınan kalsiyumunun emilimini en etkin şekilde gerçekleştiren ve serum parathormon seviyesinin fizyolojik değerlerde olmasını sağlayan seviye olarak bilinmektedir (151).

Çocuklarda uygun kemik gelişimi açısından Dünya Sağlık Örgütü vitamin D ihtiyacının günde 400 IU olduğunu tespit etmiştir (152). Vücutta D vitamini üretimi güneş ışığından etkilenmeye bağlı olarak değişmekte olup kış aylarında ve derideki fazla pigmentasyon halinde serum vitamin D düzeyi daha düşük olarak saptanmıştır (153).

Bazı besin öğelerinin içerdikleri vitamin D seviyelerine Tablo 5'te yer verilmiştir (154).

Tablo 5. Besin öğelerindeki vitamin D seviyeleri

	D vitamini içeriği (IU/100 g)		D vitamini içeriği (IU/100 g)
Hayvansal gıdalar		Balıklar	
Biftek	13	Sardalya	1500
Karaciğer	20-40	Somon	220-440
Anne sütü	0-10	Karides	150
İnek sütü	0,34	Uskumru	120
Tereyağı	35		
Peynir	12	Bitkisel Gıdalar	
Kaymak	50	Pancar	0,2
Yumurta sarısı	25	Lahana	0,2

2.9.5. D vitamininin Kemik Metabolizmasına Etkisi

Biyolojik rejenerasyon sağlanırken kemik dokusunda mineral, protein matriks açısından gereksinimi karşılayacak ölçüde olması kemiğin sağlıklı yapıda olduğunun göstergesidir. Kalsiyum kemiğin güçlenmesini sağlayan mühim bir yapıtaşı olmakla birlikte kemik de kalsiyum açısından önemli bir birikim alanı oluşturur. Kemik dokusunda yapım ve yıkım süregelmekte, yapım işini osteoblastlar üstlenirken yıkım işini osteoklastlar gerçekleştirmektedir (155,156).

Duodenumdan kalsiyumun absorpsiyonunu artıran, böbrekten kalsiyumun uzaklaştırılmasını önleyen ve kemik rezorpsiyonunu artıran, ileumdan fosforun emilimini artıran D vitamini vücutta kalsiyum ve fosfor düzeyini dengede tutar. Nutrisyonel olarak alınan kalsiyum ve fosfor bakımından değerlendirildiğinde D vitamini yokluğunda kalsiyumun %10'u ve fosforun ise %60'ı emilebilir düzeydedir. Bu da kalsiyum ve fosfor emiliminde büyük ölçüde rol aldığını göstermektedir (157).

Epifizlerin henüz kapanmamış olduğu süreçte kemikte mineral eksikliğinin sonucu kemik dayanıklılığı etkilenerek raşitizm meydana gelir. Epifizlerin kapanmasının ardından ise kemik dokusunun onarımı esnasındaki mineral eksikliğiyle osteomalazi gelişir. Kemikte minerilizasyon kondrositlerin dinlenme, çoğalma, olgunlaşma ve hipertrofi basamaklarından ilerleyerek değişim geçirmesi ile oluşmaktadır. Kalsiyum ve fosfor eksikliğinde encondral kemikleşmenin başladığı büyüme plağında doğal olarak işleyen süreç sekteye uğrar ve yapılanma bozukluğu ile genişlemeye neden olur. Zamanında gerçekleşemeyen ve eksik minerilizasyon sebebiyle kemik metafizleri yumuşar (158,159).

T.C. Sağlık Bakanlığı ile başlatılan “Bebeklerde vitamin D Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi” kapsamında Türkiye’de 29 Nisan 2005’te doğumu takip eden 15. günde 400 IU D vitamininin kullanımı yürürlüğe girdirilerek minimum bir sene süreyle bebeklere verilmesi tavsiye etmiştir (160).

2.10. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

Araştırmalarda D vitamini reseptörlerinin kemik dokuda olduğu gibi kemik dokusu haricinde de birçok dokuda mevcut olduğu tespit edilmiştir (161).

Vitamin D reseptörlerini sitoplazma, nükleus ve membranında barındıran hücreler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Sitoplazma, nükleus ve membranında vitamin D reseptörleri barındıran hücreler (162,163).

Mide ve İntestinal Hücreler	Kas Hücresi
Osteoblastlar	Distal Renal Epitel
Prostat Hücreleri	Over Hücreleri
Paratiroid Hücresi	Pankreas Adacık Hücreleri
Dolaşımdaki Monositler	Epidermis Hücreleri
Transferme B Hücreleri	Aktif T Hücreleri
Plasenta Hücreleri	Nöronlar
Derideki Keratositler	Endokrin Hücreler
Deri Fibroblastları	Kondrositler
Kolon Enterositleri	Karaciğer Hücreleri
Hipofiz Hücreleri	Aort Endoteli

Kolon, meme, prostat malignitelerinde ve lösemi gibi kötü huylu birçok hastalıkta etkin D vitamininin tümör oluşumunu engelleyici etkisi ispatlanmıştır (164). Multipl skleroz, kardiyovasküler hastalıklar, tip I diyabet, psöriasis, maligniteler, metabolik sendrom ve sistemik lupus eritematozis, enflamatuvar bağırsak hastalığı, osteoartrit, romatoid artrit gibi bağışıklık disfonksiyonunun belirgin olduğu hastalıklarda D vitamini eksikliğinin rolü olduğu düşünülmektedir (161,165,166).

2.10.1. D Vitaminin Enfeksiyon Hastalıklarına Etkisi

Daha kuvvetli Th1 yanıtına bağlı olarak vitamin D’nin yetersizliği halinde bağışıklık cevabı niteliğini yitirir ve lökosit kemotaksisi etkiye uğrar ve enfeksiyonlara meyil artar. Kısacası edinilmiş bağışıklık yanıtının vitamin D

etkisiyle bastırılması enfeksiyon odaklarına yönelik yanıtın azalmasına da neden olabilmektedir (167,168).

Yakın zamanlarda güneş ışığı ve D vitamininin enfeksiyonlardan uzak tuttuğu ve hatta tedavi ettiğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu araştırmalarda D vitamini seviyesi düşük olanların solunum yolu enfeksiyonuna ve viral enfeksiyonlara daha sık yakalandığı tespit edilmiştir (169,170,171,172).

Yineleyen akciğer enfeksiyonlarının gözlendiği kistik fibroziste D vitamini seviyesi bariz biçimde düşük olarak tespit edilmiştir (173).

D vitamininin eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonlarına meyil oluşturduğunu bilinmektedir ve bunun en karakteristik örneği tüberkülozdur. Yapılan araştırmalarda tüberküloz hastalığının şiddeti ve bu hastalığa meyilli olma durumu ile serum D vitamin seviyesi arasında güçlü bir bağ saptanmıştır. Aktif tüberkülozu olan hastalar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma Londra'da yapılmış olup kontrol grubu incelendiğinde enfeksiyona maruz kalmamış ev içi temaslılarsa D vitamini yetersiz olanlarda daha fazla tüberküloza rastlanılmıştır (174).

2.10.2. D Vitaminin İmmünolojik Etkileri

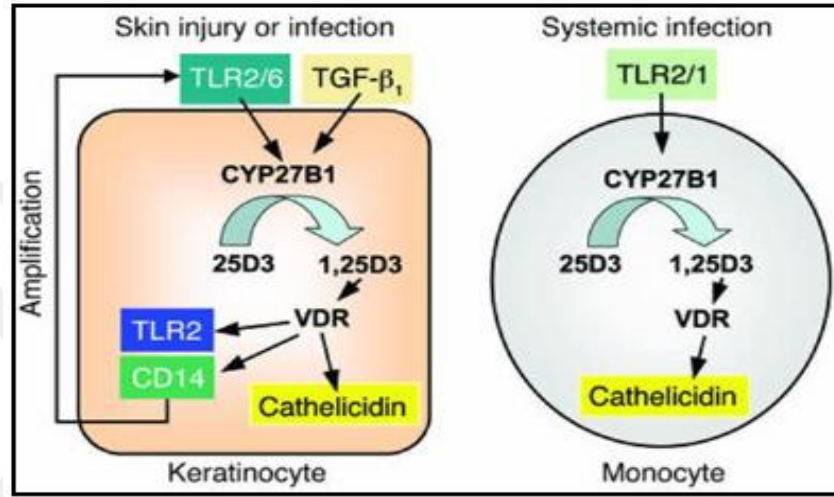
Etkin inflamatuvar insan hücrelerinde vitamin D reseptörünün varlığı, etkin vitamin D'nin T hücre artmasını bastırma becerisi ve makrofajların 1-alfa hidroksilaz aracılığıyla vitamin D sentezini artırmasının yapılan çalışmalarda farkedilmesi; D vitamininin bağışıklık aktivitesinde rol oynadığının göstergesi olmuştur (168).

T lenfositlerde vitamin D reseptörü mevcuttur ve D vitamini mevcut olduğunda T lenfositlerin çoğalması ve etkilenimi baskılanır, dendritik hücre farklılaşması baskılanır, IL-12'de azalma saptanırken IL-10'da artış görülür.

Antijen sunan hücrelerin iletimini ve T lenfosit aktivasyonu potansiyelini vitamin D azaltırken 1,25 hidroksi D vitamini ile aktive olan makrofajların kemotaksi ve fagositoz potansiyelinin arttığı tespit edilmiştir. Diğer bir etkiyle 1,25(OH)₂D monositlerde aktive edilebilir nitrik oksit oluşumunu etkiye uğratarak bakterilerin yok edilmesini gerçekleştirir ve T lenfosit uyarımıyla sitokinlerin dolaşıma bırakılmasını ve B lenfositleri uyararak katelisidin oluşumunu artırarak

immünmodülatör görevi üstlenmektedir (174). Bunun yanısıra vitamin D'nin bağışıklık basamaklarında negatif geribildirim tesiri de mevcuttur. 1, 25 hidroksi D vitamininin aktif olarak monosit TLR2 ve TLR4 dışavurumunu azaltarak yangıyı bastırdığı bilinmektedir (175).

TLR2 D vitamini bağlantısına Şekil 12'de yer verilmiştir;



Şekil 12. TLR2 D vitamini bağlantısı (176).

Yetersiz D vitamini mevcudiyetinde daha kuvvetli Th-1 yanıtı sonucunda vücudun bağışıklık cevabı sekteye uğrar ve lökosit göçü etkiye uğrayarak enfeksiyonlara meyil oluşur (167,177).

2.10.3. D Vitamininin Diyabetle İlişkisi

Yapılan çalışmalarda D vitamini ile diyabet arasında bağlantı tespit edilmiştir. D vitamini eksikliğinin kemirgenlerde 1980'li yıllarda pankreastan insülin sekrete edilmesini baskıladığı saptanmıştır. Bu durum D vitamininin pankreas üzerindeki hormonal aktivitesi konusunda rol oynadığını göstermektedir (178). Yetersiz D vitamini durumundan beta hücrelerindeki insülin sekresyonu azalırken, yeterli D vitamini durumunda ise sekteye uğrayan insülin sekresyonu açısından proinsülin

insüline çevrilerek normale döner. İnsülin sensitivitesinin %60'a yakın oranda artması Vitamin D seviyesinin 10 ng/ml'den 30 ng/ml'ye yükselmesiyle dahi mümkün olabilmektedir. Bu şekilde azalmış insülin direnci ile beta hücrelerinin daha rahat fonksiyon göstermeleri sağlanarak glukoz intoleransı onarılmış olur (179).

Finlandiya'da Hyppönen ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada yaşamın ilk yılında vitamin D almış olan çocuklarda 30 yılı aşkın izlem döneminde tip 1 diyabet oluşma olasılığının %78'den daha düşük olduğu tespit edilmiştir (180).

2.10.4. D Vitamininin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

Vitamin D reseptörleri kardiyomiyositlerde, kalp damar sistemiyle ilgili kalp ve damarların iç yüzeyini çevreleyen hücrelerde, kalp kası hücrelerinde ve damarsal düz kas hücrelerinde mevcuttur ve etkin D vitamini ile bağlantı halindedir. Kalp kası hücrelerinde kasılabilirliği etkileyerek hücre dışı matriks transformasyonu düzenlediği ve hipertrofi karşıtı tesir yaptığı varsayılmaktadır (181).

Renin anjiotensin aldosteron sisteminin (RAAS) tansiyon regülasyonundaki etkisi bilinmektedir ve D vitamini de bu organizasyonda rol almaktadır. Yetersiz vitamin D halinde sol ventrikül hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde hacim artışına sebep olur (182).

Vitamin D; makrofajların köpük hücrelerine çevrimini önleyerek, damarsal tutunma moleküllerinin dışavurumunu uyaran yangıyı bastırarak ateroskleroz karşıtı etki gösterir. 1 α hidroksilaz aktivitesi ve vitamin D reseptörü kalp kası ve endotelde de bulunurken, mevcut olmadığında fizyolojik kalsiyum düzeyi olan farelerde kasılabilirlikte artış olması ve sistolik aktivitenin sekteye uğraması sonucu kalp kasında hacim artışı oluşumu saptanmıştır (183).

Çocuk yoğunbakım ünitesinde tedavi gören kardiyak patolojisi olan çocuklarda Rippel ve arkadaşları eksik D vitamin seviyesi olduğunu saptamış ve kalp hastalıkları konusunda cerrahi operasyon yapılan hastalarda erken ameliyat sonrası dönemde verilen inotrop gereksinimiyle vitamin D düzeyi arasında kuvvetli bir bağ olduğu tespit edilmiştir. Fakat vitamin D seviyesiyle yoğunbakımda yatış zamanı arasında bir alaka bulunamamıştır (184).

Araştırmalarda sistolik tansiyonda 6 mmHg azalmanın D vitamini yükselmesiyle mümkün olabildiği tespit edilmiştir (185).

2.10.5. D Vitamininin Solunum Sistemine Etkisi

Solunum sistemi hastalıkları, astım gibi hastalıklarda D vitamininin immün modölatör görev üstlendiği varsayılmaktadır. Yeterli vitamin D alan annelerin bebeklerinde astım, wheezing ve diğer alerjik hastalıkların oluşumuna dair çalışmalar yapılmaktadır. Yetersiz vitamin D seviyesinin serum Ig E yüksekliği, eozinofil artışı ve bronşial aktivite artışı ile bağlantılı olduğu ve D vitamini seviyesi yeterli olanlarda astım atağı kaynaklı hospitalizasyonun azaldığı saptanmıştır (186).

Glukokortikoid dirençli astım vakalarında CD4 hücrelerinden IL-10 salınmasını artırarak astım yanıtını daha iyi hale gelmesini sağlaması da D vitaminin bir başka özelliği olarak bilinmektedir (187).

Yetersiz ya da eksik vitamin D düzeyinin bilhassa diyafragma ve kostalar arası olmak üzere kas kuvvetinde azalmaya sebep olduğu ve bu durumun solunum yolu salgılarının seviyesini düşürdüğu ve enfeksiyona meyil oluşturduğu kabul edilmektedir. Enfeksiyonlar ile D vitamini arasındaki bağlantı tüberküloz öreneğinden de bilinmektedir zira tüberkülozun sağaltımında balık yağının etkinliği 1800'li yıllara kadar dayanmaktadır. Sonraki yüzyılın ilk zamanlarında ise ciltteki mikobakteri enfeksiyonunun güneş ışığıyla iyileştiği saptanmıştır. Tüberküloz enfeksiyonunun sensitivitesi ve şiddeti ile düşük 25 hidroksi D vitamini düzeyi arasında kuvvetli bir bağ olduğu yapılan araştırmalarda tespit edilmiştir (188,187).

Kistik fibrozisli olgularda D vitamin bağlayan protein (VDBP) fizyolojik düzeyine göre daha az olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda D vitamininin bakteri karşıtı aktivitesiyle bronşların epitelinde katelisin artmıştır ve yapılan araştırmalar ışığında etkin D vitamininin solunabilir formu oluşturularak tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarının engellenebileceği varsayılmaktadır (173).

2.10.6. D Vitaminin Obezite Üzerine Etkisi

Dünyada her geçen gün daha fazla rastlanılan bir hastalık olan obeziteden hayat şartları farklılaştıkça çocuklar da etkiye uğramaktadır. Dünyada genel olarak artış görülmele birlikte gelişmiş ülkelerde obeziteli çocuklara daha sık rastlanılmaktadır (189).

1,25(OH)2D'nin D vitamin reseptörü intrasellüler ve ekstrasellüler olarak yapılan çalışmalarda kalsiyumu intrasellüler olarak artırarak lipositlerde yağ parçalanmasını bastırabildiği ve yağ oluşumunu indüklediği saptanmıştır (190).

Araştırmalarda obezitesi olanlarda D vitamininin yağ dokuda biriktirilmesiyle veriminin daha az olduğu ve bu sebeple vitamin D'nin yetersizliğine yönelik potansiyel oluşturduğu bilinmektedir (191). Bununla birlikte fazla kalori barındıran besin öğeleriyle beslenen ve güneş ışınlarından daha az faydalanan obez insanlarda düşük D vitamini seviyesinin daha sık görülmesiyle ilişkilendirilmiştir (192).

Obeziteden ayrı olarak yetersiz vitamin D seviyesinin metabolik sendroma yönelik risk faktörü olduğu ve glukoz toleransı normal, vücut kitle indeksi normal olan bireylerde insülin sensitivitesi ve vitamin D seviyesi arasında bağ olduğu anlaşılmıştır (193).

2.10.7. D Vitamininin Kansere Üzerine Etkisi

Canlı ortamda ve laboratuvar ortamında hücre kültürlerinde yapılan araştırmalar 1,25 hidroksi D vitamininin hücre çoğalması ve farklılaşmasını ayarlamasının yanısıra hücre ölümünü de indükleyici tesiri olduğu saptanmıştır (194).

Non-Hodgkin lenfoma olasılığının güneş ışını alan çocuklarda ve yeni yetişkinlerde %40 daha az olduğu ve malign melanomda mortalite oranının güneşin etkisinde kalanlarda daha düşük düzeyde olduğu anlaşılmıştır (195,196).

Etkin vitamin D'nin kansere karşıtı özelliği meme, prostat, kolon dokularının barındırdığı gibi birçok kötü huylu hastalıkta ispatlanmıştır (164).

Vitamin D kullanımı ile kolon kanseri olasılığının azaldığını belirten ileriye yönelik araştırmalar buna en önemli örneklerdendir. Bununla birlikte çoğalmayı

önleyen ve hücrelerin olgunlaşmasını artıran tesiri belirtilmiş ve tümör karşıtı olduğu savunulmuştur (197,198).

2.10.8. D Vitamininin Kas Dokusu Üzerine Etkisi

Kas kuvveti ve uygun kemik yoğunluğu ile alakalı olması nedeniyle vitamin D spor yapanlarda önem arz etmektedir. Yetersiz D vitamini düzeyi kaslarda gevşeme zamanının artmasına ve uzun dönem süren kas iskelet sistemi ağrısına yol açmaktadır. Farelerde yetersiz vitamin D düzeyi olanlarda kas dokusunun biyopsilerinde kaslarda küçülme saptanmıştır (199,200). Güneş ışığından uzak olan ve belli bir vasfı olmayan iskelet sistemine dair şikayeti olan vakalarda vitamin D düzeyi eksikliği olabileceği unutulmamalıdır (201).

20 ng/ml'den daha düşük vitamin D seviyesi olduğunda önemli kas kuvvetsizliği ve ağrıyla seyreden osteomalazik kas patolojileri meydana geldiği ve tedavi olarak vitamin D verildiğinde bu durumun onarıldığı bilinmektedir (202).

Raşitizmlili vakalarda saptanan tonus azlığı vitamin D'nin kas aktivitesi ile bağlantısının bir örneğidir. D vitamini reseptörlerinin iskelet kasında da olması nedeniyle eksik vitamin D düzeyi olduğunda kaslarda kuvvetsizlik, uzun süren yorgunluklar ve ağrılar meydana gelmektedir (203).

2.10.9. D Vitamininin Deriye Etkisi

Vitamin D üretiminde ana köken güneş ışığıdır ve burada bulunan 290-310 nm dalga boyunda UVB ile ciltten sentezlenir. 7-dehidrokolesterol UVB ışını tesiriyle ilk olarak previtamin D'ye ardından vücut sıcaklığıyla ivedilikle D vitaminine çevrilir ve bununla birlikte vitamin D bütünlüğü ayrılarak aktif olmayan ögelere çevrilir. Bu durum fazla güneşe maruz kalmanın vitamin D toksik etkisine neden olmadığını izah etmektedir (151,145).

Belli dalga boyundaki UV ışını emen ve vücutta natürel bir süzgeç görevi gören melanin pigmenti ciltte vitamin D3 üretimine tesir eden diğer yapılarıdır.

Bundan dolayı koyu cilt rengi olan bireyler eşdeğer oranda D vitamini üretmek için daha fazla vakitte güneş ışının etkisinde kalmalıdır (204,205).

Vücutta vitamin D'nin üretimi mevsimlere, Zenith açısı olarak adlandırılan güneş ışınının geldiği açıya, güneşe maruziyet zamanı ve saatine, ciltteki pigmente, kirli hava durumuna, giyim şekline ve o ülkenin mevcut olduğu enleme göre farklılık gösterir. Güneş koruyucu preparatların 15 faktör ve üzerinde olanları cilde güneş ışınlarının nerdeyse tamamının ulaşmasını önlemektedir (150).

Bağışıklık düzenleyici tesiri olan vitamin D MHC class 2 dışavurumunu bastırarak IL-10 sentezini artırmaktadır. Bu etkiyle alerjik kontakt dermatit, atopik cilt inflamasyonu gibi cilt hastalıklarından sakınılmaktadır (206).

Araştırmalar vitamin D'nin keratinositler üzerinde çoğalmayı önleyici tesir edebileceğini belirtmiştir. 1981 senesinde ilk olarak Sudo ve ark. Tarafından myelositik lösemi hücre biriminde vitamin D'nin büyümeyi önleyen, farklılaşmayı uyaran etkisi olduğunun belirtilmesiyle tespit edilmiştir (207,208).

2.10.10. D Vitamininin Mental Gelişim, Dil Gelişimi ve Davranışlara Etkisi

Klinik araştırmalarda çocuklarda otizm ve ileri yaş bireylerde Alzheimer hastalığıyla eksik vitamin D düzeyi arasında ilişki bulunmuştur. Vitamin D düzeyi eksik olan annelerin çocuklarında gerçeklerle ilişkisi kesilmiş vasıftaki ruh sağlığı hastalıkları, çökkün ruh hali ve bilişsel aktivitelerde aksama olduğu tespit edilmiştir. Laboratuvar ortamındaki araştırmalarda vitamin D'nin sinir hücre kültürlerinde nörotropin-3 oluşturduğu ve vitamin D reseptörü ile 1 alfa hidroksilaz enziminin de insan beyin dokusunda yer aldığı görülmüştür (209,210).

Doğumu takip eden bir sene içinde vitamin D desteği verilen çocuklarda şizofreni olasılığının azalmasına yönelik bir ilişki tespit edilmiştir ve anlamsız tekrarlanan davranışlar ve iletişimde aksaklıkların olduğu, sinir gelişimi bozukluğuyla seyreden otizm spektrum bozukluğunun da Vitamin D eksikliğiyle bağlantısı olduğunu belirten araştırmalar vardır (211,212,213).

Nöronal gelişim ve yaşlanma üzerindeki birbirine yakın tesiri nedeniyle hem bebeklerde ve hem yaşlılarda eksik olan vitamin D düzeyine hassasiyet daha fazladır (214).

743 anne ve çocuk üzerinde yapılan ileriye dönük bir araştırmada Whitehouse ve arkadaşları gebeliğin 18. haftasında tespit edilen eksik serum vitamin D seviyesi olan annelerin çocuklarındaki beş ve on yaşlarındaki sekteye uğrayan dil becerisi ile bağlantı olduğunu tespit etmiştir (215).

2.10.11. D Vitamininin Otoimmün Hastalıklara Etkisi

Yetersiz vitamin D düzeyi tip 1 diyabet, multiple skleroz, crohn gibi otoimmün hastalıklar, psöriasis, kalp damar sistemi hastalıkları ve tüberküloz gibi birçok enfeksiyon hastalığıyla bağlantılı olduğu saptanmıştır (216,137).

Yaşamın ilk zamanlarında gerekli seviyede vitamin D alımı olduğunda birçok otoimmün hastalığın sıklığının azaldığı ispatlanmıştır (146,136).

Vitamin D'nin Bikke ve arkadaşları aracılığıyla yaptıkları araştırmada immünglobulin elde edilmesinde baskı oluşturduğu, kendi bağışıklık sistemine aşırı duyarlılığında kilit basamak olan Th1 hücrelerinin IL2, TNF α gibi sitokinlerin dolaşıma verilmesini bastırdığı, B lenfosit çoğalımını ötelediği öne sürülerek D vitamininin bağışıklık düzenleyici rol üstendiği belirtilmiştir (164).

2.10.12. D Vitamininin Allerji ve Astım Üzerine Etkisi

Çocukluk döneminin en çok rastlanılan uzun dönem hastalığı alerjik hastalıklardır (217). Yakın zamanlarda alerjik hastalıklar ve vitamin D arasındaki bağlantı araştırmalarda tespit edilmiş ve batı ülkelerinde astım vakalarının fazla olması ve düşük seviyedeki vitamin D oluşu bu bağlantı ihtimalini kuvvetlendirmiştir (218). Yapılan diğer bir araştırmada hamilelik zamanında yeterli D vitamini alan kadınların çocuklarında yineleyen hışıltı atakları daha az tespit edilmiştir (219,220).

D vitamini azlığının çocuklarda eozinofil seviyesinde artış, Ig E seviyesinde yükselme, bronşlarda aktivite artışı ile bağlantılı olduğu ve hastaneye yatarak tedavi alma gereksinimi sıklığını azalttığı saptanmıştır (186).

2.10.13. D Vitamininin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkisi

Vitamin D'nin esas metabolizma ürünü olan 25(OH)VitD, 1, 25(OH)2VitD3 ve 24, 25(OH)2VitD beyin omurilik sıvısında mevcuttur ve buna yönelik yapılan araştırmalarda kan beyin bariyerini aşarak santral sinir sisteminde var olduğu gösterilmiştir (221,222).

CYP27B1 gen ifadesi substansiya nigra ve hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde yaygın olup yetişkin beyin dokusunda glia hücrelerinde ve nöronda mevcut olduğu saptanmıştır (223).

1- α -hidroksilaz fonksiyonunun beyin dokusunda saptanması ve vitamin D alıcılarının merkezi sinir sisteminde çoğu alanda mevcut olması nedeniyle hamilelik dönemindeki vitamin D'nin bebeğin sinir sistemi olgunlaşmasıyla bağlantılı olduğu savunulmuştur (224).

2.11. D Vitamini Sentezi Üzerine Etkili Faktörler

2.11.1. Coğrafi Konum ve Mevsim

Ultraviyole B ışınları epidermise varan niceliğiyle ciltte gereken vitamin D3 üretimi ile bağlantılıdır ve günün zamanları, yükseklik ve atmosfer şartlarına göre farklılık taşımaktadır. Bu ışınların geneli stratosfer tabakasına absorbe edilir Güneş ışınının zirve açısı vitamin D3'ün ciltte sentezi için mühim bir etken olmakla birlikte bu açı arttıkça ultraviyole ışınların atmosferde aldığı yol artar ve daha az oranda UVB cilde varır. 35. kuzey paralelinin üstünde ve 35. güney paralellerinin altında olan alanlarda kış mevsiminde yetersiz D vitamini durumu meydana gelir (225).

Coğrafi lokasyonuna göre Türkiye her sezonda güneş ışınlarını alabilmektedir. Buna rağmen yapılan araştırmalarda vitamin D seviyesi bölgelerin

tamamında oldukça düşük saptanmıştır. Bunun nedeni güneş ışınının alınmasına mani olan faktörlerin olmasındandır (226).

Vitamin D kuzey yarım kürede yaz bitiminde maksimum düzeyde saptanırken , kış bitiminde minimum düzeylere düşer. Ekvatora daha yakın alanlarda mor ötesi ışınlar daha çok etkilediği için daha çok vitamin D üretilebilmektedir (227).

Mevsimplere göre vitamin D seviyeleri değerlendirildiğinde yaz ve kış mevsimindeki vitamin D seviyelerinde yaz bitiminde 35 ± 10 ng/ml iken kış bitiminde 30 ± 10 ng/ml olarak tespit edilmiş ve bu fark istatistik olarak önemli sayılmıştır (228).

2.11.2. Deri Rengi

Yetersiz vitamin D seviyesinin iklim, deri rengi, giyim tarzının kapalı olması, saat 10.00-14.00 arasında güneş ışınlarının aktif olduğu zamanda güneşten sakınmak, aşırı kilolu olma, hamilelik, vitamin D'den zengin besinlerin az tüketilmesi, vitamin D sentezini olumsuz etkileyen tedavilerin kullanımı ve yüksek faktör güneş koruyucu kullanılması ile bağlantısı mevcuttur (229).

Deri rengi koyu olan bireylerde derinin vitamin D üretme becerisinde belirgin azalma fark edilmiştir (230).

2.11.3. Yaşam ve Giyim Tarzı

2015 yılında Barselona'da yapılan araştırmada hamilelikte güneşin etkisinde kalma, kültürel giyim şekli, derinin koyu renkte olması, maternal vitamin D seviyesinin ve bebeğin kord kanındaki vitamin D seviyesinin klinik olarak mühim olduğu tespit edilmiştir (231).

Eğitim seviyesinin yeterli olmaması, beslenmeyle gereken vitamin D içeriğinin alınmaması, güneşten sakınacak şekildeki giyim şekli Pehlivan ve ark. (2001) yaptığı araştırmada maternal vitamin D düzeyini etkileyen durumlar olarak saptanmıştır (232).

Günümüz hayat şartları sebebiyle güneş ışınının etkisinde olmanın azalması, vücut hareketlerinin yeterli düzeyde olmaması, kapalı alanda yaşam şekli 25 hidroksi vitamin D düzeyinin düşük olmasına yol açmaktadır (233).

Yakın zamanda adölesanlarda rikets tespit edilmese dahi eksik vitamin D seviyesinin mühim bir problem oluşturduğu , giyinme ve hayat şekli sebebiyle ülkelerin bir kısmında bilhassa kızlarda vitamin D yetersizliğinin %52 oranında saptandığı belirtilmiştir (234, 235).

2.11.4. Sosyoekonomik Durum

Sosyal ve ekonomik şartları yüksek olmayan toplulukların çocuklarında vitamin D'nin eksikliğinin daha yaygın görüldüğü Türkiye'de yapılan çalışmalarda belirtilmiştir.

Genellikle balkonu olmayan ve güneş ışığı görmeyen konutlarda zaman geçiren, sık bina yapısının olduğu bölgelerde hayatını idame eden ve etnik sebeplerle ev dışına çıkarılmayan çocuklarda düşük vitamin D seviyesine rastlanılmaktadır (236,237).

2.11.5. Yaş

Ciltteki epidermisin yaşa bağlı olarak kalınlığı azalır ve ciltte provitamin D3 seviyesi düşer. Böylelikle ciltte vitamin D üretim becerisi azalır. Hasta olmayan genç bir yetişkine oranla yetmiş yaşında bir bireyin vitamin D yapım potansiyeli %25 olarak bulunmuştur (238).

Bir günde alınması gereken vitamin D gereksinimi Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu'na göre bebeklerde 400 IU, 50 yaş döneminde kadar 200 IU, 51-70 yaş dönemi için 400 IU, ileriki dönem içinse 600 IU olarak tespit edilmiştir (239).

2.11.6. Beslenme Şekli

Adölesan çağında ve çocukluk döneminde maksimal kemik yoğunluğuna etki eden durumlardan beslenmeyle alakalı durumlar önde gelen etkenlerdendir. Kemik mineral yoğunluğunda bulunulan yaş dönemine elverişli D vitamini ve kalsiyumun sağlanması önemlidir (240).

Bir günde alınması gereken kalsiyum ihtiyacı Amerikan Beslenme Komitesi'nin tespitleri baz alındığında ilk altı ay dönemindeki bebeklerde 210 mg, yedi-on iki ay bebeklerde 270 mg, bir-üç yaş aralığında 500mg, dört-sekiz yaş aralığında 800 mg, dokuz-on sekiz yaş aralığında ise 1300 mg olarak bulunmuştur (241).

25 hidroksi vitamin D düzeyi anne sütünde az olup 12–60 IU/L civarındadır (239).

Enteral veya parenteral beslenme şekilleri yoğun bakımda tedavi alan hastalarda da kullanılmakta olup ortalama olarak 100-300 IU/L vitamin D içermektedir ancak bu dozun gereksinim için ne oranda yeterli olduğu halen araştırılmaktadır (242).

Besinler D vitaminin ana kökenini meydana getirmektedir ve balık yağı, süt, yumurta, yağdan zengin balıklar dışında oldukça sınırlı natürel besinde bulunmaktadır. Sebzelerde, meyvelerde ve hububatlarda da azımsanacak oranda vitamin D mevcuttur. Bu nedenle bazı gıdaların (kahvaltılık tahıl, hamur, yağlar, bebek maması, süt) D3 ve D2 vitamini katkılı çeşitleri bulunmaktadır (243).

2.12. D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi

Parathormon düzeyini bastıran, kalsiyumun absorpsiyonunu ve kemik parametrelerini yükselten, kemik kırıklarının minimum düzeyde mevcut olduğu düzey; 25 hidroksi D vitaminin fizyolojik referans aralığı olarak bilinmektedir (244,245).

Bozunum yarı hızı yirmi gün olan Serum 25 (OH)D vücuttaki vitamin D'nin oranı ile ilgili yakın bilgi vermektedir (145,144). Gereksinim olan vitamin D değerlendirildiğinde net bir sınır düzey belirlenemese de 25 hidroksi D seviyesinin

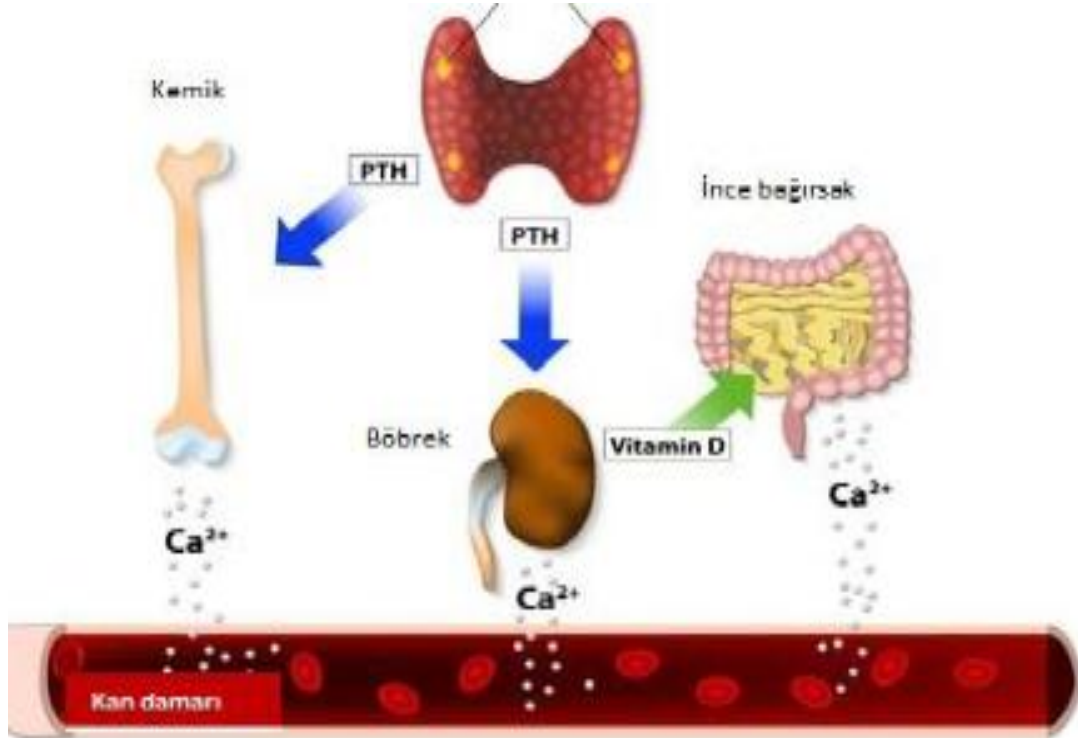
20 ng/ml'den az olması eksiklik, yetersizlik 21-29 ng/ml arasında olması, 30 ng/ml'den yüksek olması normal, >150 ng/ml olması toksik etki oluşturduğunun ifadesidir (143).

Parathormon düzeyi ile D vitamini seviyesi kıyaslandığında Hollick MF ve arkadaşlarının araştırmasında parathormonun sabit idame ettiği değer 32 ng/ml olarak saptanmış ve bu çalışmada 20 ng/ml ve altındaki düzeyler eksiklik, 21-29 ng/ml arası düzeyler ise yetersizlik olarak saptanmıştır (246).

2.13. Parathormon

Bağırsaktan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu oluşturmak ve parathormon aracılığıyla fosfor ve kalsiyum değerlerinin olağan düzeyde idamesini sağlamak vitamin D'nin en önemli olağan görevidir. Bu sayede kemiğin mineral düzeyi, metabolizma ve sinir kas aktivitesi oluşturulmaktadır (143).

Parathormonun metabolizmasına Şekil 13'de yer verilmiştir;



Şekil 13. Parathormon metabolizması (143).

Embriyo döneminde paratiroid bezi 3. ve 4. faringeal ceplerin endoderm tabakasından oluşup 84 aminoasitten meydana gelen ve 9.5 kD ağırlığında yapıdadır. Çoklu peptid yapısında kalsiyum ve fosfor aktivitesinde mühim role sahip hormondur. Parathormon genetik açıdan yer aldığı alan 11p15 bölgesidir (166).

Kalsiyum oranı ile 1,25(OH)2D'nin sentezi arasında bağlantı vardır ve serum fosfor ve kalsiyum değeriyle parathormon seviyesi ayarlanır. Düşük kalsiyum seviyesi, yüksek parathormon salınımı, düşük fosfat düzeyi, böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzim indüklenmesi ile etkin D vitamini sentezi artarken, vitamin D'nin kendi varlığı ise D vitamini üzerinde baskılayıcı etki oluşturmaktadır (205).

Parathormonun insülin direncinin oluşmasında etkisinin olduğu ve bunun da kas, yağ dokusu, karaciğerde glukoz alımını azaltarak katkısı olduğu ve araştırmaların bir kısmında insülin sekresyonunu doğrudan düşüren etkisi olduğu tespit edilmiştir (246).

Böbreklerden kalsiyum geri Emilimi ile kemikten kalsiyumun yeniden Emiliminin sağlanarak kalsiyumun seviyesinin düşmesini engellemek parathormonun mühim bir görevidir. Böbrekte sodyum, bikarbonat ve fosfat geri Emilimini engellemek, kalsiyum geri Emilimini artırmak, 1, 25 hidroksi D vitamininin üretimini 1 α -hidroksilaz enzim fonksiyonunu indükleyerek artırmak parathormonun (PTH) diğer etkileridir. Fizyolojik referans aralığı 15–65 pg/ml olan PTH'un artması aminoasidüriye yol açmaktadır (166).

2.14. Kalsitonin

Peptid formda bir hormon olup tiroidin parafoliküler hücrelerinden salınan, 32 aminoasit barındıran bir hormon olan kalsitoninin sekrete edilmesi hücre dışı kalsiyum seviyesiyle belirlenmektedir. Kalsitoninin yapımı kalsiyumun yüksek olması durumunda indüklenerek kalsiyum ve fosforun kemikten harekete geçmesi önlenir. Kalistonin salınımının aşırı düzeyde olduğu tiroid medüller karsinomunda bile kalsiyum düşüklüğü tablosu seyrek olarak ortaya çıkmaktadır (247).

2.15. Fosfor

Hidroksiapatit formunda olan fosfor; hücre metabolizmasında, asit baz ayarında, kemik yapılanmasında görev üstlenmektedir. Proteinlerin fosforilasyonunda görev alırken kanın oksijen kapasitesini de yükseltir.

Tüm dokuların yapılarında bulunmakla birlikte inorganik fosfor da deoksiribo nükleik asidin içeriğinde yer alırken kalsiyumla beraber kemiğin esas yapısını oluşturur. Kemikler vücuttaki toplam fosforun %85ini içerirken; intasellüler ve ekstrasellüler alan %15ini içerir (143).

Enerji alışverişlerinde adenzin trifosfat ve adenzin difosfat görev üstlenir. Bu moleküller hücredeki organik fosfat molekülleridir. Beslenmedeki kalsiyumla fosforun absorpsiyonundaki orantı terstir. Nütrisyonel olarak alınan fosforun %50-70i absorbe edilirken bunun % 70'i proksimal, % 30'u distal tübüslerden yeniden emilir. Fosfor anne sütünde de mevcut olup bunun %85'inin emildiği tespit edilmiştir. Böbreklerden fosforun dışarıya çıkarımı fosfor dengesinin temel kontrol basamağıdır (248).

Vücuttaki fosfor seviyesi yaşa bağlı olarak farklılık gösterirken besinsel olarak süt ürünü, süt, tahıl ve etlerde mevcuttur (249).

Fosforun olağan değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Fosfor düzeyinin yaşa göre referans aralığı (250).

Yenidoğan	4,3-9,4 mg/dl
1-5 aylar	4,8-8,1 mg/dl
6-24 aylar	4,4-6,8 mg/dl
2-3 yaşlar	3,6-6,5 mg/dl
Prepubertal çocuklar	3,6-5,6 mg/dl
Puberte	3,3-6,0 mg/dl
Puberte Sonrası	2,5-4,3 mg/dl

2.16. Kalsiyum

Fosforla beraber vücuttaki kalsiyumun tamamına yakını kemikte biriktirilir. Kalan çok az bölümü ise hücrelerin olgunlaşması ve bölünmesi, kas kontraktilesi, koagülasyon kaskadı, intrasellüler uyarı taşınımı, enzim kofaktörü ve nörotransmitter salınımında görev üstlenir (250).

Duodenum ve jejunumdan süt ürünleri, süt, yeşil yapraklı bitkiler gibi besinlerle vücuda giren kalsiyumun %20-30'u absorbe edilir (251). Kalsiyumun vücutta yağ oluşumunu baskılayarak yağ dokunun azalmasına katkı sağladığı için obezite ile de bağlantılı olduğu bulunmuştur (252).

Parathormon ve vitamin D'nin olağan aktivite ve görevlerini yerine getirmesiyle vücuttaki kalsiyum düzeyi dengeli hal almaktadır. Kalsiyuma duyarlı reseptörler paratiroid bezinde bulunup serum kalsiyum düzeyindeki farklılıklara oldukça duyarlıdır. Vücutta düşük kalsiyum düzeyi böbreklerden kalsiyumun yeniden emilmesi, kemikten kalsiyum çözünümü artırılması ile engellenmektedir (253).

Besinlerle vücuda giren kalsiyumun %15'i, fosforun %60'ı yetersiz vitamin D varlığında absorbe edilebilirken; yeterli seviyede D vitamini olduğunda kalsiyumun absorpsiyonu %80'e fosforun ise %40'a ulaşan oranda artış sağlamaktadır (254).

Plasental kalsiyum taşınımı doğumdan sonra biter ve bu sebeple yenidoğanlarda hızlı bir kalsiyum kökeni yitimi gerçekleşir. Bilhassa birinci günde kalsiyum düzeyi minimum düzeye inerek fosfat seviyesinde artış meydana gelir. Parathormon yanıtının dördüncü gününde gelişimin ardından kalsiyum artmaya ve fosfat azalmaya başlar (255).

Total kalsiyumun %7'si organik asitlerle bileşen oluşmuş şekilde, %46'sı proteine bağlanmış şekilde, %47'si serbest şekilde ya da iyonize halde mevcuttur. İyonize olan şekli etkin olan formdur ve karmaşık hormon bileşenleri aracılığıyla takibi sağlanır. Kalsiyumun yaklaşık %80-90'ı albümine bağlıdır. 0,8 mg/dl kalsiyum 1 gram albümin ile bağlanmaktadır (131).

Kalsiyum gereksiniminin en çok olduğu devir adölesan çağıdır ve bu dönemde erişkin ve çocuklara oranla beslenmelerinde daha çok kalsiyumu emer ve

barındırırlar. Erken çocukluk çağı döneminde idrarla yitirilen kalsiyum daha yoğun olduğundan beslenmeyle vücuda giren 500 mg/gün'ün altında kalsiyum mevcutsa bu denge çabuk bozulabilmektedir (256).

2.17. Alkalen Fosfataz

Mineralizasyonu indükler, hidroksiapatit kristallerinde biriktirerek ihtiyaç olan fosfatı elde eder ve kemikte pirofosfatı hidrolize eder (257).

Yaşla farklılık gösteren serum alkalen fosfataz fizyolojik olarak süt çocukluğu devrinde fazla olup ardındaki devirlerde yaşla bağlantılı olarak ve farklı cinsiyet, rikets, malnütrisyon, eşlik eden diğer hastalıklarda değişik değerlere sahiptir (258).

Alkalen fosfataz bir glikopeptid olup 4 izoenzimi mevcuttur. Karaciğer, böbrek ve kemik kökenli dokuya spesifik olmayan (tip 1), plasenta kaynaklı (tip 2), plasenta ya da germ hücre benzeri (tip 3) ve intestinal (tip 4) olarak izoenzimler adlandırılır (259).

Kemik kökenli olan alkalen fosfataz değerleri kemiğin aktivitesini ve yapısını daha iyi ifade eder. Gelişen çocuklarda total alkalen fosfataz(ALP)'nin çoğu kemik kaynaklı ALP'dir ve ergenlik sonrası dönem bu değer yarı orana iner. ALP'nin serum seviyesini hipertiroidizm, osteomalazi, osteoporoz, paget hastalığı, yüksek döngülü rikets, kemiğin primer ve sekonder tümörleri, kemik kırıkları, parathormon yüksekliği ve çocukların hızlı gelişme dönemleri artırır (260,261).

Adölesan çağıdaki ALP seviyeleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Adölesan çağıdaki Alkalen fosfataz değerleri (262).

Cinsiyet ve Yaşa Göre Alkalen Fosfataz Düzeyleri(U/L)		
KIZ	10-11 yaş	130-560
	12-13 yaş	105-420
	14-15 yaş	70-230
	16-19 yaş	50-130
ERKEK	10-11 yaş	130-560
	12-13 yaş	200-495
	14-15 yaş	130-525
	16-19 yaş	62-260

2.18. Rikets

Rikets; epifizlerin açık olduğu zamanda kemikte yeterli olmayan mineral düzeyi kaynaklı meydana gelen aynı zamanda kemiğin gücünü ve oluşumunu etkileyen bir durumdur. Epifizlerin kapanmasının ardından kemik dokusu onarımının esnasında yetersiz düzeyde mineral olması ile karakterize olan ve kemiğin gücünün etkilendiği durum ise osteomalazi olarak tanımlanır (263).

2.18.1. Epidemiyoloji

Coğrafya, sosyoekonomik seviye ve iklim nedeniyle farklı oranlarda gözlenir. Gelişmiş olan ülkelerde nütrisyonel vitamin D görülme oranı 2,9-7.5/100.000 olarak bilinmektedir (244).

Çabuk gelişimi olan 3-36 ay dönemi çocuklarda, zamanından önce doğan bebeklerde rikets daha yaygın olarak gözlenirken pubertal çağda da sublinik olarak rastlanabilmektedir. Bu durumu engellemek amacıyla Dünya Sağlık Örgütü 400 IU/gün vitamin D desteğinin bebeklere verilmesini tavsiye etmektedir (264).

20. asrın ilk dönemlerinde endüstri devriminin ardından yaklaşık bütün dünyada önemli bir sağlık sorunu haline gelen rikets sonraları güneş ışığının bu durumu engellemeye yönelik katkısı anlaşılınca buna yönelik adımlar atılmıştır. Toplumun güneş ışığının yararı ile ilgili bilgilendirilmesi, vitamin D'nin süt çocuklarına profilaktik dozda verilmesi ve besinlere eklenmesiyle gelişmiş ülkelerde nutrisyonel rikets artık çoğunlukla görünmez duruma ulaşmıştır (265).

2.18.2. Etyoloji

Maternal vitamin D düzeyinin yetersiz olması, doğumun ardındaki zamanda kalsiyum düşüklüğüne ve ardındaki birkaç ay süresinde riketse sebep olabilir (266).

Bebeklerin yalnızca camın arkasından güneşlendirilmesi, beslenme hataları ve eksiklikleri, güneş ışığının etki edemeyeceği şekilde kıyafet uygulaması kaynaklı rikets olgularına yaygın rastlanılmaktadır (267,268).

Erken doğan bebekler yaşamın ilk dönemlerinde daha çabuk gelişmekle birlikte kalsiyum, fosfor, D vitamini depoları yeterli düzeyde değildir ve bu bebeklerin vitamin D ihtiyacı daha çoktur. Bu durum riketsin nedenleri arasında erken doğmuş olan bebeklerin varlığını da göstermektedir (269). Bununla birlikte kronik difenilhidantoin ve/veya fenobarbital kullanımı, karaciğerde sitokrom P450 hidroksilasyon enzim aktivasyonuna yol açar ve 25 hidroksi D vitaminin etkinliği oldukça az olan ürünlerine çevrimi gerçekleştirir. Konvülzyonları önleyici tedavilerin de direkt olarak kalsiyumun bağırsaklardan absorbe edilmesini engellediği bilindiğinden bu ilaçların kullanılması da riketsin etyolojisinde sayılmaktadır (166).

2.18.3. Klinik ve Radyolojik Bulgular

Kemiklerde ağrı hissedilmesi ve halsizlik rikets vakalarında adölesan çağda en çok görülen şikayetler olmakla birlikte bu çağdaki riketste uyku sırasında oluşan bacak ve eklem ağrıları ve haftada birden fazla olan adele spazmları rastlanılır. Kemikte kırık öyküsü, hareket esnasında ağrı ve zorlanma, adele güçsüzlüğü adölesan çağı riketsinin öteki klinik semptomlarıdır. Haricen şiddetli vakalarda bacaklarda deformite, kalsiyum düşüklüğüyle seyreden konvülzyon ve karpopedal spazm da gözlenebilmektedir (270).

En bariz bulgu birinci senedeki ayak ve el bileklerindeki genişleme ve kostokondral bileşkedeki raşitik rozari bulgularıdır. Diyafram, aşağı kostalardaki deformasyona sekonder içeri çekilerek Harrison oluğu görüntüsü oluşur, sütürler genişleyerek fontanelin kapanması ötelenir, kraniotabes de meydana gelebilir.

Sonraki senelerde kas güçsüzleşir, kemikte ağrılar belirginleşir ve bozulmalar oluşur. Meydana gelen O-bacak deformitesi çocuğun yürürkenki hissettiği kemikteki ağrı ve adeledeki güçsüzlüğe sekonderdir. Diş çıkması ötelenir, kaput kuadratum oluşabilir ve tokmak diz görülür. Biyokimya parametreleri ve radyolojik görünümeler yenidoğanlarda ve adölesan çağda pasiftir. Kalsiyum düzeyi düşüklüğü bilhassa tetani ile ortaya çıkar. Bu dönemde X-bacak deformitesi oluşabilir (250).

Radyolojik açıdan bulgular laboratuvar ve klinik belirtilerden haftalar ya da aylar sonra meydana gelmektedir. Büyümenin ivme kazandığı dönemde uzun

kemiğin epifizo-metafizer alanında belirtiler görülür. Radyolojik açıdan riketsin teşhise yönelik en müsait alanı el-el bileğidir. Metafizde meydana gelen genişleme, kadeh görüntüsüne yakın oluştan çanaklaşma, kemik distallerinde fırçalaşma, epifiz ve diyafiz arası alanda artış ve osteopeni riketsin tanımlayıcı bulgularındandır (264). Metafizde kalsifikasyon hattı radyolojik açıdan iyileşme sinyali olarak görülür. Bacaklarda meydana gelen kemik bozukluklarının iyileşmesi yıllar sürebilir (250).

2.18.4. Laboratuvar Bulguları

Tanıyı onaylamak amacıyla rikets ön tanısında serum fosfor, kalsiyum, ALP, PTH seviyeleri değerlendirilmelidir. Çoğunlukla yetersiz vitamin D düzeyi kalsiyum düşüklüğü, ikincil olarak oluşan parathormon yüksekliği, fosfat düşüklüğü ve ALP yüksekliğine zemin hazırlar (271).

Raşitizm biyokimya parametreleri baz alındığında 3 dönemden oluşmaktadır. Birinci dönemde kemiklerden kalsiyumun rezorbe olmaması ve kalsiyumun bağırsaklardan absorbe edilememesini takiben kalsiyum düşüklüğü meydana gelir. Böbreklerden fosfor geri emilimi ve serum fosfor seviyesi fizyolojik aralıktadır. Kemikteki yeterli düzeyde olmayan mineral seviyesi ve yüksek serum alkalin fosfataz devrine sebep olur. İkinci dönemde sekonder parathormon yüksekliği, kemiklerden kalsiyum çözünümü ve böbreklerden artmış geri emilimle serum kalsiyumu fizyolojik aralığa gelir. İdrarda fosfor dışarıya verilir ve bu durum parathormonun böbrekteki tesiriyle olmaktadır.

Alkalin fosfataz etkinliği yüksek olarak sürer. Üçüncü dönemde vitamin D ürünlerinin gereken düzeyde olmamasıyla kemiklerden eksik kalsiyum çözünümü olur ve serum kalsiyum seviyesi tekrar iner. ALP etkinliği yüksek olarak sürerken serum fosfor düzeyi düşüktür. Kemik farklılıkları bu dönemde belirgin düzeydedir. İkincil olarak yükselen parathormon seviyesi, cAMP dışarıya veriliminde artma ve aminoasidüriye yol açar. Bu durum serin, glisin, tirozin, treonin, histidin ve lizin yükselmesiyle sonuçlanır (264).

2.18.5. Tedavi ve Prognoz

Tedaviye cevabı başarılı bir hastalık olup kalsiyum düşüklüğüyle seyreden konvülzyon, kardiyomiyopati gibi mühim komplikasyonlar da görülebilir.

Tedavinin başlanmasını takip eden günlerde toparlanma etkisi görülür ancak metabolizma problemlerinin bütününe geçmesi aylarca zaman alabilmektedir.

Tedavi sağlanmış olsa da fontanellerin kapanması ve yürüme gecikebilir. Eğilme tarzında ciddi kemik deformiteleri cerrahi operasyona ihtiyaç duyulmadan seneler içinde zamanla toparlar. Ancak progresyon gösteren hastalarda göğüs deformiteleri, kavislenmiş üst ekstremiteler, kısa boy gibi bulgular devamlılık arz edebilmektedir. Bilhassa ağırlık taşıyan kemiklerdeki bozukluklar spontan olarak toparlar az olasılıkla da ortopedi girişimine ihtiyaç duyulur. Fosfat düzeyinin az olduğu rikets olgularında cerrahi tedaviye daha çok ihtiyaç vardır. O-bacak deformitesi olan varuslu diz bozukluğu en çok düzeltilen bozukluktur (272).

Vitamin D eksikliğiyle bağlantılı olarak oluşan riketste 1-2 hafta zamanla elementer kalsiyum günde 50-100 mg/kg oluşturabilecek aynı zamandaki bu tedavi ile, 300000 IU 'stosstherapy' peroral vitamin D tedavisi optimal tedavi biçimi olarak bilinmektedir. Stosterapiye alternatif olarak başka alternatif tedaviler de mevcuttur. Tedavide en önemli basamak tanıyı kesinleştirmek ve vakaların biyokimya parametrelerini takip etmektir (204).

2.18.6. Korunma

Olağan zamandan önce doğan bebeklerin vitamin D eksikliği bakımından zarar görme olasılığı vardır. Üçüncü trimester D vitamini taşınımı açısından önemli bir zamandır (273).

Vitamin D'nin olağan fizyolojik değerler taşıması uzun süreli hastalıklardan sakınmak ve optimal kemik sağlamlığı açısından önemlidir (145).

En uygun kemik maturasyonu sağlamak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü ihtiyaç olan vitamin D düzeyinin çocuklarda 400 IU/gün ve olağan zamandan erken doğan bebeklerde 800 IU/gün olduğunu tespit etmiştir. Adölesan çağda ve çocukluk devrinde güneşe maruziyet, hareketlilik, cilt vasıflarıyla ilişkili olarak farklılık

göstermekle birlikte ihtiyaç olan değerler ‘ESPE-Kemik Kulübü’ne göre adölesanlara günlük 1200 mg Ca ve 1200 mg P, 0–1000 IU D vitamini kullanımını tavsiye etmektedir (274).

Vitamin D yetersizliğini engellemenin en olağan yöntemi bebeklerin ve annelerinin gerekli güneş ışınlarından faydalanmasıdır. Ortalama olarak sadece üstünde bez olan bebeklerde haftada yarım saat, kıyafetliyken haftada 2 saat, hamilelerin de yüzü ve ellerinin günde 20 dakika olmak üzere haftada 3 gün güneş görmesi tavsiye edilmektedir (275).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğine Eylül 2016-Ocak 2018 dönemi arasında başvuran , düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan talasemi tanılı 0-18 yaş arasındaki çocukların hastane kayıtları ve dosyalarındaki başta 25OH D vitamini başta olmak üzere hasta bilgileri ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek ;bu hastaların vitamin D eksikliği ve yetersizliği sıklığı retrospektif olarak incelenmiştir.

Düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan 100 talasemi tanılı hastanın verileri incelenerek bu hastaların yaş, cinsiyet, doğum yerleri ve ikametleri, tanı alma zamanı, aile öyküsü, transfüzyon sıklığı, şelatör kullanımı ve içeriği, en sonki transfüzyon zamanları, persentilleri hesaplanarak boy ve tartıları kaydedilmiştir.

Laboratuvar sonuçlarında serum 25 (OH) D vitamin düzeyi, parathormon (PTH), alkalın fosfataz (ALP), kalsiyum (Ca), fosfor düzeyleri, ferritin, AST, ALT, GGT düzeyleri değerlendirilmiştir.

Çalışma dahilindeki bu 100 hastada anne babasında akraba evliliği mevcudiyeti, talasemi hastalığı ve taşıyıcılığı bulunan kardeş öyküleri de incelendi. Hastaların yaşamın ilk iki yılındaki D vitamini profilaksisi alma durumları da not edilerek çalışmaya dahil edildi. Hastalardaki eşlik eden bulgular ve ek hastalıkların verileri kaydedildi.

Yaş aralığı ve 25(OH)D vitamini seviyesi ilişkisi , şiddetli D vitamini eksikliği, D vitamini eksikliği, D vitamini yetersizliği ve normal vitamin D düzeyi olan hastalar ve oranları, şelatör kullanımı oranı ve cinsiyetle ilişkisi, şelatör kullanımı ve ferritin düzeyi ilişkisi, ailede talasemi hastalığı öyküsü ve oranları, cinsiyetle D vitamini düzeyi ilişkisi, talasemili çocuklarda transfüzyon sıklığı ve ferritin düzeyi ilişkisi, şelatör cinsi ile ferritin düzeyi arasındaki ilişki, hastaların anne ve babalarındaki akraba evliliği oranı, büyüme gelişme eğrisi hasta persentilleri ile vitamin D düzeyi ilişkisi, hastalarda eşlik eden hastalıklar ve bulguların oranı,

transfüzyon sıklığı ve vitamin D düzeyi ilişkisi, mevcut çalışmamızdaki hastaların Hatay'da bölge ve ilçelere göre görülme sıklığı; AST ,ALT, GGT, ALP, Ca, P ferritin ,parathormon düzeyleri ile 25(OH)D düzeyi ilişkisi, hastaların tanı alma yaşı, D vitamini profilaksi kullanım öyküsü olanların oranları, alma süreleri ve cinsiyetle ilişkisi , hastalarımızın kardeşlerdeki talasemi hastalığı ve taşıyıcılığı oranları incelendi.

Araştırma sonunda datalar Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 istatistik paket programına girildi. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için frekans (%), ortalama değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Verilerin normal dağılımına uygunluğuna bakmak için Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov Testleri kullanıldı. Veriler normal dağılıma uymadığı için analizlerde non-parametrik testler kullanıldı. Gruplandırılmış verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, Spearman Korelasyon ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0.005'ten daha küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi. Bir bölümü tanımlayıcı istatistikler ile bulgular elde edilirken Kruskal Wallis testi ile vitamin D düzeyine göre parametrelerin karşılaştırılması yapıldı. Mann-Whitney U testi ile cinsiyete göre 25 (OH) D vitamin düzeyi karşılaştırıldı. Şelatör kullanımları cinsiyete göre Ki Kare testi ile gruplandırıldı. Spearman korelasyon testi uygulanarak 25 (OH)D vitamininin boy ve ağırlık ile korelasyonu saptandı. Mann-Whitney U testi ile şelatör kullanımına göre ferritin düzeyleri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hastanın %53,0'ı kız, diğerleri erkek idi. Hastaların boy ve ağırlık persantil dağılımları **Tablo 9'**de özetlenmiştir.

Tablo 9. Hastaların boy ve ağırlık persantil dağılımları

Boy Persantil	Sayı	Yüzde	Ağırlık Persantil	Sayı	Yüzde
<3p	6	6,0	<3p	3	3,0
3p	2	2,0	<5p	5	5,0
3-10p	16	16,0	5p	3	3,0
10p	8	8,0	5-10p	9	9,0
10-25p	20	20,0	10p	10	10,0
25p	9	9,0	10-25p	19	19,0
25-50p	13	13,0	25p	12	12,0
50p	9	9,0	25-50p	19	19,0
50-75p	8	8,0	50p	6	6,0
75p	4	4,0	50-75p	7	7,0
75-90p	2	2,0	75p	1	1,0
90p	1	1,0	75-90p	3	3,0
90-97p	2	2,0	>97p	3	3,0
Toplam	100	100,0	Toplam	100	100,0

Hastaların %47,0'ı Antakya, %20,0'ı Reyhanlı, %13,0'ı Kırıkhan'dan geri kalanlar ise diğer ilçelerde ikamet etmekteydi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların ilçelere göre dağılımı

İlçe	Sayı	Yüzde
Antakya	47	47,0
Reyhanlı	20	20,0
Kırıkhan	13	13,0
Altınözü	4	4,0
Hassa	4	4,0
Yayladağı	4	4,0
İskenderun	3	3,0
Kumlu	2	2,0
Samandağı	2	2,0
Dört Yol	1	1,0

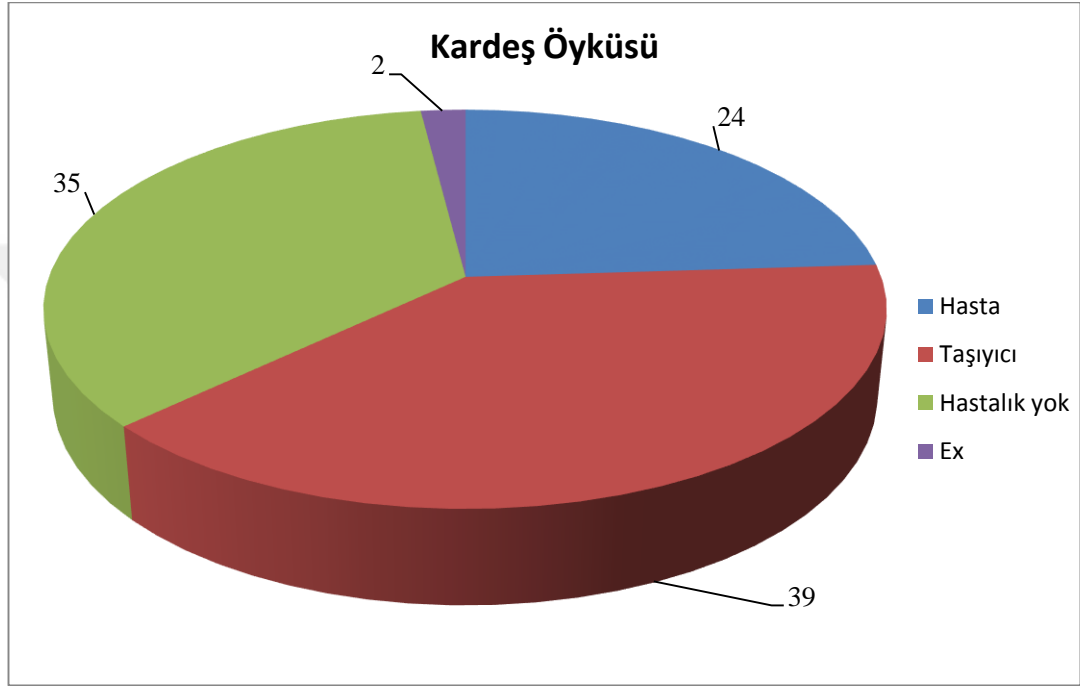
Hastalar ortalama 2, 13±1, 57 yaşında tanı almış ve şu anki yaş ortalamaları 10, 12±5, 05 yıl olup değerler **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların yaş ve tanı yaşı ortalamaları

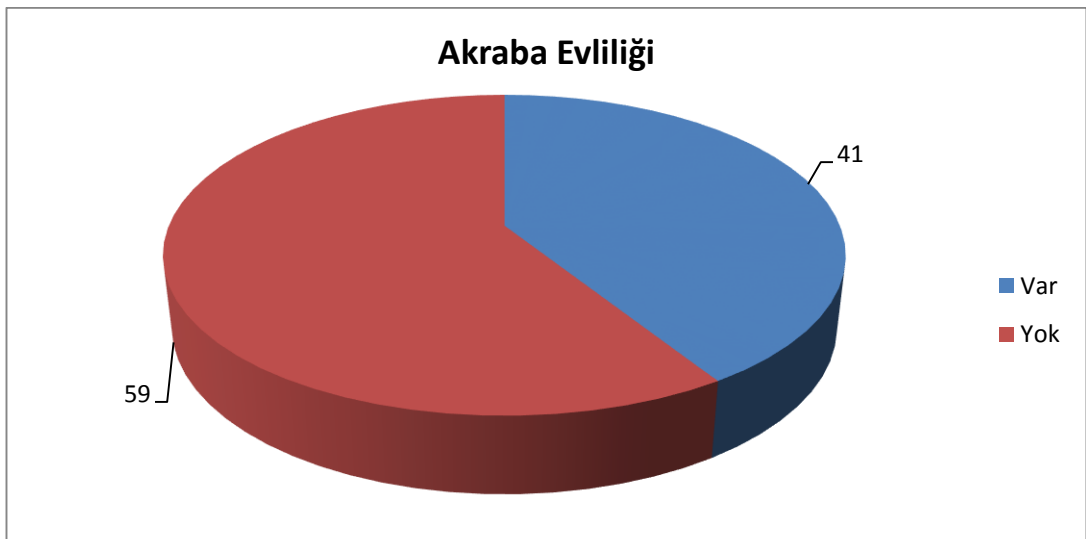
	N	Ortalama±SS	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş	100	10,12±5,05	11,00	0,58 (7 aylık)	18,00
Tanı Yaşı	99*	2,13±1,57	2,00	0,42 (5 aylık)	7,00

*Bir hasta prenatal tanı aldığı için hesaplamaya dahil edilmedi

Çalışmada yer verilen hastaların %39, 0'ının (39 hasta) kardeşinde talasemi taşıyıcısı var olup, %35, 0'ında (35 hasta) hastalık öyküsü saptanmadı. %24, 0'ının (24 hasta) kardeşi hasta olup 2 hastanın ex kardeş öyküsü mevcuttu (Şekil 14). Hastaların anne-babalarının %41, 0'ında akraba evliliği olduğu görüldü (Şekil 15).



Şekil 14. Kardeşlerin hastalık öyküsü



Şekil 15. Hastaların anne babalarındaki akraba evliliği öyküsü

Çalışmaya katılan hastalardaki ek hastalıklar **Tablo 12**'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Talaemi hastalarındaki ek hastalıkların dağılımı

Ek Hastalık	Sayı	Yüzde
Allerjik Rinit	2	2,0
Apendektomi, Splenektomi	1	1,0
Astım	2	2,0
Besin Allerjisi	2	2,0
Dermatit	2	2,0
G6pd Eksikliği	1	1,0
Geç Puberte, Nakil Öyküsü	1	1,0
Hemokromatozis	3	3,0
Hepatit C	2	2,0
Hepatosteatoz	1	1,0
Hiperglisemi	2	2,0
Hipotiroidi	3	3,0
İnguinal Herni	1	1,0
İnguinal Herni, Opere Splenektomi	1	1,0
Kemik İliği Nakil Öyküsü	2	2,0
Kolestaz, Opere Splenektomi	1	1,0
Lv Dilatasyonu, Hipersplenizm	1	1,0
Malnütrisyon	1	1,0
Obezite	3	3,0
Opere Meningomyelose, İnguinal Herni	1	1,0
Opere Splenektomili, Lv Dilatasyonu	1	1,0
Orak Hücreli Anemi	1	1,0
Osteopetrozis	1	1,0
Over Kisti	1	1,0
Overkisti, Splenektomi	1	1,0
Splenektomi	1	1,0
Splenektomi, Kolelitiazis	1	1,0
Şelatör Sonrası İlaç Erüpsiyonu	1	1,0
Yok	59	59,0
Toplam	100	100,0

Hastaların %48,0'ı ayda bir, %34,0'ı 3 haftada bir olmak üzere, geri kalanları da **Tablo 13**'de özetlendiği sıklıkta transfüzyon almaktaydı.

Tablo 13. Hastaların transfüzyon sıklığı

	Sayı	Yüzde
3 ayda bir	1	1,0
2 ayda bir	4	4,0
5 haftada bir	2	2,0
Ayda bir	48	48,0
3 haftada bir	34	34,0
2 haftada bir	9	9,0
Haftada bir	2	2,0
Toplam	100	100,0

Çalışmadaki hastaların şelatör kullanım oranları ve kullandıkları şelatörün cinsleri **Tablo 14**'da özetlenmiştir.

Tablo 14. Hastalardaki şelatör kullanımı ve kullanılan şelatör

Şelatör Kullanımı	Sayı	Yüzde
Var	80	80,0
Yok	20	20,0
Şelatör cinsi		
Deferasiroks	67	67,0
Deferasiroks+desferoksamin	1	1,0
Deferipron	3	3,0
Deferipron+deferasiroks	2	2,0
Deferipron+desferoksamin	4	4,0
Desferoksamin	3	3,0
Yok	20	20,0

Hastaların laboratuvar parametreleri **Tablo 15'**de özetlenmiştir.

Tablo 15. Labaratuvar parametre değerleri

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Sapma
25OH Dvit (ng/mL)	100	4,20	34,00	11,7624	5,99861
Kalsiyum (mg/dL)	100	6,00	10,80	8,9199	1,76645
Fosfor (mg/dL)	100	2,12	10,60	4,4395	1,08114
Parathormon(pg/mL)	100	14,00	142,00	40,4360	19,96767
Ferritin (ng/mL)	100	121,60	12263,00	2643,3160	2179,70278
ALP (U/L)	100	48,00	642,00	212,8100	114,88208
AST (U/L)	100	12,00	485,00	57,6100	68,16230
ALT (U/L)	100	8,00	506,00	56,1000	74,45648
GGT (U/L)	100	6,00	117,00	26,5100	20,02902

Hastaların %49,0'ında ağır vitamin D eksikliği, %43,0'ında vitamin D eksikliği, %7,0'ında yetersiz vitamin D olup, bir hastanın vitamin D düzeyi normal idi (**Tablo 16**). Yaşamın ilk iki yılında vitamin D profilaksisi alan hastaların oranı %55,0 idi. İki yaş altındaki 55 hastanın ortalama 7,60±3,42 ay (min-maks:1-15 ay) vitamin D profilaksisi aldığı tespit edilmiştir.

Tablo 16. 25(OH) vitamin D düzeyi ve iki yaş altı vit D profilaksi kullanımı

25(OH)Vitamin D Düzeyi (ng/ml)	Sayı	Yüzde
Ağır Eksik (10 ng/ml'nin altında)	49	49,0
Eksik (10-20 ng/ml arasında)	43	43,0
Yetersiz (20-30 ng/ml arasında)	7	7,0
Normal (30 ng/ml'nin üstünde)	1	1,0
Toplam	100	100,0
İki yaşına kadar vit D Kullanma		
Evet	55	55,0
Hayır	45	45,0

Değerlendirilen bulgularda vitamin D düzeyi ile yaş, kalsiyum, fosfor, parathormon, ferritin, ALP, ALT, AST, ve GGT değerleri arasında istatistiki anlamlı ilişki bulunamadı (**Tablo 17**).

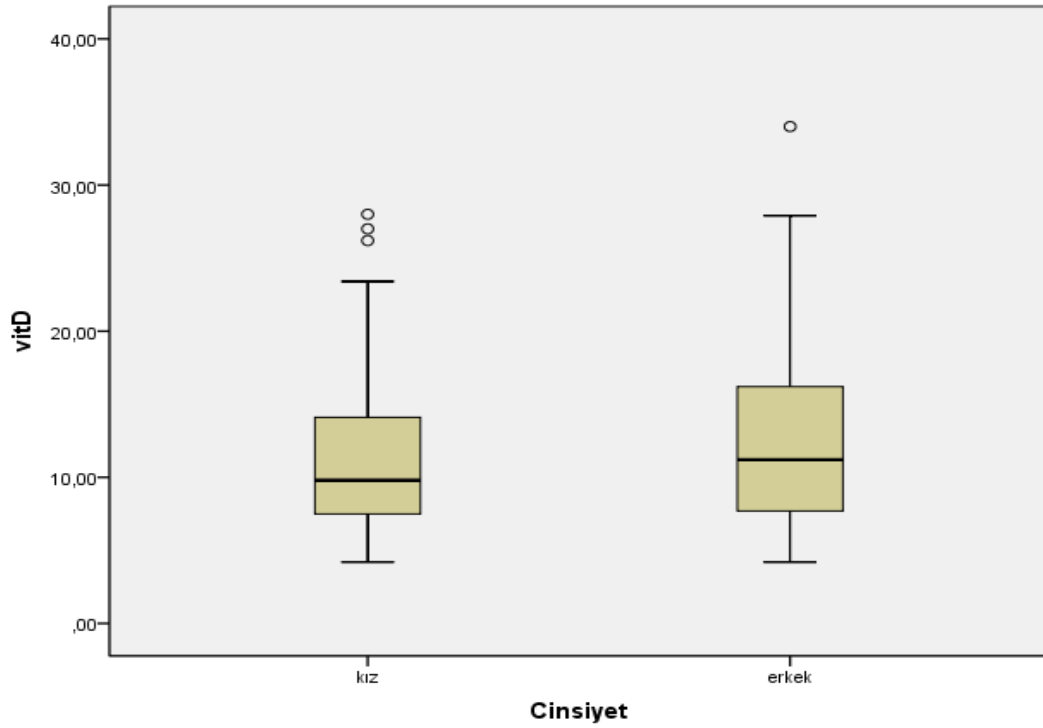
Tablo 17. Vitamin D düzeyine göre parametrelerin karşılaştırılması

	Vitamin D Düzeyi (Ortalama±S.S)				p*
	<10Ağır eksik n=49	10-19,9 Eksik n=43	20-29,9 Yetersiz n=7	>30 Normal n=1	
Yaş	9,5±4,8	10,7±5,0	12,1±6,3	0,58	0,145
Kalsiyum	8,9±0,7	8,9±0,8	9,0±0,7	10,5	0,333
Fosfor	4,4±0,8	4,5±1,3	4,2±0,7	7,0	0,382
Parathormon	44,0±25,2	38,1±12,9	32,5±9,6	23,4	0,413
Ferritin	3111,2±2660	2333±1522	1618±934	236,0	0,131
ALP	201,2±94,7	220,8±117,1	184,1±129,2	642,0	0,283
AST	60,8±62,9	59,4±78,8	23,4±10,0	66,0	0,063
ALT	61,7±72,8	56,7±81,8	17,7±8,8	22,0	0,082
GGT	23,3±16,5	26,6±20,8	18,4±7,7	108,0	0,058
*Kruskal Wallis Testi					

Kızlarda vit D düzeyi $11,33 \pm 5,86$ ng/mL, erkeklerde $12,25 \pm 6,2$ ng/mL olup aradaki fark önemli değildi (**Tablo 18**) (**Şekil 16**).

Tablo 18. Cinsiyete Göre vit D Düzeyleri

	Ortalama±Standart Sapma		p*
	Kız	Erkek	
Vit D	$11,33 \pm 5,86$	$12,25 \pm 6,2$	0,364
*Mann-Whitney U Testi			



Şekil 16. Cinsiyete göre 25(OH)D vitamin düzeyi

Kız hastaların %79,2'si, erkek hastaların %80,9'u şelatör kullanmakta olup aradaki fark anlamlı değildi (**Tablo 19**).

Tablo 19. Cinsiyete göre şelatör kullanımı

	Şelatör Kullanımı				
	Var		Yok		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde	P**
Kız	42	79,2	11	20,8	0,84
Erkek	38	80,9	9	19,1	

*Satır Yüzdesi

**Ki Kare Testi

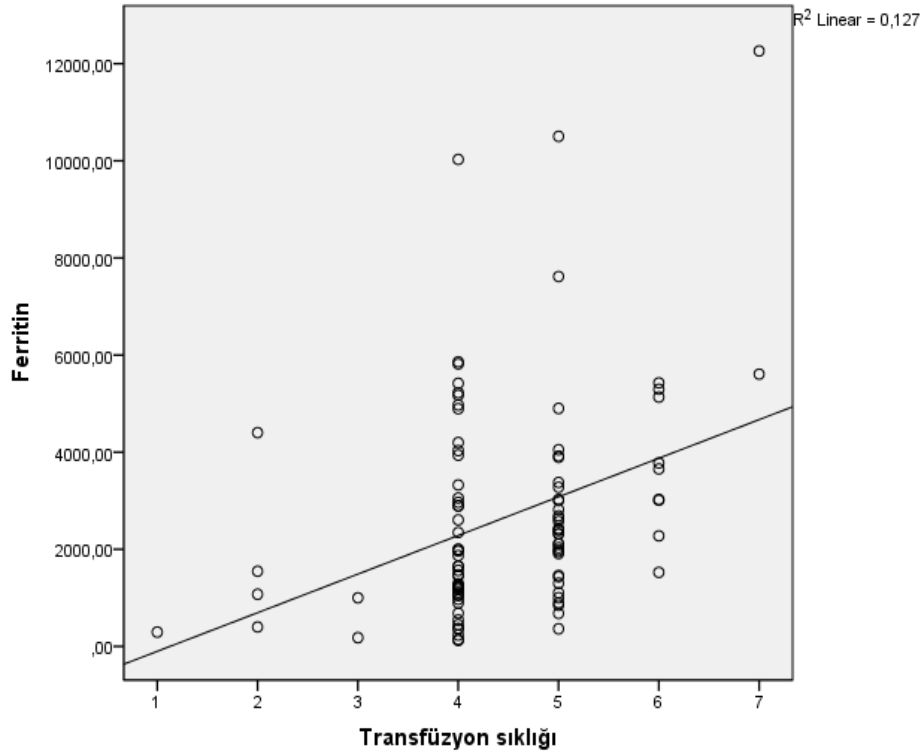
Şelatör kullanan hastalarda ferritin düzeyi $2599,39 \pm 1969,01$ kullanmayanlarda $2819,02 \pm 2931,72$ olup bu sonuçta istatistiki farklılık görülmedi. ($p=0,711$). (**Tablo 20**)

Tablo 20. Şelatör kullanımına göre ferritin düzeyleri

	Ortalama±Standart Sapma		p*
	Kullanan	Kullanmayan	
Ferritin	$2599,39 \pm 1969,01$	$2819,02 \pm 2931,72$	0,711

*Mann-Whitney U Testi

Transfüzyon sıklığı ile ferritin düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu (Korelasyon katsayısı:0,363, $p<0,001$) (Şekil 17). Transfüzyon sıklığı ile 25(OH) D vitamini düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. (Korelasyon katsayısı:-0,112, $p=0,268$)



Şekil 17. Transfüzyon sıklığı-ferritin korelasyonu (1:üç ayda bir, 2:iki ayda bir, 3:beş haftada bir, 4: ayda bir, 5:üç haftada bir, 6: iki haftada bir, 7:haftada bir)

Serum 25(OH)D vitamini ile boy ve ağırlık arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilemedi (Tablo 21).

Tablo 21. D vitamininin boy ve ağırlık ile korelasyonu

D vitamini	Boy	Ağırlık
r*	-0,030	0,007
p**	0,767	0,941

*Korelasyon katsayısı **Spearman Korelasyon Testi

Kız hastaların %49,1'i, erkek hastaların %61,7'si yaşamın ilk iki yılında D vitamini profilaksisi almış olup aradaki fark anlamlı değildi (**Tablo 22**).

Tablo 22. Cinsiyete göre D vitamini profilaksi alımı

	D Vitamini Kullanımı				
	Var		Yok		
Cinsiyet	Sayı	Yüzde*	Sayı	Yüzde	P**
Kız	26	49,1	27	50,9	0,205
Erkek	29	61,7	18	38,3	

*Satır Yüzdesi

**Ki Kare Testi

5. TARTIŞMA

Bütün dünyada talasemi majör mühim bir toplum sağlığı problemidir (2). Transfüzyonların muntazam olarak uygulanması ve şelasyon tedavilerle ölüm riski ve eşlik edebilecek hastalıklar azalmaktadır.

Tedavide ana nokta aneminin engellenmesi, aşırı demir birikiminin önüne geçilmesi, lüzum halinde splenektomi uygulanması, hastalığın seyri sırasında oluşan ikincil hastalık ve bozuklukların tedavisi, psikolojik yardım verilmesidir (79).

Yineleyen kan transfüzyonları vücuttaki demir yükünün esas sebebi olarak bilinmektedir. Aşırı demiri uzaklaştıran bir işleyiş biçimi vücutta olmadığından demir depolanır ve bu potansiyelin sınırını aşan demir; hücrelerde hidroksi radikal meydana getirerek membran ve proteinlerin bozulmasına, hücre ölümüne neden olur. Bu birikim organlarda toksikasyonla sonuçlanır (276).

Çağımızda yapılan kan transfüzyonu ve şelatör kullanımıyla umulan ömür uzunluğu talasemi hastalarında artmıştır. Bunun bir getirisi olarak da hastalığa başta osteoporoz ve osteopeni olmak üzere sekonder olarak meydana gelen önemli komplikasyonlar da artmıştır. Bu durumların progressif olması nedeniyle hayat kalitesini sağlamak amacıyla hem tedavisi hem de tanının erken konularak hastalıktan korunulması da önem arz etmektedir (128).

Vitamin D kemiğin sağlamlığı bakımından kalsiyumdan yararlanılması ve absorbe edilmesi için de mühimdir. Optimal vitamin D seviyesi uzun süreli olan hastalıkların çoğundan sakınılmayı sağlarken optimal kemik dayanıklılığında da görev üstlenir (277).

Vitamin D'nin yetersizliği dünyada eksikliğine oranla daha çok rastlanıldığından majör bir problem şeklini almıştır (201,278). Araştırmalara bakıldığında 200 IU/gün D vitamininin gereken düzeye ulaştıramadığı ve bundan ötürü bütün çocuklara bebeklik döneminden beri 400 IU/gün D vitamini verilmesi tavsiye edilmektedir (279).

Doğum oranının fazlalığı ve akraba evliliğinin yaygın görülmesi ülkemizdeki beta talasemili hastaların dünyaya gelmesinde bir sebeptir (2).

Yapmış olduğumuz çalışmada düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan 100 adet talasemi hastası verileri incelenmiş ve bu hastaların anne-babalarının %41,0'ında akraba evliliği olduğu görülmüştür. Bu yüksek orana bakıldığında toplumu akraba evliliklerinin meydana getireceği sorunlar konusunda bilinçlendirmenin ve evlilik öncesi tarama testlerinin yapılması ile hastalığın büyük ölçüde önlenebileceği düşünülmektedir.

Şelasyon tedavisi uygulanmayan talasemili vakalarda her ne kadar belirli aralıklarla transfüzyon yapılsa da yaşam açısından mühim olan organlarda demir toksisitesi nedeniyle hayatını kaybedebilir. Ancak demir bağlayıcı tedavi doğru zamanda ve muntazam olarak uygulanırsa hastaların yaşam süresi daha uzun olabilmektedir (47).

Bizim çalışmamızda talasemi majorlu hastaların şelatör kullanımı incelendiğinde hastaların %80'inde şelatör kullanımı mevcut olup bu 80 hastanın 67'sinde deferasiroks kullanımı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 100 hastanın 25(OH) vitamin D düzeylerine bakıldığında Hastaların %49,0'ında ağır vitamin D eksikliği, %43,0'ında vitamin D eksikliği, %7,0'ında yetersiz vitamin D düzeyi olup, bir hastanın (%1) 25 (OH) vitD düzeyi normal aralıkta olduğu görüldü. Çalışmamızdaki hastalardaki ortalama 25(OH)D vitamin düzeyi 11,76 olarak görüldü. Bu hastalara 1200 U/gün vitamin D3 desteği sağlandı. Çalışmamıza benzer şekilde talasemi hastalarında serum vitamin D düzeyinin incelendiği bir çalışma mevcuttur. Samsun On dokuz Mayıs Üniversitesi çocuk onkoloji ve hematoloji departmanında, 2012 Ocak-Haziran ayları dönemi arasında yapılmış olan bir çalışmanın sonuçlarında ise bizim çalışmamıza yakın D vitamini eksikliği oranları saptanmıştır. Bu çalışmada 42 talasemi majör ve intermedia hastalarının kayıtları değerlendirilmiş olup talasemi majör ve intermedia olgularının vitamin D eksikliği retrospektif olarak değerlendirilmiş. Bu hastaların ortanca Vitamin D seviyesi 12,8 ng/ml, %36'sında ağır D vitamini eksikliği, %43'ünde D vitamini eksikliği, %14'ünde D vitamini yetersizliği ve %7'sinde normal 25(OH) vitamin D düzeyleri olduğu görülmüştür (280).

Benner ve arkadaşları Katar'da 2008 yılında adölesan çağıdakilerde %61,6, Suudi Arabistan'da Sidduqui ve arkadaşları %81 oranında vitamin D yetersizliği saptamıştır (281,282).

Amerika'daki araştırmalarda 2005 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından ortaya çıkan çalışmada %48, Yunanistan'da adölesan çağda Lapatsanis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %47 oranında eksik vitamin D düzeyi tespit edilmiştir (283,284). Kız ve erkek çocuklarda D vitamin seviyesinin arasında mühim bir bağlantı bulunmadığı Stryd ve arkadaşları tarafından uygulanan çalışmada belirtilmiştir (285). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kız hastalarda 25 (OH) D vitamin düzeyi $11,33\pm 5,86$ ng/mL, erkeklerde ise $12,25\pm 6,2$ ng/mL olup aradaki fark anlamlı bulunamadı ($p= 0,364$).

Kalsiyum,alkalen fosfataz, fosfor, 25 hidroksi D vitamini değerlerinin incelendiği bir 1186 olgudan oluşan araştırmada gereken düzeyde mevcut olmayan D vitamini olan vakaların biyokimyasal parametrelerinde hipokalsemi, hipofosfatemi ya da yüksek alkalen fosfataz seviyesi tespit edilmemiştir. Serum Ca, P, ALP seviyeleri fizyolojik sınırlarda olsa dahi bu araştırma baz alındığında klinik açıdan D vitamin eksikliği ön tanısı var ise 25 hidroksi D seviyesi mutlaka değerlendirilmelidir (286).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da hastaların ortalama Ca değerleri 8,9 mg/dl, fosfor düzeyleri ortalama 4,4 mg/dl, alkalen fosfataza düzeyleri ortalama ise 212 U/L olarak görülmüştür.

17,8 ng/ml düzeyinden aşağı seviyede vitamin D olduğunda, Zittermann ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada mortalite riskinin toplumda %26 yükselttiği belirtilmiştir (287).

D vitamininin gelişme üzerine yapıcı tesiri olduğundan ve ciddi vitamin D yetersizliği olan annelerin çocuklarında gelişmede duraksama saptanması Marya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mevcuttur (288).

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ağırlık ve boy persentilleri değerlendirilerek boy persentili bakıldığında hastaların oldukça büyük bir çoğunluğu olan %83'ünün 50 p altında, tartı açısından ise hastaların yalnızca %20'sinin 50p üzerinde olduğu saptanmıştır.

Hindistan'da Bhalala U. ve ark. 3 ay sadece anne sütü ile beslenmiş ve D vitamini desteği verilmemiş çocuklarda (n:35) 3. ayda değerlendirilen D vitamini seviyesini yaklaşık $18,2 \pm 9,7$ ng/ml olarak tespit etmiş ve çocukların yalnızca %20'sinde vitamin D seviyesinin 20 ng/ml'in üzerinde görüldüğünü belirtmişlerdir (289).

Bizim çalışmamızda ise hastaların yaşamın ilk iki yılında vitamin D profilaksi alımı sorgulandığında %45'inin hiç vitamin D profilaksisi almadığı, alanların çoğunluğuna anne sütünün kesilmesiyle birlikte D vitamini desteği kullanımına son verildiği, cinsiyet oranlarına bakıldığında kız hastaların %49,1'inin, erkek hastaların ise %61,7'sinin D vitamini profilaksisi almış olduğu görüldü. Yaşamın ilk iki yılında D vitamini desteği alımı cinsiyete göre incelendiğinde her ne kadar anlamlı fark görülme de erkek çocuklarının sayısal olarak daha çoğunda ve daha uzun süre D vitamini profilaksisi almış olduğu gözlemlendi. Bu durum ise sosyokültürel olarak toplumumuzun bir kısmında halen erkek çocuklarının bakımı konusunda pozitif ayrımcılık olduğunu da maalesef akla getirmektedir.

Eksik vitamin D düzeyi ve aşırı kilo durumu insanlarda yaygın rastlanılan bir sorundur. Her iki durumun birbirine eşlik etmesi tesadüfi olabilir fakat aşırı kilosunda olanlarda düşük vitamin D seviyesinin daha yaygın görülmesi arada mühim bir bağlantı mevcudiyetini akla getirir (290).

Bizim çalışmamızda hastaların %3'ünün obezitesi mevcuttu ancak obezitesi olan hastaların 25(OH)D vit düzeylerinin hastaların ortalamalarından daha düşük olduğu saptandı.

Doğum öncesi tanı yöntemleri ilerlemeler doğrultusunda Türkiye'de bazı birimlerde yaygın olarak yapılmaktadır ancak az oranda prenatal tanının varlığı, umulan oranlara erişilememesi hemoglobinopatiler konusunda sağlık çalışanlarının ve toplumun bilgilendirilmesi ihtiyacını ortaya koymaktadır (125).

Yapmış olduğumuz çalışmada tanı yaşlarını sorguladığımızda ise yalnızca 1 hastada prenatal tanı konulmuş olduğu, hastaların ortalama tanı alma yaşının minimum 5 aylık dönemde olmak üzere ortalama 2 yaş döneminde tanı aldığı bilgisine ulaştık. Bu durum prenatal tanı konusunda toplumu ve sağlık personellerini daha fazla bilinçlendirme ihtiyacını gündeme getirmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın ışığında aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

1. Çalışmamızda düzenli kan transfüzyonu ihtiyacı olan talasemi tanılı 100 çocuk hastanın %49,0'ında ağır vitamin D eksikliği, %43,0'ında vitamin D eksikliği, %7,0'ında yetersiz vitamin D düzeyi olduğu saptandı.

2. İki yaşına kadar vitamin D profilaksisi alan hastaların oranı %55,0 olduğu görülürken, iki yaş altındaki 55 hastanın ortalama $7,60 \pm 3,42$ ay (min-maks:1-15) vitD profilaksisi aldığı tespit edildi.

3. Vitamin D düzeyi ile yaş, kalsiyum, fosfor, parathormon, ferritin, ALP, ALT, AST, ve GGT düzeylerinde istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

4. Kız hastalarda vitamin D düzeyi $11,33 \pm 5,86$ ng/mL, erkek hastalarda $12,25 \pm 6,2$ ng/mL olup aradaki fark anlamlı bulunmadı.

5. Kız hastaların %79,2'si, erkek hastaların %80,9'u şelatör kullanmakta olup aradaki fark anlamlı değildi.

6. Şelatör kullananlarda ferritin düzeyi $2599,39 \pm 1969,01$ kullanmayanlarda $2819,02 \pm 2931,72$ olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak bu durumun bazı hastaların takip düzenleri ve önerilerine uymaması ve başlanan şelatör tedavilerine tam uyum göstermemesine bağlı olduğu düşünüldü.

7. Transfüzyon sıklığı ile ferritin düzeyi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu (Korelasyon katsayısı: 0,363, $p < 0,001$)

8. Transfüzyon sıklığı ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (Korelasyon katsayısı: -0,112, $p = 0,268$).

9. D vitamini ile boy ve ağırlık arasında istatistiksel olarak önemli korelasyon tespit edilemedi.

10. Kız hastaların %49,1'i, erkek hastaların %61,7'si yaşamın ilk iki yılında D vitamini profilaksisi almış olup aradaki fark anlamlı değildi.

11. Çalışmadaki 100 hastadan prenatal tanı alan yalnızca 1 hasta mevcuttu. Bu durum toplumda bu konuda bilinçlendirme gerekliliğini ortaya koydu.

Talaseminin önlenabilir bir hastalık olması, morbidite ve mortalitesinin yüksek olması, toplumumuzda akraba evliliğinin sık olması, Akdeniz bölgesinde yaygın görülmesi, Hatay ilinde birçok olguya rastlanması nedeniyle bu çalışma oldukça önem arz etmektedir. Türkiye’de düzenli transfüzyon ihtiyacı olan talasemi tanılı çocuklarda vitamin D düzeyini değerlendiren oldukça az sayıda makale mevcuttur. Bu durum bu çalışmayı yapma gerekliliğini doğurmuştur. Düzenli transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda inefektif eritropoez sonucu doğan sorunlar hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır. Bu hastaların kemik bulgularını kırık risklerini, osteoporozu azaltmak ve yaşam kalitesini artırmak, büyüme gelişme eğrilerinin sağlıklı bireylerde olduğu seviyeleri yakalamasını hedeflemek bakımından D vitamini desteği oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle talasemi tanılı çocuklarda vitamin D düzeyinin kontrolü sağlanmalı ve vitamin D profilaksisi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cunningham M. The Thalassemias. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (Nathan David G ,IV Samuel Lux, Look A. Thomas, Ginsburg David, Orkin Stuart H,Fisher David E.). Philadelphia: WB Saunders. 2009; 1015-1016.
2. Gümrük F. Hemoglobinopatilerin Tanı ve Tedavisinde Yenilikler. Türk Hematoloji Derneği 9. mezuniyet sonrası eğitim kursu 2006: 62-4. 9.
3. Aslan D. Talasemik hasta izlemi. Katkı Pediatri Dergisi 1999; 20(5): 671-82.
4. Olivieri NF, Nathan DG, MacMilan JH. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med 1994; 331 (9): 574-8.
5. Baytan B, Sağlam H, Erdol Ş, Beyazit AN, Ozgur T, Gunes AM. ve ark. Talasemi majorlu vakalarda endokrin komplikasyonların değerlendirilmesi. Güncel Pediatri 2008;6:58-65.
6. Güler E, Patiroğlu T, Çaksen H, Özdemir MA, Kurtoğlu S, Kendirci M, Talasemi Majörlü Vakalarda Endokrin Komplikasyonların Değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi 1999;34:4.
7. Robins SL, Kumar V. The Hematopoetic and Lymphoid Systems in Basic Pathology. Philadelphia: WB Saunders 1987: 356-360.
8. Molyvda-Athanasopoulou E, Sioundas A, Karatzas N, Aggellaki M,Pazaitou K, Vainas I. Bone mineral density of patients with thalassemia major: four-year follow-up. Calcif Tissue Int. 1999; 64: 481-4.
9. Lips P. Vitamin D Physiology. Progres in Biophysics and Moleküler Biology. 2006;92(1):4-8.
- 10- Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia-a global public health problem. Nat Med.1996;2: 847-849.
- 11- Günçag D, Hemolitik Anemiler. Klinik Hematoloji. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK (editör) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 003; s: 87-152
- 12- Dinçol G. Thalassemia. Türkiye Klinikleri J Haematol 2004;2(2):144-152.

- 13- Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010; 115: 4331-4336.
- 14- Yaprak I. Beta Talasemi Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Sted*. 2004; 13: 58-59.
- 15- Aslan D. Talasemik hasta izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999; 20(5): 671-82.
- 16- Basak AN. Hemoglobinopatilerin Prenatal Tanısı ve Türkiye’de β -Talasemi’nin Moleküler Temeli, Prenatal Tanı ve Tedavi, Eds: Aydın K. 1992. 36–37.
- 17- Aksoy M. The history of beta-thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr* 1991; 33: 195-7.
- 18- Guler E, Caliskan U, UcarAlbayrak C et al. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 783-5.
- 19- Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ et al. International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in β -thalassemia major. *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1368-74.
- 20- Lale D. İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları: KSÜ. *Fen ve Mühendislik Dergisi*, 8-2005.
- 21- Zheng G, Schaefer M, Karplus M. Hemoglobin Bohr effects: atomic origin of the histidine residue contributions. *Biochemistry*. 2013;52:8539-55.
- 22- Dönbak L, İnsan Hemoglobin (Hb) Varyantları. KSÜ. *Fen ve Mühendislik Dergisi* 2005;8:13-22.
- 23- Clarke G. M, Higgins T. N, Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias. *Clinical Chemistry* 2000;46:8 1284–1290.
- 24- Lukens JN. The Thalassemias and Related Disorders of Hemoglobin Synthesis. In: Ed Lee GR, Bithel TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. *Wintrobe’s Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea&Febiger 1999; 1405-48.
- 25- Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: A 5-year follow-up study. *Am J Med* 2001;111:349-54.
- 26- Canatan D, Köse MR, Üstündağ M, Haznedaroğlu D, Ozbas S: Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet* 2006; 9:124-126.
- 27- Higgs D.R., Thein S.SL, Wood W.G. Human Haemoglobin in Weatherall The Thalassemia syndromes 4th edition 2001: 65-120.

- 28- Lanzkowsky P, Atlas M. Hemolytic Anemia; Thalassemias. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th ed. New York 2005: 181-191.
- 29- http://molbiol4masters.masters.grkraj.org/html/Gene_Expression_II9-Regulation_of_Gene_Expression.htm.
- 30- Thalassemia syndromes in hematology basic principles an practice Hoffman R, 3rd ed. Philadelphia, 2000:485-509.
- 31- Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2009:1015-1106.
- 32- Arcasoy A, Canatan D. Dunyada ve Turkiye'de Talasemi ve hemoglobinopatiler. Eds; Arcasoy A, Canatan D, Kose M, Ustundağ M. Hemoglobinopati ve Talasemi.Onlem-Tanı-Tedavi. Antalya; Siyah Grafik Matbaacılık, 2002: 13-17.
- 33- Ünal S, Alfa Talasemi Sendromları Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):18-22.
- 34- Çürük MA, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova'da Alfa Talasemi Genotipleri ve HB H Hastalığı. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007; 3: 17-23.
- 35- Gibbons R, Higgs DR, Olivieri NF, et al. The β thalassaemias. In Weatherall DJ, Clegg JB (eds). The Thalassaemia Syndromes. Blackwell Science. Oxford. 2001; 287-356.
- 36- Grampurohit ND, Kadam SS, Thorat RM, Thalassemia: A Review. International Journal of Pharma Research and Development 2010;2:101-108.
- 37- Higgs DR. Alpha thalassemia: An Overview, Ed. Stuart Roath, in Current Views on Thalassemia. Harwood Academic Publishers, Switzerland. 1992: 31-38- Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica. 2013;98:833-44.
- 39- DeBaun MR, Vichinsky E. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (18th ed). Philadelphia 2007; 2025-38.
- 40- Gülbay G, Yeşilada E, Aydoğdu İ, Özgen Ü, Otlu G. Malatya'da Beta-Talasemi Mutasyonları. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;16: 209-212.
- 41- Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, et al., eds. Molecular basis of blood diseases, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:157.
- 42- May C, Sadelain MA. Promising Genetic Approach to the Treatment of β -Thalassemia. Trends Cardiovasc Med. 2001; 11: 276-280.

- 43- Ulusal Hemoglobinopati Konseyi Kitapçığı.2th Ed. Tunç B, Timur H.İ, Tarama Programları ve Yöntemleri. Nisan 2003, Antalya.33-42.
- 44- Cunningham M. Update on Thalassemia: Clinical Care and Complications. *Pediatr Clin N Am.* 2008; 55: 447–460.
- 45- Olivieri NC, Weatherall DJ. Thalassemias. In: Arceci RJ, Han IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology* 3th ed. Blackwell Publishing USA 2006; 281-301.
- 46- Patricia J, Forget G, Forget BG. Thalassemia Syndromes. In: Hoffman R(eds), *Hematology Basic Principles and Practice*, 5 th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2008: 535-564.
- 47- Weatherall DJ. The Thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kips TJ, eds. *William's Hematology* (6th ed). New York: Mc Graw-Hill 2001; 547-80.
- 48- Lanskovsky P. Hemolytic anemia. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, (4th ed). California, USA: Academic Press 2005; 136-208.
- 49- Gümrük F, Altay Ç. Talasemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16(3): 307-26.
- 50- Ünal Ş, Beta Talasemi Kliniği ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı* 2010;3(1):14-7.
- 51- Bunn HF. Subunit assembly of hemoglobin: an important determinant of hematologic phenotype. *Blood*, 1987; 69(1): 1-6.
- 52- Gümrük F. Hemoglobin ve hemoglobinopatiler. In: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, Eds. *İç Hastalıkları*. Ankara: Günes Kitabevi, 2003: 1843–1854.
- 53- Mazza U, Saglio G, Cappio FC, Camaschella C, Noretto G, Gallo E. Clinical and haematological data in 254 cases of beta-thalassaemia trait in Italy. *Br J Haematol*, 1976; 33(1): 91-9.
- 54- Brandao-Neto J, Stefan V, Mendocça BB, et al. The essential role of zinc in growth. *Nutr Res* 1995; 15: 335.
- 55- Kaltsoya-Tassiopoulou A, Zoumbos N, Loukopoulos D et al. 'Silent'beta thalassaemia and normal HbA2 beta thalassaemia. *Br J Haematol*, 1980; 45(1): 177-8.
- 56- Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia*. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008.
- 57- Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973;21:1:882

- 58- Ankara Üniversitesi Pediatrik Moleküler Patoloji ve Genetik. Thalassemia Sendromları. 2003.
- 59- Schrier SL, Angelucci E. New strategies in the treatment of thalassemiias. *Ann Rev Med* 2005;56:157-71.
- 60- Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the Optimal Care study. *Blood*. 2010;115:1886-92.
- 61- Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *BrJ Haematol*. 2007; 13: 291-304.
- 62- Gumruk F. Talasemi Intermedia. Talasemi Tanı ve Tedavi. Talasemi Federasyonu Yayınları. S 247-253.
- 63- Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1992;76(3): 649-68.
- 64- Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 3rd edn. Oxford: Blackwell Scientific; 1981;630-685.
- 65- Başak AN, Talasemi Moleküler Genetiği. erişim: sakur.uludag.edu.tr/dosya/FR-HYE-04-416-01.pdf .
- 66- Lansowsky P. Hemoglobinopathies. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology 5th. California, USA, Academic Press. 2011, s: 200-247.
- 67- Weatherall DJ. Pathophysiology of thalassemia. *Bailliere's Clinical Hematology* 1998; 11:127-46.
- 68- Bain BJ. Haemoglobin and the genetics of haemoglobin synthesis. In Bain BJ (ed). *Haemoglobinopathy Diagnosis*. Blackwell Publishing. Oxford. 2001; 1-19.
- 69- Orkin SH, Nathan DG. The thalassemiias. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders 2003; 842-920.
- 70- Hematoloji Uzmanlık Derneği Hematoloji Atlasi, <http://www.hematolojiatlasi.com>
- 71- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89(3): 739-61.
- 72- Olivieri NF. The beta-thalassemiias. *N Engl J Med* 1999; 341(2): 99-109.

- 73- Cazzola M, DeStrfano P, Ponchio L, Locatelli F, Beguin Y, Dessi C, et al. Relationship between transfusion regimen and suppression of erythropoiesis in beta-thalassaemia major. *Br J Haematol* 1995;89:473-8.
- 74- Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassaemia. *Blood Rev.* 2012 Apr;26 Suppl 1:S3-6.
- 75- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-Thalassemie. *N Engl J Med* 2005 ;353:1135-46.
- 76- Lanzkowsky P. Hemoglobinopathies. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (Lanzkowsky Philip). California, USA: Academic Press. 2011; 200-47.
- 77- Canatan D. Talasemi Transfüzyonunda Prensipler erişim: www.talasemifederasyonu.org.tr/pdf/tani/cansinTedavi-12.pdf.
- 78- Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve selasyon. In Canatan D, Aydınok Y Eds. *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Talasemi Federasyonu. Antalya. 2007; 159-173.
- 79- Güven Ş, Erdoğan M. Talasemi majorda demir şelasyon sağaltımı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 4: 125-9.
- 80- Oliveri NF, Brittenham GM. Management of the thalasseмииs. *Cold Spring Harb Prospect Med* 2013;(6):1-3.
- 81- Oliveri NF, Brittenham GM.İron - chelating therapy and treatment of thaalssemia . *Bood* 1997;89:739-761.
- 82- Hofmann R, Benz E, Shattil S. *Thalassaemia Syndromes. Basic principles and practise Hematology*, 3rd edition. Churchill Livingstone Inc 2000; 29: 485-510.
- 83- Albera R, Pia F, Morra B, et al. Hearing loss and desferrioxamine in homozygous beta-thalassaemia. *Audiology*. 1988; 27: 207-214.
- 84- Ağaoğlu L. Talasemide Yaşam. İçinde: Canatan D, Aydınok Y, (editörler). *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Antalya: Retma Matbaacılık; Şubat 2007.s.21-26.
- 85- Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 5(2):239-52.
- 86- Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron chelation therapy. *Acta Haemotol*.1996;95:26-36.
- 87- Davis BA, Porter JB. Long term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high risk beta-thalassaemia. *Blood* 2000;95(4):36.

- 88- Aydınok Y. Talasemide demir yükü ve şelasyon. In: Talasemi ve hemoglobinopatiler tanı ve tedavi. 2007; 159-73.
- 89- Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicenter study. Br. J Hematol. 2000;108:305-312.
- 90- Ağaoğlu L, Talasemide Yaşam. Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı 2010;3(1):9-13.
- 91- Kattamis A, Kassou C, Berdousi H, Ladis V, Papassotiriou I, Kattamis C. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in thalassemic patients: effect on urinary iron excretion. Haematologica 2003; 88(12): 1423-5.
- 92- Porter J, Waldmeier F, Bruin G. Pharmacokinetics, metabolism and elimination of the iron chelator drug ICL670 in beta-thalassemia patient. Blood 2002; 11: 3720A.
- 93- Karakas Z. Talasemi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar ve Yeni Şelatörler. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5:15-27.
- 94- Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood. 2011;118: 3479-3488.
- 95- Okon E, Levij S, Rachmilewitz EA. Splenectomy, iron overload, and liver cirrhosis in beta-thalassemia major. Acta Haematol 1976; 56: 142-150.
- 96- Aassepos A, Farmakis D, Deftereos S. Cardiovascular effects of splenomegaly and splenectomy in beta-thalassemia. Ann Haematol 2005 Jun; 84(6):353-7.
- 97- Yeşilipek A, Anak S. Talasemide Kemik İliği Transplantasyonu. Canatan D, Aydınok Y (eds), Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi, s.231-242, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007.
- 98- Lucarelli G, Gaziev J. Advances in the allogeneic transplantation for thalassemia. Blood Rev 2008;22:53-63.
- 99- Lucarelli G, Gallimberti M, Perrottam S et al. Bone marrow transplantation in patients with ?-thalassemia. N Eng J Med 1990; 322:417-21.
- 100- Velardi A, Locatelli F. Principles and Clinical indications of Hemotopoietic Stem Cell Transplantation. Nelson texbook of pediatrics (Ed.Behrman RE, Kliegmen RM, Schor NF,Stanton BF,St Geme JW). 20.Ed. Saunders, Philadelphia,2016;135:1062-1065.
- 101- Rudolph CD,Rudolph AM,Lister GE,First LR,Gershon AA. Rudolph Pediatri (Çeviri Ed.Murat Yurdakök) 22.baskı 2.cilt ,güneş kitabevi, Hemoglobinopatiler , 434 :1556-1566,2013.
- 102- Lanskowsky P. Hemolytic anemia. In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3th. California, USA, Academic Press 2000, p.p 137-99.

- 103- Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, Fortini M, Scarcia S, et al. Left ventricular remodelling, and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. *Heart*. 2003;89(7):762-6.
- 104- Özyürek R. Hemoglobinopatilerde Kardiyak Komplikasyonlar. Canatan D, Aydınok Y (eds), *Talasemi ve Hemoglobinopatiler; Tanı ve Tedavi*, Retma Yayıncılık Ltd. Antalya 2007; s.175-177.
- 105- Cappellini MD. Hepatic Complications In Thalassaemia: University of Milan–Italy. 10th International Course on Clinical Management of Thalassaemia Nicosia, November 2006;7-11.
- 106- Karakaş Z. Talasemide Hepatit ve Tedavide Son Gelişmeler. Canatan D, Aydınok Y(editörler). *Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi*. Antalya: Retma Matbaacılık 2007;179-191.
- 107- Hershko C,Peto T, DJ Weatherall. Iron and infection. *British Med J* 1988;296-64.
- 108- Işık Balcı Y, Polat Y, Türk M, Balın S, Özler Ö, Atlıhan K. Talasemi Majorlu çocuklarda splenektominin bazı immünolojik parametrelere etkisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:108-10.
- 109- Wood WG. Increased HbF in adult life. *Baillieres Clin Haematol*. 1993; 6: 177–213.
- 110- Aydınok Y, Darcan S, Polat A, Kavaklı K, Nigli G, Coker M, Kantar M, Cetingul N. Endocrine complications in patients with beta-thalassaemia major. *J Trop Pediatr* 2002; 48(1):50-4.
- 111- Peter de Blank,Kwiatkowski. 5 dakikada Çocuk Hastalıklarının Değerlendirilmesi. Schwartz MW, Yurdakök M(çeviri ed), 6.baskı, güneş kitabevi 2015, Talasemi:844-845.
- 112- Sangün Ö, DüNDAR B, Talasemide Endokrin Komplikasyonlar ve Yönetimi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı* 2010;3(1):85-95.
- 113- Goyal M, Abrol P, Lal H. Parathyroid and calcium status in patients with thalassaemia. *Indian J Clin Biochem*. 2010;25:385-7.
- 114- De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res*. 2002;58 Suppl 1:72-9.
- 115- Platis O, Anagnostopoulos G, Farmaki K, Posantzis M, Gotsis E, Tolis G. Glucose metabolism disorders improvement in patients with thalassaemia major after 24-36 months of intensive chelation therapy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl 2:279-81.

- 116- Soliman AT, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, Yassin M, De Sanctis V. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major: High incidence of central hypothyroidism by 18 years. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17:1090-5.
- 117- Saffari F, Mahyar A, Jalilolghadr S. Endocrine and metabolic disorders in β -thalassemiamajor patients. *Caspian J Intern Med.* 2012;3:466-72.
- 118- Magro S, Puzzonina P, Consarino C, Galati MC, Morgione S, Porcelli D, Grimaldi S, Tancre D, Arcuri V, De Santis V, et al. Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. *Acta Haematol.* 1990;84:72-6.
- 119- Dressner Pollak R, Racachmilewit E, Blumendfeld A, et al. Bone mineral metabolism with thalassemia major. *Br J Haematol.* 2000;111:902-7.
- 120- Weinberg ED. Role of Iron in osteoporosis. *Pediatric Endocrinology Reviews*; Oct 2008 Vol.6 Sup.1, 81-93.
- 121- Tokgöz H, Çalışkan Ü, Talasemi Demir Regülasyonu, Metabolizması ve Demir Yükünün Tayini. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı* 2010;3(1):70-5.
- 122- Kutlu M, Çekmiş H, Başak M, Osman N, Açıkgöz Ö, Sevindir İ, ve ark. Talasemiler *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006;2:33-40.
- 123- Blanche PA. Prenatal diagnosis of haemoglobinopathies: A status report. *The Lancet* 1981;2: 1152-6.
- 124- Kan WY, Golbus MS, Dozy AM. Prenatal diagnosis of alpha-thalassemia. Clinical application of molecular hybridization. *Biotechnology* 1992; 24: 473-5.
- 125- Gümrük F, Hemoglobinopatilerin tanı ve tedavisinde yenilikler: *Türkiye Klinikleri J Pediatri Sci* 2007; 3:1-4.
- 126- Özkınaf F, Talasemi ve Hemoglobinopatilerin Moleküler Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Onkoloji talasemi özel sayısı* 2010;3(1):35-9.
- 127- Karakaş Z. Talasemili Hastalarda İzlem. 2. Uluslararası Talasemi Yaz Okulu el kitapçığı. 1-5 Nisan 2002, Girne/KKTC.
- 128- Sanctis V, Angastiniotis M, Eleftheriou A: Thalassemic Bone Disease, An Overview. *Pediatric Endocrinology Reviews*; Oct 2008; Vol.6, Sup.1, 71-80.
- 129- Akkan AG. Akılcı İlaç Kullanımı sempozyomu içinde. *Vitaminler. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri.* 1999;s:47-57.

- 130- Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004;12: 19- 23.
- 131- Yurdakök M. Doğa ve İnsan Tarihinde Vitamin D. *Katkı Pediatr Derg* 1990; 11:345–350.
- 132- Yurdakök M. *Pediyatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar*. Ankara:Öztürk Matbaası, 1986:1-86.
- 133- Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. *Pediatr Int* 2003; 45: 509-511.
- 134- Holick MF, Garabedian M. Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research: 106-114, 2006.
- 135- Vitamin D. In: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC; National Academy Press; 1997.
- 136- Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
- 137- Holick MF. Vitamin D: A Millenium Perspective. *Journal of Cellular Biochemistry* 2003; 88: 296–307.
- 138- W. B. Rhoten, M. E. Bruns, and S. Christakos, “Presence and localization of two vitamin D-dependent calcium binding proteins in kidneys of highvertebrates,” *Endocrinology*, vol. 117, no. 2, pp. 674–683, 1985.
- 139- Vieth R. D vitamini supplementation, 25-hidroksyD vitamini concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–856.
- 140- A. K. Hall and A. W. Norman, “Regulation of calbindin D28K gene expression by 1,25 dihydroxyvitamin D3 in chick kidney,” *J. Bone Miner. Res.*, vol. 5, no.4, pp. 325–330, 1990.
- 141- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Jul;289(1):F8-28.
- 142- Tintinalli JE, Cline D, Ma OJ, Cydulka R, Handel D, Meckler G, et al. *Tintinalli's Emergency Medicine Manual 7/E*: McGraw-Hill Education; 2012.
- 143- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006 Aug;116(8): 2062-72. PubMed PMID: 16886050. Pubmed Central PMCID: 1523417.

- 144- Adams JS, Hollis BW. Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. In: Coe FL, Favus MJ, (eds); Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:157-74.
- 145- Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine. 2007 Jul 19;357(3): 266-81. PubMed PMID: 17634462.
- 146- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-2072.
- 147- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med. 2011 Jan 20;364(3):248-54.
- 148- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. Physiol Rev. 1998; 78: 1193-1231.
- 149- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene Journal. 2004; 338(2): 143-156.
- 150- Saner G. Beslenme gereksinimleri. In Pediyatri. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 195-210.
- 151- Öngen B, Kabaroglu C, Parıldar Z, D vitamininin Biyokimyasal ve Labaratuvar Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2008;6(1):23-31.
- 152- Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. J Pediatr 1992; 120: 733-9.
- 153- Fitzpatrick S, Sheard N, Clark N, et al. Vitamin D-deficient rickets; a multifactorial disease. Nutr Rev 2000; 58: 218-22.
- 154- Shelley R, Robert P, Henry N et al. Nutritional rickets in African American breastfed infant. J Pediatr 2000; 137: 153-7.
- 155- Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Karsenty G, Rauch F. Bone health in children and adolescents: a symposium at the annual meeting of the Pediatric Academic Societies/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May2003. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2004 Jul;34(6):226-42.
- 156- Hatun S. Osteoporozun önlenmesi ve pubertede kemik sağlığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2002;45:284-9.
- 157- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM et al. Guidelines on Vitamin D Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-1930.

- 158- Chang W, Tu C, Chen TH, Komuves L, Oda Y, Pratt SA, et al. Expression and signal transduction of calcium-sensing receptors in cartilage and bone. *Endocrinology*. 1999 Dec;140(12):5883-93. PubMed PMID: 10579354.
- 159- Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca(2+)-sensing receptors modulate matrix production and mineralization in chondrogenic cells. *Endocrinology*. 2002 Apr;143(4):1467-74. PubMed PMID: 11897705.
- 160- http://www.ttb.org.tr/STED/sted0505/saglik_bakanligi.pdf .13 Eylül 2005.
- 161- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1678-1688.
- 162- Cantorna MT, Mahon BD, Bemiss CJ et al. Altered cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 290- 292.
- 163- Nemere I ve Farach-Carson MC. Membrane receptors for steroid hormones: A case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Comm* 1998; 248: 442-449.
- 164- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009 Jan;94(1):26-34. PubMed PMID: 18854395. Pubmed Central PMCID: 2630868.
- 165- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring The evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-572.
- 166- Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In Brook CGD (ed). *Clinical Paediatric Endocrinology* 3. edition. Oxford: Backwell Science Ltd, 1995; 712-743.
- 167- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737.
- 168- Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2009; 94: 26-34.
- 169- Laaksi I, Ruohola JP, Tuohimaa P, et al. An association of serum vitamin D concentrations < 40 nmol/L with acute respiratory tract infection in young Finnish men. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(3): 714-7.
- 170- Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(4): 563-7.

- 171- Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol* 2011; 50(3): 194–200.
- 172- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006; 134(6): 1129–40.
- 173- Yim S, Dhawan P, Ragunath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial cells by 1,25(OH)2D. *J Cyst Fibros* 2007; 6: 403-410.
- 174- Tezcan Fİ. Vitamin D and immun system. *Türkiye Klinikleri J Pedatr Sci* 2012;8 (2):66-68.
- 175- Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Jan;55(1):96-108.
- 176- D Schaubert J., Dorschner R.A., Coda A.B., Buchau A.S., Liu P.T., Kiken D., Helfrich Y.R., Kang S., Elalieh H.Z., Steinmeyer A., Zugel U., Bikle D.D., Momlin R.L., Gallo R.L. (2007): Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 803–811.
- 177- Holick MF, Chen TCC. Vitamin D Deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-1086.
- 178- Nyomba BL, Auwerx J, Bormans V, Peeters TL, Pelemans W, Reynaert J. Pancreatic secretion in man with subclinical vitamin D deficiency. *Diabetologia* 1986;29: 34-8.
- 179- Hollick MF, Krane SM. Introduction to Bone and Mineral Metabolism, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed, McGraw Hill Companies; 2001. p. 2198–2201. ISBN: 0070072728.
- 180- Hyppönen E, Laara, E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 58:1500-3.
- 181- Galinier, M.; Fourcade, J.; Ley, N.; Boveda, S.; Solera, S.; Solera, M.L.; Masabuau, P.; Elhabaj, S.; Fauvel, J.M.; Valdiquie, P.; et al. Hyperinsulinism, heart rate variability and circadian variability of arterial pressure in obese hypertensive patients. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1999, 92, 1105–1109.
- 182- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006 Sep; 92(1): 39-48.
- 183- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney Inter Suppl* 2011;1:111-115.

- 184- Rippel C, South M, Butt W W, Shekerdemian L S. Vitamin D status in -critically ill children. *Intensive Care Med* (2012); 38:2055–2062.
- 185- Krause R, Buhring M, Hopfenmu" ller W. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-710.
- 186- Mete E, Akelma Z.: Vitamin D: Solunumsal hastalıklar ve astım. *Turkiye Klinikleri J PEDIATR SCI* 2012;8(2):128-133.
- 187- Hughes DA, Norton R. Vitamin D and respiratory health. *Clinical Experimental Immunology* 2009; 158: 20-25.
- 188- Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.*(65): 106-113;2009.
- 189- Martorell R, Kettle K, HughesML. Overweight and obesity in preschool children from developing countries. *International J of Obesity* 2000; 24(9)59-67.
- 190- Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1 α dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001;15:2751-3.
- 191- Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008 Feb;57(2):183-91.
- 192- Caron-Jobi M, Morissett AS, Tremblay A et al. Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity*, 2011;19(7),1335-1341.
- 193- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1990;38:1239-1245.
- 194- Trump DL, Deeb KK, Johnson CS. Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J* 2010 Jan-Feb; 16(1): 1-9.
- 195- Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):195- 9.
- 196- Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1466-74.
- 197- Guyton KZ, Kensler TW ve Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin D and synthetic analogs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2001;41:421–442.

- 198- Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 2002;9:87-98.
- 199- Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:628-633.
- 200- Willis KS, Peterson NJ, Larson-Meyer DE. Should we be concerned about the vitamin D status of athletes? *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2008;18(2):204-201- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001Apr;107(4):E53.
- 202- Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc*. 2003;78: 1457-1459.
- 203- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
- 204- Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoglu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-41.
- 205- Özkan B, Yıldırım ZK. Rikets. *Güncel Çocuk Sağlığı*. 2007;5:34-41.
- 206- Heine G, Anton K, Henz BM, Worm M. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol* 2002;32:3395-404.
- 207- Abe E, Miyaura C, Sakagami H, et al. Differentiation of Mouse myleoid leukemia cells induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3, *Proc Natl Acad Sci USA*,78:4990-4994,1981.
- 208- Kira, Masahiro, Teruaki Kobayashi, and Kunihiko Yoshikawa. Vitamin D and the skin. *The Journal of dermatology* 30.6 (2003): 429-437.
- 209- Döneray H. D Vitamini ve Beyin Dokusu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2012;8(2):100-3.
- 210- Tom D.T, MD, Bart L, Clarke MD. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Cli Proc*. 2011;86(1):50-60.
- 211- J. McGrath, K. Saari, H. Hakko, J. Jokelainen, P. Jones, M.R. Jarvelin, D. Chant, M. Isohanni, Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia;a Finnish birth cohort study.*Schizophr Res*. 2004 Apr 1;67(2-3):237-45.
- 212- Feiyong Jia, PhD, MD, Bing Wang, MD, Ling Shan, MD, Zhida Xu, PhD, Wouter G. Staal, PhD, Lin Du, MD. Core Symptoms of Autism Improved After Vitamin D Supplementation. *Pediatrics*. 2015;135(1):e196-198.

- 213- Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2008;70(4):750–759.
- 214- Morales E., Guxens M., Llop S., Rodríguez-Bernal CL., Tardon A., Riano I., Ibarluzea J., Lertxundi N., Espada M., Rodriguez A., Sunyer J. on behalf of the INMA Project. Circulating 25-Hydroxyvitamin D3 in Pregnancy and Infant Neuropsychological Development. *Pediatrics*. 2012;130:913-920.
- 215- Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012;129(3):485–493 pmid: 22331333 .
- 216- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004 Mar;79(3):362-71.
- 217- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- 218- Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 397-409.
- 219- Devereux G, Litonjua AA, Turner SW. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 853–859.
- 220- Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 788–795.
- 221- Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J. 25-HydroxyvitaminD, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klin Wochenschr* 1984;62:1086-90.
- 222- Pardridge WM, Sakiyama R, Coty WA. Restricted transport of vitamin D and A derivatives through the rat blood-brain barrier. *JNeurochem* 1985;44:1138-41.
- 223- Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
- 224- Pehlivan I, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315-20.
- 225- Hanley DA, Davison KS. Vitamin D insufficiency in North America. *J Nutr* 2005 Feb;135(2):332-7.

- 226- Hatun Ş, Özkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatrica*. 2011;100(9): 1195-1199.
- 227- Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988;43:199-201.
- 228- Tangpricha, V., Pearce, E. N., Chen, T. C., ve Holick, M. F., Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*, 2002. 112(8): p. 659-662.
- 229- Schwalfenberg, G., Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Can Fam Physician*, 2007. 53(5): p. 841-854.
- 230- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of Vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213-7.
- 231- Ortigosa Gomez S, Garcia-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernandez D. [Sociodemographic Factors Related to Plasma Concentrations of 25-OH Vitamin D and PTH in Cord Blood]. *Revista espanola de salud publica*. 2015;89(1):75-83.
- 232- Pehlivan I, Hatun S, Aydogan M, Gökalp AS; Gebeligin son üç ayında ve süt çoçugunda D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler ve D vitamini desteğinin degerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatric Endokrinoloji Kongresi Özet Kitabı,Kayseri 2001;85.
- 233- Melamed ML, Kumar J. Low levels of 25-hydroxyvitamin D in the pediatric populations: prevalence and clinical outcomes. *Ped Health* 2010; 4: 89-97.
- 234- Mishal AA. Effect of different dress styles on D vitamini levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 931-935.
- 235- El-Haji Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren, *Pediatrics* 2001; 107: 53-61.
- 236- Hatun S. Günümüzde D vitamini yetersizligi sorunu. *Türkiye Klinikleri Pediatric Bilimler* 2006;11(2):42-6.
- 237- Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr* 2005 Feb;135(2):279-82.
- 238- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005 Nov;135(11): 2739-48.
- 239- Hochberg Z, Bereket A, Davenport M et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002;58: 39-51.

- 240- Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006 Feb;117(2):578-85.
- 241- Yates A.A, Sandra A. Schlicker C.W. Dietary reference intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *Journal of the American Dietetic Association*. 1998;98(6): 699-706.
- 242- Lee P. Vitamin D metabolism and deficiency in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 Oct; 25(5): 769-81.
- 243- Abrams SA, Atkinson SA. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D fortification of complementary foods. *J Nutr* 2003 Sep;133(9):2994S-9S.
- 244- Kimball S, Fuleihan Gel H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45(4):339-414.
- 245- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006 Jul;84(1):18-28.
- 246- D. Teegarden and S. S. Donkin, "Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity," *Nutrition Research Reviews*, vol. 22, no. 1, pp. 82–92, 2009.
- 247- Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism, In Murray RK (ed) *Harper's Biochemistry* 21. edition, a large Medical book, Middle East Edition, 1988: 502–510.
- 248- Özsoylu S. D vitamini metabolizması. *Katkı Pediatr Derg* 1990; 11: 359-366.
- 249- Nicholson JF, Pesce MA. Laboratory Medicine and Reference Tables, In Berhman RE (ed.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 15. Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1996: 2037.
- 250- Berberoğlu M, Paratiroid gland, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. *Pediatric Endocrinoloji*. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (eds), *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayını*, Kalkan Matbaacılık, Ankara, 2003; ss: 536-49.
- 251- William CH. Nutritional requirements. *Nelson Textbook of Pediatrics* (Ed. Behrman RE, Kliegmen RM, Jenson HB). 17. Ed. Saunders, Philadelphia, 2003;40: ss:153.
- 252- Zemel MB., Shi H, Greer B, DiRienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14(9):1132-1138.
- 253- Lee P, Nair P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in the intensive care unit: an invisible accomplice to morbidity and mortality? *Intensive Care Med* 2009 Dec; 35(12): 2028-32.

- 254- Holick MF. Vitamin D Deficiency Medical Progress. The New England Journal Of Medicine. Boston: Jul 19, 2007 Vol. 357, Iss. 3; pg. 266.
- 255- Mitchell DM, Juppner H. Regulation of calcium homeostasis and bone metabolism in the fetus and neonate. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2010;17(1):25-30.
- 256- Matkovic V. Calcium intake and peak bone mass. N Engl J Med 1992; 327:119-120.
- 257- Kanbur NÖ. Pubertede kemik gelişimi, Katkı Pediatri Dergisi. 2000; 21: 771–787.
- 258- Özgürtaş T, Kutluay T. Yeni kemik Markırları ve Klinik Kullanımı. T Klin Med Sci. 2001;21(6):523-527.
- 259- Tolaymat N, de Melo MC. Benign transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood. South Med J 2000; 93: 1162-1164.
- 260- Merih B. Paratiroid Gland, Kalsiyum, Fosfor ve Vitamin D Metabolizması ve Hastalıkları. Günöz H, Öcal G (yazarlar). Pediatrik Endokrinoloji.Kayseri 2003: 13;507–558.
- 261- Özkan B. Kemik döngüsü parametrelerinin değerlendirilmesi. İçinde Yordam N,Alıkaşifoğlu A, Bideci A (Yazarlar). Çocuk ve Adölesanlarda Endokrin Testler.Ankara: Güneş Kitabevi. 2006; 269–288.
- 262- Kurdoğlu G, Günay S, Sökücü S. Beslenme ve Beslenme bozuklukları. Neyzi O (yazar). Pediatri. İstanbul: Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1989: 395–41.
- 263- Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet 2003 Oct 25;362(9393):
- 264- Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu, Yordan N, Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi 1990; 11: 345–386.
- 265- O'Connor P. Vitamin D deficiency rickets in two breast-fed infants who were not receiving vitamin D supplementation. Clinical Pediatrics 1977; 16:361-266-Principi N, Bianchini S, Baggi E, et al. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. Eur J Nutr 2013; 52: 859–67.
- 267- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(2):394-415.
- 268- Cesur Y, Özkaya E, Kırımı E, Kuru M, Kan MC, Odabas D. Van ve çevresinde 0-3 yas grubu çocuklarda rasitizm görülme sıklığı. 1996.
- 269- Küçüködük Ş. Yenidoğan ve hastalıkları. Ankara: Feryal matbaası 1994; 497–500.

- 270- Al-Jurrayan NA, El-Desouki ME, Al-Herbish AS, Al-Mazyad AS, Al-Qhtani MM. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescent, Saudi Med J 2002; 23: 182–185.
- 271- Robinson PD, Hogler W, Craig ME et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. Arch Dis Child 2006; 91: 564-8.
- 272- Tachdjian MO. Tachdjian Pediatric Orthopaedics. Philadelphia: WB Saunders, 2001:120-124.
- 273- Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. Health Technol Assess. 2014;18(45):1-190.
- 274- Specker BL. Do North American women need supplemental D vitamins during pregnancy or Lactation? Am J Clin Nutr 1994; 59: 484–491.
- 275- Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. J Pediatr 1985; 107: 372-376.
- 276- Rebutta P, Modell B. Transfusion requirements and effects in patients with thalassemia major. CooleyCare Programme. Lancet 1991; 337(8736): 277-80.
- 277- William B. Grant MFH. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. Alternative Medicine Review 2005;10(2):94-111.
- 278- Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. Bone 2002 May;30(5):771-7.
- 279- Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008 Nov;122(5):1142-52.
- 280- Albayrak C, Albayrak D. Vitamin D Deficiency in children with beta thalassemia major and intermedia. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(4):1058-63.
- 281- Siddiqui AM, Kamfar HZ. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region. Saudi Arabia. Saudi Med J 2007; 28:441–444.
- 282- Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. Int J of Food Sciences and Nutr 2008; 60:60-70.
- 283- Sullivan SS, Rosen CJ, Haltzman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. J Am Diet Assoc 2005; 105:971–974.

- 284- Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukagos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: A necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 348–355.
- 285- Stryd RP, Gilbertson TJ, Brunden MN. A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*.1979 May; 48(5): 771–5.
- 286- Smith GR, Collinson PO, Kiely PD. Diagnosing hypovitaminosis D: serum measurements of calcium, phosphate, and alkaline phosphatase are unreliable, even in the presence of secondary hyperparathyroidism. *J Rheumatol* 2005 Apr;32(4):684-9.
- 287- Zittermann A, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009 Nov; 12(6): 634-9.
- 288- Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on fetal growth. *Indian J Med Res* 1988; 88: 488-92.
- 289- Bhalala U, Desai M, Parekh P, Mokal R, Cheheda B. Subclinic hypovitaminosis D among exclusively breastfed young infants. *Indian Pediatr* 2007; 44(12): 897-901.
- 290- Aydın M. Vitamin D ve obezite. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):88-90.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Meriç Esen Şimşek Mullaoglu

Doğum Yeri: Adana

Doğum Tarihi:03.01.1988

Medeni Hali: Evli

Aile: Baba: Belediye başkanı, eczacı

Anne: Eczacı

Kardeş: Dahiliye uzman hekim

Yabancı dil: İngilizce

Eğitim: İlkokul: Erzin Sekiz Ocak İlköğretim Okulu ve Adana Özel Gönen Okulları

Ortaokul: Osmaniye Özel Bahçeli Koleji

Lise: Mersin Fen Lisesi (3 yıl)

Üniversite: Ankara Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde 6 yıl tıp eğitimi

Uzmanlık Eğitimi: Samsun On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü (2014-2018)