

Demir Eksikliği Anemisi Olan Genç Erişkin Kadınlarda 25-Hidroksivitamin D Düzeyleri

25-Hydroxyvitamin D Levels in Young Adult Women with Iron Deficiency Anemia

Çiğdem Karakükcü*
Ahmet Karaman***

Hava Üsküdar Teke**
Fatma Aykaş***

Mustafa Özen***
Gökmen Zararsız****

* Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kayseri

** Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, Kayseri

*** Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları, Kayseri

**** Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Kayseri

Başvuru Tarihi: 28.05. 2013

Kabul Tarihi: 23.07.2013

ÖZET

Amaç: D vitamininin eritropoezi etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada toplumumuzda eksikliklerine ayrı ayrı, sıkça rastlanan demir eksikliği anemisi (DEA) ve D vitamin eksikliği (DVE) ilişkisini, premenapozal dönemdeki kadınlarda araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya demir eksikliği anemisi tespit edilmiş toplam 100 kadın hasta ve DEA olmayan 21 sağlıklı kadın dahil edildi. Tüm katılımcıların eritrosit indeksleri, plazma 25-hidroksi vitamin D (25OHD), serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz (ALP), demir, toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin ve parathormon düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Demir eksikliği anemisi olanların ortalama yaşları 37.1 ± 11.4 yıl, kontrol grubunun ise 35.2 ± 4.7 yıl bulundu ($p > 0.05$). Tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (OEH), ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHbK), DEA grubunda beklendiği şekilde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) ise yüksek bulundu ($p < 0.001$). 25OHD düzeyi DEA grubunda ortalama 10.1 ± 5.4 $\mu\text{g/L}$, kontrol grubunda ise 15.0 ± 5.6 $\mu\text{g/L}$ idi. DEA grubunda, serum PTH ve fosfor düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$), ancak kalsiyum ve ALP daha yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.001$). Pearson korelasyon analizinde 25OHD düzeyinin hemoglobin, hematokrit, OEH, OEHb, OEHK ve demir düzeyleri ile zayıf korelasyon gösterdiği belirlendi.

Sonuç: Demir eksikliği anemisi olan kadınlarda 25OHD düzeyleri, benzer yaş grubundaki sağlıklı popülasyona göre daha düşüktür, ancak bu düşüklüğün anemi derecesi ile ilişkili olduğu söylenemez. Bu nedenle DEA olan hastalarda birlikte bulunabilecek artmış DVE akılda bulundurulmalı ve gerekli tetkik ve tedavilerle zamanında önlem alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: 25-hidroksivitamin D; demir eksikliği anemisi; premenapozal dönem

ABSTRACT

Objective: Vitamin D has been suggested to have an effect on erythropoiesis. In this study we aimed to investigate the association between iron deficiency anemia (IDA) and vitamin D deficiency (VDD) in premenopausal women.

Materials and Methods: A total of 100 female patients with IDA and 21 healthy female without IDA were included to the study. Complete blood counts, plasma 25-hydroxyvitamin D (25OHD), serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin and parathormon levels of all participants were studied.

Results: Mean age of IDA group was 37.1±11.4 years and control group was 35.2±4.7 years (p>0.05). Hemoglobin, hematocrite, mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), and mean corpuscular volume (MCV) were lower and red cell distribution width (RDW) was higher in IDA group as expected (p<0.001). Mean 25OHD was 10.1±5.4 µg/L in IDA and 15.0±5.6 µg/L in control groups. Serum calcium and ALP were significantly higher in IDA group (p<0.01 and p<0.001, respectively). In Pearson correlation analysis 25OHD correlated with hemoglobin, hematocrite, MCV; MCH; MCHC and iron levels.

Conclusion: 25OHD in female patients with IDA are lower according to healthy subjects, however, it cannot be related to the degree of anemia. For that reason VDD should be aware in patients with IDA and should be prevented or treated on time.

Key Words: 25-hydroxyvitamin D; Anemia, Iron-Deficiency; premenopausal period

GİRİŞ

Demir ve D vitamini eksiklikleri, beslenme yanında çevresel faktörler gibi birçok faktörün etkisi ile ortaya çıkan ve tüm dünyada yaygın gözlenen bozukluklardır (1). D vitamini, kemik ve mineral metabolizmasına ek olarak hücrel proliferasyon ve farklılaşma (2-5), immun sistem modülasyonu (4-6), renin sentezi inhibisyonu (7), insülin salınımı (8) ve kas gücünü artırma (9) gibi pek çok dokuda farklı fonksiyonlara sahiptir. Ayrıca çeşitli klinik çalışmalarda D vitamininin eritropoezi de etkileyebileceği gösterilmiştir (10,11). Vitamin D'nin kemik iliğinde plazmaya göre birkaç yüz kat daha fazla olduğu (10) ve kemik iliği fonksiyonunu etkilediği bildirilmektedir (10,12).

Toplumsal farklılıklar göstermekle birlikte, özellikle hızlı büyüme ve gelişme dönemindeki çocuklarda D Vitamin Eksikliği (DVE) sıklıkla gözlenebilir. Erişkinlerde ise ülkemizde hem kadın hem de erkeklerde DVE batı toplumlarına göre daha sık gözlenmektedir (13). Son yıllarda yapılan bir çalışmada Türkiye'de erişkinlerde DVE prevalansı %74.8, yetersizliği ise %13.8 bulunmuştur (14). Premenapozal dönemdeki genç erişkin

kadınlarda bu durum daha da önem arz etmektedir (15).

Premenapozal dönemde yer alan kadınlarda bir diğer önemli sorun ise demir eksikliği anemisidir. Demir eksikliği, anemi dışında pek çok farklı sağlık problemi oluşturabilir. Ancak kemik metabolizması ile ilgili etki mekanizması henüz netlik kazanmamıştır (16,17). Demir kollajen sentezinde görevli çeşitli enzimlerin kofaktörü olduğundan, demir eksikliğinde anormal kollajen yapısıyla birlikte kemik yapısı da bozulmaktadır (18-20). Demir, prolil ve lizil hidroksilaz enzimlerinin kofaktörüdür ki bu basamak kollajen liflerinin çapraz bağlanmasını katalize eden lizil hidroksilaz basamağı için gerekmektedir. Bu nedenle demir eksikliğinde çapraz bağlanma aktivitesi azalarak daha zayıf kollajen lifleri oluşabilir (21). Ayrıca böbrekte 25(OH)D'yi aktif forma dönüştüren 1alfa hidroksilaz yapısında yer alan bir flavoprotein, bir demir-sülfür proteini ve sitokrom p-450 içermektedir (22) Bu nedenle demir eksikliği anemisi (DEA)'de demir bağımlı enzimlerin inaktif hale gelmesine bağlı olarak kollajen ve D vitamini metabolizmasında değişiklikler oluşabilir.

Türk toplumunda DVE'nin Avrupa ve Amerika ülkelerine göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (13). Beslenme şekli, güneşe maruziyet süresi, geleneksel kıyafetler, ten rengi, deri altı yağ dokusu gibi faktörler 25(OH)D düzeyini etkileyen faktörlerdir (1,4,9).

Daha önceleri süt çocukluğu döneminde demir eksikliği ve DVE birlikteliğinin sık görülebileceği bildirilmiş olmakla birlikte (23-25), erişkinlerde çok fazla benzer ve güncel çalışmalar yapılmamıştır (1). Bu nedenle bu çalışmada biz, DEA'nin sıkça gözlemlendiği premenapozal dönemdeki kadın toplumunda (menstruel kanamalar nedeniyle) 25(OH)D düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Nisan-Mayıs 2012 tarihleri arasında Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi hematoloji polikliniğine başvuran ve DEA tespit edilmiş premenapozal dönemdeki, 20-50 yaş arası 90 kadın hasta dahil edildi. Benzer yaş grubundan seçilmiş, sosyoekonomik düzeyleri ve beslenme alışkanlıkları, jinekolojik özellikleri (adet düzenleri, kanama miktar ve süreleri) benzer olan, DEA olmayan 22 gönüllü sağlıklı kadın ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm katılımcıların eritrosit indeksleri (kırmızı küre sayısı (KKS), hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (OEH), ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHbK), ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW), demir, toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), 25(OH)D düzeyleri ve böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için BUN, kreatinin, albümin, kemik metabolizmasını değerlendirmek için serum total kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeyleri çalışıldı. Ayrıca tüm hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ), B12 vitamini ve folik asit düzeyleri değerlendirildi. Böbrek fonksiyon testleri bozuk olanlar, açıklanamayan ferritin yüksekliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubunun ve hastaların eritrosit indeksleri otomatik kan sayım cihazı ile

(Cell-Dyn Ruby, Wiesbaden, Germany), 25(OH)D düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografi (Aegilent 1200) ile, BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, albümin, demir, TDBK otoanlizörde cihaza uyumlu kitlerle (Olympus AU 1600, Mishima, Japan), parathormon, ferritin, vitamin B12 ve folik asit kemilüminesans yöntemleri (Immulate 2000, Diagnostic Products Corporation Los Angeles USA) ile Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre 15 yaşın üzerinde ve gebe olmayan kadın hastalarda hemoglobini 12 g/dL altında, eritrosit hipokromi ve mikrositozu yanısıra ferritini 12 ng/mL, serum demiri 25 µg/dL'nin altında, demir bağlama kapasitesi 300 µg/dL üzerinde olan hastalar da DEA kabul edildi (World Health Organization, 2001).

25(OH)D düzeyi; 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21 ile 29 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise normal D vitamini düzeyi olarak belirlendi (26).

Tüm gövüllülerin bilgilendirilmiş olurları ve hastane bilimsel çalışma kurulu onayı (52332816/3632) alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc, Chicago, ILL) programında yapıldı. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunda Shapiro-Wilk testinden ve histogram, q-q grafiklerinden faydalandı. Varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Buna bağlı olarak gruplar arası karşılaştırmalar için bağımsız iki örneklem t testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson testi kullanıldı. Veriler ortalama±SD veya ortanca (25. ve 75. persentiller) ile ifade edildi.

BULGULAR

Demir eksikliği anemisi olanların ortalama yaşları 36.9 ± 11.5 yıl, kontrol grubunun ise 34.5 ± 4.2 yıl bulundu ($p > 0.05$). Ayrıca grup-

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi ve kontrol gruplarına ait tam kan sayımı parametreleri, demir, DBK, ferritin, vitamin B12, folat düzeylerinin ve klinik karakteristiklerinin gösterilmesi.

	DEA (n=90)	Kontrol (n=22)	P
Yaş (yıl)	38 (28-45)	35 (33-37)	>0.05
BMI (kg/m ²)	26.80 (22.6-30.5)	25.4 (24.5-31.0)	>0.05
RBC (x10 ⁶ /µL)	4.5 (4.15-4.88)	4.59 (4.40-4.72)	>0.05
Hemoglobin (g/dL)	9.60 (8.07-10.3)	12.9 (12.4-13.7)	<0.001
Hematokrit (%)	30.60 (27.4-32.8)	39.3 (37.7-41.2)	<0.001
OEH (fL)	67.3 (62.4-73.3)	87.5 (82.3-90.4)	<0.001
OEHb (pg)	20.4 (18.6-23.0)	29.0 (27.5-29.6)	<0.001
OEHbK (g/dL)	30.5±1.4	33.1±0.6	<0.001
RDW (%)	19.0 (16.1-21.5)	14.8 (12.2-15.9)	<0.001
Platelet (x10 ³ /µL)	333 (283-394)	250 (212-287)	<0.001
WBC (x10 ³ /µL)	8.29 (7.3-9.6)	7.1 (6.3-7.4)	>0.05
Demir (µg/dL)	18.9 (17.5-20.0)	38.5 (24.0-59.5)	<0.001
TDBK (µg/dL)	435.7±51.4	314.5±53.4	<0.001
Ferritin (ng/mL)	3.4 (1.9-4.5)	9.14 (5.6-20.6)	<0.001
Vitamin B12 (pg/mL)	266 (233-320)	269±83.0	>0.05
Folat (ng/mL)	11.9±4.6	8.8±5.0	>0.05

Veriler ortalama±SD veya ortanca (25. ve 75. persentiller) ile ifade edilmektedir.

Tablo 2. Demir eksikliği anemisi olan kadınların böbrek fonksiyon testlerinin, 25-(OH) D, PTH, kalsiyum, fosfor ve ALP düzeylerinin, anemisi olmayan sağlıklı kontrollere göre karşılaştırması.

	DEA (n=90)	Kontrol (n=22)	P
BUN (mg/dL)	10.2±3.3	10.8±2.4	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	0.6±0.1	0.7±0.1	>0.05
Albumin (g/dL)	4.4 (4.3-4.6)	4.4 (4.2-4.5)	>0.05
25-(OH)D (µg/L)	10.1±5.5	15.1±5.7	<0.001
PTH (pg/mL)	53.6 (38.4-74.4)	51.9 (33.3-70.1)	>0.05
Kalsiyum (mg/dL)	9.5±0.5	9.8±0.4	0.01
Fosfor (mg/dL)	3.6 (3.3-3.8)	3.4 (3.0-3.7)	>0.05
ALP (U/L)	62.0 (54.0-77.0)	49.0 (44.0-60.0)	<0.001

Veriler ortalama±SD veya ortanca (25. ve 75. persentiller) ile ifade edilmektedir.

ların vücut kitle indeksleri arasında da fark yoktu. Tam kan sayımı parametrelerinden hemoglobin, hematokrit, OEH, OEHb ve OEHbK, DEA grubunda beklediği şekilde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, RDW ise yüksek bulundu ($p<0.001$). Kontrol grubunda demir ve ferritin düzeyleri DEA grubuna göre yüksek, TDBK ise düşük bulunurken ($p<0.001$), vitamin B12 ve folat düzeyleri gruplar arası farklılık göstermedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

Her iki gruptaki hastaların böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin, albumin) referans sınır-

lar içindeydi ve benzerdi ($p>0.05$). 25(OH)D düzeyi DEA grubunda 10.1 ± 5.5 µg/L, kontrol grubunda ise 15.1 ± 5.7 µg/L bulundu ($p<0.001$). DEA grubunda serum PTH ve fosfor düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0.05$), total kalsiyum ve ALP aktivitesi anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.01$ ve $p<0.001$) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol grupları için ($n=112$) yapılan Pearson korelasyon analizinde 25-(OH)D vitamin düzeylerinin hemoglobin, hematokrit, OEH, OEHb, OEHK ve demir düzeyleri ile

Tablo 3. 25-(OH) vitamin D düzeylerinin hemoglobin, hematokrit, OEH, OEHb, OEHbK ve demir düzeyleri ile ilişkisi.

	25-(OH) Vitamin D	
	Pearson Korelasyon Katsayısı (r)	P
Hemoglobin (g/dL)	0.334	0.001
Hematokrit (%)	0.328	0.001
OEH (fL)	0.285	0.005
OEHb (pg)	0.296	0.005
OEHbK (g/dL)	0.281	0.005
Demir (µg/dL)	0.367	<0.001

pozitif korelasyon gösterdiği (sırasıyla $r=0.334$, 0.328 , 0.285 , 0.296 , 0.281 , 0.367) (Tablo 3), ancak ferritin ve TDBK ile 25(OH)D düzeyleri arasında korelasyon olmadığı belirlendi.

TARTIŞMA

Cigerli ve ark. 2012 yılında Türkiye’de yaptıkları 2488 kişiden oluşan bir populasyon çalışmasında, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak belirledikleri 25(OH)D düzeyi ortalamasının toplum genelinde 17.4 ± 11.5 µg/L olduğunu bildirdiler (27). Bu düzey kış ve ilkbahar mevsimlerinde yaz ve sonbahara göre, ayrıca kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (27). Biz de bu çalışmada, kontrol grubunda 25(OH)D düzeylerini, DVE sınırı olarak belirlenen 20 µg/L’nin altında (ortalama 15.1 ± 5.7 µg/L) saptadık. Ancak yine de DEA olan hasta grubu değerleri ile karşılaştırıldığında, kontrol grubu 25(OH)D düzeylerinin yaklaşık %33 oranında daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p < 0.001$). 25(OH)D düzeyini belirlemeye yönelik ülkemizde yapılan pek çok çalışmada DVE’nin yaygın olduğu bildirilmekle beraber (28-30), yüksek düzeyler de belirlenmiştir (31,32). Bu çalışmada tespit edilen Kayseri ili ve çevresindeki premenopozal dönemdeki sağlıklı kadın popülasyonundan seçilen kontrol grubu 25(OH)D ölçümlerindeki düşüklük, bu bölgede yaşayan sağlıklı kadınlarda 25(OH)D düzeylerinin referans değerlerin altında olduğunu göstermektedir.

D vitamini eksikliği ve anemi kronik böbrek hastalıklarında yaygın olabileceğinden çalış-

malar daha çok bu hasta grubuna yönlendirilmiştir (33,34). 2010 yılında kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların %41’inin anemik olduğu, ayrıca DVE olanlarda anemi prevalansının beş kat arttığı tespit edilmiştir (35). Özellikle KBY’li hastalarda DVE ve DEA (eritropoetin sentezindeki azalmaya bağlı) ilişkisi aşikar olmakla beraber, anemiye mi bağlı DVE’nin gözlemlendiği yoksa DVE’ne bağlı olarak mı anemi geliştiği net olarak bilinmemektedir.

Yoon ve ark. çocukluk çağı döneminde DEA olan çocuklarda DVE prevalansının daha yüksek olduğunu ancak anemi derecesi ile 25(OH)D düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını belirttiler (25). Bu çalışmada biz, 25(OH)D düzeyinin hem eritrosit indekslerinden hemoglobin, hematokrit, OEH, OEHK ile, hem de demir düzeyleri ile zayıf bir korelasyon gösterdiğini belirledik. Ancak bu korelasyon katsayıları, anemi derecesi ile 25(OH)D düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyma açısından yetersiz ve anlamsızdır.

Castro ve ark. anemik ratlarda daha düşük buldukları prokollajen tip 1 N-terminal peptid düzeyiyle kemik matriks oluşumunun azaldığını gösterdiler. Ayrıca kemik mineralizasyonunun demir eksikliğinden etkilendiğini ve ratların femur kalsiyum ve fosfor içeriğinin belirgin şekilde azaldığını bildirdiler (17). Ancak anemik ratlarla anemik olmayanlar arasında 25(OH)D düzeyleri açısından fark bulamadılar. Buna rağmen hidroksilaz grubunda yer alan enzimlerin demir ihtiyacından dolayı demir eksikliğinde aktif D (1,25(OH)D) vitamini sentezinin azalmış olabileceğini (36) ve buna bağlı olarak da kalsiyumun renal ve intestinal emiliminin azalmış olabileceğini (37) bildirdiler.

Bazı çalışmalarda ise, DVE’ne bağlı anemi gelişebileceği bildirilmektedir (10,31,38,39). 25(OH)D eksikliğine bağlı olarak retikülositoz geliştiği gösterilmiştir (12,38). İmmatür kırmızı kan hücrelerindeki bu artış ardından anemi meydana gelebilir ; ayrıca Vitamin D

eksikliği kırmızı kan hücrelerinin aktif hale gelmesini de engellemektedir (38,39). Bununla birlikte D vitamini reseptörleri kemik iliği dahil pek çok böbrek dışı dokuda bulunabildiğinden, Vitamin D eritroid prekürsörleri de direkt olarak stimüle edebilmektedir (40,41).

Sonuç olarak, Kayseri ili ve çevresinde yaşayan sağlıklı premenopozal dönemde yer alan kadınlarda kış mevsimi bitiminde DVE mevcut olup, DEA'si olan kadın hastalarda D vitamini düzeyleri daha belirgin miktarlarda azalmakta ve ciddi DVE düzeylerine inmektedir. Bu çalışma bir ön çalışma niteliğindedir. Sonraki araştırmalarda daha geniş hasta ve kontrol gruplarıyla prevalans ve tedaviye cevap çalışmaları yapılarak bu bulgular güçlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Blanco-Rojo R, Pérez-Granados AM, Toxqui L, Zazo P, de la Piedra C, Vaquero MP. Relationship between vitamin D deficiency, bone remodelling and iron status in iron-deficient young women consuming an iron-fortified food. *Eur J Nutr* 2012; 23. (Epub ahead of print).
2. Bouillon R, Sarandeses LA, Allewaert K, Zhao J, Mascareñas JL, Mouriño A, et al. Biologic activity of dihydroxylated 19-nor-(pre)vitamin D3. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1009-15.
3. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Extrarenal production of calcitriol. *Semin Nephrol* 1994; 4: 144-55.
4. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-96.
5. Holick MF, Garabedian M. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th edn. 2006; American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC.
6. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* 2005; 106: 3490-7.
7. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88:3 27-31.
8. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
9. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
10. Blazsek I, Far abos C, Quittet P, Labat ML, Bringuier AF, Triana BK, et al. Bone marrow stromal cell defects and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 deficiency underlying human myeloid leukemias. *Cancer Detect Prev* 1996; 20: 31-42.
11. Reichel H, Koefler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980-91.
12. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-8.
13. van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int* 2011; 22(4): 1009-21.
14. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010; 23; 10:7 82.
15. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1 (6): 266-9.
16. Lobo AR, Cocato ML, Jorgetti V, de Sá LR, Nakano EY, Colli C. Changes in bone mass, biomechanical properties, and microarchitecture of calcium- and iron-deficient rats fed diets supplemented with inulin-type fructans. *Nutr Res* 2009; 29(12): 873-81.
17. Díaz-Castro J, López-Frías MR, Campos MS, López-Frías M, Alférez MJ, Nestares T, et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr* 2012; 51(2): 241-7.
18. Medeiros DM, Ilich J, Ireton J, Matkovic V, Shiry L, Wildman R. Femurs from rats fed diets deficient in copper or iron have decreased mechanical strength and altered mineral composition. *J Trace Elem Exp Med* 1997; 10: 197-203.
19. Medeiros DM, Plattner A, Jennings D, Stoecker B. Bone morphology, strength, and density are compromised in irondeficient rats and exacerbated by calcium restriction. *J Nutr* 2002; 132: 3135-41.
20. Medeiros DM, Stoecker B, Plattner A, Jennings D, Haub M. Iron deficiency negatively affects vertebrae and femurs of rats independently of energy intake and body weight. *J Nutr* 2004; 134: 3061-7.
21. Tuderman L, Myllo R, Kivirikko KI. Mechanism of the prolyl hydroxylase reaction. I. Role of co-substrates. *Eur J Biochem* 1977; 80: 341-8.
22. DeLuca HF. Metabolism of vitamin D: current status. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1258-70.
23. Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Arch Dis Child* 1986; 61(9): 843-8.

24. Yoon JW, Kim SW, Yoo EG, Kim MK. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children with iron deficiency anemia. *Korean J Pediatr* 2012; 55 (6): 206-11.
25. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, Williams AL, Kleinman PK, Perez-Rossello J, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 505-12.
26. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
27. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2012; 9: 1-8.
28. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-7.
29. Pehlivan I, Hatun S, Aydogan M, Babaoglu K, Gokalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315-20.
30. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1133-40.
31. Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 765-70.
32. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdogan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on Vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40: 53-60.
33. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 30(1): 64-72.
34. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol* 2010; 89(5): 447-52.
35. Patel NM, Gutiérrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77(8): 715-20.
36. Sato K, Shiraki M. Saccharated ferric oxide-induced osteomalacia in Japan: iron-induced osteopathy due to nephropathy. *Endocr J* 1998; 45(4): 431-9.
37. Medeiros DM, Stoecker B, Plattner A, Jennings D, Haub M. Iron deficiency negatively affects vertebrae and femurs of rats independently of energy intake and body weight. *J Nutr* 2004; 134: 3061-7.
38. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 980-91.
39. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-8.
40. Blazsek I, Farabos C, Quittet P, Labat ML, Bringuier AF, Triana BK, et al. Bone marrow stromal cell defects and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 deficiency underlying human myeloid leukemias. *Cancer Detect Prev* 1996; 20: 31-42.
41. Alon DB, Chaimovitz C, Dvilansky A, Lugassy G, Douvdevani A, Shany S, et al. Novel role of 1, 25 (OH)(2)D(3) in induction of erythroid progenitor cell proliferation. *Exp Hematol* 2002; 30: 403-9.

Yazışma adresi:

Dr. Çiğdem Karakükçü
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya, Kayseri
E-posta: ckarakukcu@hotmail.com
