

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİ'NE BAŞVURAN DEMİR EKSİKLİĞİ
ANEMİSİ OLAN PREMENOPUZAL KADINLARDA SERUM D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökhan BİLGEHAN

KARS

2016

ÖNSÖZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, uzmanlık tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç.Dr. Eray ATALAY'A teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca, klinik tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan, akademik olarak ve kişiliğiyle örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet YILDIZ'A, zorlu asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimini bizlerle paylaşan saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Gül GÜRSOY'A, asistanlık sürecimin her döneminde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özcan KESKİN'E, birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ve klinik deneyimlerini her zaman bizlerle paylaşan Yrd. Doç.Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU 'YA teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tezimin İstatistik çalışmalarında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Uzm. Dr. Yavuz KARABAĞ'A, asistanlık eğitimim boyunca aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sevgi ve desteğini esirgemeyen, benim için her türlü fedakârlığa katlanan sevgili eşim Ebru'ya teşekkür ederim.

Gökhan BİLGEHAN

Kars-2016

İÇİNDEKİLER

	Numara
ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANEMİ.....	3
2.1.1. Aneminin Tanımı.....	3
2.1.2. Aneminin Sınıflandırılması.....	4
2.2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	6
2.2.1.1. Demir Eksikliği Anemisinin Etiyolojisi ve Prevalansı.....	6
2.2.1.2. Demir Eksikliği Anemisinin Oluşum Evreleri.....	8
2.2.1.3. Demir Metabolizması.....	9
2.2.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları.....	14
2.2.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı.....	16
2.3. D VİTAMİNİ.....	18
2.3.1 Tanım.....	18
2.3.2. D vitamini Metabolizması ve Fizyolojisi.....	18
2.3.3. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler.....	20
2.3.4. D Vitamininin Görevleri.....	22
2.3.5. D Vitamininin Hedef Dokulara Etkisi.....	23
2.3.5.1. Kemik metabolizması üzerine etkileri.....	24
2.3.5.2. Kemik metabolizması dışı etkileri.....	24
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	27

4.BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA	39
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	64



ÖZET

Demir Eksikliği Anemisi Olan Premenopozal Kadınlarda Serum D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi

Amaç: Son yıllarda D vitamininin, Vitamin D Reseptörleri üzerinden kemik metabolizması haricinde bir çok etkisi keşfedilmiştir. Demir Eksikliği Anemisinde de D vitamini VDR'leri üzerinden kemik iliğinde eritroid prekürsörlere etki ederek aneminin düzeltilmesine katkı sağlamakta, ayrıca antioksidan etkisiyle, demir eksikliğine sekonder metabolizmada ortaya çıkan serbest radikaller ve prooksidan maddelerin eliminasyonunu sağlamaktadır. Bizde çalışmamızda premenopozal kadınlarda D vitamini düzeyinin demir eksikliği anemisine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Nisan-Haziran 2015 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 18-44 yaş arası premenopozal 97 kadın birey retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hemogloblin değeri 12 mg/dl altında olan 50 birey alındı ve bu hasta grup olarak tanımlandı. Hemogloblin değeri 12 mg/dl üzerinde olan 47 birey alındı ve kontrol grubu olarak tanımlandı. Dışlama kriteri olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Çalışmadaki gruplar arasında yaş ortalaması, tansiyon arteriyal ortalaması, VKİ, kan biyokimyasal değerlerinden; WBC, AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, Parathormon, Vitamin B12, Folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubunun Vitamin D düzeyi $7,87\pm 3,63$ (ng/ml), kontrol grubunun Vitamin D düzeyi $11,84\pm 6,72$ (ng/ml) olup, gruplar arasında Vitamin D düzeyi düzeyleri bakımından anlamlı ilişki saptandı($p<0.05$).

Sonuç: Demir eksikliği bulunan hastalarda D vitamini düzeyi anlamlı şekilde düşük saptandı. D hipovitaminözünün tedavi edilmesiyle hem demir eksikliği anemisinin tedavisine katkı sağlanabileceği hemde vücuttaki antioksidan mekanizmalara pozitif yönde katkı sağlanabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, D vitamini (25(OH)D3)



ABSTRACT

Evaluation Of Serum Vitamin D Levels At Premenopausal Women With Iron Deficiency Anemia

AIM: Research at recent years showed that vitamin D has many extraskelatal effects via vitamin D receptors. Vitamin D induces bone marrow erythroid precursors via vitamin D receptors and can help improving iron deficiency anemia. Furthermore vitamin D has antioxidant properties which improves elimination of free radicals and peroxides produced by iron deficiency seconder metabolism. Our study aims to assess effects of vitamin D on premenaopausal iron deficiency anemia patients.

MATERIAL and METHOD: 97 premenopausal women aged between 18-44 enrolled in this retrospective study. Subjects were the patients who applied to Kafkas Üiversity Medicine Faculty Internal Medicine Policlinic between April-June 2015. Patient group consists 50 subjects with hemoglobin levels <12 mg/dl. Control group consists 47 subjects with hemoglobin level above 10 mg/dl. Patients who have exclusion criteria are not used in research.

RESULTS: There is no statistically significant difference of mean age, BMI, mean arterial tension, WBC, AST, ALT, ALP, urea, creatinine, calcium, phosphorus, parathyroid hormone, vitamin B12 and folic acid between two groups. Mean vitamin D level of patient group is $7,87\pm 3,63$ (ng/ml), mean vitamin D level of control group is $11,84\pm 6,72$ (ng/ml). We found statistically significant difference between vitamin D levels of those two groups($p<0,05$).

CONCLUSION: Vitamin D levels are significantly lower at iron deficiency anemia patients. Supplement of vitamin D at vitamin D deficient patients can improve treatment of iron deficiency anemia and also can affect positively antioxidant mechanisms of body.

KEYWORDS: Iron Deficiency Anemia, Vitamin D (25(OH)D3)

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 1. Duedonumdan Demir Emilimi	10
Şekil 2. D vitamini metabolizması	19
Şekil 3. D vitamini metabolizması ve fonksiyonunda hormonal kontrol.....	22
Şekil 4. Grupların D Vitamin düzeyleri	30
Şekil 5. Grupların HGB ve HCT düzeyleri	32
Şekil 6. Grupların Trombosit (PLT) düzeyleri.....	32
Şekil 7. Grupların MCV-MCH-MCHC düzeyleri	33
Şekil 8. Grupların RBC-RDW düzeyleri	34
Şekil 9. Grupların FERRİTİN -TSİ - DEMİR düzeyleri	35
Şekil 10. Grupların DBK-TDBK düzeyleri	35
Şekil 11. Grupların Demir parametrelerinin D Vitamini ile korelasyon grafiği.....	37
Şekil 12. D vitamini ile DEA Parametrelerinin Logistik Regresyon grafiği.....	38

TABLolar LİSTESİ

	Numara
Tablo 1. Eritrosit ölçümleri için normal değerler	3
Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması	4
Tablo 3. Anemilerin Etiyolojik Sınıflandırması.....	5
Tablo 4. Demir Eksikliğinin Sebepleri	8
Tablo 5. Demir Eksikliğinin Oluşum Evreleri.....	9
Tablo 6. D Vitamin Eksikliğinin nedenleri.....	21
Tablo 7. D vitamini seviyeleri ve yorumu.....	23
Tablo 8. Grupların Dermografik özellikleri	29
Tablo 9. Grupların biyokimyasal değerleri	30
Tablo 10. Grupların Vitamin D düzeyleri	31
Tablo 11. Grupların Hemogram parametreleri.....	31
Tablo 12. Grupların Demir parametreleri.....	34
Tablo 13. Vitamin D'nin Hemogram ve Demir Parametreleri ile korelasyonu.....	36

KISALTMALAR

BFU-E	:	Burst Forming Ünit -Erythroid
Ca	:	Kalsiyum
CRP	:	C-Reaktif Protein
DBK	:	Demir Bağlama Kapasitesi
DBP	:	D vitamini Bağlayan Protein
DEA	:	Demir Eksikliği Anemisi
DMT-1	:	Divalent Metal Transporter-1
DNA	:	Deoksi-ribonükleik asit
Fe+2	:	Ferröz demir
Fe+3	:	Ferrik demir
FEP	:	Serbest eritrosit protoporfirini
FGF 23	:	Fibroblast büyüme faktörü 23
HAMP	:	Hepsidin AntiMikrobiale Peptid
Hb	:	Hemoglobin
Hct	:	Hemotokrit
GİS	:	Gastroİntestinal Sistem
IL	:	İnter Lökin
IFN	:	İnter Feron
KHA	:	Kronik Hastalık Anemisinde
MAP kinaz	:	Mitogen – activated protein kinases
MCV	:	Ortalama eritrosit hacmi
MCH	:	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	:	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
PTH	:	Parathormon
P	:	Fosfor
RANK	:	Reseptör Aktivator Nükleer Kappa
RBC	:	Eritrosit miktarı
RDW	:	Eritrosit çap dağılım genişliği
SOD	:	Süper Oksit Dismutaz
TDBK	:	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TNF	:	Tumor necrosis factor / Tümör nekroz faktörü

TRPV	:	Transient Receptor Potential Vanilloid
TSİ	:	Transferrin Saturasyon İndeksi
UV	:	Ultra Virole
VDR	:	Vitamin D reseptörü
Vitamin D2	:	Ergokalsiferol
Vitamin D3	:	Kolekalsiferol
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
1 α -OHase	:	1 α -hidroksilaz
25(OH)2D3	:	25- dihidroksivitamin D3
7-DHC	:	7-Dehidrokolesterol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; Yaş ve cinsiyetine göre eritrosit kitlesinin ve hemoglobin (Hb) düzeyinin varsayılan değerden düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Hemoglobin değerinin yetişkin erkeklerde 13,5 gr/dl, yetişkin kadınlarda ise 12 gr/dl' den daha düşük olması anemi olarak tanımlanır(1-3). Çeşitli nedenlerden dolayı vücudun kaybettiği demirin, besinlerle alınan demir ile kompanse edilemediğinden dolayı meydana gelen anemiye demir eksikliği anemisi (DEA) denir(4).

DEA'si dünyada yaklaşık iki milyar kişiyi etkilediği tahmin edilen önemli bir halk sağlığı sorunudur(5). Demir eksikliği yaşamın her döneminde görülmekle birlikte çocukluk çağında ve fertil çağdaki kadınlarda daha sık görülmektedir. Demir eksikliği, sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük, az gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde de beslenme eksikliği veya bozukluğu nedeniyle en sık görülen anemidir. Bilinen en yaygın beslenme sorunu olan demir eksikliği ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde daha da büyük önem kazanmaktadır(6-8). Demir eksikliği anemisi tüm anemilerde görülen genel klinik bulgulara sahip olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeler sırasında da saptanabilir(9). Demir pek çok canlı ve insan için yaşamsal öneme sahip temel bir elementtir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınmasında, enerji yapımındaki birçok enzimin katalizlenmesinde, bağışıklık sisteminde, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezinde önemli fonksiyonları vardır(10). Hücre metabolizması sonucu serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri oluşur. Serbest radikaller etkilerini protein, lipid, karbonhidrat ve DNA oksidasyonu yaparak hücre zarında, organellerinde ve DNA'da patolojik değişiklikler oluşturarak gösterirler. Bu serbest radikaller ve reaktif oksijen türevleri kompleks bir antioksidan sistem tarafından nötralize edilirler(11). Demir eksikliği anemisinde hem oksidan miktarının artması hem de antioksidan enzim kapasitesinin azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin arttığı kabul edilmektedir(12). Demir eksikliğinde sitokrom, miyoglobin, katalaz ve peroksidaz gibi demir içeren proteinlerin üretimi de etkilenir(13). Hücreleri oksidatif hasara karşı koruyucu enzimlerin aktivitesi DEA'sinde bozularak dokuların oksidatif strese maruz kaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Demir eritropoez, oksidatif metabolizma ve hücreyel immün cevap için gerekli bir eser elementtir(14).

Vitamin D eksikliği tüm dünyada çok sık olarak gözlenmektedir. D vitamini kemik mineral metabolizmasında rol alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok dokuda Vitamin D reseptörünün (VDR) saptanması bu vitaminin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu etkilerini D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)2D3'ün VDR'e bağlanması ve sonrasında biyolojik etkilere aracılık eden genlerin üretimini düzenleyerek gösterir(15). Yapılan birçok çalışmada otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, enfeksiyöz hastalıklar, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu gösterilmiştir(16-18).

D Vitaminin immün modülatör, antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif ve renoprotektif şeklinde olumlu etkileri saptanmıştır(19). Yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin proliferasyon ve immunglobulin üretimini azalttığını gözlemlemişler(20). Öte yandan yapılan çalışmalarda D vitamininin eritropoezi etkilediği gözlemlenmiştir(21,22). Vitamin D düzeyinin kemik iliğinde plazmaya oranla yüzlerce kat daha fazla olduğunu ve kemik iliğinin fonksiyonlarının regülasyonunda etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. D vitaminin eksikliğinde kırmızı kan hücrelerinin aktif hale gelmesi engellenmektedir(23). Ayrıca eritroid prekürsörleri direkt olarak stimüle ettiği saptanmıştır(24).

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda; D vitamininin kemik metabolizma harici etkilerinden olan antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle, DEA'de ortaya çıkan serbest radikaller ve prooksidan maddelerin eliminasyonunu sağlamakta, aynı zamanda VDR'leri üzerinden kemik iliğinde eritroid prekürsörlere etki ederek aneminin düzeltilmesine katkı sağlamaktadır. Bizde bu çalışmamızda premenopozal kadınlarda D vitaminin düzeyinin demir eksikliği anemisine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

2.1.1. Tanımı

Yaş ve cinsiyetine göre eritrosit kitlesinin ve hemoglobin (Hb) düzeyinin varsayılan değerden düşük olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Hemoglobin değerinin yetişkin erkeklerde 13,5 gr/dl, yetişkin kadınlarda ise 12 gr/dl' den daha düşük olması anemi olarak tanımlanır. Yaş ve cinsiyet, ırk, sosyoekonomik düzey, kişinin yaşadığı bölgenin deniz seviyesinden yüksekliği, vücuttaki plazma hacim değişiklikleri gibi nedenler hemoglobin, hemotokrit düzeylerinde bireysel farklılıklara neden olmaktadır. Aneminin daha nicel tanımı için hemoglobin ve hematokrit düzeyinin o yaş ve cins için hesaplanan ortalamadan iki standart sapma aşağıda olmasıdır(1-3).

Tablo 1. Eritrosit ölçümleri için normal değerler(25)

Ölçüm	Birim	Normal Aralık (yaklaşık)*
Hemoglobin	g/dl	Erkek: 13,5-17,5 Kadın: 12,0-16,0
Hemotokrit	%	Erkek: 40-45 Kadın: 36-48
Eritrosit miktarı(RBC)	$\times 10^6$ /ml	Erkek: 4,5-6,0 Kadın: 4,0-5,4
Ortalama eritrosit hacmi (MCV)	fI	81-99
Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)	pg	30-34
Ortalama eritrosit Hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)	g/dl	30-36
Eritrosit çap dağılım genişliği RDW-CV RDW-SD	% fl	2-14 37-47
Retikülosit sayısı (mutlak değer)	sayı/ml'de	40,000-100,000
Retikülosit yüzdesi		Eritrosit sayısını 0,5-1,5 yüzde olarak

*verilen değerler bölge, kullanılan cihaz, rakım ve hastanın yaşına göre değişebilmektedir.

2.1.3. Anemilerin Sınıflandırılması

Eritrositlerin artmış yıkımından veya kemik iliğinin istenilen düzeyde eritrosit üretim fonksiyonunun bozulmasından kaynaklanan kaybı şeklinde sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma aneminin etiolojisinde bize yol göstermede çok faydalı olmakla birlikte bazı olgularda yapım veya yıkım mekanizmaları daha kompleks ve birlikte olabilmektedir(26).

Anemiler başlıca iki şekilde sınıflandırılabilir:

1. Morfolojik olarak sınıflandırma
2. Etiyolojik olarak sınıflandırma

Morfolojik olarak tanımlamada, tam kan sayımı başta olmak üzere MCV, periferik yayma ile eritrosit boyutunun değerlendirilmesi yapılır. Morfolojik değerlendirmede; aneminin başlangıç döneminde belirgin olmaması, morfolojik görünümün tek bir hastalığa spesifik olmaması bazen anemi tipinin değerlendirilmesinde karmaşaya yol açabilmektedir. Makrositer anemiler, Normokrom Normositer, Hipokrom Mikrositer anemiler şeklinde üç ana gruba ayrılmıştır(26,27).

Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması (26)

A. Makrositer	1.Megaloblastik : Vitamin B12 eksikliği, Folik asit eksikliği, DNA sentezinin herediter bozuklukları, ilaçlara bağlı DNA sentez bozuklukları (kemoterapötikler, antikonvülzanlar, oral kontraseptifler)
	2.Nonmegaloblastik : Eritropoezisin arttığı haller (akut kan kaybı, hemoliz), Eritrosit membran yüzeyinin arttığı haller (karaciğer hastalıkları, obstrüktif sarılık, postsplenektomi) Nedeni belirsiz olanlar (miksödem, hipoplastik ve aplastik anemiler)
B.Hipokrom Mikrositik	Demir eksikliği anemisi, Globin sentezi bozuklukları (talasemiler), Porfirin ve hem sentezi bozuklukları (sideroblastik anemi) Kronik infeksiyon anemileri

C. Normokromik Normositik	<p>Akut kan kaybı , Plazma volümünün aşırı derecede artması (gebelik, hidrasyon)</p> <p>Hemolitik hastalıklar, Kemik iliği hipoplazileri, Kemik iliği infiltrasyonları (lösemi, multipl myeloma, miyelofibrozis vb.)</p> <p>Endokrin hastalıklar (hipotiroidizm, sürrenal yetersizlik), Kronik enfeksiyonlar</p> <p>Kronik karaciğer hastalıkları</p> <p>Kronik böbrek hastalıkları</p>
----------------------------------	---

Tablo 3. Anemilerin Etyolojik sınıflandırılması(28)

<p>I-Kan kaybı</p> <p>Akut: travma</p> <p>Kronik: GiS yolundaki lezyonlar, jinekolojik hastalıklar</p>
<p>II - Yıkım hızının artması (hemolitik anemiler)</p> <p>• A-İntrinsik (intrakorpüsküler) eritrosit anomalileri</p> <p><i>Hereditör:</i></p> <p>-Eritrosit membran iskeletinin anomalileri (sferositoz, elliptositoz)</p> <p>-Eritrosit enzim eksiklikleri ; Glikolitik enzimler(piruvat kinaz, heksokinaz), Heksos monofosfat yolu (G6PD, glutatyon sentetaz)</p> <p><i>Edinsel :</i></p> <p>-Membran defekti: paroksizmal nokturnal hemoglobinüri</p> <p>• B-Ekstrinsik (ekstrakorpüsküler) anomaliler</p> <p>-Antikor aracılı ; İzohemaglutinler (transfüzyon reaksiyonları, eritroblastozis fetalis), Otoantikorlar(idiopatik (primer), ilaç nedenli, SLE)</p> <p>-Eritrositlere mekanik travma; Mikroanjiopatik hemolitik anemiler (trombotik trombositopenik purpura, DİC), Kardiyak travmatik hemolitik anemi</p> <p>-Enfeksiyonlar</p>
<p>III- Eritrosit üretim bozuklukları</p> <p>a) Kök hücre proliferasyon ve diferansiasyonu bozuklukları: aplastik anemi, saf eritrosit aplazisi, böbrek yetmezliği anemisi, endokrin hastalık anemileri</p> <p>b) Eritroblast proliferasyon ve matürasyonu bozuklukları</p> <p>-Hatalı DNA sentezi: vitamin B12 ve folik asit eksikliği yada kullanım bozukluğu (megaloblastik anemiler)</p> <p>-Hatalı hemoglobin sentezi: Eksik hem sentezi(demir eksikliği), Eksik globin sentezi (talesemiler)</p> <p>-Bilinmeyen yada multipl mekanizması olanlar: sideroblastik anemi, kronik enfeksiyonlarda görülen anemiler, kemik iliği infiltrasyonlarına bağlı gelişen myelofitizik anemiler</p>

2.2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.2.1.1 Demir Eksikliği Anemisinin Etiyolojisi ve Prevalansı

Demir eksikliği anemisi, anemilerin tüm dünyada da en sık nedenidir(29). Vücudun kaybettiği demirin, besinlerle alınan demir ile kompanse edilemediğinden dolayı meydana gelen anemiye demir eksikliği anemisi (DEA) denir. Morfolojik olarak eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, laboratuvar olarak serum demirinin ve serum ferritin seviyesinin azalması, transferrin saturasyonunun % 15' in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir(4). Demir eksikliği, sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük, az gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde de beslenme eksikliği veya bozukluğu nedeniyle en sık görülen anemidir. Bilinen en yaygın beslenme sorunu olan demir eksikliği ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde daha da büyük önem kazanmaktadır(6-8).

Coğrafi farklılık göstermekte olup, özellikle Afrika, Güney-Doğu Asya, Doğu Akdeniz ülkelerinde çocuk, gebe ve kadınlarda prevalansı %32,4 ile %67,6 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün(WHO) verilerine göre dünya nüfusunun %24,8'i anemiktir. Özellikle çocuklarda ve gebelerde bu oran sırasıyla %41,8'den %47,4'e kadar çıkmaktadır(30). Gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuran hastaların %30'dan fazlasının anemik olduğu, gelişmekte olan ülkelere bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir(31). WHO göre gelişmiş ülkelerde 15-59 yaş arası kadınlarda %10,3, erkeklerde %5,9 iken gelişmekte olan ülkelere 15-59 yaş arası bayanlarda %42,3, erkeklerde %30'dur(32). Gelişmiş ülkelere yetişkin erkeklerin % 3'ü, kadınların % 20'si ve gebelerin % 50'sinde demir eksikliği bulunmaktadır. Orta Güney Amerika ve Asya ülkelerinde demir eksikliği anemisi oranı yetişkin erkeklerde % 1,9 - 14 ve kadınlarda % 15 - 64 olarak bildirilmektedir(33).

Dünya popülasyonunun yaklaşık % 30'u anemik olup, bunların hiç değilse yarısında, yaklaşık olarak 500 milyon insanda DEA mevcuttur(34). Demir kaybının, demir alımından fazla olduğu durumlarda (kronik kan kaybı, demire ihtiyacın artması, absorpsiyon bozukluğu) depolardan demirin salınımıyla hemoglobin (Hb) sentezlenir, depo demiri Hb sentezi için yeterli olmadığında demir eksikliği anemisi meydana gelir. DEA, kemik iliğinde yeterli eritropoezin devam etmesi için ihtiyaç olan demirin yetersizliğinin neden

olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır. En sık görülen hematolojik hastalıktır(35). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir(36). Demir eksikliği anemisinin sıklığı, menstürasyon ve gebeliğe bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Adelosan döneminde kan hacminin artması yetersiz demir depolarının oluşmasına yol açar ve yetersiz alımda depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği durumunu oluşturur, hatta sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bile gebelik oluşumu ile belirginleşir(37). Gebelerin % 73' ünde, emziren annelerin % 65' inde demir eksikliği vardır ve beraberinde anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği sinir sistemi, entellektüel kapasite, fiziksel performans ve gebeliğin seyri üzerine pek çok olumsuz etkide bulunur(38).

Erişkin bir erkek ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliğinin en önemli sebebini gastrointestinal sistem(GİS) kanamaları oluşturur(39). Peptik ülser, gastrit, hiatal herni, divertikül ve polipler, inflamatuvar barsak hastalıkları, GİS maligniteleri, paraziter hastalıklar, aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenleridir(40). Dışkıda gizli kanın ve öyküde melenanın yokluğuunda bile GİS incelenmesinin zorunluluğu vardır. Sıklıkla bu klinik tabloya sahip olan sağ kolon tümörleri ile bağırsağın diğer gizli karsinomlarının ilk bulgusu DEA olabilir(37). DEA ile başvuran ve aneminin nedenini açılacak belirgin bir neden olmayan olgularda çölyak hastalığından şüphelenilmeli ve bu olgulardan endoskopik inceleme sırasında duodenum ikinci kısım biopsisi alınmalıdır(41,42). Ayrıca pankreas yetersizliği, ince barsak Crohn hastalığında emilim kusuruna bağlı DEA' si sık olarak görülür(43). Pernisiyöz anemide gastrik aşili söz konusudur. Hidroklorik asit gıdalardaki demirin emilimi için de gereklidir. Ayrıca pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sırasında artan eritropoezis, zaten emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir(44).

Parsiyel ve total gastrektomiler ve gastroenterostomilerden sonra da DEA gelişebilir. Gıdaların barsaklardan süratle geçmesi aklorhidri ve anostomoz yerinde ülser oluşumu en önemli sebebidir. Mide, duodenum ve proksimal jejunumu tutan hastalıklar demir emiliminin bozulmasına neden olabilir. GİS amiloidozisi hemoraji ve malabsorbsiyona yol açarak DEA yol açabilir(45). Menstürasyon çağındaki kadınlarda ise hipermenore veya menometroraji şeklinde kanamalar ön planda düşünölmelidir(39). Diğer

nedenler gözden geçirildikten sonra bağırsak protozoonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceğinin hatırlanması gerekir. Parazit enfestasyonlarından kancalı kurt infeksiyonları (başlıca *Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*) dünyanın birçok yerinde endemik olan ve sıklıkla asemptomatik seyreden infeksiyonlardır ve bunlar mikroskopik kan kaybına yol açarak demir eksikliğine sebep olurlar(46).

Tablo 4. Demir eksikliğinin sebepleri(27)

Demir kaybında artış; Gastrointestinal kanama (neoplazmlar, Nonsteroid antiinflamatuvar kullanımına bağlı eroziv gastrit, Peptik ülser hastalığı, Eroziv özeftajit, İnflamatuvar barsak hastalıkları, Divertikül, Hemoroidler, Meckel divertikülü, Kancalı kurt, şistozomiazis)
Aşırı menstrüel kan kaybı
Hemoglobinüri
Hereditör hemorajik telenjektaziler
Hemodiyaliz
İdiopatik pulmoner hemosiderozis
Koşucu anemisi
Artmış demir ihtiyacı ; Süt çocukluğu , Gebelik , Emzirme
Yetersiz demir alımı; Diyetle yetersiz demir alınması
Demir emiliminde azalma; Aklorhidri, Gastrik rezeksiyon, Çölyak hastalığı, Pika

2.2.1.2. Demir Eksikliği Anemisinin Oluşum Evreleri

DEA'sinin gelişimi üç evreye ayrılır: İlk evre vücudun demir ihtiyacının (ya da kan kaybının) emilen demir miktarından fazla olduğu negatif demir balansıdır. Demir açığı depolama bölgelerinden (karaciğer, dalak, kemik iliği) demirin mobilizasyonu ile kompanse edilir. Ferritin seviyesi veya ilik aspirasyonlarında boyanabilir demirin miktarının azaldığı gözlemlenir. Serum demir, TDBK ve serbest eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyi normal seviyededir. Bu evrede eritrosit morfolojisi ve ölçütleri normaldir. İkinci evre eritropoez aşamasıdır. Demir depolarının boşaldığı, serum demiri seviyesinin düşmeye başladığı dönemdir. Yavaş yavaş TDBK, FEP düzeyi artmaya başlar. Serum ferritin düzeyi < 15 mcg/dl olduğunda kemik iliğinde demir depoları tükenmiştir. Transferrin saturasyonu % 15-20' ye düştüğünde, Hb sentezi bozulur. Periferik yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünüşleri ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür(39). Üçüncü evrede hematolojik ve hematoloji dışı belirtilerin eşlik ettiği hipokromik mikrositik eritrositlerle anemi gelişmiştir(47).

Tablo5: Demir Eksikliğinin Oluşum Evreleri(48)

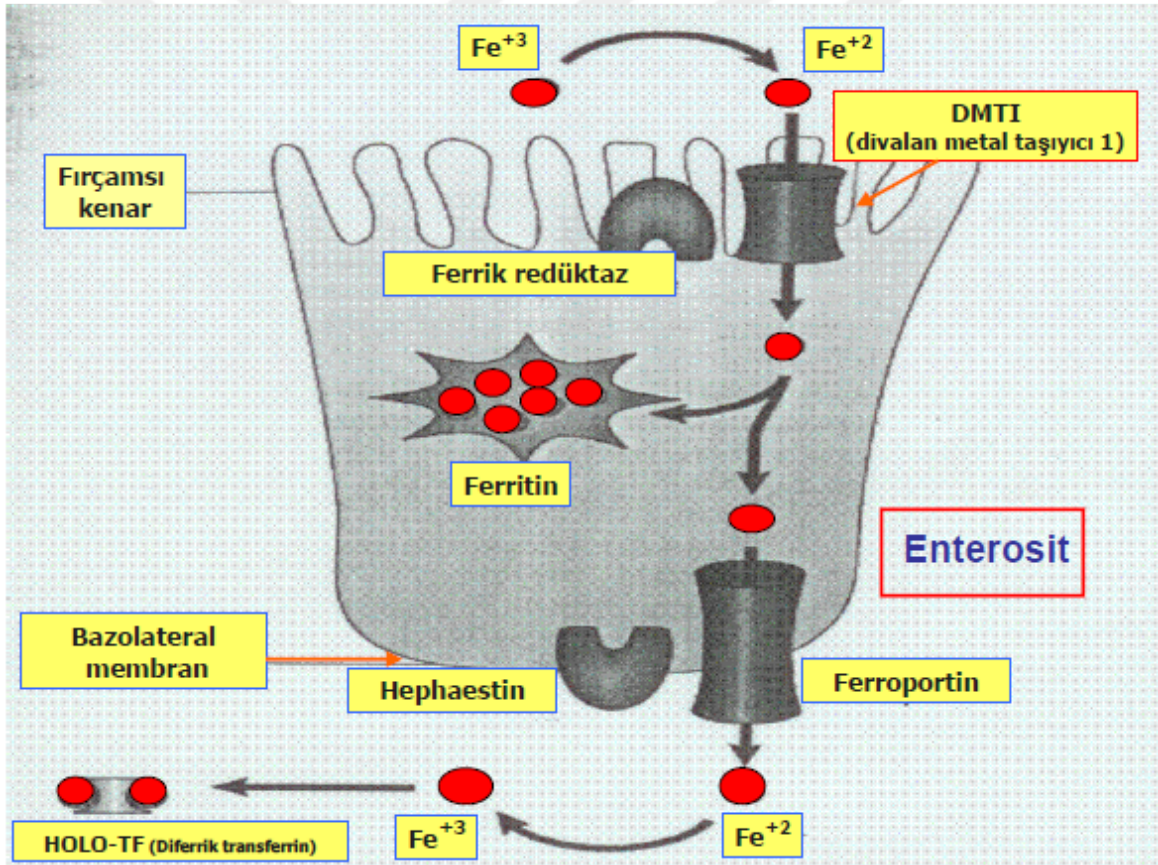
Bulgular	Normal Dönem	Prelatent Dönem	Latent Dönem	Demir Eksikliği Anemisi	
				Erken Dönem	Geç Dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum ferritin	N	↓	<12	<12	<12
Transferin sat.	N	N	<16	<16	<16
FEP	N	N	↑	↑ ↑	↑ ↑
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N, ↓	↓
Epitelyal değişim	N	-	-	-	-

FEP: Serbest eritrosit protoporfirini, Hb: Hemoglobinin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, Sat.: Satürasyon.

2.2.1.3. Demir Metabolizması

Metabolizmada demir elementi, oksijenin dokulara taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında, esansiyel reaksiyonların birçok noktasında yer almaktadır. Oksijenin taşınmasında ve kullanımında gerekli olan hemoprotein yapısı taşlarındandır(49). Demir, ferröz (Fe⁺²) ve ferrik (Fe⁺³) durumların birbirine dönüşümüyle birçok metabolik olayı katalize eder. Demir birçok enzimler ve proteinler tarafından da kullanılmaktadır(50). İnsan vücudunda bulunan toplam demir miktarı 4-5 gramdır. Total demir miktarının % 65' i hemoglobindedir, % 4 kadarı myoglobinde, % 1' i de intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde, % 0,1' i kan plazmasında transferrin proteini ile birleşir(51).Günlük demir ihtiyacının yaklaşık 20 mg' ı hemoglobin katabolizmasından sağlanır. Geri kalan ise demir depolarından veya demir emilimi ile sağlanır. % 15-30 kadarı da esas olarak ferritin halinde retikuloendotelyal sistemde ve karaciğer parankim hücrelerinde depolanır(51). Erkeklerde toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg, kadınlarda ise 2300 mg kadardır(47). Total demir ihtiyacının yaklaşık % 5-10'u gastrointestinal sistemden duodenumdan emilimle olmaktadır(52). Diyetle günlük demir ihtiyacı erkeklerde 1 mg, adoloslarda 2-3 mg, reproduktif yaşta kadında 2-3 mg, gebelerde 3-4 mg' dir(48). Kadınlarda aylık menstruel kayıpla yaklaşık 60 ml' lik kan kaybı olmakta bu da her ay ek olarak 20-30 mg'

lık demir ihtiyacı oluşturur(37). Demir emilimi, temelde duodenum ve proksimal jejunumdan gerçekleşir. Mideden de eser miktarda demir emilimi olmaktadır. Diyetle demir, hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanan organik hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan hem kaynaklı olmayan demir (inorganik demir) şeklindedir. Bu demirin, %90'ı hem kaynaklı olmayan demiri, %10'u hem demiri formundadır. Bu iki demirin emilim yolları birbirinden farklıdır(53). Hem kaynaklı olmayan demir emilimi için bu demirin mide asidiyle teması gerekir. Besinlerde bulunan oksalat, fosfat, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluşturarak emilimini azaltırken, askorbik asit ve aminoasitler emilimini artırır. Diyetle alınan non-hem demirin %5 gibi çok az bir kısmı emilir. Demir emilimi, diyetteki demir miktarına, değerliliğine, kullanılabilirliğine, diyetin içeriğine ve vücudun gastrointestinal faktörlerine bağlı olarak artar ve azalır(54).



Şekil 1. Duodenumdan Demir Emilimi(55).

Normal şartlarda demirin vücudumuzdan fizyolojik olarak ıtrahı olmaz. Fakat barsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç, idrar ile birlikte atılım olabilmektedir(56). Günlük demir kaybı erişkin erkek ve mensturasyonu olmayan kadında 1 mg, mensturasyon sırasında 2 mg, gebelik ve laktasyonda 3 mg'dır(39). Hemdeki demir ferröz (Fe^{+2})

şeklinde bulunur. Non-hem demirin çoğu ferrik (Fe³⁺) şeklinde bulunur; Ferro tuzlar çözüdür, bu nedenle şelasyon gerektirmez sonuç olarak emilimi daha iyidir(56).

Demirin vücudumuzda bulunduğu kompartmanlar şunlardır:

- a. Hemoglobin:** En çok demirin vücutta bulunduğu yerdir. Demirin % 65'ini bulundurur.
- b. Depo demiri:** Ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunur. Serum ferritini hücre içi demir depo proteindir, en fazla bulunduğu yer eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Ferritin az miktarda plazmada da mevcuttur ve genellikle serum miktarı ile demir depoları arasında korelasyon vardır. Diğer taraftan akut faz reaktanıdır ve demir eksikliğine işaret eden değeri 20 µg/dl' nin altıdır. Hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde de düşük bulunabilir.
- c. Hemosiderin:** Karaciğer, dalak ve kemik iliğinde demir birikimi sonucu oluşur. Demirin aşırı arttığı durumlarda tüm dokularda da birikebilir. Hemosiderindeki demirin kullanılabilirliği ferritinden çok daha azdır.
- d. Myoglobin demiri:** İskelet ve kalp kası miyoglobin içerir ve miyoglobinde yaklaşık 130 mg demir bulunur.
- e. Diğer doku demiri:** Enzimlerin, sitokrom ve miyoglobinin yapısındaki demirdir. Yaklaşık 6-8 mg' dır.
- f. Labil havuz:** Hem ve depo demir yapısına girmeden önce plazmadan ayrılarak interstisyel ve intrasellüler alana giren demir miktarını gösterir. Yaklaşık 80 mg' dır.
- g. Transport demiri:** Transferrin, primer olarak hepatositlerde sentezlenen, lokal olarak beyin ve testis dokusunda da sentezlendiği gösterilen, 80000 dalton ağırlığında bir proteindir. Plazmada transferrine bağlı olarak bulunan demirdir. Her transferrin molekülünde iki ferrik demir bağlanma kısmı vardır. Normal koşullarda transferrinin 1/3' ü demir ile bağlıdır. Plazmadaki transferrin konsantrasyonu genellikle total demir bağlama kapasitesi ölçümü ile hesaplanır.

Dolaşımdaki demirin transferrine bağlanmasının önemi şudur: Fizyolojik durumlarda çözünebilir demir sağlar, demir aracılı serbest radikal toksisitesini önler, demirin hücre içi transportunu kolaylaştırır(57). Eritrosit prekürsörleri hem üretimi için gereğinden fazla miktarda protoporfirin sentez ederler ve bu fazlalık hücrede yaşamı boyunca kalır, buna serbest eritrosit protoporfirini (FEP) denir. Hipokromik hücrelerin oranı ile FEP miktarı korelasyon gösterir ve demir eksikliğinde aneminin ağırlığından çok süresi ile ilgili bir artma olur(48). Duodenumdan absorbe edilen demir apotransferrine

bağlanarak karaciğere gelir, asıl olarak hepatositlerde transferin oluşturulur ve bu şekilde kanda taşınır(58). Hücreler büyüme gelişim süreçlerinde bir dönemde transferrin reseptörü tanımlanmış en çok transferrin reseptörüne mevcut hücreler eritroblastlardır. Transferrin iki formda bulunur; monoferrik (bir demir atomu içerir), diferrik (iki demir atomu içerir), diferrik transferrinler transferrin reseptörüne en fazla affiniteye sahiptir(39). Transferrin reseptörleri hücre yüzeyinde bulunan, transferrine bağlı demirin hücreye girişini kolaylaştıran disülfid bağlı transmembran proteinleridir. Demir eksikliğinde miktarı artar. Vücuttaki fazla demir özellikle karaciğerde seyrek olarak kemik iliğinin retikuloendotelial hücrelerinde depolanmaktadır. Demir apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir. Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimeyen hemosiderin şeklinde depo edilir(51). Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır. Hemosiderin demir fazla yüklenmesinin olduğu durumlarda daha sık gözlenmektedir(58).

Demir hemostazı; depo demiri, diyetle alınan ve gastrointestinal, üriner sistem ve derideki hücrelerin dökülmesiyle kaybedilen demir, arasındaki sabit denge ile korunmaya çalışılır. Demir absorpsiyonu, metabolizmanın demir ihtiyacının büyük kısmını karşılamaktadır. Bunu etkileyen faktörler; Diyet demirinin tipi ve miktarı, vücut demir ihtiyacı, vücut demir depolarının durumu, eritropoez, hipoksidir(57). Absorbe edilen demir miktarı, oral alınan demir miktarının artması ile artar, ancak çok fazla miktarda alındığında absorpsiyon yüzdesi azalır. Sağlıklı insanlarda diyetdeki demirin yaklaşık % 10' u emilir. Emilen demir miktarı, anemi varlığında veya artmış eritropoez varlığında artarken, kemik iliği hipoplazisi varlığında azalır(59). İntestinal lümeninden absorbe edilen demir, barsak mukoza hücrelerinden kana geçer, transferrin proteini ile kemik iliğindeki gelişmekte olan eritrositlere taşınır. Kemik iliği, karaciğer ve dalakta başlıca retikuloendotelial hücrelerde depolanır(48).

Serum demiri miktarının göstergeleri; serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferin saturasyon yüzdesidir. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin indirekt ölçümüdür, demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Serum demiriX100/TDBK transferrin saturasyonunu gösterir ve % 20-45 sınırları normal değerleri oluşturur(60). Total demir depolarının değerlendirilmesinde serum ferritini kullanılır. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Akut veya kronik inflamasyon

varlığında yükselir(39). Plazma demir düzeyi sabahları daha yüksek akşamları daha düşük değerlerde olması nedeniyle kan örneklerinin sabah ya da öğleden önce alınması önerilmektedir(61).

Demirin efektif kullanımı için;

1. Transferrin ile demirin transportu
2. Kemik iliğindeki eritrosit prekürsörlerinin hücre membranındaki transferin reseptörlerine transferin - ferrik demir kompleksinin bağlanması
3. Transferrin - ferrik demir - reseptör kompleksinin sitozole alınması
4. Sitozolda transferrinden Fe +3' ün serbestlenmesi
5. Fe +3' ün indirgenmesi
6. Mitokondrial membranlarda Fe +2' nin intraselüler transportu
7. Demirin mitokondriye alınması
8. Mitokondride demir ve protoporfirinden hem oluşması
9. Hem' in mitokondriden sitozole bırakılması
10. Hem' in hemoglobin yapısına girmesi gerekmektedir(59).

İntestinal lümen hücrelerindeki fırçamsı kenarda ferrik (+3) demir ferrik redüktaz ile ferröz(+2) demire dönüştürülür. Membrandan transportu Divalent Metal Transporter-1 tarafından (DMT-1= N ramp-2=DCT-1) sağlanır. N ramp-2 katyon taşıyıcıdır. Aynı şekilde bir ferrokسيدaz olan hefaestin farklı bir taşıyıcı ile hareket eder. Hefaestin bakır taşıyan protein olan seruloplazmine benzer(62). Demir homeostazı major olarak demir alımının regülasyonu ile sağlanır. Hepsidin (hepatik bakterisidal protein) karaciğerde sentezlenen bir peptiddir. İntestinal absorpsiyonu regüle ederek hücre dışı demirini kontrol eder. Hepsidin sentezi; demir yüklenmesi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Hepsidin artması halinde demir emilimi ve demirin makrofajlardan yeniden kullanıma sunulmasının azaldığı gösterilmiştir(63). Hepsidin başlıca fonksiyonunun demir metabolizmasının homeostatik düzenlenmesinde başrol olduğu, inflamasyon ve konak savunmasında da aracı olduğudur. İnsan hepsidini in vitro olarak, 10-30 µM gibi çok yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyel ve antifungal özellikler göstermektedir(64). Hepsidin, etkisini hepatositlerde, enterositlerin bazolateral ucunda, retikuloendotelial makrofajlarda, eritrosit prekürsörlerinde ve plasantal trofoblastların yüzeyinde yoğun bir şekilde bulunan bazolateral bir transmembran proteini olan ferroportin üzerinden gösterir

(65). Hepsidin ferroportine bağlandığında, onun internalizasyonuna ve lizozomal degradasyonuna, sonuç olarak ta ferroportinin membrandan kaybına yol açmaktadır(66). Bu şekilde demirin plazmaya geçişi engellenir. Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğerde hepsidin üretimi artar, demir depoları düşük olduğunda ise hepsidin üretimi azalır(67). Çoğunlukla karaciğerden sentezlenen hepsidin sayesinde demir Emilimi ve salınımı kontrol altında tutulurken böbreklerde, makrofajlarda, yağ hücrelerinde ve kalp kası hücrelerinde hepsidin yapımını gösteren çalışmalar da mevcuttur(68-70). Bu durum hepsidin demir mekanizmasını kontrol etmek için vücuttaki birçok mekanizma ile iç içe olduğunu göstermektedir.

2.2.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları

Anemi sadece hematolojik bir hastalık değil, birçok sistemin fonksiyonunu etkileyen bir bozukluktur. DEA'sinde klinik belirtiler solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm sık rastlanan bulgulardır(71). DEA' nde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Demir eksikliğine eşlik eden semptomlar aneminin gelişim hızına ve derecesine bağlıdır(48,57).

Demir eksikliğinin metabolizma üzerine etkileri;

Santral sinir sistemi: Demir eksikliği anemisinde, hem hücre içinde, hemde hücre dışında bulunan demir içeren enzimler normal fonksiyon yapamamakta, bunun sonucunda hücresel fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, termoregülasyonda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliğinde eritrosit yapımının etkilenmesinden önce, santral sinir sistemindeki demir azalır. Psikomotor gelişim, davranış ve bilişsel işlev bozukluğu gelişebilir(71). Demir eksikliği görsel ve işitsel fonksiyonları etkileyebilir ve çocuklar arasında güçsüz bilişsel gelişim ile ilişkilendirilir. Çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkilediğini, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük skorlara yol açtığı bildirilmiştir(72). Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, irritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir. Bu azalma dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin sentezi, fonksiyonu, degradasyonu için gerekli demire bağımlı

enzimlerin aktivitesini bozar. Bazı çalışmalarda demir eksikliğinin tiroid metabolizması üzerine de etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca demir eksikliğinde tiroid hormon metabolizmasının santral sinir sistemi kontrolünü de etkilediği belirtilmiştir(73).

Gastrointestinal sistem: Geriatrik hastalarda daha sık olmak üzere dil papillarında atrofi, glossitis, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis, angular stomatit olarak görülebilir(43). Özefagial webe bağlı disfaji sıklıkla demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer–Winson veya Paterson–Kelly sendromu adı verilen bu lezyon ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir. Gastrik asidite azalması, gastrik mukoza atrofisi bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir. Pıkalı hastalar ince bağırsakta demir ile şelat oluşturarak demir emilimini bozan kil(jeofaji), buz(pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin veya etmesin, demir replasmanı sorunu düzeltir. Vakaların % 10 - 15’ inde dalak büyümüştür(74). Eksüdatif enteropati-GİS’ ten protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum, eritrosit kaybı, malabsorpsiyon sendromu, sadece demir veya generalize malabsorpsiyon (xyloz, yağ, vitamin A, duodenojeenal atrofi), sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrojenaz aktivitesi azalması, disakkaridaz azalması (özellikle laktaz) , kurşun ve kadmiyumun emiliminin artması, intestinal permeabilite indeksinin artması şeklinde olabilmektedir(73).

Kardiovasküler sistem: Kardiak hipertrofi, plazma volüm artışı, dijitale tolerans artışı, kalp yetmezliği yapabilmektedir. Egzersiz ve istirahat halinde kalp tepe atımında ve kardiak outputta artma şeklinde sonuçlanabilmektedir(73).

Kas- iskelet sistemi: Miyogloblin ve sitokrom C’ de azalma , uzun süreli çalışma performansında azalma , egzersizde doku laktik asidozunda hızlı artış ve mitokondrial gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma, kırık iyileşmesinde gecikmeye neden olmaktadır(73). Deri ve mukozalarda değişiklikler, tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür(48).

İmmünolojik sistem: İnfeksiyonlara eğilimin artması, klinikte demir tedavisi ile akut hastalık sıklığında azalma, iyileşme hızında artma, demir eksikliğinde solunum yolu hastalıklarında artış görülür. Laboratuar olarak ise; lökosit transformasyonunda azalma, lökosit öldürme fonksiyonunda azalma , lökosit myeloperoksidazında azalma olur(73).

Hücresel değişiklikler: İnefektif eritropoez, eritrosit yarı ömründe azalma, otohemolizde artış, eritrosit rijiditesinde artış, sülfhidril inhibitörlerine artmış hassasiyet, hem yapımında

azalma, gama ve alfa globin sentezinde azalma, alfa globin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu, glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma, glikoliz hızında artış, NADH- methemoglobin reduktazda artış, eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazda artış, serbest eritrosit protoporfirininde artış, kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma olur(73).

Diğer dokular; Hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz) , demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrogenaz, akonitaz), monoamin oksidazda azalma (MAO), üriner norepinefrin ekskresyonunda artma, tirozin hidroksilazda azalma (tirozinin dihidroksifenilalanin dönüşümünde), hücresel büyüme, DNA, RNA ve hücre proteinlerinde değişiklikler, plazma çinko düzeyinde azalma(73). Granülositler fagosite ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip eder. Demir myelopreksidazların yapısında da bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca infeksiyonlara karşı direnç azalır. Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur(37).

2.2.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı

DEA nedeninin alım azlığı mı, kan kaybı mı olduğunu ortaya çıkaracak dikkatli anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönem DEA normokrom normositer anemi saptanabilir(4). Hematokrit değeri % 31 - 32' nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur(37). Demir eksikliğinin en tipik laboratuvar bulgusu MCV 80 fl altında, MCHC 27 pikogramdan küçüktür(39). MCHC'nin 35 gr / dl' nin üstündeki yüksek değerleri sferositoz için karakteristik iken, düşük düzeyler en çok DEA' nde görülür. DEA erken belirtisi anizositozdur ve RDW göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri % 13,4'dür. Demir eksikliğinde ve megaloblastik anemilerde artmıştır, heterozigot talasemide normaldir(73). Anemisi olmayan ancak RDW' si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağını, RDW yüksekliğinin erken teşhiste diğer tetkiklerle birlikte kullanılabilir bir parametre olabileceği gösterilmiştir(73). Retikülosit yüzde ve salt sayısı normal veya hafifçe artmıştır. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz da bulunur(48).

Azalmış serum demiri yanısıra TDBK' nin artmış olması DEA tanısını koydurur. Serum demiri kronik hastalık anemisinde (KHA) de düşük, ancak serum TDBK de azalmış

veya normal olarak bulunur. Demir eksikliği için ilk ve en doğru teşhis testi serum ferritin ölçümüdür. Serum ferritin konsantrasyonu 20 ng / ml' den az olan hastalarda yüksek olasılıkla demir eksikliği vardır. Ferritin birçok infeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta bir akut faz reaktanı olarak artmış miktarlarda sentezlenir(43). Sağlıklı bireylerde serum ferritin seviyesi vücut demir depolarının klinik olarak yararlı bir göstergesidir. Transferrin, demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve Hb sentezi yapan yerlerden apoferritin salınımındaki artma nedeniyle yükselir. Bu molekülü tutmak için demir miktarı düşürülür, bu da transferin saturasyonunda (serum demiri /TDBK x100) düşüşe ve TDBK' de bir artışa neden olur. Hücrese seviyede serum transferrin reseptör ölçümlerinde artan seviyeler demir eksikliği olan hastalarda bulunmaktadır ve normal veya hafif yüksek seviyeler KHA olan hastalarda bulunmaktadır. Hem sentezinin bozulduğu durumlarda protoporfirin kırmızı hücrelerde birikir. Bu, eritroid öncüllerine Hb sentezi için yetersiz demir sağlandığını gösterir. Demir eksikliğinin varlığı konusunda herhangi bir kesinlik olmadığında, kemik iliği demir depoları incelenir, ilikte makrofajlarda demir yoktur ve eritrosit öncü hücrelerinin %10' dan daha azı demir yüklü granüller içerir. Demir depolarının olmaması demir eksikliğinin varlığını doğrular ve tanı koymak için altın standarttır(37).

2.3. D VİTAMİNİ

2.3.1. Tanımı

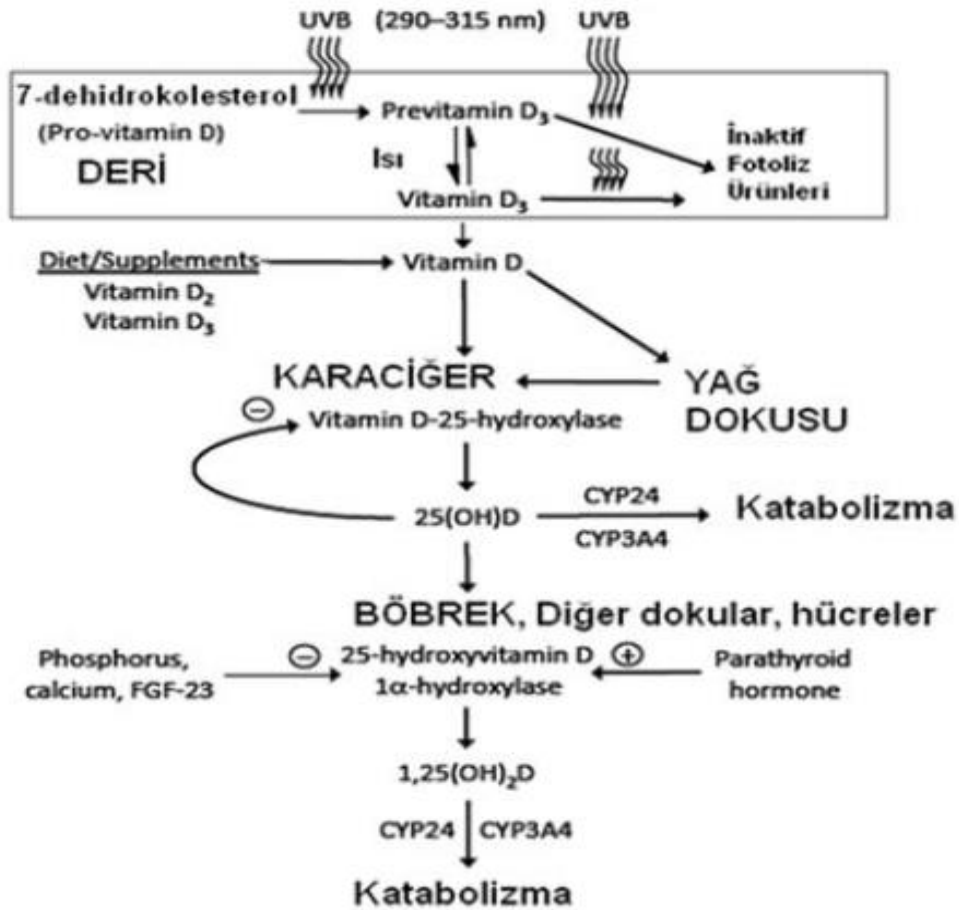
Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitamini'dir. D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönüşmektedir. Ayrıca D vitamininin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir(75).

2.3.2. D vitamini Metabolizması ve Fizyolojisi

Vitamin D, Vitamin D2 (Ergokalsiferol) ve vitamin D3 (Kolekalsiferol) olarak adlandırılan iki formu bulunmaktadır(76). Vitamin D3 (Kolekalsiferol) ya dışarıdan alınır, ya da ciltte UV radyasyon etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Derideki D vitamini yapımı deriye temas eden ultraviyole radyasyonun yoğunluğuna, mevsimsel döneme ve rakım yüksekliğiyle alakalıdır(77). Vitamin D hedef dokularda etki gösterebilmesi için aktif formuna dönüşmesi gerekmektedir(78,79). Plazmada Vitamin D bağlayıcı Protein (DBP) ile karaciğere taşınır. Karaciğerde D vitamini, bir sitokrom p450 enzimi olan 25-hidroksilazlarla C-25 bölgesinden hidroksillenir ve 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) oluşur. 25(OH)D, D vitamininin kanda bulunan major formudur ve DBP ile aktif forma dönüştürülmek üzere böbreğe taşınır. Böbrekte, proksimal renal tübülde 1 α -hidroksilaz enzimi ile C-1 bölgesinden hidroksile edilir ve aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3) oluşur(80).

1 α -Hidroksilasyonunun major yeri proksimal renal tübüller olmakla beraber ayrıca plesantada, monosit-makrofajlarda, gastrointestinal sistem, deri, vasküler yapılarda epitelyum hücrelerde , osteoklast ve osteoblastlarda da gerçekleşmektedir(81-83). Böbrek 1 α -hidroksilaz enzimi şu faktörlerden; Parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) etkilenir(84). Parathormon yüksekliği ve hipofosfatemi 1,25(OH)2D3 üretimini tetikler. 1,25(OH)2D3 artması sonrasında (-) feedback ile parathormon sentez ve sekresyonunu baskılar(85). FGF23 renal proksimal

tübül hücrelerinde 1α -hidroksilaz enzimini inhibe ederek $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımını baskılar. Öte yandan FGF23, 24-hidroksilaz enzimini indükler ve D vitamininin inaktif bir metaboliti olan $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımını artırır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ de FGF23'ü stimüle ederek bir (-) feedback oluşturur(86). Aktif D vitamininin dokuya spesifik etki ettiği, hücresel proliferasyon ve diferansiyasyon, hormon üretimi ve immun fonksiyonları düzenlediği düşünülmektedir(87). Aktif D vitamininin ekstrarenal üretiminde kontrolü farklı mekanizmalarla olmaktadır. Makrofajdaki üretimi parathormondan bağımsızdır(88). 24-hidroksilaz enzimi, asıl etkisi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün yıkımını hızlandırıp hedef dokularda da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün düzeyini azaltır. Sonuç olarak $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oluşturur. Sonuç olarak aktif D vitamininin, inaktif hale dönüşümünü sağlamaktadır.



Şekil 2. D vitamini metabolizması(89).

2.3.3. D Vitamini Üretimini Etkileyen Faktörler

Deride mor ötesi ışınların 7-DHC'un otoizomerizasyonu ile başlayan bir süreçle D vitamininin büyük bir kısmı oluşmaktadır. Küçük bir kısmı ise gıdalardan karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamin düzeyi morötesi ışınlardan etkilenmekte iken, aktif D vitaminin(1,25(OH)2D) düzeyi mor ötesi ışınlardan bağımsızdır(75). Ultraviyole ışınların deriye ulaşımını engelleyen veya D vitamini prekürsörlerinin miktarını etkileyen faktörler aynı zamanda D vitamini üretimini engellemektedir(90,91).

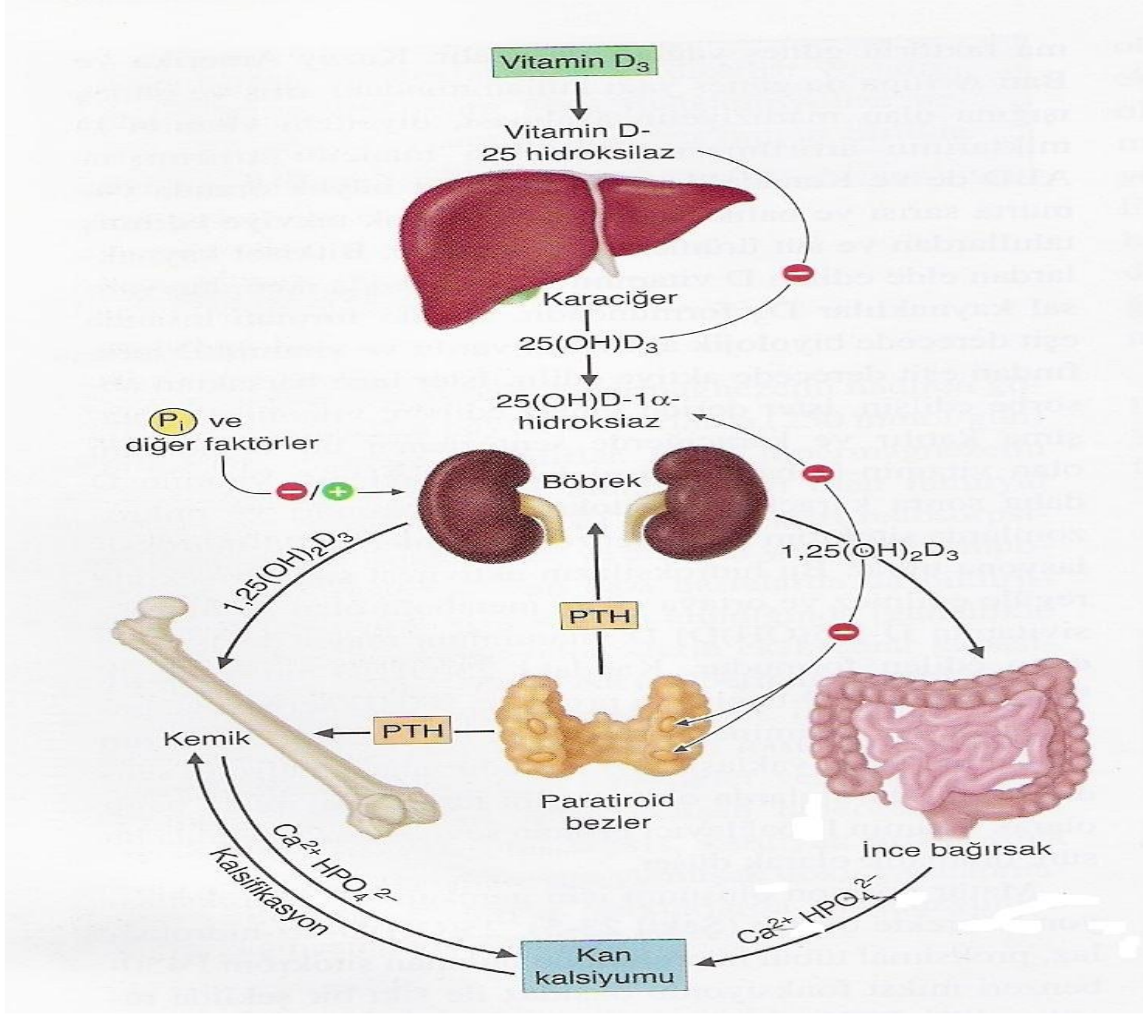
D vitamini üretimini engelleyen faktörler kişisel faktörler: Yaşlanma, melanin, güneş gören cilt alanı, obezite, güneş koruyucular ve dış faktörler: Atmosferin özellikleri, enlem ve mevsimsel değişiklikler, güneş zirve açısı, bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliğine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Deride melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder. Cilde melanin miktarı arttıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir. Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır. Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400 ng/gr D vitamini olduğu bildirilmektedir(92-95).

D vitamini eksikliğinden korunmak ve yeterli replasman için; D vitamin üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir.) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur(96,97). Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır. Günlük optimal D vitamin ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 İÜ ile 4000 İÜ gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir(98,99).

Tablo 6. D Vitamin Eksikliği nedenleri(100)

Kalıtısal hastalıklar	Psödovitamin D eksikliğine bağlı rikets Renal 25 hidroksivitamin D 1 α hidroksilaz gen mutasyonu Vitamin D dirençli rikets Vitamin D reseptör gen mutasyonu Vitamin D bağımlı rikets tip 3 Hormon bağlayan proteinlerin aşırı üretimi X'e bağlı hipofosfatemik rikets PHEX gen mutasyonu
Ciltte üretimin azalması	Deri pigmenti Güneş koruyucu kullanımı Yaşlılık Mevsimler Yanık sonrası uygulanan deri greftleri
Biyoyararlanımın azalması	Vitamin D'nin yağda birikmesi Malabsorbsiyon Obezite
Yıkımının artması	Antikonvülzanlar Glukokortikoidler AIDS tedavisi
Anne sütü	İnsan sütü vitamin D'den fakirdir
Aktif D vit. yapımının azalması	Kronik böbrek hastalığı
25-Hidroksi Vit D sentezinde azalma	Karaciğer yetersizliği
İdrarla 25-OHvitamin D kaybı	Nefrotik sendrom Vitamin D bağlayan protein kaybı ile birlikte
Kazanılmış bozukluklar	Tümörün tetiklediği osteomalazi Primer hiperparatiroidizm Granülamatöz hastalıklar Hipertiroidizm



Serum kalsiyumunun 8.8mg/dl'nin altına düşmesi PTH sekresyonunda nisbi bir artışa neden olur ve böylece kemikten kalsiyum mobilize olur. PTH, böbrekte 1,25(OH)2D3 sentezini artırır ve bu şekilde kemikten ve barsaktan kalsiyum mobilizasyonunu uyarır, negatif geribildirim ile de PTH sentezini düzenler(Harrison's Principles of Internal Medicine'ın 16. Baskısı'ndan uyarlanmıştır).

Şekil 3. D vitamini metabolizması ve fonksiyonunda hormonal kontrol

2.3.4. D vitaminin Görevleri

1,25(OH)2D3 asıl biyolojik etkisi enterosit differansiasyonunu ve barsaktan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu arttırmak ve parathormon salınımını baskılamaktır. Osteoblast fonksiyonunu ayarlamak kemik rezorpsiyonunu düzenlemek, parathormonla uyarılmış osteoklast aktivasyonunu regüle etmek aktif D vitamininin fonksiyonları arasındadır. Sonuç olarak aktif D vitamini kan kalsiyum ve fosfor seviyesinin regülasyonunda önemli bir yapıtaşdır. Aktif Vitamin D, hedef dokularındaki etkilerini Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla gösterir(101). VDR, nükleuslu birçok

hücrelerde bulunur. VDR, steroid hormon reseptör ailesindedir(102). VDR'leri; beyin, hipofiz, tiroid, meme, kalp kası, karaciğer, böbrek, deri, kolon ve ince barsak, prostat bezi, gonadlar, osteoblastlar, mononükleer hücreler, lenfositler ve pankreas adacık hücreleri gibi pek çok dokuda bulunmaktadır(103).

VDR aracılığıyla etkilediği bazı hedef genler şunlardır; Kalsiyum ve fosfat taşıyıcılar ve onların ince barsak ve böbrekte bulunan iyon pompaları, kolonda safra asidi metabolizmasını düzenleyen genler, bazı dokularda ksenobiyotik bileşiklerin yıkılması ile ilgili genler, ciltte keratinosit differansiasyonunu düzenleyen genler, dermal kıl folikülü gelişimi ile ilgili genler üzerine de etkilidir(104-107). 1,25(OH)2D3 VDR üzerinden genomik etkileri hemen kısa sürede değil bazen günler sürebilmektedir. Ancak sinyal ileti sistemi üzerinden olan etkileri (nongenomik etki) hızlıca olabilmektedir. Non genomik etkiyi plazma membran reseptörü ve MAP kinaz (Mitogen-activated protein kinases) veya cAMP üzerine etki göstererek gerçekleştirir. İkincil haberci yardımıyla oluşan diğer non-genomik etkilerini pankreasın β hücreleri, vasküler endotel hücreleri, monositler ve intestinal sistemde görmek mümkündür(107).

Tablo 7. D vitamini seviyeleri ve yorumu(108)

D vitamini düzeyi		Yorum
ng/mL	nmol/L	
≤ 5	≤ 12.5	Şiddetli eksiklik
≤ 15	≤ 37.5	Eksiklik
15-20	37.5-50	Yetersizlik
20-100	50-250	Yeterli
>100	>250	Fazlalık
>150	>375	İntoksikasyon

2.3.5. D vitamininin hedef dokulara etkisi

1,25(OH)2D3 hedef dokulara etkisi kemik metabolizması üzerine olan etkisi ve kemik metabolizması dışı olan etkileri şeklinde iki başlık altında incelenebilir.

2.3.5.1. Kemik metabolizması üzerine etkileri:

Aktif D vitamini ince barsakta bulunan bir kalsiyum bağlayıcı protein olan ve kalsiyumun ince barsaktan aktif transportunda rol oynayan calbindin 9K'nin majör indükleyicisidir. İnce barsak epitelinde bulunan iki major kalsiyum taşıyıcısı, TRPV5 ve TRPV6 (transient receptor potential vanilloid) de D vitaminine duyarlıdır. Aktif D vitamini, ince barsaktaki bu ve diğer genlerin ekspresyonunu arttırarak intestinal kalsiyum emiliminin etkinliğini arttırır. Vitamin D reseptörleri, osteoblastlar üzerinden etki ederek aktif D vitamininin Tip I Kollajen üretimini baskılaması ve osteokalsin, osteopontin ve kemik matriks proteinleri üretimini artırılmasını sağlamaktadır(109,110). VDR, sadece osteoblastlar üzerinde bulunur. Parathormonla beraber 1,25(OH)2D3, osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini arttıran RANK (Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B) Ligandının ekspresyonunu arttırır. Bu mekanizma ile aktif D vitamini kemik rezorpsiyonunu düzenler(109). Vitamin D reseptörleri paratiroid bezinde de mevcuttur. Parathormon, böbrek ve kemik üzerindeki reseptörlere etki ederek kan kalsiyumunu yükseltir, renal 1,25(OH)2D3 üretimini arttırarak kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu arttırır, diğer taraftan kemik rezorpsiyonu ve döngüsünü arttırır(109).

2.3.5.2. Kemik metabolizması dışı etkileri:

Yapılan çalışmalar sonrasında; vitamin D reseptörlerinin kemik dışı dokularda saptanması üzerine birçok doku ve sistemde VDR üzerinden cilt, kolon, beyin, pankreas, meme, aktive olmuş T ve B lenfositler, monositler ve makrofajların da içinde olduğu birçok doku ve organa etki ettiği gözlemlenmiştir(111).

a) İmmun sistem ve D vitamini;

VDR lenfositler yüzeyinde bulunmaktadır. Aktif D vitamini, T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde yardımcıdır. Aktif D vitamini immünglobülin sentezini baskılar(112). İnterlökin-2 (IL-2) salınımını baskılayarak, T hücrelerinin antijen sunumunu engellemektedirler. Aynı zamanda 1,25(OH)2D3, IL-4, IL-5 ve IL-10'un yapımını artırarak dengeyi Th1'den Th2 hücrelerine kaydırır(113). Antijen sunumunda görevli olan dendritik hücreler yüzeyinde bulunan VDR mevcut olup anti-proliferatif ve immunmodülatuar etkilerine yanıt verirler(111). Aktif D vitamini kazanılmış immün

sistem üzerine olduğu kadar doğal bağışıklık üzerine de etkilidir. Bu etkisi monosit ve makrofajlar yardımıyla oluşur(114). 1,25(OH)2D3, sadece T hücreler üzerinde değil, ayrıca antijen sunumunda anahtar role sahip olan dendritik hücreler üzerinde de etkilidir. Dendritik hücreler üzerinde de VDR bulunur ve bu hücreler de aktif D vitamininin anti-proliferatif ve immunmodülatuar etkilerine yanıt verirler(111).

b) Diyabetes mellitus ve D vitamini;

VDR pankreas β hücrelerinde saptanmış olup 1,25(OH)2D3'ün insülin yapımını ve salınımını uyardığı saptanmıştır. Bu etkisini kalsiyum bağlayıcı protein olan “Calbindin” sentezini arttırarak ve hücre hasarını engelleyerek yaptığı gözlemlenmiştir(115-117). Ayrıca insülinin kas ve lipid hücrelerine alımına yardım etmekte, insülinin daha efektif olmasını ve insülin direncinde düzelmeler sağladığı saptanmıştır(118,119).

c) Malignite ve D vitamini;

Aktif D vitamini birçok genin transkripsiyonel aktivitesinin regülasyonunu sağlamaktadır. 1,25(OH)2D3, hücre siklus inhibitörlerini stimüle eder ve siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksleri aktivatörlerini baskılar. 1,25(OH)2D3 ile malignite arasındaki birlikteliği araştırmak için bazı çalışmalarda malignitesi olmayan kişilere D vitamini ve kalsiyum takviyesi verilmiş ve takip eden dönemlerde takviye alanlarda plasebo grubuna göre belirgin kanser gelişiminde düşme saptanmıştır(111). Ancak diğer taraftan malignite hücrelerinde VDR saptanması üzerine, hastalara aktif D vitamini verilmiş ancak takiplerinde hiperkalsemi yan etkileri ortaya çıkması üzerine çalışmalar kısıtlanmıştır. Bu kez hiperkalsemi yan etkisi en az olan D vitamin analogları verilmiş umut verici bazı veriler elde edilmiş ancak kanser hücrelerinin 24-hidroksilaz aktivitesinin arttırılarak veya bir VDR inhibitörü olan Snail faktörünün ekspresyonunu arttırmasıyla kendilerini aktif D vitamininden korumak için strateji geliştirdiği saptanmıştır(111). Sonuç olarak D vitamini ile malignite veya tedavisi arasında net bir birliktelik saptanamamıştır.

d) Kardiyovasküler Sistem ile D Vitamini

Kardiomyositler ve vasküler endotelde VDR saptanmıştır. Kültür endotel hücreleri ve cilt kapiller vasküler yapıda 1 α -OH enzimi saptanmıştır(120). Vasküler kalsifikasyon

kardiovasküler hadiseler için bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Kalsifikasyon vasküler yapının medial ve intimal tabakalarında olmaktadır. Özellikle koroner arter ve aort topuzu kalsifikasyonu prognozunun belirlenmesinde intimal kalsifikasyonun rol oynadığı düşünülmektedir(121-123).

Kardiyovasküler sistemi etkileyen genlerin 1,25(OH)2D3 tarafından etkilendiği düşünülmektedir. Ayrıca aktif D vitamininin anti-inflammatuvar bir etkisi mevcut olup, C-reaktif protein (CRP) ve IL-10 üretimini baskılamaktadır(124,125). Diyabetik hastalarda yapılmış bir çalışmada 1,25(OH)2D3'ün makrofajlarda asetillenmiş ve okside edilmiş LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol alımını azaltarak köpük hücre oluşumunu azalttığı da gösterilmiştir(126).

Yeterli miktarda D vitamini düzeyi, vasküler fonksiyonlar açısından önemlidir ancak D vitamininin fazla miktarda alınması makrofajlarda gen ekspresyonunu artırıp D vitamininin aterosklerotik plaklarda birikmesini kolaylaştırabilir(127). Kan basıncının regülasyonunda renin önemli bir hormondur. Aktif D vitamininin renin oluşumunu baskıladığı saptanmıştır(128). Bir çok çalışmada normotansif ve hipertansif hastalarda kan basıncı ile 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasında negatif bir birliktelik olduğu gösterilmiştir(129-131). Diğer taraftan vücut kitle indeksi(VKİ) D vitamini ve kan basıncını etkilemektedir. Obezite, hipertansiyon ve D vitamin düzeyine etkisi saptanmış major risk faktörüdür. Obezitenin D vitamin düşüklüğüyle olan birlikteliği bir çok çalışmada saptanmıştır(132).

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER:

Çalışmamıza Nisan-Haziran 2015 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran retrospektif olarak 18-44 yaş arası premenopozal 97 kadın birey alındı. Hemoglobun değeri 12 mg/dl altında olan 50 birey alındı ve bu hasta grubu olarak tanımlandı. Hemoglobun değeri 12 mg/dl üzerinde olan 47 birey alındı ve kontrol grubu olarak tanımlandı. Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 11.11.2015 tarih ve 08 numaralı oturum, 136 sayılı izin alınmıştır.

Dosya verilerinin kaydedildiği dönemde aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan olgular çalışma dışı bırakıldı;

- 1.Demir eksikliği anemisi ile beraber vitamin B12 veya folik asit vitamini eksikliği saptananlar
- 2.Çalışma öncesi son 6 ayda herhangi bir demir preparatı kullanmış olanlar
- 3.Aktif infeksiyonun olması, immunosupresif ilaç kullanmış olmak, romatoid artrit, ankilozan spondilit, kollagen doku hastalığı, çölyak, hipo-hipertiroidi, hipo-hiperparatiroidisi olması
- 4.Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptikler, steroidler gibi preparat kullananlar
- 5.Kemik hastalıkları, cushing sendromu, karaciğer ve böbrek hastalığı, malignite, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumlarının olması

Kontrol grubundaki bireylerin seçiminde; herhangi bir ek hastalığı olmaması ve DEA olmaması kriter olarak alındı.

Ölçümler:

Tam kan sayımları ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) içeren tüplere alınarak Bt pro 2401 cihazı ile bakıldı.

Serum AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, Demir, Demir Bağlama Kapasitesi(DBK) düzeyleri, Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazı ile tayin edildi.

Serum 25-Hidroksivitamin D (25(OH)D), Parathormon, Vitamin B12, Folat, Ferritin düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi.

Vücut Kitle İndeksi(VKI); Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc. Chicago, IL). Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov smirnov, varyans eşitliği ise Levene testi ile test edildi. Verilerin normal dağılım göstermesi sebebiyle tüm analizler parametrik testlerle yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (\pm) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için Independent-Samples T-Test, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. D vitamini ve diğer labaratuvarlar arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. İkili kıyaslamalar da istatistiksel olarak önemli değerlendirilen parametreler multivariate modele dahil edildi. Stepwise logistik regresyon analizi Demir eksikliği anemisinin bağımsız risk faktörlerini tespit etmede kullanıldı. A receiver operator characteristic(ROC) eğrisi Demir eksikliği anemisi için D vitamini seviyesinin cut of değerini tespit etmek için kullanıldı. Eğrinin altındaki alan(AUC) testin doğruluğu için hesap edildi. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan Grupların Dermografik özellikleri

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları 18 ile 44 yıl arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması hasta grubunda $28,80 \pm 8,06$ yıl, kontrol grubunda ise $28,27 \pm 6,53$ yıl olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun yaşı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p=0,727$). Hasta ve kontrol grupları arasında Tansiyon Arteriyal ve VKİ'leri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ($p>0,05$) (tablo 8).

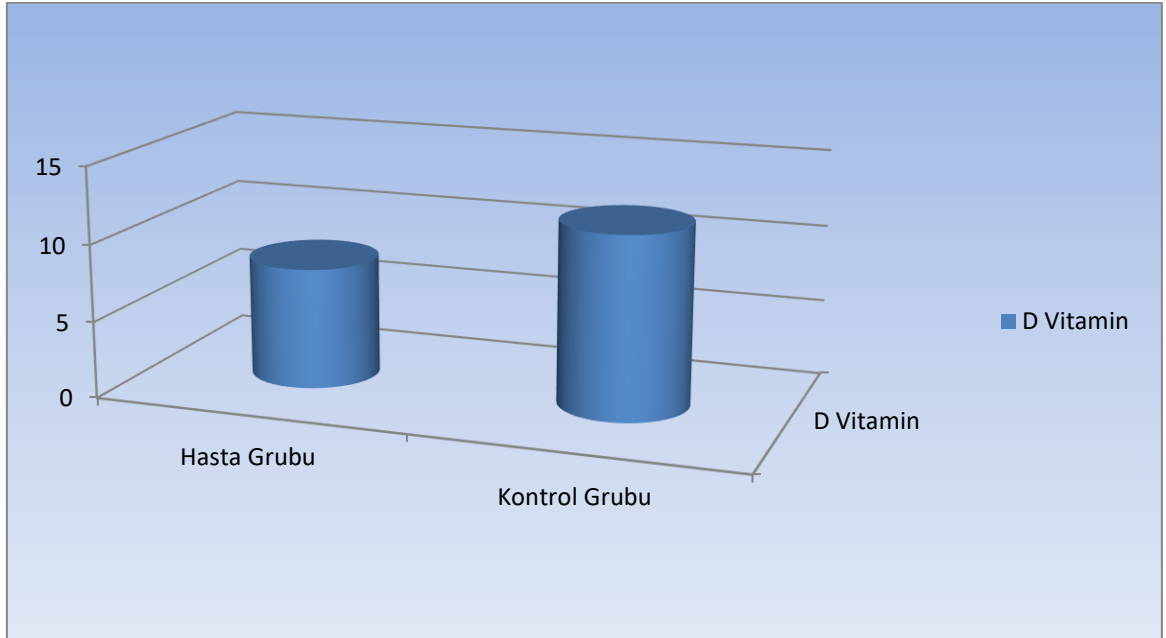
Tablo 8. Grupların Dermografik özellikleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:50) ORT\pmSS	Kontrol Grubu (n:47) ORT\pmSS	P Değeri
YAŞ(yıl)	$28,80 \pm 8,06$	$28,27 \pm 6,53$	0,727
Tansiyon Sistolik (mmHg)	$108,20 \pm 10,87$	$105,85 \pm 10,34$	0,279
Tansiyon Diastolik (mmHg)	$72,20 \pm 7,90$	$69,47 \pm 13,20$	0,216
VKİ (kg/m²)	$23,83 \pm 3,82$	$23,64 \pm 3,12$	0,796

Hasta ve kontrol grubunun kan değerleri yönünden yapılan istatistiksel analizinde WBC, AST, ALT, ALP, Üre, Kreatinin, Kalsiyum, Fosfor, Parathormon, Vitamin B12, Folat düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 9).

Tablo 9. Grupların Biyokimyasal değerleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:50) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:47) ORT±SS	P Değeri
AST	16,66±5,17	14,96±3,06	0,053
ALT	14,90±8,24	13,40±4,86	0,283
ÜRE	24,12±6,20	23,47±5,93	0,598
KREATİNİN	0,63±0,06	0,65±0,09	0,333
KALSİYUM	9,42±0,43	9,54±0,47	0,172
FOSFOR	3,44±0,46	3,40±0,42	0,654
ALP	67,42±20,77	71,23±21,10	0,372
PARATHORMON	51,37±21,64	49,30±20,84	0,634
VİTAMİN B12	319,67±147,91	296,55±136,38	0,426
FOLAT	7,573±2,41	8,82±4,16	0,072



Şekil 4. Grupların D Vitamin düzeyleri

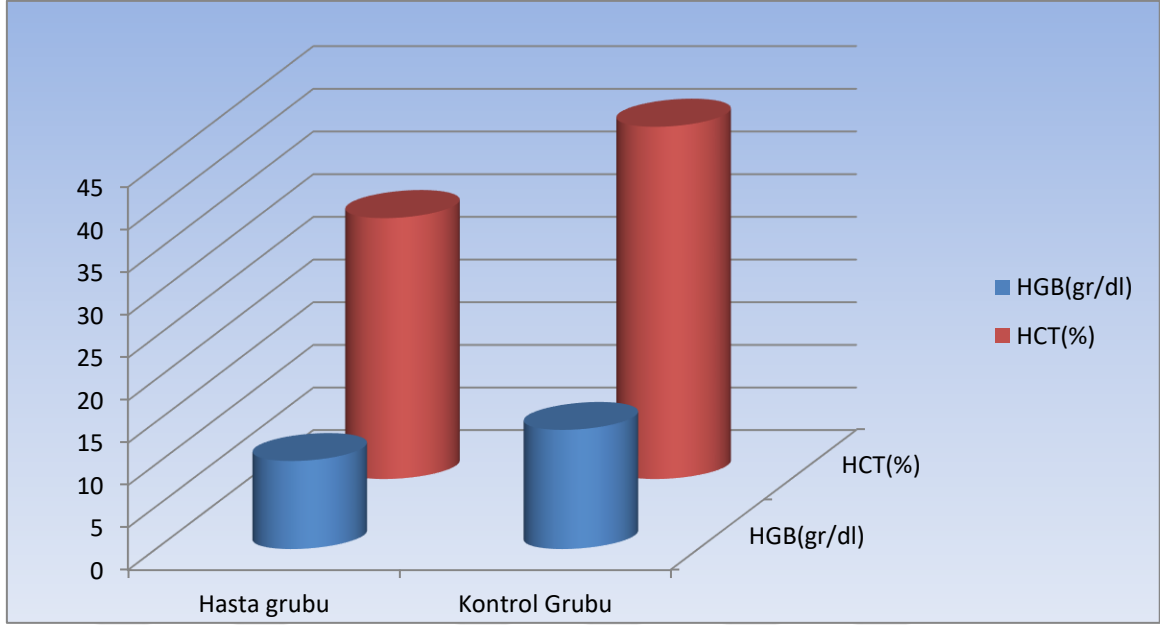
Tablo 10. Grupların Vitamin D düzeyleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:50) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:47) ORT±SS	P Değeri
VİTAMİN D (ng/ml)	7,87±3,63	11,84±6,72	0,01

Vitamin D düzeyleri yönünden yapılan istatistiksel analizde hasta grubunun Vitamin D düzeyi 7,87±3,63 ve kontrol grubunun Vitamin D düzeyi 11,84±6,72 olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(**p=0.01**)(tablo 10).

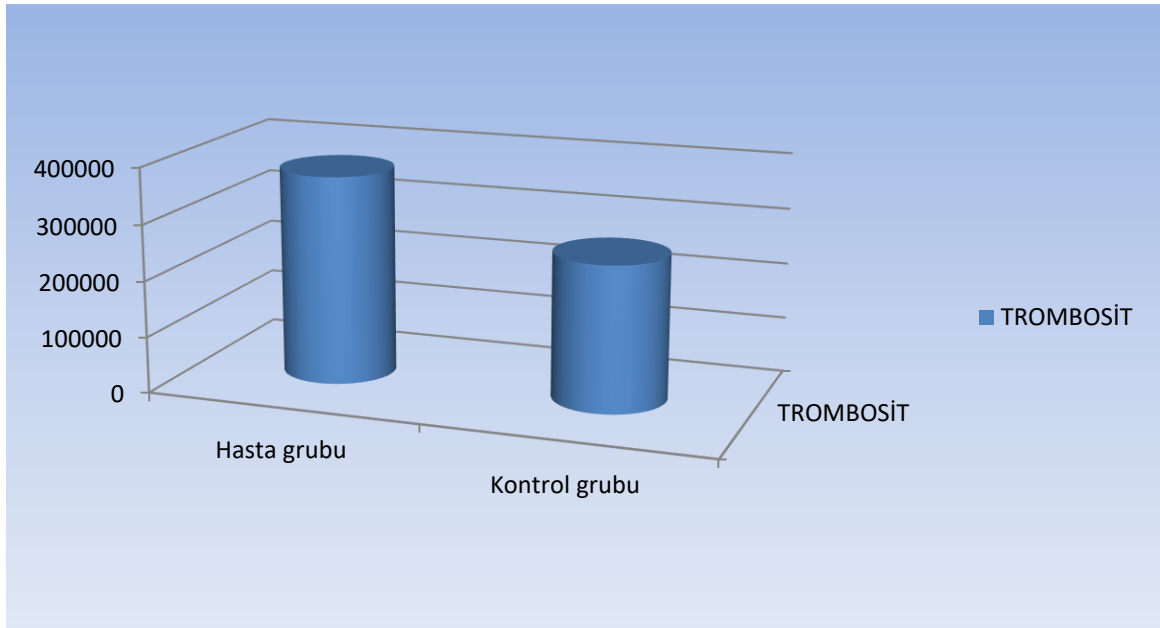
Tablo 11. Grupların Hemogram parametreleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:50) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:47) ORT±SS	P Değeri
HGB(gr/dl)	10,39±1,09	14,06±0,65	<0,001
HCT(%)	30,63±3,14	41,33±2,13	<0,001
MCV(fl)	66,40±7,10	85,70±4,74	<0,001
MCH(pg)	22,50±2,65	29,20±1,51	<0,001
MCHC(g/dl)	33,94±1,25	34,04±1,13	0,693
RDW(%)	16,20±1,50	13,43±0,90	<0,001
RBC(10⁶/ml)	4,62±0,30	4,82±1,83	0,002
PLT(x10⁹/L)	373040±124141	259510±59658	<0,001



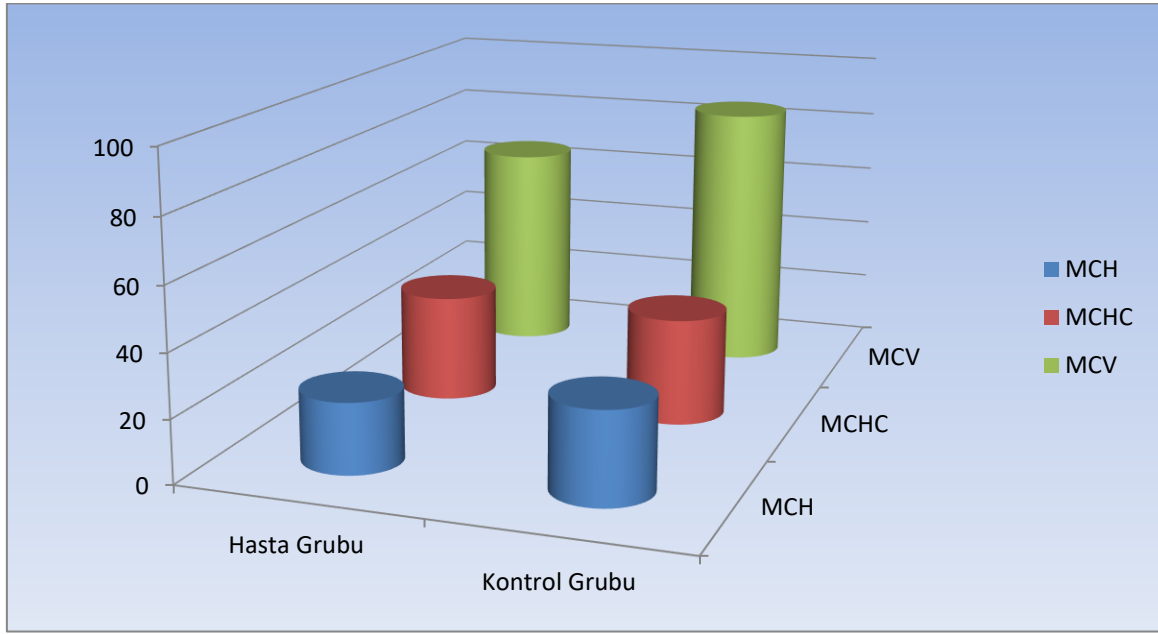
Şekil 5. Grupların HGB ve HCT düzeyleri

Hasta grubunun Hemoglobin düzeyi $10,39 \pm 1,09$ (gr/dl) ve kontrol grubunun Hemoglobin düzeyi $14,06 \pm 0,65$ (gr/dl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$)(tablo 11). Hasta grubunun Hemotokrit düzeyi $30,63 \pm 3,14$ (%) ve kontrol grubunun Hemotokrit düzeyi $41,33 \pm 2,13$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.01$)(tablo 11).



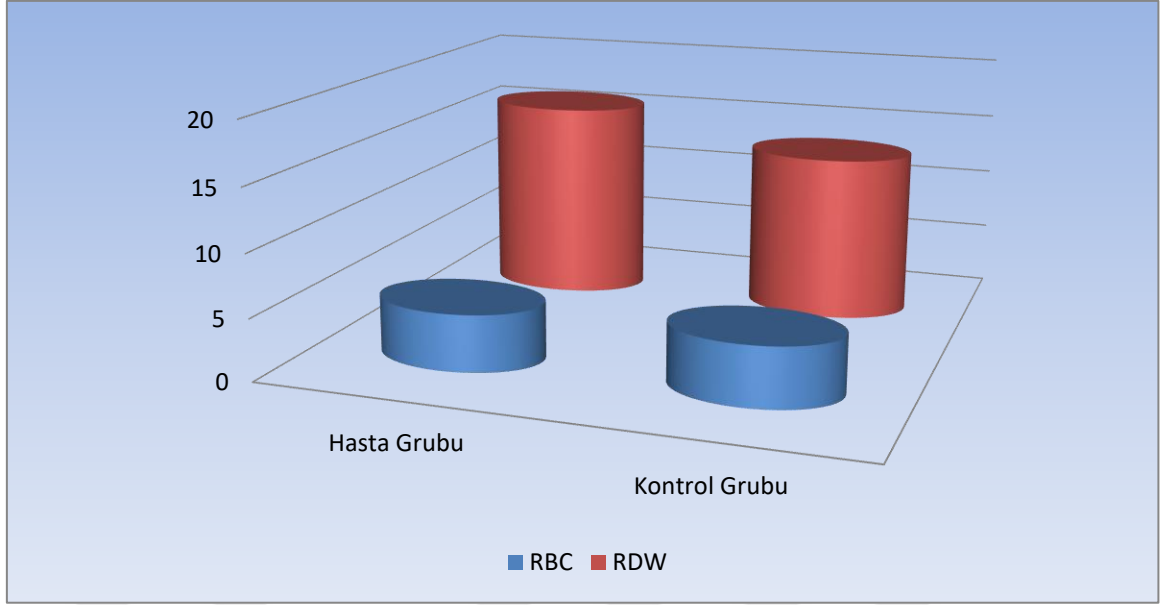
Şekil 6. Grupların Trombosit (PLT) düzeyleri

Hasta grubunun Trombosit(PLT) düzeyi 373040 ± 124141 ($\times 10^9/L$) ve kontrol grubunun Trombosit(PLT) düzeyi 259510 ± 59658 ($\times 10^9/L$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0.01$)(tablo11).



Şekil 7. Grupların MCV-MCH-MCHC düzeyleri

Hasta grubunun MCV düzeyi $66,40 \pm 7,10$ (fl) ve kontrol grubunun MCV düzeyi $85,70 \pm 4,74$ (fl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır($p < 0,001$) (tablo 11). Hasta grubunun MCH düzeyi $22,50 \pm 2,65$ (pg) ve kontrol grubunun MCH düzeyi $29,20 \pm 1,51$ (pg) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo11). Hasta grubunun MCHC düzeyi $33,94 \pm 1,25$ (g/dl) ve kontrol grubunun MCHC düzeyi $34,04 \pm 1,13$ (g/dl) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı($p=0,693$)(tablo11).

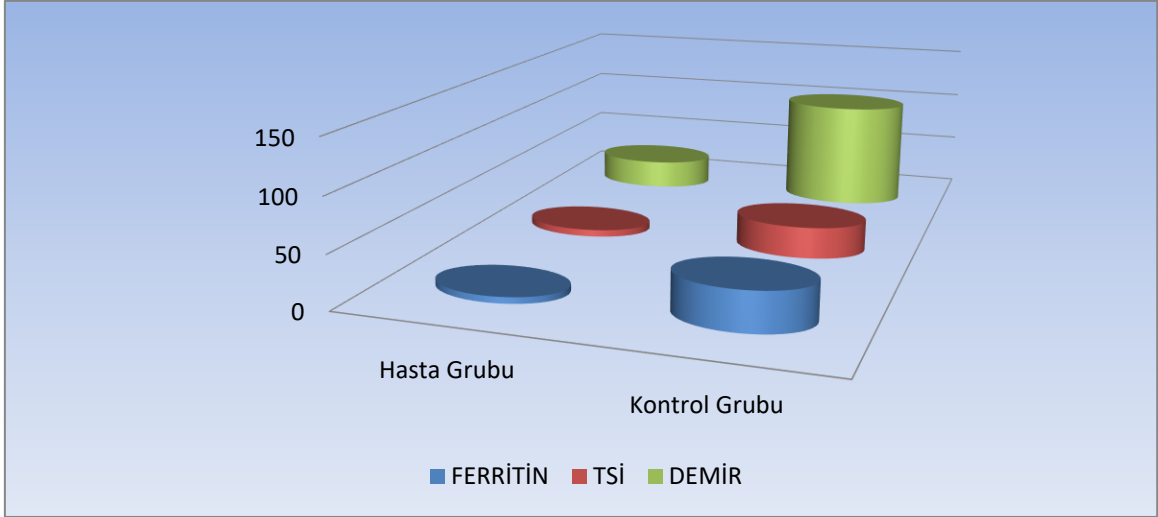


Şekil 8. Grupların RBC-RDW düzeyleri

Hasta grubunun Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değeri $16,20 \pm 1,50$ (%) ve kontrol grubunun Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) değeri $13,43 \pm 0,90$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo11). Hasta grubunun Eritrosit Sayısı (RBC) değeri $4,62 \pm 0,30$ (10⁶/ml) ve kontrol grubunun Eritrosit Sayısı (RBC) değeri $4,82 \pm 1,83$ (10⁶/ml) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,002$) (tablo11).

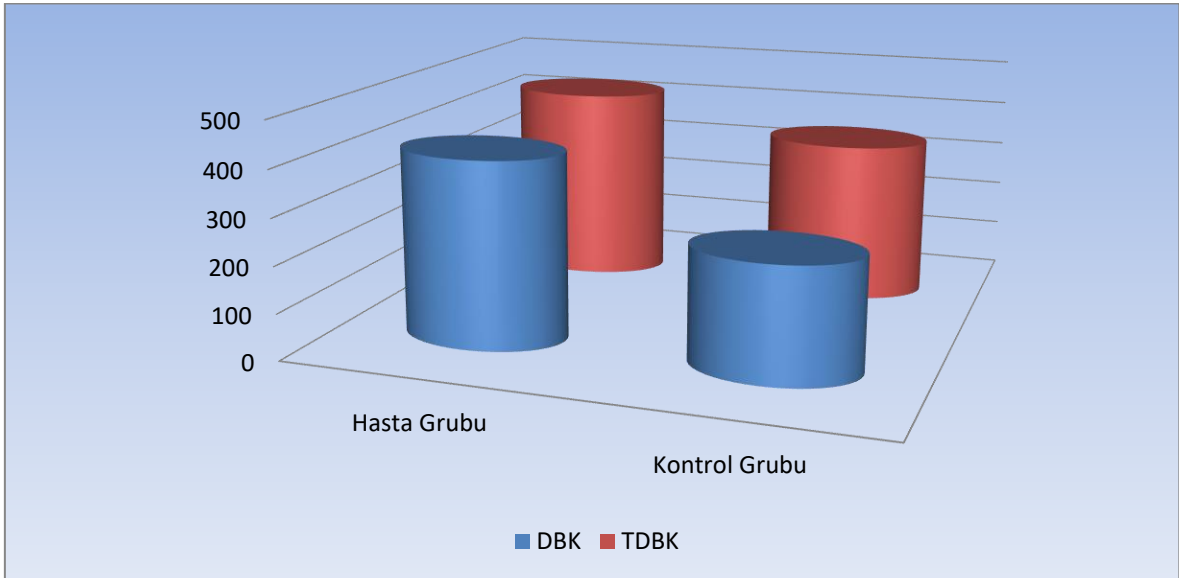
Tablo 12. Grupların Demir parametreleri

Parametreler	Hasta Grubu (n:50) ORT±SS	Kontrol Grubu (n:47) ORT±SS	P Değeri
DEMİR (µg/dl)	28,22±8,98	104,02±30,8	<0,001
DBK (µg/dl)	405,0±59,50	248,40±54,41	<0,001
TDBK	433,28±59,09	352,43±52,61	<0,001
TSİ (%)	6,591±2,32	29,98±9,61	<0,001
FERRİTİN (ng/ml)	5,95±2,87	36,88±17,93	<0,001



Şekil 9. Grupların FERRİTİN –TSİ - DEMİR düzeyleri

Hasta grubunun serum Demir düzeyi $28,22 \pm 8,98 (\mu\text{g/dl})$ ve kontrol grubunun serum Demir düzeyi $104,02 \pm 30,8 (\mu\text{g/dl})$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo 12). Hasta grubunun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $6,591 \pm 2,32 (\%)$ ve kontrol grubunun Transferrin Satürasyon İndeksi (TSİ) $29,98 \pm 9,61 (\%)$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo 12). Hasta grubunun Ferritin düzeyi $5,95 \pm 2,87 (\text{ng/ml})$ ve kontrol grubunun Ferritin düzeyi $36,88 \pm 17,93 (\text{ng/ml})$ olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo 12).



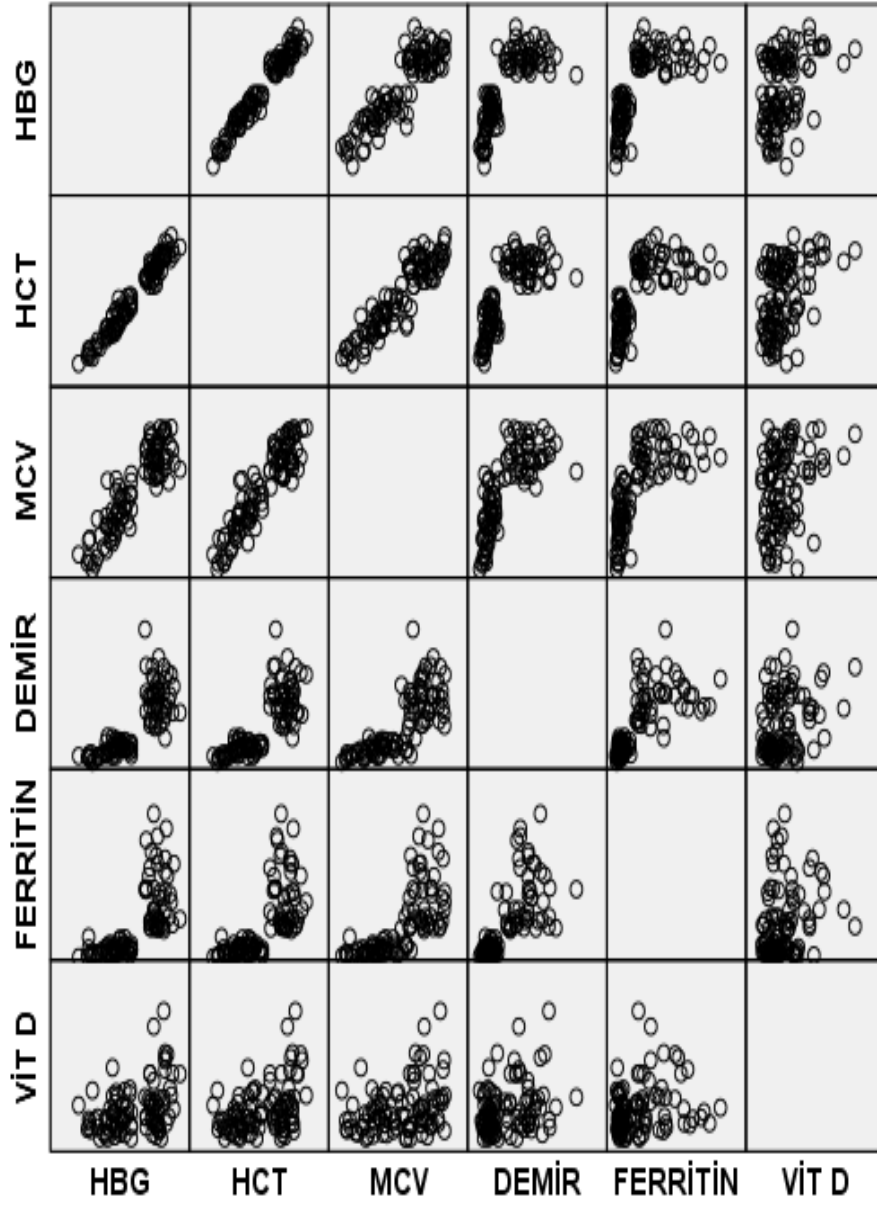
Şekil 10. Grupların DBK-TDBK düzeyleri

Hasta grubunun serum DBK değeri $405,0 \pm 59,50$ ($\mu\text{g/dl}$) ve kontrol grubunun serum DBK $248,40 \pm 54,41$ ($\mu\text{g/dl}$) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo 12). Hasta grubunun TDBK değeri $433,28 \pm 59,09$ (%) ve kontrol grubunun TDBK değeri $352,43 \pm 52,61$ (%) olarak bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$) (tablo 12).

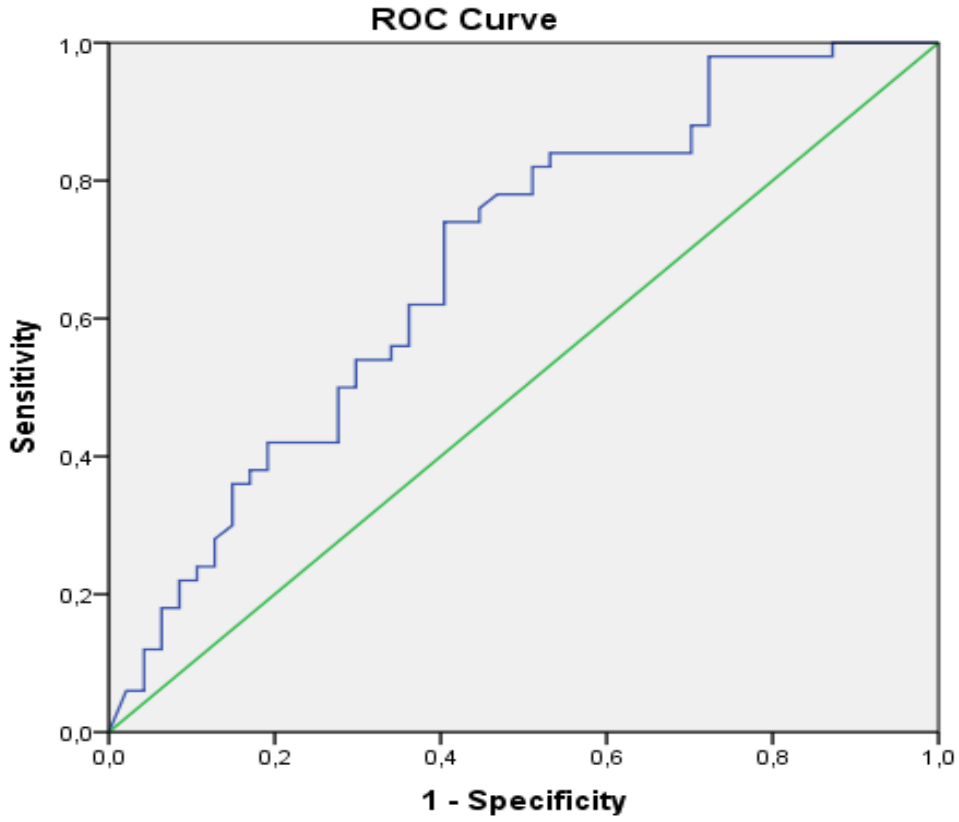
Tablo 13. Vitamin D'nin Hemogram ve Demir Parametreleri ile korelasyonu

Parametre		Vitamin D
HBG	r	0,393
	P	0,001
HCT	r	0,419
	P	0,001
MCV	r	0,316
	P	0,002
MCH	r	0,298
	P	0,003
MCHC	r	-0,113
	P	0,272
RDW	r	-0,225
	P	0,027
RBC	r	-0,057
	P	0,577
DEMİR	r	0,301
	P	0,003
DBK	r	-0,186
	P	0,069
TDBK	r	-0,070
	P	0,499
TSİ	r	0,249
	P	0,014
FERRİTİN	r	0,225
	P	0,026

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). * . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



Şekil 11. Grupların Demir parametrelerinin D Vitamin ile korelasyon grafiği



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 12. D vitamini ile DEA Parametrelerinin Logistik Regresyon grafiği

Logistik regresyon analizi ile D vitamini seviyesi ile demir eksikliği anemisinin bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüş ($B = 1,168$, $P = 0.02$) D vitamini seviyesinin 9,12 cutoff değerinin demir eksikliği anemisi için 74% sensitif ve 40% spesifik olarak bulunmuş ROC eğrisi analizinde AUC değeri 0.681 (95% CI = 0.575–0.778, $P < 0.02$) olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, tüm dünyada önemli bir sorun teşkil etmektedir. Eritrosit kitlesinin ve hemoglobin (Hb) düzeyinin yaş ve cinsiyete göre hesaplanan ortalamadan iki standart sapma aşağıda olması anemi olarak tanımlanmaktadır(1-3). Demir eksikliği anemisi, anemilerin tüm dünyada da en sık nedenidir(133). Yeryüzünde coğrafi farklılık göstermekle birlikte Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre dünya nüfusunun %24,8'i anemiktir(30). Gelişmiş ülkelerde hastaneye başvuran hastaların %30'dan fazlasının anemik olduğu, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir(31). Yaş grupları cinsiyet ve sosyoekonomik düzeye göre DEA' nin oranı değişkendir. Türkiye'de anemi prevalansını ortaya koymak için yapılan çalışmalarda bölgelere göre fark olmakla beraber %40-70 arasında değerler verilmiştir(134). Bizde bu çalışmamızda premenopozal kadınlarda Demir Eksikliği Anemisi ile Vitamin D düzeyi arasındaki ilişkiyi inceledik.

DEA en sık görülen hematolojik hastalıktır(35). Demir eksikliği anemisinin sıklığı, menstürasyon ve gebeliğe bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Adelosan döneminde kan hacminin artması yetersiz demir depolarının oluşmasına yol açar ve yetersiz alımda depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği durumunu oluşturur, hatta sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bile gebelik oluşumu ile belirginleşir(36,37).

DEA birçok sisteme etkisi olan bir hastalıktır(135). Demir eksikliği anemisi tüm anemilerde görülen genel klinik bulgulara sahip olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeler sırasında da saptanabilir(9). Normal büyüme ve gelişme için demir oldukça önemlidir. İnsan ve hayvanlarda yapılan birçok çalışmada DEA'nin hücrel fonksiyonlar, büyüme, motor ve mental gelişme, davranış ve bilişsel fonksiyonlar, immün sistem, gastrointestinal sistem ve fiziksel kapasite üzerinde etkileri olduğu öne sürülmüştür. Hemoglobin aracılığı ile dokulara oksijen taşınmasını sağlayan demir vücut için esansiyel bir elementtir. Klinik olarak DEA'nin bulguları dokulara oksijenin ulaşmasındaki eksikliğe ve dokudaki demir deposunun yetersizliğine bağlı oluşmaktadır. Oksijen ve demir yetersizliğine bağlı olarak hücrelerde moleküler ve

biyokimyasal düzeylerde değişiklikler meydana gelmekte, bu sebepten çeşitli organlar farklı düzeylerde etkilenmektedir(136).

Demir eritropoez, oksidatif metabolizma ve hücreyel immün cevap için gerekli bir eser elementtir(14). Vücutta demir esas olarak hemoglobin (Hb) içinde bulunmakla birlikte geriye kalan az miktardaki demir vücut için vazgeçilmez görevlerde rol almaktadır. Mesela RNA dönüşümü ile DNA yapımı ve tamirini sağlayan ribonükleotid redüktaz demir elementi ile fonksiyon görebilmekte ayrıca Krebs siklusundaki enzimlerin önemli bir kısmı demir içermekte ya da fonksiyonlarını sağlayabilmek için ortamda demire ihtiyaç duymaktadırlar(137). Vazgeçilmez bir element olan demir vücutta serbest olarak hemen hemen hiç dolaşmamakta, hem plazmada hem de sitoplâzma özel taşıyıcılar ile taşınmakta, hücre zarından özel taşıyıcılar ile geçirilmektedir. Bu sistemler demirin direkt oksidan etkisinden dokuları, hücre duvarı ve hücre içi organelleri korumaya yöneliktir(138).

Asıl görevi bünyesinde taşıdığı demir ile oksijen taşımak olan, devamlı sürette oksijene maruz olduğu için her an oksidatif olayların oluştuğu eritrositler ileri derecede etkin bir antioksidan savunma sistemi ile donatılmıştır. Diğer hücre tiplerinin aksine SOD ve katalaz gibi çok sayıda aktif antioksidan enzimlere sahiptirler. DEA'nde eritrositlerin enzimatik antioksidan kapasitelerinin azaldığı rapor edilmiştir(139-141). DEA olan hastalarda antioksidan savunmanın azaldığını ve lipid peroksidasyonunun arttığını bulmuşlardır. Eritrositte bulunan antioksidan enzim aktivitelerinde azalma sonucu oluşan oksidatif stres serumdaki oksidan/antioksidan sistem üzerine olumsuz etkiler yapacak, serum antioksidan kapasite, artmış olan oksidatif durumu düzeltemez ve serum oksidatif stresde artma ile neticelenecektir(142). Yoo, ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi olan 23 erişkin kadın ve sağlıklı 25 erişkin kadın ile yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi grubunda oksidatif kapasite belirgin derecede yüksek, total antioksidan ve katalaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Dört aylık tedavi sonrasında oksidan, antioksidan ve katalaz aktivitesi kontrol grubu ile benzer bulunmuştur(143).

D vitamini eksikliği günümüzde özellikle endüstrileşen toplumlarda pandemi halini almıştır(144). Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaklaşık 1 milyardan fazla insanı etkilediği bilinen önemli bir sağlık problemidir. 2005-2006 yıllarında yapılan National Health and

Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında 20 yaş ve üstü, erişkinlerde 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olanların oranı %41,6 olarak bulunmuştur(145).

Klasik hedef organları olarak bilinen ince barsak, böbrek ve kemik üzerine etki ederek, parathormon (PTH)'la birlikte vücutta kalsiyum homeostazını sağlar(146). Son yıllarda yapılan çalışmalarla insan vücudunda birçok hücre ve dokuda D vitamini reseptörlerinin (VDR) varlığı gösterilmiş ve bu reseptörler üzerinden D vitamininin çok değişik görevleri olduğu anlaşılmıştır. Yapılan çalışmalar D vitamininin pek çok organ ve sistemde hücresel düzeyde etkileri olduğunu ve eksikliğinin morbidite ve hatta mortalitede artışla seyrettiğini göstermiştir(147,148). Vitamin D ve metabolitleri pek çok dokuda bulunmaktadır. Kemik mineral metabolizması regülasyonunda kalsitriol üretimi için böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi kullanılmakta, öte yandan kemik metabolizma dışı kalsitriol etkileri için böbrek harici birçok dokuda da 1 alfa hidroksilaz enzimi bulunmaktadır(149,150). Yapılan birçok çalışmada otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, enfeksiyöz hastalıklar, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu gösterilmiştir(151,152). D Vitamininin immün modülatör, antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif ve renoprotektif şeklinde olumlu etkileri saptanmıştır(19). Aktif vitamin D, pek çok inflamatuvar sitokinin (IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , TNF- α , TNF- β) üretimini azalttığı bildirilmiştir(153). Yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin hücresel proliferasyona neden olduğu ve immunglobulin üretimini azalttığını gözlemlemişler(154).

Yapılan çalışmalarda D vitamininin eritropoezi de etkilediği gözlemlenmiştir(21,22). Vitamin D düzeyinin kemik iliğinde plazmaya oranla yüzlerce kat daha fazla olduğunu ve kemik iliğinin fonksiyonlarının regülasyonunda etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamini eksikliğinde kırmızı kan hücrelerinin aktif hale gelmesinin engellendiği gözlemlenmiştir(23). Ayrıca vitamin D'nin eritroid prekürsörleri direkt olarak stimüle ettiği saptanmıştır(24). 25(OH)D düzeyindeki düşüşler lokal kalsitriol üretimini azaltarak kemik iliğinde eritropoezisi baskılayabilmektedir. Kalsitriol, eritroid seri hücrelerinde direkt proliferatif etkiye sahiptir. Endojen üretilen eritropoetin ile kalsitriol sinerjistik etkiye sahiptir ve ayrıca eritroid progenitör hücrelerde kalsitriol etkisi ile eritropoetin reseptörlerinde up regülasyon olmaktadır(155,156). Ayrıca kalsitriol immün sistemde anahtar role sahiptir, proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu

inhibe edici etkisi vardır. Vitamin D'nin anemiye engelleyici etkisinin sistemik sitokin üzerindeki negatif feedback etkisi ile anemi oluşturan spesifik inflamatuvar yolları baskılayıcı etkisi ile olduğu söylenmiştir(157).

Young J ve arkadaşlarının Kore'de yapmış oldukları bir çalışmada toplam 5786 hasta çalışmaya alınmış. Bu bireylerden 444(%13,6) kadın, 91(%3,6) erkek hastada anemi tespit edilmiş. Premenopozal kadınlarda demir eksikliği anemisi en sık (%76,2) sebep olarak saptanmış. Postmenopozal kadınlarda ise inflamasyona bağlı anemi(kronik hastalık anemisi) %22,3, nedeni bulunamayan anemi ise %53,3 bulunmuş. Çalışmada yaş, cinsiyet, sigara, fiziksel aktivite, kreatinin gibi faktörlerden bağımsız şekilde; Kadınlarda demir eksikliği anemisi olan bireyler aynı zamanda en düşük vitamin D düzeyine sahip bireyler olarak bulunmuştur. Ancak postmenopozal kadınlarda ve erkek hastalarda aneminin en sık sebebi inflamasyona bağlı anemi(kronik hastalık anemisi) olarak saptanmış. Postmenopozal kadınlar, premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek vitamin D düzeyine sahip çıkmış. Bu durumun postmenopozal kadınların muhtemelen kemik metabolizması için kullanmakta olduğu vitamin D destek tedavilerine bağlı olduğunu saptamışlar(158-160). Erkeklerde vitamin D düzeyilerindeki azalmaların anemi riskinde anlamlı artış ile bağlantısı bulunmamıştır. Bunun sebebini testosteronun eritropoetik mekanizmayı baskılayarak, hepsidini baskılıyor olabileceği şeklinde yorumlamışlar(161). Sonuç olarak DEA ve inflamasyon anemisi(kronik hastalık anemisi) riski premenopozal ve postmenopozal kadınlarda D vitamin eksikliği ile artmış olarak bulunmuştur(162). Sim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ABD'nin güneyinde yaşayan sağlıklı erkek ve kadınlarda vitamin D eksikliği olanlarda (<30ng/ml) anemi gelişme ihtimali 1,86 kat daha fazla bulunmuştur. Fakat cinsiyete göre farklılık bulunamamıştır(163). Başka bir çalışmada da demir eksikliği anemisi olan kadınların %92'sinde D vitamin eksikliği veya yetersizliği olduğu saptanmıştır(164).

Illich ve ark yaptıkları araştırmada; premenopozal 354 bayan hasta 4 yıl takip edilmiş. Gruplara randomize şekilde 1000 mg ca sitrat + Vitamin D veya placebo verilmiş. Çalışma sonucunda radius kemik mineral dansitesinde ve serum ferritin düzeyi arasında pozitif korelasyon raporlanmıştır(165). Başka bir çalışmada osteoporotik ve kemik kırıkları olan postmenopozal kadınlarda, kontrol gruplarına göre demir eksikliğinin

daha sık olduğu raporlanmış, DEA'nin osteoporoz gelişimine katkıda bulunabileceği söylenmiştir(166).

Koreli çocuk ve adolesanlarda Vitamin D eksikliği ile DEA arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere 1191' i kadın olmak üzere toplam 2526 kişi çalışmaya alınmış. DEA olanların BMI daha yüksek, sosyoekonomik düzeyi daha düşük ve D vitamin düzeyi anemik olmayanlara göre daha düşük bulunmuş. D vitamin düzeyi arttıkça DEA'nin daha az olduğu gözlemlenmiş ancak bu fark erkeklerde saptanmamıştır(167). Atkinson ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada; düşük 25(OH)D düzeyinin anemi için bağımsız risk faktörü olduğu raporlanmıştır. Asyalı hastalarda 25(OH)D düzeyi beyazlara göre daha düşük bulunmuştur. Yüksek 25(OH)D düzeylerinde hemoglobinde daha yüksek olmaktadır. Vitamin D düzeyinin anemi üzerine olan etkisi etnik köken ve ırka göre değişim göstermektedir(168). Yapılan bir çalışmada yaş aralığı 1 ile 21 olan 10410 birey çalışmaya alınmıştır. DEA prevalansı % 4,2 bulunmuştur. Anemik grupta vitamin D düzeyi daha düşük bulunmuştur. 25(OH)D seviyesi <30ng/ml olanlarda ferritin, transferin saturasyonu ve demir düzeyleri değerlendirildiğinde, 30 ng/ml'den büyük ve eşit vitamin D düzeyleri olanlara göre daha fazla anemi görülme riski bulunmuştur. Gruptaki beyaz tenli çocuklarda 25(OH)D seviyesi 20ng/ml'den büyük eşit olanlarda, <20ng/ml olanlara göre hemoglobin düzeyleri en az 0,2 g/dl daha yüksek olarak bulunmuştur(169).

Kardiyak cerrahi hastası 3615 kişi ile yapılan bir çalışmada; Preoperatif anemi ve serum 25(OH)D ve 1,25(OH)2D arasındaki ilişki araştırılmıştır. %26,1 hastada 25(OH)D eksikliği bulunmuş(<30 nmol/l), %35,4 hastada 25(OH)D düzeyleri düşük bulunmuş (30-49,9 nmol/l), %1,7 hastanın 25(OH)D düzeyleri >125 nmol/l bulunmuştur. 1,25(OH)2 D düzeyleri ise %29,4 hastada 40pmol/l'nin altında, %40,6 hastada 40-70 pmol/l arasında, %30 hastada >70pmol/l bulunmuştur. %27,8 hastada demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Anemik olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 25(OH)D ve 1,25(OH)2 D düzeyleri anemik hastalarda daha düşük bulunmuştur. Hemoglobin ortalaması 25(OH)D eksikliği olanlarda(<30 nmol/l), normal 25(OH)2D seviyesi(50-125) olanlara göre 0,5 g/dl daha düşük bulunmuştur. 1,25 (OH)2D açısından; <40 pmol/l seviyesi olanlarda hemoglobin düzeyi >70 pmol/l olanlara göre 1,2 g/dl daha düşük bulunmuştur. Hematokrit, MCH, MCV, eritrosit düzeyleri 1,25(OH)2D düşük olanlarda daha düşük bulunmuş. MCH, MCV düzeyleri 25(OH)D yetersizliği olanlarda en düşük düzeylerde bulunmuştur(170). Yapılan

başka bir çalışmada 158 gebe birey çalışmaya dâhil edilmiştir. Vitamin D ve demir düzeyleri gebeliğin 25. ve 40. haftalarında ölçülmüş, doğuma yakın yapılan ölçümlerde DEA görülme riski vitamin D düzeyi 50 nmol/l'nin altında olanlarda, Vitamin D düzeyi 50nmol/l ve üstünde olanlara göre sekiz kat artmış bulunmuştur. Maternal 25(OH)D düzeyi ve eritropoetin arasında 25.hafta ve 40.hafta ölçümlerinde ters orantı bulunmuştur. Hemoglobin ile vitamin D düzeyi arasında 25. ve 40. hafta ölçümlerinde doğru orantı bulunmuştur(171). Yapılan bir çalışmada menstruasyon dönemindeki 123 kadın hasta kış mevsiminde araştırmaya alınmıştır. Demir takviyeli meyve suyu demir eksikliği olan kadınlara verilmiş, Demir eksikliği olan kadınların % 92'sinde Vitamin D (25(OH)D) eksikliği bulunmuştur. Transferrin saturasyonu ve vitamin D düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Demir takviyeli meyve suyu verilen grupta demir düzeyinde artma olurken aynı grupta vitamin D düzeyinde düşme görülmüştür. PTH, ALP'de değişme olmamış. Vitamin D 50 nmol/l ve üzerinde olanlarda, Vitamin D 50nmol/l'nin altında olanlara göre transferin saturasyonunda daha fazla artış olduğu saptanmıştır(172).

Vitamin D eksikliği olanlarda oluşan anemi eskiden sadece yetmezlik olan böbreklerde eritropoetin üretim eksikliğine bağlanırdı(173,174). Fakat güncel çalışmalar bir hepatik peptid olan hepsidin'in rolü üzerinde de durmaktadır(175). Hepsidin sistemik demir regülâtuar hormondur, eritroid prekürsörlerinin hemoglobin sentezi için demir yeterliliği ile ilgili homeostatik regülâsyonla ilgilidir. Yüksek plazma hepsidin seviyeleri makrofajlarda demir sekestrasyonuna yol açar, eritropoetik kemik iliğine demir akışını kısıtlayarak anemi patogeneze katkıda bulunur. Vitamin D eksikliğinin hepsidin upregülasyonuna neden olabildiği saptanmıştır(176). Hepsidin hücrelerden demir salınımı ve demir absorpsiyonunun engellenmesinde, hücre demir taşıyıcısı ferroportin'e bağlanıp degradasyonunu indükleyerek etkide bulunurlar(177). Proinflamatuvar sitokinler IL-1b, IL-6 ferroportin degradasyonunu upregüle eder. Akut infeksiyonlarda bu mekanizma mikrobial etkenlerin demir kullanımını ve büyümesini sınırlayan koruyucu bir sistemdir. Bu etkiyle enterositlerden demir absorpsiyonu azalır ve makrofajlardan demir salınımı azalır. Fakat kronik hastalıklarda uzayan inflamatuvar süreçler demirin patolojik biçimde retiküloendotelial sistem hücrelerinde birikmesine yol açar(178). Aslında infeksiyonlarda bir savunma yanıtı olması gereken bu mekanizmanın infeksiyon dışı inflamatuvar durumlarda ve otoimmün hastalıklarda da işlemesi organizmanın zararına, uygun olmayan bir yanıtı neden olmakta ve bunun gibi durumlar da anemi ile sonuçlanmaktadır(179).

Bachetta ve arkadaşları 25(OH)D veya 1,25 (OH)D tedavisinin insan monosit ve hepatositlerinde hepsidin antimikrobal peptid (HAMP) geni mRNA ekspresyonunda azalmaya yol açtığını bulmuştur. Oral 100000 IU bolus ergocalciferol verilen sağlıklı kişilerde 24 saat içinde serum hepsidin düzeylerinde anlamlı düşüş bulunmuştur(180).

Bu çalışmalar göstermiştir ki vitamin D ile anemi arasındaki ilişki muhtemelen inflamasyon anemisi ile bağlantılıdır. Temel mekanizma hepsidin mRNA ekspresyonunun vitamin D tarafından direkt baskılanması ve hepsidin ile bağlantılı stimulatör sitokinlerin baskılanmasıdır. Bu in vivo pilot çalışmalar vitamin D desteği ile serum hepsidininin düşürülebileceğini göstermiştir. Vitamin D'nin demir markerları üzerindeki etkileri için daha uzun süreli yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. D vitamininin eksikliğinin eritropoetin üretimini baskılaması anemiye etki eden bir başka faktördür(181). Demir regülasyonunda inflamasyona bağlı veya hepsidinle alakalı olarak gelişebilen durumlar eritropoeze yeterli demir sağlanmasını engelleyebilir. Proinflamatuvar sitokinlerin etkisi; eritropoetin üretimini ve eritroid progenitor hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu baskılaması sonucu olmaktadır. Vitamin D proinflamatuvar sitokinleri azaltıcı etkisinin yanında BFU-E(burst forming unit erythroid proliferator faktör) artışını sağlar. Vitamin D ile eritropoetin eritroid progenitor hücre proliferasyonu üzerinde sinerjistik etkileri olduğu görülmektedir(182).

Yakın zamanda yapılan ribavirine bağlı anemi ile ilgili bir prelinik çalışmada Refaat ve arkadaşları kronik hepatit C tedavisinde vitamin D'nin tedaviye eklenmesinin kırmızı hücre sayısında, hemoglobin ve eritropoetin konstrasyonunda farelerde olumlu sonuçlar verdiğini göstermiştir. Hemoglobin, RBC ve eritropoetin, serum 25(OH)D düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir(183). Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yapılan çalışmalarda vitamin D replasmanı yapılmasının eritropoezi stimüle edici ajanın dozajını düşürmeyi sağladığı gösterilmiştir(184,185). Diyaliz alan kronik böbrek yetmezliği bulunan çocuklarda yapılan araştırmalarda Rianthavorn ve arkadaşları yüksek doz ergokalsiferol tedavisinin eritropoez stimüle edici ajanın dozunun 12 hafta içinde bazal düzeye göre azalma sağladığını raporlamıştır. Parikalsitol alan hastalarda eritropoez stimüle edici ajan direnci kalsitriol, cincalcet alan veya tedavi almayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlara göre vitamin D eritropoezisi destekliyor olabilir ve anemiye destek tedavisi olarak vitamin D replasmanı umut verici

görülmektedir(186). Riccio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada randomize olarak hastalara 6 ay boyunca paricalcitol (vitamin D analogu) veya kalsitriol (aktif vitamin D) vermişler. Paricalcitol verilen hastalarda hemoglobinde belirgin artış gözlenmiş, fakat ilginç biçimde kalsitriol alanlarda hemoglobin düzeyinde düşüş olduğunu gözlemlemişler(187).

Bizim çalışmamızda DEA olan grubun D vitamin düzeyi $7,87 \pm 3,63$ ng/ml iken kontrol grubunda $11,84 \pm 6,72$ ng/ml olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı($p=0,01$). Ancak her iki grubun D vitamini seviyesi eksiklik düzeyindeydi. Katılımcıların çok büyük bir kısmında D vitamini eksikliğinin olması, D vitamini eksikliğinin ülkemizde hala ciddiye alınması gereken bir halk sağlığı problemi olduğunu da göstermektedir. D vitamini düzeyini etkileyen faktörlerden biriside yaşanılan coğrafi bölgenin enlemine ve boylamına göre güneş ışınlarından faydalanma derecesi olup, ayrıca D vitamini düzeyini etkileyen kişisel faktörlerden birisi de giyim tarzıdır. Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir(90,91). Bizim çalışmamıza katılanların büyük bir kısmının kapalı olması D vitamini düzeyinin bu kadar düşük olmasının başka bir nedeni olabilir.

Bir placebo kontrollü çalışmada Sooragonda ve arkadaşları yüksek doz vitamin D verilmesinin DEA bulunan hastalarda hemoglobinde yaptığı değişimi incelemiştir. Tüm hastalara demir desteği ve randomize biçimde intramusküler 600000 IU vitamin D3 verilmiş, 12 hafta sonunda hemoglobin seviyeleri placebo ve vitamin D grubu arasında farklılık göstermemiştir. DEA bulunan hastalarda vitamin D'nin demir tedavisine ek olarak bir yarar sağlamadığı görülmektedir(188). Bu çalışmalar vitamin D ve anemi literatürüne katkı sağlamakla birlikte, hangi vitamin D formunun hemoglobini yükseltmekte veya yükseltmemekte olduğu ve hangi anemi tipinde vitamin D'nin etkileyici olduğu halen vitamin D'nin anemi üzerindeki etkisini spesifik olarak araştırarak yeni çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

Vitamin D eksikliğinin çocuklarda rickets, yetişkinlerde osteomalazi ve osteoporoz riskinde artışa sebep olduğu bilinmektedir. Demir, prolil ve lizil hidrosilazın kofaktörüdür ve kollajen sentezinde kilit rol oynar. Ağır demir eksikliği bulunan farelerde yapılan çalışmalarda, demir eksikliğinin kemik üzerine olumsuz etkilere sahip olduğu gözlenmiştir. Kemik mineral miktarı, kemik mineral dansitesi demir eksikliği olan farelerde daha düşük bulunmuştur(189-191).

Bizim çalışmamızda her ne kadar hasta grubumuz ve kontrol grubumuzun serum vitamin D düzeyi referans değerinden (<20 ng/ml) düşük gelmesine rağmen, yapılan istatistiksel analizde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır(**p=0.01**)(tablo 10). Ayrıca serum vitamin D düzeyi ile hemogram ve demir parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde şu sonuçları elde ettik. Serum vitamin D düzeyi ile serum hemoglobin düzeyi arasında (**r=0,393,p<0,001**), serum vitamin D düzeyi ile serum hemotokrit düzeyi arasında (**r=0,419,p<0,001**), serum vitamin D düzeyi ile serum MCV düzeyi arasında (**r=0,316,p=0,002**), serum vitamin D düzeyi ile serum MCH düzeyi arasında (**r=0,298,p=0,003**), serum vitamin D düzeyi ile serum Demir düzeyi arasında (**r=0,301,p=0,003**), serum vitamin D düzeyi ile TSİ arasında(**r=0,249,p=0,014**), serum vitamin D düzeyi ile serum Ferritin düzeyi arasında (**r= 0,225,p=0,026**) pozitif yönlü korelasyon saptadık. Serum vitamin D düzeyi ile serum RDW düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon saptadık(**r=-0,225,p=0,027**). Serum vitamin D düzeyi ile serum MCHC düzeyi arasında (**r=-0,113,p=0,272**), serum vitamin D düzeyi ile serum RBC düzeyi arasında (**r=-0,057,p=0,577**), serum vitamin D düzeyi ile serum DBK düzeyi arasında (**r=-0,186,p=0,069**), serum vitamin D düzeyi ile serum TDBK düzeyi arasında (**r=-0,070,p=0,499**) herhangi bir ilişki saptanmadı(tablo 13). D vitamininin hemogram ve demir parametreleri arasında yapılan Logistik regresyon analizinde ; D vitamini seviyesi ile demir eksikliği anemisinin bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür(**P=0.02**). D vitamini seviyesinin 9,12 cutoff değerinin demir eksikliği anemisi için 74% sensitif ve 40% spesifik olarak bulunmuş olup ROC eğrisi analizinde AUC değeri 0.681(**P< 0.02**) olarak bulunmuştur(şekil12).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza Nisan-Haziran 2015 tarihlerinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi (K.Ü.T.F.) İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 18-44 yaş arasında premenopozal kadın bireylerden demir eksikliği anemisi bulunan 50 birey alındı ve hasta grubu olarak tanımlandı, 47 sağlıklı birey alındı ve kontrol grubu olarak tanımlandı. Toplam 97 premenopozal kadın birey retrospektif olarak çalışmaya alındı.

- DEA olan grubun D vitamin düzeyi $7,87\pm 3,63\text{ng/ml}$ iken kontrol grubunda $11,84\pm 6,72\text{ng/ml}$ olup gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,01$).
- Bireylerin serum vitamin D düzeyi ile serum Hemoglobinin, Hemotokrit, MCV, MCH, Demir, TSİ, Ferritin düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$)(tablo12). Bireylerin serum vitamin D düzeyi ile serum RDW düzeyi arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,05$)(tablo12).
- Bireylerin serum vitamin D düzeyi ile serum MCHC, RBC, DBK, TDBK düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$)(tablo12).
- D vitamini seviyesi ile demir eksikliği anemisinin Logistik regresyon analizinde birbirinden bağımsız olarak ilişkili olduğu görülmüştür ($P=0,02$). D vitamini seviyesinin 9,12 cutoff değerinin demir eksikliği anemisi için 74% sensitif ve 40% spesifik olarak saptandı, ROC eğrisi analizinde AUC değeri 0.681 ($P<0,02$) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Kesitsel, retrospektif olarak yapılan bu araştırmamızda vitamin D ile DEA arasındaki ilişki hakkında kesin patofizyolojiyi belirlemek mümkün değildir. Hepsidin seviyelerini ölçmemiş olmamız hastalarda anemi patogenezini açıklamamızı sınırlamaktaydı. Gruplar arasında vitamin D değerinin istatistiksel olarak anlamlı olması, hemogram ve demir parametreleri arasındaki korelasyonun anlamlı olmasına rağmen D vitamin seviyesinin her iki grubumuzda da düşük olması çalışmamızın zayıf kalan yönleriydi. Sonuç olarak yapılan çalışmalar ışığında vitamin D'nin DEA'nde hem eritropoez sürecine hemde hepsidin üzerine olumlu etkilerde bulunarak DEA gelişimini engellediği veya yavaşlattığı gösterilmiş olup, demir eksikliği anemisi olan bireylerde vitamin D eksikliğinin giderilmesinin aneminin regülasyonuna katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ancak bu konunun açıklığa kavuşması için daha geniş ölçekli çalışmalar yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; 2009. s.9-16.
2. Tunalı A. Anemiler. In Molvalılar Ş. İç Hastalıkları semiyoloji. 2.B.İstanbul: Alfa Kitapevleri; 2007.s.668-76.
3. Soysal T. Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal.
4. Ali R.Demir eksikliği anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları. 1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2005.s.553- 57.
5. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in arlychildhood: health benefits and risks. Am J Clin Nutr. 2006; 84: 1261-76.
6. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7 th ed. Philadelphia:Saunders, 2008: 521–570.
7. TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 12–23aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu 2009; 1-108.
8. WHO/UNICEF. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/ 01.3). (http://www.who.int/nut/documents/ida_assessment_prevention_control.pdf, accessed 03 March 2009).
9. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics 2000; 105: 1-11.
10. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hcpidin and regulation of body iron metabolism. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006 Feb;290(2):G199-203.
11. Diaz-Castro J, Alferes MJ, Lopez-Aliaga I, Nestares T, Granados S, Barrionuevo M, et al. Influence of nutritional iron deficiency anemia on DNA stability and lipid peroxidation in rats. Nutrition. 2008 Nov-Dec;24(11-12):1167-73.

12. Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, Ozgonul S, Celik H, Celik M, et al. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutat Res.* 2006 Oct 10;601(1-2):144-9.
13. Coghetto Baccin A, Lauerman Lazzaretti L, Duarte Martins Brandao V, Manfredini V, Peralba MC, Silveira Benfato M. Oxidative stress in older patients with iron deficiency anaemia. *J Nutr Health Aging.* 2009 Oct;13(8):666-70.
14. Oner AF, Bay A. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye klinikleri J Pediatr Sci.* 2005;1(3):7-15.
15. Gökçay G. Avitaminozlar ve hipervitaminozlar. In *Pediyatri.* Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 265-276.
16. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6suppl): S1678- 88.
17. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172:769- 70.
18. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 912- 9.
19. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, de Boer RA. Vitamin D deficiency and heart disease. *Kidney International Supplements* 2011;1:111-115.
20. Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007;179(3):1634-47.
21. 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.
22. 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.
23. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147: 5542-8. 38.
24. 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.

25. Ünal S. Cecil Textbook of Medicine (L. Goldman, D.Ausiello). 22. Baskı. Güneş Yayın Evi, 2006: 963-75.
26. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K, Akalın S, Gültekin G. Temel iç Hastalıkları. 2. Baskı. Güneş Yayın Evi, 2002: 1181-1246.
27. Ferhanoğlu B. PDQ Hematoloji(Willam F.Kern, MD). 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, 2005: 1-155.
28. ÇevikbaşU. Temel Patoloji (Basic Pathology)(Kumar V, Cotran RS, Robbins SL). 6. Baskı. Nobel, 2000: 341-58 .
29. Beutler E. Disorders of Iron Metabolism. In: Lichtman MA, Williams WJ, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Williams JP, editors. Williams Hematology. New York: McGraw-Hill, 2006: 511-553.
30. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia. World Health Organization: 2008 Report No: ISBN9789241596657.Availablefrom: URL:http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
31. Djulbegovic B. Red blood cell problems. In: Djulbegovic B, editors. Reasoning and Decision Making in Hematology. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1992: 13.
32. WHO Global Database on Iron Deficiency and Anaemia, Micronutrient Deficiency Information System. Geneva, World Health Organization 2001. Report No: WHO/NHD/01.3.
33. Beutler E, Lichtman M A, Coller B S:Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition. Philadelphia 1995; 4905-51.
34. Aydın Y.Demir eksikliği anemisi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.145-47.
35. Aslan Y,Erduran E, Moacan H, gedik Y, Oktan A, Soylu H et al. Absorbtion of iron from grape molases and ferrous sulfate: a comparative study in normal subject and subjecys whit iron deficieny anemia. Turk J ped 2007;39(4):465-71.
36. WHO; Diet nutrition and the prevention of choronic diseases. WHO tecnical report series. Geneva, 1990;7.
37. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006.s.1003-1008.

38. Özgün Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N, Bayhan G. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intraveöz demir sükröz tedavisi ile kan trasfüzyonun karşılaştırılması. Türkiye klinikleri J gynecol Obst dergisi 2010;16:45-42.
39. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlıker Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.660-666.
40. Sıcak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları. Cilt 1.2. B. Ankara: Güneş Kitapevi; 2010. s.1791-95.
41. Aydemir S, Kadioğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borazan A, Aktunç E, Numanoğlu G. Demir eksikliği anemili olgularda çölyak hastalığı prevalansı. Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatolojidergisi 2008; 15:101-105.
42. Annibale B, Capurso G, Delle FG. The stomach and iron deficiency anemia: a forgetting link. Dig Liver Dis 2009;35(4): 288-95.
43. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşıım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2009; 2(2): 89-95.
44. Demiroğlu H, Dünder S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyoz anemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2001;1(2):114-16
45. Aydın O, Şahin M, Ergene Ü, Çiriş İM. Gastrointestinal sistem amiloidozisine bağlı demir eksikliği anemisi: olgu sunumu. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi 2008;13(3):28-31.
46. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet 2008;351:485-9.
47. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
48. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC ‘si. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyomu; 2001 19-20 Nisan; Türkiye; .s.23-32.
49. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 1.2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.373.
50. Bülbül SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004; 13(12):446-50.

51. Guyton AC, Hall JE editors. Alyuvarlar, anemi ve polistemi. In Textbook of Medical Physiology. çev. ed.Çavusoğlu H. 9B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1996. s.425-33.
52. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. American Family Physician 2007;75(5): 1-10.
53. Carpenter, C.E. and A.W. Mahoney, Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. Crit Rev Food Sci Nutr, 1992; 31(4): p. 333-67.
54. Ünüsan N., Okulöncesi dönem çocuklarında demirin önemi ve bilişsel davranış üzerine etkisi. M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi, 2003; 17: p.87-98.
55. Fleming, R.E. and B.R. Bacon, *Orchestration of iron homeostasis*. N Engl J Med,2005; 352(17): p. 1741-4.
56. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. In Dinçol G,Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji. .1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003. s.47-62
57. Unal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. Sosyal pediatri. Katkı dergisi 2009; 25(3); 327- 345.
58. Gümrük F, Altay Ç.Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri dergisi 1995; 16(1) ;265-86.
59. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. Mazza JJ, editor: Manual of Clinical Hematology 2nd edition, 2005; 17-38.
60. Dündar S.Demir eksikliği anemisi. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. In Hacettepe İç Hastalıkları kitabı. 2B. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2010. s.867-72.
61. Kılıç A, Gökçay G.Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2009 Kasım;8(11).
62. Nielsen P, Kongi R, Buggich p, Fischer R.Bioavailability of oral miron drugs as judged by a 59e-whole-body counting technique in patients with iron deficieny anemia. Therapeutic efficacy of iron (II)-glcine sulfate. Arzneimitte lforschung 2005;55(7):376-81.
63. Tardyferon 80 ve Gynotardyferon eğitim kitapçığı. Pierre Fabre Medicament, tıbbi eğitim bölümü. s.1-28.

64. Ganz, T. Heparidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2005; 18(2): p. 171-82.
65. Donovan, A., et al., The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*, 2005; 1(3): p. 191-200.
66. Kemna, E.H., et al., Heparidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*, 2008; 93(1): p. 90-7.
67. McKie, A.T., et al., A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*, 2000; 5(2): p. 299-309
68. Bekri, S., et al., Increased adipose tissue expression of heparidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*, 2006; 131(3): p. 788-96.m
69. Merle, U., et al., The iron regulatory peptide heparidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology*, 2007; 148(6): p. 2663-8.
70. Peyssonnaux, C., et al., TLR4-dependent heparidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood*, 2006; 107(9): p. 3727-32.
71. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. *Anemiler*. Neyzi O, Ertuğrul TY, eds. *Pediatrici Cilt 2:İstanbul*, Nobel, 2010; 1051-1054.
72. Berrak SG, Túrkan E, Canbolat C, Kahveci S. demir eksikliđinin tedavisi dűşűk geliřim test skorlarına etkisi. *İstanbul Tıp Fakűltesi Mecmuası* 2010;65(3):1-7.
73. Zimmermann, M. B., Adou, P., Torresani, T., Zeder, C. & Hurrell R. F. (2000) Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil. *Eur. J. Endocrinol.* 142: 217–223.
74. Gűnűz H. Tiroid bezi. *Pediatrici*, Neyzi O, Ertuđrul T. 5.baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2010;1229-1247.
75. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper DL, HauserSL, LongoDL, Jameson JL, editors. *Çeviri editűrű: Sađlıker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15.Edisyon)*. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004. S.2060-2075.
76. Hollis, B. W., Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(2): p. 271-286, table of contents.
77. Webb, A. R., Kline, L., ve Holick, M. F., Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and

- Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. 67(2): p. 373-378.
78. Prosser, D. E. ve Jones, G., Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci*, 2004. 29(12): p. 664-673.
 79. Omdahl, J. L., Morris, H. A., ve May, B. K., Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr*, 2002. 22: p. 139-166.
 80. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., ve Mady, L. J., Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010. 39(2): p. 243-253, table of contents.
 81. Weisman, Y., Harell, A., Edelstein, S., David, M., Spirer, Z., ve Golander, A., 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature*, 1979. 281(5729): p. 317-319.
 82. Stoffels, K., Overbergh, L., Bouillon, R., ve Mathieu, C., Immune regulation of 1alpha-hydroxylase in murine peritoneal macrophages: unravelling the IFNgamma pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007. 103(3-5): p. 567-571.
 83. Esteban, L., Vidal, M., ve Dusso, A., 1alpha-Hydroxylase transactivation by gamma-interferon in murine macrophages requires enhanced C/EBPbeta expression and activation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004. 89-90(1-5): p. 131-137.
 84. Takeyama, K., Kitanaka, S., Sato, T., Kobori, M., Yanagisawa, J., ve Kato, S., 25-Hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science*, 1997. 277(5333): p. 1827-1830.
 85. Portale, A. A., Halloran, B. P., ve Morris, R. C., Jr., *Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men.* *J Clin Invest*, 1989. 83(5): p. 1494-1499.
 86. Prie, D. ve Friedlander, G., *Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system.* *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. 5(9): p. 1717-1722.
 87. Bikle, D., *Nonclassic actions of vitamin D.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(1): p. 26-34.
 88. Overbergh, L., Decallonne, B., Valckx, D., Verstuyf, A., Depovere, J., Laureys, J., Rutgeerts, O., Saint-Arnaud, R., Bouillon, R., ve Mathieu, C., *Identification and*

- immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages*. Clin Exp Immunol, 2000. 120(1): p. 139-146.
- 102.** DeLuca, H. F., Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr, 2004. 80(6 Suppl): p. 1689S-1696S.
- 103.** Valdivielso, J. M. ve Fernandez, E., Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. Clin Chim Acta, 2006. 371(1-2): p. 1-12.
- 104.** Bouillon, R., Bischoff-Ferrari, H., ve Willett, W., Vitamin D and health: perspectives from mice and man. J Bone Miner Res, 2008. 23(7): p. 974-979.
- 105.** Benn, B. S., Ajibade, D., Porta, A., Dhawan, P., Hediger, M., Peng, J. B., Jiang, Y., Oh, G. T., Jeung, E. B., Lieben, L., Bouillon, R., Carmeliet, G., ve Christakos, S., Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. Endocrinology, 2008. 149(6): p. 3196-3205.
- 107.** Demay, M. B., MacDonald, P. N., Skoriya, K., Dowd, D. R., Cianferotti, L., ve Cox, M., Role of the vitamin D receptor in hair follicle biology. J Steroid Biochem Mol Biol, 2007. 103(3-5): p. 344-346.
- 108.** Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398-417.
- 109.** Fauci, Anthony S., Harrison's principles of internal medicine / editors, Anthony S. Fauci ... [et al.]. 17th ed. 2008, New York: McGraw-Hill Medical. v. <1-2 >.
- 110.** Harrison, J. R., Petersen, D. N., Lichtler, A. C., Mador, A. T., Rowe, D. W., ve Kream, B. E., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits transcription of type I collagen genes in the rat osteosarcoma cell line ROS 17/2.8. Endocrinology, 1989. 125(1): p. 327-333.
- 111.** Holick, M. F., Vitamin D: extraskeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 381-400, table of contents.
- 112.** Cantorna, M. T., Zhu, Y., Froicu, M., ve Wittke, A., *Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system*. Am J Clin Nutr, 2004. 80(6 Suppl): p. 1717S-1720S.
- 113.** Adorini, L., Giarratana, N., ve Penna, G., *Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells*. Semin Immunol, 2004. 16(2): p. 127-134.

- 114.** Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., Ochoa, M. T., Schaubert, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D. L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zugel, U., Gallo, R. L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B. W., Adams, J. S., Bloom, B. R., ve Modlin, R. L., *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science, 2006. 311(5768): p. 1770-1773.
- 115.** Tanaka, Y., Seino, Y., Ishida, M., Yamaoka, K., Satomura, K., Yabuuchi, H., ve Imura, H., Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion: direct or mediated? Endocrinology, 1986. 118(5): p. 1971-1976.
- 116.** Sandler, S., Buschard, K., ve Bendtzen, K., Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the analogues MC903 and KH1060 on interleukin-1 beta-induced inhibition of rat pancreatic islet beta-cell function in vitro. Immunol Lett, 1994. 41(1): p. 73-77.
- 117.** Hahn, H. J., Kuttler, B., Mathieu, C., ve Bouillon, R., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. Transplant Proc, 1997. 29(4): p. 2156-2157.
- 118.** Mohr, S. B., Garland, C. F., Gorham, E. D., ve Garland, F. C., The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. Diabetologia, 2008. 51(8): p. 1391-1398.
- 119.** Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L., ve Saad, M. F., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr, 2004. 79(5): p. 820-825.
- 120.** Merke, J., Milde, P., Lewicka, S., Hugel, U., Klaus, G., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., Rauterberg, E. W., ve Ritz, E., Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. J Clin Invest, 1989. 83(6): p. 1903-1915.
- 121.** Niskanen, L., Siitonen, O., Suhonen, M., ve Uusitupa, M. I., Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. Diabetes Care, 1994. 17(11): p. 1252-1256.
- 122.** Elliott, R. J. ve McGrath, L. T., Calcification of the human thoracic aorta during aging. Calcif Tissue Int, 1994. 54(4): p. 268-273.
- 123.** Iribarren, C., Sidney, S., Sternfeld, B., ve Browner, W. S., Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. JAMA, 2000. 283(21): p. 2810-2815.

- 124.** Lee, J. H., O'Keefe, J. H., Bell, D., Hensrud, D. D., ve Holick, M. F., Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(24): p. 1949-1956.
- 125.** Zittermann, A., Schleithoff, S. S., Tenderich, G., Berthold, H. K., Korfer, R., ve Stehle, P., Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(1): p. 105-112.
- 126.** Oh, J., Weng, S., Felton, S. K., Bhandare, S., Riek, A., Butler, B., Proctor, B. M., Petty, M., Chen, Z., Schechtman, K. B., Bernal-Mizrachi, L., ve Bernal-Mizrachi, C., 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2009. 120(8): p. 687-698.
- 127.** Holick, M. F., Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med*, 2002. 17(9): p. 733-735.
- 128.** Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z. F., Liu, S. Q., ve Cao, L. P., 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*, 2002. 110(2): p. 229-238.
- 129.** Bouillon, R., Vitamin D as potential baseline therapy for blood pressure control. *Am J Hypertens*, 2009. 22(8): p. 816.
- 130.** Forman, J. P., Giovannucci, E., Holmes, M. D., Bischoff-Ferrari, H. A., Tworoger, S. S., Willett, W. C., ve Curhan, G. C., Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 2007. 49(5): p. 1063-1069.
- 131.** Scragg, R., Sowers, M., ve Bell, C., Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*, 2007. 20(7): p. 713-719.
- 132.** Ozfirat, Z. ve Chowdhury, T. A., Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J*, 2010. 86(1011): p. 18-25; quiz 24
- 133.** Beutler E. Disorders of Iron Metabolism. In: Lichtman MA, Williams WJ, Beutler E, Kaushansky K, Kipps TJ, Seligsohn U, Williams JP, editors. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill, 2006: 511-553
- 134.** Sezgin B, Karatekin G, Erdoğan M, Turgay F, Nuhoglu A. Çocuklık çağı Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular ve etyoloji. *Klinik Bilimler Doktor* 1999; 5:651-55.

135. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 3rd edition. USA: Academic Press, 2000; 33-47.
136. Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non-hematological manifestations. Prog Food Nutr Sci 1991; 15: 255-283.
137. Reichard P, Ehrenberg A. Ribonucleotide reductase-A radical enzyme. Science. 1983; 221: 514-9.
138. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. Trends Cell Biol. 2007; 17: 93-100.
139. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin A or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. J Nutr. 2004; 134: 2592-602.
140. Isler M, Delibas N, Guclu M, Gultekin F, Sutcu R, Bahceci M, Kosar A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different modalities. Croat Med J. 2002; 43 16-9.
141. Vural H, Koçyiğit A, Sabuncuoğlu T. Demir eksikliği anemisi eritrositlerinde oksidatif stres. Genel Tıp Dergisi. 1997; 7: 77-80.
142. Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. Mater Med Pol 1998; 30: 12-5.
143. Yoo JH, Maeng HY, Sun YK, Kim YA, Park DW, Park TS, et al. Oxidative status in iron-deficiency anemia. J Clin Lab Anal. 2009;23(5):319-2.
144. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011;96:1911-1930.
145. Forrest, K.Y. and W.L., Stuhldreher, Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutr Res, 2011.31(1): p.48-54 .
146. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin d deficiency to statin myopathy. Atherosclerosis. 2011;215:23-29.
147. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin d and muscle function. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2002;13:187-194.

- 148.** Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin d levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of internal medicine.* 2008;168:1629-1637.
- 149.** Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:26-34.
- 150.** Armas LA, Heaney RP. Vitamin D: the iceberg nutrient. *J Ren Nutr* 2011; 21:134-9.
- 151.** So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010 Jun 1; 120 (6) : 1791-9.
- 152.** Johnson RS , Kang DH, a Feig D, Kivlifthn J, Watanabc S, Tutle KR: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertansion* 2003 41(6):1183-1190.
- 153.** İmazeki I, Matsuzaki J, Tsuji K, et al. Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed Res* 2006;(1):1-9
- 154.** Modan M, Halkın H, Karasık A, Lusky A. Elevated serum uric acid: a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987; 30:713-718.
- 155.** Saab G, Young DO, Gincherman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2007;105:c132-8.
- 156.** Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, Vigilante M, Carella AM, Stallone C. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with r-HuEpo. *Nephron Clin Pract* 2003;95:c121-7.
- 157.** Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood* 2011;117:2800-6.
- 158.** Aguado P, del Campo MT, Garces MV, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000;11:739–44.
- 159.** Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248–54.
- 160.** Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005;294:2336–41.

- 161.** Bachman E, Feng R, Travison T, et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4743–7.
- 162.** Jin Young Shin, Jae Yong Shim. Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women. Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea. *Clinica Chimica Acta* 421 (2013) 177–180.
- 163.** Sim JJ, Lac PT, Liu IL, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol* 2010;89:447–52.
- 164.** Laura Toxqui MSc , Ana M. Pérez-Granados PhD , Ruth Blanco-Rojo PhD ,Ione Wright MSc Carmen González-Vizcayno MSc & M. Pilar Vaquero PhD. -Effects of an Iron or Iron and Vitamin D–Fortified. Flavored Skim Milk on Iron Metabolism: A. Randomized Controlled Double-Blind Trial in Iron- Deficient Women. ISSN: 0731-5724 (Print) 1541-1087.
- 165.** Ilich-Ernst JZ, McKenna AA, Badenhop NE, Clairmont AC, Andon MB, Nahhas RW, Goel P, Matkovic V (1998) Iron status,menarche, and calcium supplementation in adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 68(4):880–887.
- 166.** D’Amelio P, Cristofaro MA, Tamone C, Morra E, Di Bella S, Isaia G, Grimaldi A, , Isaia GC (2008) Role of iron metabolism and oxidative damage in postmenopausal bone loss. *Bone* 43(6):1010–1015. doi:10.1016/j.bone.2008.08.107.
- 167.** Jun Ah Lee, Jin Soon Hwang, Il Tae Hwang, Dong Ho Kim, Ju-Hee Seo & Jung. Sub Lim (2015) Low Vitamin D Levels Are Associated with Both Iron Deficiency and Anemia in Children and Adolescents, *Pediatric Hematology and Oncology*, 32:2, 99-108.
- 168.** Atkinson MA,MelamedML, Kumar J, et al. VitaminD, race, and risk for anemia in children. *JPediatr*. 2014;164:153–158.
- 169.** Meredith A. Atkinson, MD, MHS1, Michal L. Melamed, MD, MHS. Vitamin D, Race, and Risk for Anemia in Children. *THE JOURNAL OF PEDIATRICS* _ www.jpeds.com. January 2014; 154-158
- 170.** Jana B. Ernst1, Tobias Becker, Joachim Kuhn, Independent Association of Circulating Vitamin D Metabolites with Anemia Risk in Patients Scheduled for Cardiac Surgery. April 17, 2015 *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0124751:1-12.

- 171.** Carrie E Thomas,³ Ronnie Guillet,⁶ Ruth A Queenan. Vitamin D status is inversely associated with anemia and serum erythropoietin during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2015;102:1088–95. Printed in USA. _2015 American Society for Nutrition.
- 172.** Ruth Blanco-Rojo, Ana M. Pe´rez-Granados, Laura Toxqui Received: 25 January 2012 / Accepted: 2 May 2012 / Published online: 23 May 2012_ Springer-Verlag 2012 *Eur J Nutr* (2013) 52:695–703.
- 173.** Meguro S, Tomita M, Katsuki T, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is independently associated with hemoglobin concentration in male subjects with type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2011;2011:362981.
- 174.** Zittermann A, Jungvogel A, Prokop S, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of anemia in end-stage heart failure. *Clin Res Cardiol* 2011;100:781–8.
- 175.** Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1434–43.
- 176.** Carvalho C, Isakova T, Collerone G, et al. Hepcidin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011;76:90-8.
- 177.** Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852:1347–1359.
- 178.** Nairz M, Haschka D, Demetz E, Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Front Pharmacol* 2014; 5:152.
- 179.** Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783–8.
- 180.** Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, et al. Suppression of iron-regulatory Hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:564–572.
- 181.** Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014; 28:671–681. This review provides the reader with a comprehensive overview of anemia of inflammation.
- 182.** Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;
- 183.** Refaat B, Ashour TH, El-Shemi AG. Ribavirin induced anaemia: the effect of vitamin D supplementation on erythropoietin and erythrocyte indices in normal Wistar rat. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7:2667–2676.
- 184.** Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011; 117:c373–c378.

- 185.** Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, et al. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J Nephrol* 2011; 24:98–105.
- 186.** Rianthavorn P, Boonyapapong P. Ergocalciferol decreases erythropoietin resistance in children with chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1261–1266.352:1011–1023.
- 187.** Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, et al. Effect of paricalcitol vs calcitriol on hemoglobin levels in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *PLoS One* 2015; 10:e0118174.
- 188.** Sooragonda B, Bhadada SK, Shah VN, et al. Effect of vitamin D replacement on hemoglobin concentration in subjects with concurrent iron-deficiency anemia and vitamin D deficiency: a randomized, single-blinded, placebocontrolled trial. *Acta Haematol* 2015; 133:31–35.
- 189.** Katsumata S, Tsuboi R, Uehara M, Suzuki K (2006) Dietary iron deficiency decreases serum osteocalcin concentration and bone Eur J Nutr (2013) 52:695–703 701 mineral density in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 70(10):2547–2550
- 190.** Parelman M, Stoecker B, Baker A, Medeiros D (2006) Iron restriction negatively affects bone in female rats and mineralization of hFOB osteoblast cells. *Exp Biol Med* (Maywood) 231(4):378–386.
- 191.** Diaz-Castro J, Lopez-Frias MR, Campos MS, Lopez-Frias M, (2011) Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr*.

ÖZGEÇMİŞ

Gökhan BİLGEHAN

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: drgbilgehan@hotmail.com

- 1974 : Eskişehir’de doğdu.
1991-1997 : Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldu.
2012-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir.