



The effect of serum vitamin D levels on anemia and iron parameters in children and review of the literature

Çocuklarda serum D vitamini düzeyinin anemi ve demir parametreleri üzerine etkisi ve literatür derlemesi

Ali Fettah¹, Gokce Pinar Reis¹, İbrahim Erten², Atilla Cayır³

¹Department of Pediatric Hematology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

²Department of Pediatrics, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

³Department of Pediatric Endocrinology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

Received 13 March 2016; Accepted 23 March 2016

Available online 28.03.2016 with doi: 10.5455/medscience.2016.05.8447

Abstract

Anemia, vitamin D and iron deficiency remains a major public health problem all over the world. Vitamin D is known for its crucial role in bone and mineral metabolism and is increasingly recognized to have extra-skeletal effects on cell proliferation and differentiation, immune function and anti-inflammatory effects. In addition, vitamin D is thought to have effect on iron metabolism and erythropoiesis. The aim of this research was to determine the effect of serum 25(OH) vitamin D (25D) on anemia and iron deficiency in childhood. A hundred and five patients aged between 1-18 years who were admitted Pediatric Hematology-Oncology and Pediatric Endocrinology out-patient clinic between January 2014 and November 2015 in Erzurum Regional and Research Hospital were enrolled in the study. The patients who had signs of infection/inflammation, chronic disease and thalassemia trait were excluded from the study. Data of patients, including gender, age, complete blood count, serum levels of 25D, iron, iron binding capacity and ferritin were retrospectively reviewed. In our study, the prevalence of anemia (11.1%, 27.8%, 11.9%, respectively, $p=0.2$), the prevalence of iron deficiency (33.3%, 38.9%, 33.3%, respectively, $p=0.9$), level of serum iron (67.7 ± 35.3 $\mu\text{gr/dL}$, 63.2 ± 31.9 $\mu\text{gr/dL}$, 67.5 ± 33.7 $\mu\text{gr/dL}$, respectively, $p=0.8$), level of serum ferritin (26 ± 18.9 mg/L, 24 ± 16.4 mg/L, 22.5 ± 18.1 mg/L, respectively, $p=0.4$) and index of transferrin saturation ($26.7\pm19.1\%$, $22.5\pm13.2\%$, $25.5\pm19.7\%$, respectively, $p=0.7$) was not different between 25D deficient, insufficient and normal groups. Our study has not shown an association between anemia, iron deficiency and vitamin D. We think that vitamin D has effect on iron metabolism and erythropoiesis through inflammation pathways and hepsidin. Further studies is needed to evaluate the relation between vitamin D and anemia/iron metabolism.

Keywords: Vitamin D, anemia, iron metabolism, childhood

Öz

Anemi, vitamin D ve demir eksikliği halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. Vitamin D'nin kemik sağlığı dışında hücre proliferasyonu ve diferansiasyonu, apoptozis, immün sistem modülasyonu ve anti-inflamatuvar etkileri de mevcuttur. Ayrıca D vitaminin demir metabolizması ve eritropoez üzerine de etki ettiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, çocuklarda D vitamini eksikliği ile anemi ve demir eksikliği arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin ve Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğine Ocak 2014 ile Kasım 2015 tarihleri arasında başvuran, yaşları 1-18 arasında olan 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyon/enflamasyon, kronik hastalık, talasemi taşıyıcısı bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kayıtlarından kan sayımı, serum 25-hidroksi vitamin D (25D), serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamızda 25D düzeyi eksik, yetersiz ve normal olan gruplar arasında anemi görülme sıklığı (%11.1, %27.8, %11.9, sırasıyla, $p=0.2$), demir eksikliği görülme sıklığı (%33.3, %38.9, %33.3, sırasıyla, $p=0.9$), serum demir düzeyi (67.7 ± 35.3 $\mu\text{gr/dL}$, 63.2 ± 31.9 $\mu\text{gr/dL}$, 67.5 ± 33.7 $\mu\text{gr/dL}$, sırasıyla $p=0.8$), serum ferritin düzeyi (26 ± 18.9 mg/L, 24 ± 16.4 mg/L, 22.5 ± 18.1 mg/L, sırasıyla, $p=0.4$) ve transferrin saturasyon indeksi (%26.7 $\pm$ 19.1, %22.5 $\pm$ 13.2, %25.5 $\pm$ 19.7, sırasıyla, $p=0.7$) açısından fark görülmedi. Çalışmamızda D vitamini ile anemi ve demir eksikliği arasında bir ilişki gösterilememiştir. D vitamininin, demir metabolizması ve eritropoez üzerine olan etkisini, enflamasyon yolları ve hepsidin aracılığıyla yaptığını düşünmekteyiz. Sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliği ile anemi/demir metabolizması arasındaki ilişkiyi gösterecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, anemi, demir metabolizması, çocukluk çağı

Giriş

Vitamin D eksikliği dünya genelinde yaygın bir halk sağlığı problemidir. Vitamin D, vücutta başlıca serum kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesini düzenleyerek kemik sağlığını koruyan bir hormondur [1]. Vitamin D diyet yoluyla alınabildiği gibi direk güneş ışığı teması ile de

*Corresponding Author: Ali Fettah, Pediatric Hematologist, Department of Pediatric Hematology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey
E-mail: alifettah@gmail.com
GSM: +90505 6750586

novo da sentezlenebilmektedir. D vitamini karaciğerde 25-hidroksi vitamin D (25D)'ye hidroksillenmektedir. Daha sonra böbrekte aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye (1,25D) dönüştürülmektedir [2]. D vitaminine ait reseptörler, T lenfositler, beyin, prostat, pankreas, gonadlar, meme dokusu, kas ve kolon gibi birçok organ ve dokuda gösterilmiştir. Bu nedenle sadece kemik üzerine etkisinin olmadığı aynı zamanda pro-apoptotik, anti-enflamatuar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir ve bu durum D vitamininin önemini bir kat daha arttırmaktadır [1,2].

Vitamin D'nin eritropoez üzerindeki rolü hakkında çeşitli klinik çalışmalar olmakla beraber kesinleşmiş bir görüş mevcut değildir. In vitro çalışmalarda, 1,25D'nin eritroid öncül hücrelerde eritropoetin reseptör ekspresyonunu ve sinerjistik olarak da eritropoetin stimülasyonunu arttırdığı gösterilmiştir [3]. Ayrıca D vitamini eksikliği ile anemi arasında ilişki olduğu kalp yetmezliği, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıklar ile sağlıklı erişkin ve çocuk popülasyonunda yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir [1,4-9]. Bununla birlikte D vitamini eksikliği pro-enflamatuar sitokinleri artırarak, demir metabolizmasını kontrol eden ve karaciğerde sentezlenen bir hormon olan hepsidin sentezini arttırdığı da düşünülmektedir. Hepsidin artışı barsak epitelinden ve makrofajlardan demir salınımı azaltacağı için demir eksikliğine bağlı hemoglobin sentezinde azalmaya ve anemi insidansında artışa sebep olacağı hipoteze edilmektedir [10].

Bu çalışmada enfeksiyon/enflamasyon ve kronik hastalık bulgusu olmayan çocuklarda, D vitamininin anemi başta olmak üzere kan sayımı ve demir eksikliği arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrin ve Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğine Ocak 2014 ile Kasım 2015 tarihleri arasında başvuran, yaşları 1-18 arasında, enfeksiyon/enflamasyon ve kronik hastalık bulguları olmayan, dosyalarından kan sayımı, serum 25D, demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerine eksiksiz ulaşılabilen 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Talasemi taşıyıcısı, vitamin B12 ve folik asit eksikliği olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların dosyalarından kan sayımı (eritrosit sayısı[RBC], hemoglobin [Hgb], lökosit sayısı [WBC], trombosit sayısı [PLT], ortalama trombosit volümü [MPV]), serum 25(OH)D, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri geriye doğru taranarak kaydedildi. Hastalar 25D düzeylerine göre eksik; <15 ng/ml, yetersiz; 15-20 ng/ml ve yeterli/Normal; >20 ng/ml olarak 3 gruba ayrıldı (11). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı kriterler doğrultusunda; 1-5 yaş arasında Hgb düzeyi <11 gr/dL, 5-11 yaş arasında Hgb düzeyi <11.5 gr/dL, 12 yaşından

büyük kızlarda Hgb düzeyi <12 gr/dL, 12 yaşından büyük erkeklerde Hgb Düzeyi <13 gr/dL olan hastalar anemi olarak kabul edildi. Serum ferritin düzeyi <12ng/ml ve transferrin satürasyon indeksi <16% kriterlerini taşıyan olgular demir eksikliği olarak kabul edildi. Transferrin satürasyon indeksi (serum demir düzeyi/total demir bağlama kapasitesi x100) formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel analizler *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* (SPSS) versiyon 18 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk* testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılım değişkenler için ortalama ve standart sapmalar, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve en küçük-en büyük değişkenler kullanılarak verildi. Ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, normal dağılım gösterenlerde *Student t* testi kullanılarak, normal dağılım göstermeyenlerde *Mann-Whitney U* testi kullanılarak yapıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortancası 7.2 (aralık 1-18) yıl olup hastaların 50'si (%47.6) erkekti ve 35'i (%33.3) adolesan dönemde idi. Hastaların ortanca 25D düzeyi 17.1 ng/mL (1.2-72.4) idi. Hastaların 45'inde (%42.9) 25D düzeyi eksik, 18'inde (%17.1) yetersiz, 42'sinde (%40) ise normal olarak saptandı. Erkek ve kız cinsiyetleri arasında 25D düzeyi açısından istatistiksel olarak fark görülmedi (17 ng/mL [4.2-66] vs. 17.9 ng/mL [1.2-73.6], p=0.7). Ancak adolesan dönemdeki hastaların 25D düzeyi oyun ve okul çağındaki hastalara göre daha düşüktü (14.4 ng/mL [1.2-48.6] vs. 22.3 ng/mL [4-73.6], p=0.01). Ortanca PTH düzeyi, 25D düzeyi eksik, yetersiz ve normal olan gruplarda sırasıyla 61.6 pg/mL (2.9-520), 56.9 pg/mL (6.6-202), ve 40.6 (14.5-201.7) idi. Parathormon düzeyi, 25D düzeyi eksik ve yetersiz olan gruplarda normal olan gruba göre daha yüksekti (p=0.002). Ancak 25D düzeyi eksik, yetersiz ve normal olan gruplar arasında serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri arasında fark saptanmadı (p=0.6, p=0.7, p=0.1).

Bu çalışmada RBC sayısı ($5.1 \pm 0.4 \times 10^9/L$, 5.1 ± 0.4 , 5.2 ± 0.5 , sırasıyla, p=0.1), Hgb düzeyi (13.7 ± 1.4 gr/dL, 12.8 ± 1.7 gr/dL, 13.4 ± 1.4 gr/dL, sırasıyla, p=0.1), WBC sayısı ($8.3 \pm 2.8 \times 10^9/L$, $9.1 \pm 2.3 \times 10^9/L$, $9.4 \pm 8.8 \times 10^9/L$, sırasıyla, p=0.2), PLT sayısı ($337 \pm 71.7 \times 10^9/L$, $344 \pm 59.8 \times 10^9/L$, $366 \pm 101 \times 10^9/L$, sırasıyla, p=0.2) ve MPV değeri (6.9 ± 1.3 fL, 6.4 ± 1.9 fL, 6.6 ± 1.5 fL, sırasıyla, p=0.5) açısından 25D düzeyi eksik, yetersiz ve normal olan gruplar arasında fark gözlenmedi. Ayrıca 25D düzeyi ile kan sayımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Çalışmamızda toplam 15 (%14.3) hastada anemi saptandı. Anemi görülme sıklığı açısından 25D düzeyi eksik, yetersiz ve normal olan gruplar arasında fark görülmedi (%11.1, %27.8, %11.9, sırasıyla, p=0.2). Benzer şekilde demir eksikliği görülme sıklığı açısından da gruplar arasında fark bulunmadı (%33.3, %38.9, %33.3, sırasıyla, p=0.9). Ayrıca, serum demir düzeyi (67.7 ± 35.3 µgr/dL,

63.2 ± 31.9 µgr/dL, 67.5 ± 33.7 µgr/dL, sırasıyla p=0.8), serum ferritin düzeyi (26 ± 18.9 mg/L, 24 ± 16.4 mg/L, 22.5 ± 18.1 mg/L, sırasıyla, p=0.4) ve transferrin saturasyon indeksi (26.7 ± 19.1 , 22.5 ± 13.2 , 25.5 ± 19.7 , sırasıyla, p=0.7) açısından da gruplar arasında fark gözlenmedi. Hastaların gruplara göre demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların gruplara göre demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	D vitamini eksik (n=45)	D vitamini yetersiz (n=18)	D vitamini yeterli (n=42)	p
Yaş (yıl)	10 (1-18)	5.2 (2-16)	5.8 (1-18)	0.06
Cinsiyet (Erkek/Kız)	22/23	8/10	20/22	0.9
25(OH) vitamin D (ng/mL)	9 (1.2-15)	18 (14.7-19.8)	27.8 (20.2-73.6)	<0.0001
Parathormon (pg/mL)	61.6 (2.9-520)	56.9 (6.6-202)	40.6 (14.5-201.7)	0.002
Kalsiyum (mg/dL)	9.8 (8.3-10.7)	9.8 (5.5-10.7)	9.9 (8.8-10.7)	0.6
Fosfor (mg/dL)	4.8 (3-6.8)	5 (2.4-11.3)	5 (2.9-7.1)	0.7
Alkalen fosfataz (U/L)	252 (82-1547)	281 (73-1200)	224 (87-1077)	0.1
RBC ($\times 10^9$ /L)	5.1 ± 0.4	5.1 ± 0.4	5.2 ± 0.5	0.1
Hemoglobin (gr/dL)	13.7 ± 1.4	12.8 ± 1.7	13.4 ± 1.4	0.1
Beyaz küre ($\times 10^9$ /L)	8.3 ± 2.8	9.1 ± 2.3	9.4 ± 8.8	0.2
Trombosit ($\times 10^9$ /L)	337 ± 71.7	344 ± 59.8	366 ± 101	0.2
MPV (fL)	6.9 ± 1.3	6.4 ± 1.9	6.6 ± 1.5	0.5
Anemi (n, %)	5 (11.1%)	5 (27.8%)	5 (11.9%)	0.2
Serum demiri (µgr/dL)	67.7 ± 35.3	63.2 ± 31.9	67.5 ± 33.7	0.8
Ferritin (mg/L)	26 ± 18.9	24 ± 16.4	22.5 ± 18.1	0.4
Transferrin Saturasyon indeksi (%)	26.7 ± 19.1	22.5 ± 13.2	25.5 ± 19.7	0.7
Demir Eksikliği (n,%)	15 (33.3%)	7 (38.9%)	14 (33.3)	0.9

RBC; kırmızı küre sayısı, MPV; ortalama platelet hacmi

Tartışma

Anemi, D vitamini ve demir eksikliği halen tüm dünyada önemli bir halk sağlığı problemidir. D vitaminin Ca, P ve kemik metabolizmasındaki rolü dışında hücre proliferasyonu, differansiasyonu, apoptozisi, immün sistem modülasyonu ve anti-inflamatuvar etkilerinin de gösterilmesi sonucu D vitamini ile hematopoez arasındaki ilişki ilgi çekici bir hal almıştır [12-15]. Hematopoetik hücrelerde 1,25D reseptörlerinin saptanması, 1,25D’nin *koloni forming unit-granülosit-makrofaj*’ın makrofaja farklılaşmasındaki rolü ve düşük konsantrasyondaki 1,25D’nin miyeloid kaynaklı neoplastik hücreleri makrofaj benzeri hücrelere farklılaştırmasının gösterilmesi, vitamin D’nin hematopoez üzerinde etkisinin olduğunu düşündüren ilk çalışmalardır [16-19].

D vitamini ile anemi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiş olup bu durum iki kuram ile hipoteze edilmektedir. Bunlardan birincisi D vitamini, enflamasyon ve hepsidin arasındaki ilişki ile açıklanmaktadır. D vitaminin anti-enflamatuvar etkisi iyi bilinmekte olup yakın dönemde hepsidin ile ilişkisi de gösterilmiştir [20]. Hepsidin demir metabolizmasını kontrol eden, karaciğerden sentezlenen bir peptiddir. Özellikle interlökin-6 (IL-6) ve interlökin1β (IL-1β) gibi pro-enflamatuvar sitokinler ile hepsidin sentezinin arttığı

bilinmektedir [21, 22]. Zughaier ve ark. [23] monosit hücre kültürlerinde yaptığı çalışmada, aktif 1,25D eklenmesi ile IL-6 ve IL-1β düzeylerinde azalma, hepsidin mRNA ekspresyonunda baskılanma ve ferroportin mRNA ekspresyonunda artış ile sonuçlandığı göstermiştir. Ayrıca Bacchetta ve ark. [24] insan monosit ve hepatosit hücre kültürlerinde 25D ve 1,25D eklenmesi ile hepsidin mRNA ekspresyonunda azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada, *Vitamin D response element*’in hepsidin geninin promotor bölgesinde tanımlanmış olması, D vitaminin hepsidin sentezi üzerine direkt etkisi olduğunu düşündürmektedir.

D vitamini ve anemi arasında ikinci kuram ise eritopoezin baskılanması ve eritrosit yaşam süresinin kısılması ile ilişkilendirilmektedir. D vitamini eksikliğinde eritropoezin baskılanması enflamasyon ve hepsidin ilişkili mekanizmalar doğrultusunda gerçekleşmektedir [25]. Bunun yanında D vitamini eksikliği sonucu pro-enflamatuvar sitokinlerde görülen artışın, eritroid öncül hücrelerin proliferasyon ve diferansiasyonunu engellediği ve eritropoetin sentezini inhibe etmesiyle de eritropoezi baskıladığı düşünülmektedir [26]. Ayrıca D vitamini, *burst-forming-unit-eritroid* proliferasyonunu artırarak ve eritropoetin ile sinerjistik etki göstererek eritropoezi desteklediği de gösterilmiştir [3,27].

D vitaminine ek olarak kemik mineral aksında görev alan fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve parathormonun da eritropoez ve demir metabolizması ile ilişki olduğu gösterilmiştir. D vitamininin aksine FGF-23 düzeyindeki artış eritropoez ve demir metabolizmasında negatif regülatör etki oluşturduğu bilinmektedir. Bunun yanında, PTH düzeyinde artış, eritroid öncüllerin oluşmasında ve eritropoetin sentezinde azalmaya yol açtığı yapılmış çalışmalar ile gösterilmiştir [28]. Ancak PTH'nın bu etkisi D vitamininden bağımsız olup olmadığı halen net olarak gösterilememiştir.

Vitamin D ve anemi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalar öncelikle kronik böbrek yetmezliği, diyabet gibi kronik hastalıklarda yapılmış olup, güncel literatürde sağlıklı erişkin ve çocuk popülasyonunda da benzer çalışmalar yayınlanmıştır [1, 4, 5]. Patel ve ark. [29] erken böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada, 25D ve 1,25D eksikliği ile Hgb değerleri arasında bağımsız ilişki göstermiştir. Ayrıca yazarlar ergokalsiferol ve kalsitriol desteği verilen hastalarda eritropoetin duyarlılığının arttığı ve eritropoetik stimulan ajanların gereksiniminin azaldığını bildirmişlerdir. Atkinson ve ark. [5] sağlıklı çocuklarda yaptıkları bir başka çalışmada ise D vitamini eksikliğinin anemi riskini arttırdığını bildirilmiştir. Yazarlar zencilerde bu ilişkinin daha kuvvetli olduğunu göstermiş olup ırksal değişiklerin bu ilişkiyi etkileyebileceğini vurgulamışlardır. Bunun dışında, Lee ve ark. [4] Koreli çocuklarda yaptıkları çalışmada, D vitamininde düşük persentile sahip olan kızlarda, anemi riskinin arttığı bildirilmiştir. Ancak demir eksikliği anemisi olan hastalar dışlandıktan sonra benzer ilişkinin kaybolduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Smith ve ark. [30] sağlıklı erişkinlerde yaptıkları çalışmada 25D düzeyi 20 ng/ml'den düşük olan zencilerde anemi riskinin arttığı bildirilmiştir. Yazarlar anemiyi alt gruplarına göre ayırdıklarında enflamasyon anemisi ile D vitamini arasında ilişkinin devam ettiği ancak enflamasyon olmayanlarda D vitamini ve anemi arasında ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmaların aksine D vitamini ile anemi arasında ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. Abdul-Razzak ve ark. [31] 6-36 ay arasındaki çocuklarda yaptıkları çalışmada D vitamini ile anemi arasında ilişki gösterilememiştir. Ayrıca, Türkiye'den Öztürk ve ark. [32] erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada, D vitamini ile kan sayımı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde Özsoylu ve ark. [33] bildirdiği yazıda, 25D düzeyi düşük raşitlik çocuklarda anemi ile rikets arasında bir korelasyon gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışmanın aksine D vitamini eksikliği ile anemi ve kan sayımı arasında bir ilişki gösterilmedi. Benzer şekilde, demir eksikliği ile vitamin D eksikliği arasında da bir ilişki bulunmadı. Çalışmamıza enfeksiyon/enflamasyon bulguları olmayan hastalar katıldığı için anemi ve D vitamini arasında bir ilişki gösterilemediğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, D vitamininin, demir metabolizması ve eritropoez üzerine olan etkisini enflamasyon yolları ve hepsidin aracılığıyla yaptığını düşünmekteyiz. Sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliği ile serum hepsidin düzeyi, pro-enflamatuvar sitokin düzeyleri ve anemi arasındaki ilişkiyi gösterecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Shin JY, Shim JY. Low vitamin D levels increase anemia risk in Korean women. Clin Chim Acta. 2013;421:177-80.
2. Özkan B, Döneray H. The non-skeletal effects of vitamin D. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011;53:99-119.
3. Alon DB, Chaimovitz C, Dvilansky A, Lugassy G, Douvdevani A, Shany S, Nathan I. Novel role of 1,25(OH)(2)D(3) in induction of erythroid progenitor cell proliferation. Exp Hematol. 2002;30(5):403-9.
4. Lee JA, Hwang JS, Hwang IT, Kim DH, Seo JH, Lim JS. Low vitamin D levels are associated with both iron deficiency and anemia in children and adolescents. Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(2):99-108.
5. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, Roy CN, Miller ER 3rd, Furth SL, Fadrowski JJ. Vitamin D, race, and risk for anemia in children. J Pediatr. 2014;164(1):153-8.
6. Zittermann A, Jungvogel A, Prokop S, Kuhn J, Dreier J, Fuchs U, Schulz U, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D deficiency is an independent predictor of anemia in end-stage heart failure. Clin Res Cardiol. 2011;100(9):781-8.
7. Meguro S, Tomita M, Katsuki T, Kato K, Oh H, Ainai A, Ito R, Takeda S, Kawai T, Atsumi Y, Itoh H, Husegawa H. Plasma 25-hydroxyvitamin d is independently associated with hemoglobin concentration in male subjects with type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol. 2011;2011:362981.
8. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, Rasgon SA. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. Ann Hematol. 2010;89:447-52.
9. 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(10):2800-6.

10. Carvalho C, Isakova T, Collerone G, Olbina G, Wolf M, Westerman M, Gutierrez OM. Heparin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2011;76(2):90-8.
11. Misra M, Pacaud D, Petryk 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;122(2):398-417.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
13. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471-8.
14. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1):50-60.
15. Yaraş N, Tunç B. The Relationship Between Vitamin D and Hematological Diseases. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2012;8(2):152-4.
16. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221:1181-3.
17. McCarthy D, Hibbin J, San Miguel JF, Freake H, Rodrigues B, Andrews C, Pinching A, Catovsky D, Goldman JM. The effect of vitamin D₃ metabolites on normal and leukemic bone marrow cells in vitro. *Int J Cell Cloning*. 1984;2(2):227-42.
18. Koeffler HP, Amatruda T, Ikekawa N, Kobayashi Y, DeLuca HF. Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its fluorinated analogues. *Cancer Res*. 1984;44(12 Pt 1):5624-8.
19. Munker R, Norman A, Koeffler HP. Vitamin D compounds. Effect on clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells. *J Clin Invest*. 1986;78(2):424-30.
20. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2014;7:69-87.
21. Silva B, Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(7):1347-59.
22. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35(3):155-61.
23. Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1(1):19-25.
24. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chum RF, Lisse TS, Zavala K, Nayak A, Wesseling-Perry K, Westerman M, Hollis BW, Salusky IB, Hewison M. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):564-72.
25. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28(4):671-81.
26. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.
27. 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(4):c121-7.
28. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1672-9.
29. Patel NM, Gutiérrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(8):715-20.
30. Smith EM, Alvarez JA, Martin GS, Zughaier SM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D deficiency is associated with anaemia among African Americans in a US cohort. *Br J Nutr*. 2015;113(11):1732-40.
31. Abdul-Razzak KK, Khoursheed AM, Altawalbeh SM, Obeidat BA, Ajlony MJ. Hb level in relation to vitamin D status in healthy infants and toddlers. *Public Health Nutr*. 2012;15(9):1683-7.
32. Öztürk G, Bulut E, Akyol S, Taşlıpınar MY, Giniş Z, Uçar F, Erden G. The effect of serum 25(OH) vitamin D on hemogram parameters. *Dicle Medical Journal*. 2014;41(2):332-6.
33. Özsoylu Ş, Aytekin MN. Vitamin D deficiency and anemia. *Ann Hematol*. 2011;90:737.