



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİNİN  
GHRELİN VE HEPİDİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR.HALİL CANSUN KILINÇ

**DÜZCE-2017**





T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİNİN  
GHRELİN VE HEPsİDİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.HALİL CANSUN KILINÇ

Tez Danışmanı

Yrd.Doç. Dr. BİRGÜL ÖNEÇ

DÜZCE-2017

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Birgül ÖNEÇ'e

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen değerli hocalarım Doç.Dr. Tansu SAV, Doç.Dr. Onur EŞBAH, Yrd.Doç.Dr. Kürşad ÖNEÇ, Yrd.Doç.Dr. Türkey AKBAŞ, Yrd.Doç.Dr. Attila ÖNMEZ'e

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma tez hazırlama süresince değerleri yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr.Mücahit Gür'e ve asistanlık dönemim boyunca her konuda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen sevgili kardeşim Dr.Elif Şenocak Taşcı'ya

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Diyaliz Ünitesi, Dahiliye Yoğun Bakım, Gündüz Tedavi Ünitesi, Kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Tüm hayatım boyunca yardımlarını esirgemeyen, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim annem, babam, ablam ve hekimliği bana sevdiren, tüm öğrencilik hayatım boyunca, tus hazırlanma sürecinde ve asistanlık süresince tüm maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen sevgili meslektaşım abime,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Halil Cansun KILINÇ

## ÖZET

**Giriş:** Anemi dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur. En sık görülen anemi nedeni demir eksikliği anemisi (DEA) tedavisi basit gibi görünse dahi özellikle oral demir tedavisine uyumda problemlere sık rastlanır. Tedavi sürecinde kilo alımı hastaların ilaçları düzenli kullanmaması ya da bırakmasına neden olan önemli bir sorundur. Ghrelin iştah ve kilo alımı, hepsidin ise demir metabolizması ile ilgili son yıllarda araştırılan parametrelerdir. Ghrelin mide fundusundan salgılanan, açlık hissini uyaran bir hormondur. Merkezi ya da periferal yoldan iştah ve gıda alımını artırır. Hepsidin, bağırsaktan demir emiliminin bir homeostatik düzenleyicisidir. Çalışmamızda DEA tedavisinde ghrelin ve hepsidin düzeylerindeki değişimleri araştırarak, DEA'de görülen çok sayıda semptomu ve tedavi sırasında yaşanan kilo alımı ilişkili uyum problemlerini açıklamaya katkı sağlayacak bilgiler edinmeyi umuyoruz.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Ekim 2015 - Ekim 2016 tarihleri arasında Dahiliye ya da Hematoloji polikliniğine başvuran, 18 yaş üzeri, WHO veya Türk Hematoloji Derneği kriterlerine göre demir eksikliği anemisi (Hgb değeri kadınlarda <12gr/dl, erkeklerde <13 gr/dl ve Ferritin <15 ng/mL ) tanısı konan 130 hasta dahil edildi. Dışlama kriterlerinden birini taşıyan veya onam vermeyen 43 kişi çalışma dışı bırakıldı. 87 hasta ve 50 kişilik kontrol grubu ile çalışma tamamlandı. Hasta ve kontrol grubundan yaş, cinsiyet, kilo, boy, bel-kalça çevresi ölçümleri, VKİ bilgileri ve kan örnekleri alındı. Hastaların demir eksikliği tedavisi sorumlu doktorunun önerdiği doz ve yöntemle yapıldı, araştırmacılar tedavi üzerine herhangi bir etkiye bulunmadı. Tedavinin 3. ayından önce olmamak kaydıyla, hastanın takip edilmekte olan anemi parametreleri (hemoglobün, ortalama eritrosit hacmi, ferritin) normale döndükten sonra hasta grubunda ölçümler ve kan tetkikleri tekrarlandı. Kontrol grubundan bir kez, hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez alınan örneklerde hepsidin ve ghrelin düzeyleri incelendi.

**Bulgular:** Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda tedavi sonrasında kilo, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümlerinde anlamlı artış saptandı ( $p < 0,001$ ). Hastaların tedavi sonrasında ortalama 1,15kg aldığı ( $p < 0,001$ ), VKİ'nin  $25,86 \text{ kg/m}^2$  den  $26,33 \text{ kg/m}^2$  ye yükseldiği ( $p < 0,001$ ), bel çevresinin 0,81cm, kalça çevresinin 0,82 cm arttığı ( $p < 0,001$ ) ancak bel/kalça oranının sabit kaldığı saptanmıştır. Hasta grubunun tedavi öncesi plazma hepsidin ve ghrelin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (hepsidin için  $80 \pm 21 \text{ ng/dl}$  vs.  $179 \text{ ng/dl}$   $p < 0,001$ , ghrelin için  $152 \pm 119 \text{ pq/ml}$  vs  $213 \pm 167 \text{ pq/ml}$ ,  $p = 0,026$ ). Demir tedavisi sonrası hepsidin seviyelerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ( $80 \pm 21 \text{ ng/dl}$  vs  $92 \pm 13 \text{ ng/dl}$   $p < 0,001$ ). Tedavi sonrası bakılan plazma ghrelin seviyelerinde de artış trendi olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $152 \pm 119 \text{ pq/ml}$  karşı  $164 \pm 150 \text{ pq/ml}$ ,  $p = 0,589$ ). Ghrelindeki kişisel artışların korelasyonları incelendiğinde, ghrelin artışının hem kilo hem de VKİ artışı ile zayıf da olsa pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı.

**Sonuç:** Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kilo ve VKİ gibi parametrelerde başlangıçta fark yokken, hasta grubunda demir tedavisi ile anlamlı kilo alımı, VKİ'nde artış saptandı ancak bel /kalça oranının sabit kaldığı gözlemlendi. Demir eksikliği anemisi tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem bağırsaktan demir emilimi ile ilişkili etkileri bilinen hepsidin, hem de iştah ilişkili temel hormonlardan olan ghrelin seviyelerini düşük saptadık. Ghrelin kontrol grubundan belirgin düşük oluşuyla iştahsızlığın sebebi olabileceğini düşündürdü ancak tedavi ile ghrelindeki artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Kilo alımının ghrelin düzeylerini fizyolojik olarak baskılaması nedeniyle artış belirgin gözlenememiş olabilir. Hasta bazında incelendiğinde düşük düzeyde de olsa kilo alımının ghrelindeki artışla pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptandı. Tedavi sonrasında hepsidindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı fakat kilo alımı ile korele değildi. Demir eksikliği anemisinin önemli semptomlarından biri olan iştahsızlığın ve tedaviyle ortaya çıkan kilo alımının ghrelin ve hepsidin düzeylerindeki değişimle ilişkili olabileceğini ortaya koyduğumuz çalışmamızın, bu konuda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, ghrelin, hepsidin, iştah, kilo alımı

## ABSTRACT

**Introduction:** Anemia is a global health problem. The most common cause of anemia is iron deficiency anemia. Even if iron deficiency anemia (IDA) treatment seems to be simple, problems in compliance with oral iron therapy are frequently seen. It has been shown that medications are not used regularly or discontinued due to weight gain during the treatment process. Ghrelin and hepcidin are recently investigated parameters related to appetite associated with iron deficiency. Ghrelin is a hormone secreted from the fundus of stomach, which signals hunger to the brain. It increases appetite and food intake through the central or peripheral route. Hepsidin is a homeostatic regulator of intestinal iron absorption. We hope that our study will provide information that will contribute to clarifying the numerous symptoms seen in IDA and the compliance problems associated with weight gain during treatment.

**Material and Methods:** 120 patients, aged >18 years, who referred to Düzce University Training and Research Hospital Internal medicine or Hematology clinics between October 2015 and October 2016 and diagnosed iron deficiency anemia according to WHO or Turkish Society of Hematology criteria (Hemoglobin values of <12 gr/dl in women and <15 gr/dl in men, ferritin <15 ng/mL) were included in the study. Forty-three subject who met exclusion criteria or who did not give informed consent were excluded from the study. The study was completed with 87 patients and a control group consisted of 50 healthy people. Information about age, gender, weight, height, body mass index (BMI), waist-hip circumference and blood samples were taken from the patient and control groups. The treatment of IDA was done according to the dose and method recommended by the responsible physician, the researchers did not have any effect on the treatment. Measurements and blood tests were repeated in the patient group after normalization of the anemia parameters (hemoglobin, mean corpuscular volume, ferritin), not before the third month of treatment. Hepsidin and ghrelin levels were examined once in the control group and twice in the patient group, before and after treatment.

**Results:** When the patient and control groups were compared, there was no significant difference in terms of age, sex, height, weight, BMI, waist and hip circumference. There was a significant increase in terms of weight, BMI, waist and hip circumference measurements after treatment in the patient group ( $p < 0.001$ ). Patients had a mean increase of 1.15 kg after treatment ( $p < 0.001$ ), a rise in VKI to  $25.86 \text{ kg/m}^2$  from  $26.33 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0.001$ ), an increase of 0.81 cm in waist circumference and an increase of 0.81 cm in hip circumference ( $p < 0.001$ ) but the waist/hip ratio remained constant. The pretreatment plasma hepcidin and ghrelin levels of the patient group were significantly lower than those of the control group ( $80 \pm 21 \text{ ng/ml}$  vs.  $179 \text{ ng/ml}$   $p < 0.001$  for hepcidine,  $152 \pm 119 \text{ pg/ml}$  vs  $213 \pm 167$  for ghrelin,  $p = 0.026$ ). After treatment, the levels of

hepcidine was significantly increased compared to the pre-treatment levels ( $80 \pm 21$  ng/dl vs  $92 \pm 13$  ng/dl,  $p < 0.001$ ). Although an increase in the plasma ghrelin levels was encountered after treatment, it was not statistically significant ( $152 \pm 119$  pq/ml vs  $164 \pm 150$  pq/ml,  $p = 0.589$ ). When correlations of individual increase in ghrelin levels were examined, positive correlation was found between increase in ghrelin levels and both weight gain and increase in BMI.

**Conclusion:** When the patient and control group were compared, there was no difference in the parameters such as weight and BMI, however significant increase in weight gain and BMI were observed in the patient group after iron treatment while waist/hip ratio remained constant. In patients with iron deficiency anemia, we found that hepcidin level, related to intestinal iron absorption, and ghrelin level, appetite-related hormone, was significantly low compared to the healthy control group. Ghrelin, markedly lower than the control group, suggested that it may be the reason of lack of appetite, however, the increase in ghrelin did not reach statistical significance with treatment. After treatment, the increase in hepcidin was significant but not related with weight gain. The increase in ghrelin probably did not reach statistical significance due to the physiological suppression secondary to weight gain. However, when the patient-based weight gain was examined, a positive correlation was found with increasing ghrelin. We hope that our study, demonstrating the associations of change in ghrelin and hepcidin levels with the lack of appetite which is an important symptom of the IDA, and the weight gain associated with treatment, will shed light on more extensive and controlled studies in this regard.

**Keywords:** Iron deficiency anemia, ghrelin, hepcidin, appetite, weight gain

# İÇİNDEKİLER

Sayfa no:Önsöz .....	i
Özet .....	ii
İngilizce Özet (Abstract) .....	iv
Tablolar Dizini.....	vii
Şekiller Dizini.....	viii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	ix
1. Girişve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler .....	2
2.1.Demir Metabolizması.....	2
2.2. Anemi.....	4
2.2.1. Anemi Tanımı.....	4
2.2.2. Anemi Sınıflandırılması.....	4
2.2.3. Anemi Etyolojisi.....	5
2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi.....	7
2.2.5. Demir Eksikliği Etyolojisi.....	7
2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik.....	10
2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı.....	10
2.2.8. Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi.....	14
2.2.8.1. Demir Eksikliği Anemisinde Oral Demir Tedavisine Yanıt.....	15
2.2.8.2.Oral Demir Tedavisine Yanıt Alnamamasına Yol Açan Nedenler.....	16
2.2.8.3.Parenteral Demir Tedavisi.....	17
2.3. Hepsidin.....	18
2.3.1. Hepsidin Yapısı.....	18
2.3.2. Hepsidin Üretimi.....	19
2.3.3. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi.....	20
2.3.3.1. Demir ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi.....	20
2.3.3.2. Anemi ve Hipoksi ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi.....	20
2.3.3.3. İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi.....	21
2.3.4. Hepsidin Etkileri.....	22
2.3.4.1. Hepsidin Etki Mekanizması.....	24
2.4. Ghrelin.....	25
2.4.1. Ghrelinin Doku Dağılımı.....	25
2.4.2. Ghrelinin Moleküler Yapısı ve Özellikleri.....	25
2.4.3. Ghrelin Sekresyon Mekanizması.....	26
2.4.4. Ghrelinin Etkileri.....	27
3. Gereç ve Yöntem .....	30
3.1. Çalışma Grubu.....	30
3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	32
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
4. Bulgular .....	34
5. Tartışma.....	40
6. Sonuç ve Öneriler.....	46
7. Kaynaklar.....	47
8.Ekler.....	55

## **TABLolar**

Tablo 1: Anemilerin Sınıflandırılması

Tablo 2: Anemi Oluşum Etiyolojisi

Tablo 3: Demir Eksikliği Anemisinde Etiyolojik Faktörler

Tablo 4: Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı

Tablo 5: Farklı Oral Demir Preparatlarının Elemental Demir Değerleri

Tablo 6: DEA'da Tedaviye Cevap Süresi

Tablo 7: Ghrelin Salgılanmasını Etkileyen Faktörler

Tablo 8: Ghrelinin Etkileri

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Algoritması

Tablo 10: Demir eksikliği anemili hastalar ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri  
hepsidin ve ghrelin seviyeleri

Tablo 11: Demir eksikliği anemisi olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hemogram, anemi parametreleri, kilo, bel çevresi, kalça çevresi VKİ ve bel kalça oranı, hepsidin ve ghrelin seviyelerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Tedavi öncesi ve sonrası hepsidin ve ghrelin farkı ile anemi parametreleri farkı ilişkisi

Tablo 13: Kilodaki değişim ile anemi parametrelerindeki değişim ile hepsidin ve ghrelin değişimi ilişkisi

Tablo 14: VKİ farkı ile hepsidin ve ghrelin arasındaki farkın ilişkisi

## **ŞEKİLLER**

- Şekil 1: Enterositlerden Demir Emilimi
- Şekil 2: Vücuttaki Demir Dağılımı
- Şekil 3: Hepsidin Moleküler Yapısı
- Şekil 4: Hepsidin Sentezinin Baskılanması
- Şekil 5: Hepsidin Sentezinin Uyarılması
- Şekil 6: Hepsidin Salınımını Etkileyen Faktörler
- Şekil 7: Hepsidin Ferroportin Etkileşimi
- Şekil 8: Hepsidin Başlıca Fonksiyonları
- Şekil 9: Ghrelin Molekülünün 28 Aminoasitli Yapısı
- Şekil 10: Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Öncesi ve Kontrol Grubu Plazma Hepsidin Seviyesinin İstatistiksel Karşılaştırılması
- Şekil 11: Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Öncesi ve Kontrol Grubu Plazma Ghrelin Seviyesinin İstatistiksel Karşılaştırılması
- Şekil 12: Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Plazma Hepsidin Seviyesinin İstatistiksel Karşılaştırılması
- Şekil 13: Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Plazma Ghrelin Seviyesinin İstatistiksel Karşılaştırılması

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü  
DEA: Demir eksikliği anemisi  
Dcytb: Duodenal ferrik redüktaz  
DMT 1: Divalent Metal transporter 1  
Hgb :Hemoglobinin  
MCV : Mean corpuscular volüme  
fL: Femtolitre  
DNA:Deoksiribo Nükleik Asit  
OEH:Ortalama Eritrosit Hacmi  
GİS: Gastrointestinal Sistem  
KHA: Kronik Hastalık Anemisi  
sTfR: Soluble Serum transferrin reseptör düzeyi  
CHr : Retikülosit Hemoglobin İçeriği  
SEP: Serbest Eritrosit Protoporfirini  
MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin  
HJV: Hemojuvelin  
TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi  
IL: İnterlökin  
LEAP-1:Liver Expressed Antimicrobial Peptid)  
USF2: Upstream Stimulatory Factor 2  
mRNA: Messenger RiboNükleik Asit  
RT-PCR: Reverse Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu  
IRE: İron Responsive Element  
FNP: Ferroportin  
HFE: Human Hemochromatosis Protein  
LPS: Lipopolisakkarid  
HIF :Hipoksi İle İndüklenen Faktör  
TNF- $\alpha$  :Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$   
GHS-R: Büyüme Hormonu Salgılatıcısı Reseptör  
GH: Growth Hormon  
GHRH: Growth Hormon Releasing Hormon  
NPY/AGRP: Nöropeptid Y/Agouti-Related peptid

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur ve demir eksikliği anemisi en sık görülen anemisebebidir (1).Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporları anemiyi ülkemizde kadın ve çocuklarda orta düzeyde, ancak gebelerde ciddi bir sağlık sorunu olarak tanımlamaktadır (1).Demir eksikliği anemisi (DEA) tedavisi basit gibi görünse de özellikle oral demir tedavisine uyumda problemlere sık rastlanır ve tedavi sürecinde kilo alımı nedeniyle ilaçların düzenli kullanılmadığı veya bırakıldığı gösterilmiştir (2).

Ghreltin ve hepsidin son yıllarda araştırılan demir eksikliği ile bağlantılı iştah ve demir metabolizması ile ilgili parametrelerdir(3). Ghreltin mide fundusundan, salgılanan açlık hissini uyaran bir hormondur.Merkezi ya da periferal yoldan iştah ve gıda alımını artırır (4). Hepsidin,bağırsaktan demir emiliminin bir homeostatik düzenleyicisidir. Plazma demir düzeylerinde artış ve doku demir yataklarındaki artışlar hepsidin sentezini aktive eder sonrasında hepsidin makrofajlar ve enterositlerden demir salınımını azaltır(5).

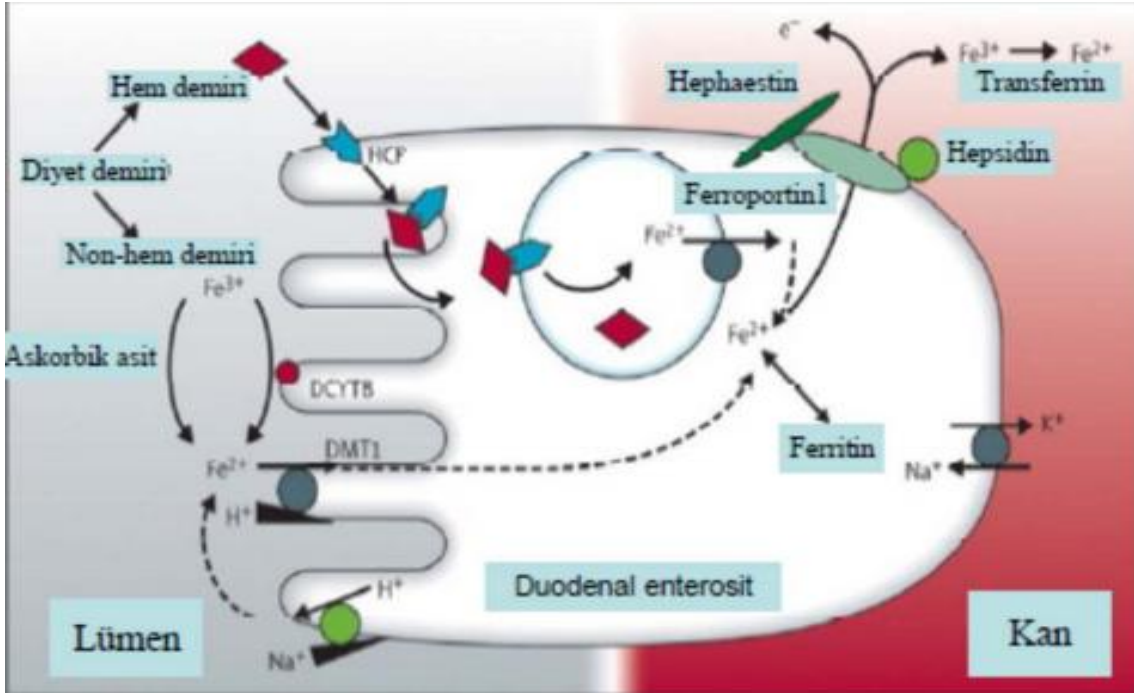
Demir eksikliği anemisinde tedaviyle iştah artışı sık gözlenir,bunu araştırmak için çocuklarda tedaviyle hepsidin ve ghreltin seviyelerinin değişimine dair çalışmalar yapılmıştır, tedaviyle hepsidin ve ghreltin seviyelerinde anlamlı olarak artma saptanmıştır ancak erişkinlerde böyle bir çalışma yoktur(6).

Önemli bir toplumsal problem olan demir eksikliği anemisinde iştah ile ilgili hormonlar olan hepsidin ve ghreltin seviyelerini belirlemek ve anlamlı bir bulgu saptanırsa bunun hangi parametrelerle korelasyon gösterdiğini araştırmak üzere bu çalışmayı planladık. Bu çalışmanın DEA'de görülen çok sayıda semptomu ve tedavi sırasında yaşanan uyum problemlerini açıklamaya katkı sağlayacak bilgiler sağlamasını umuyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

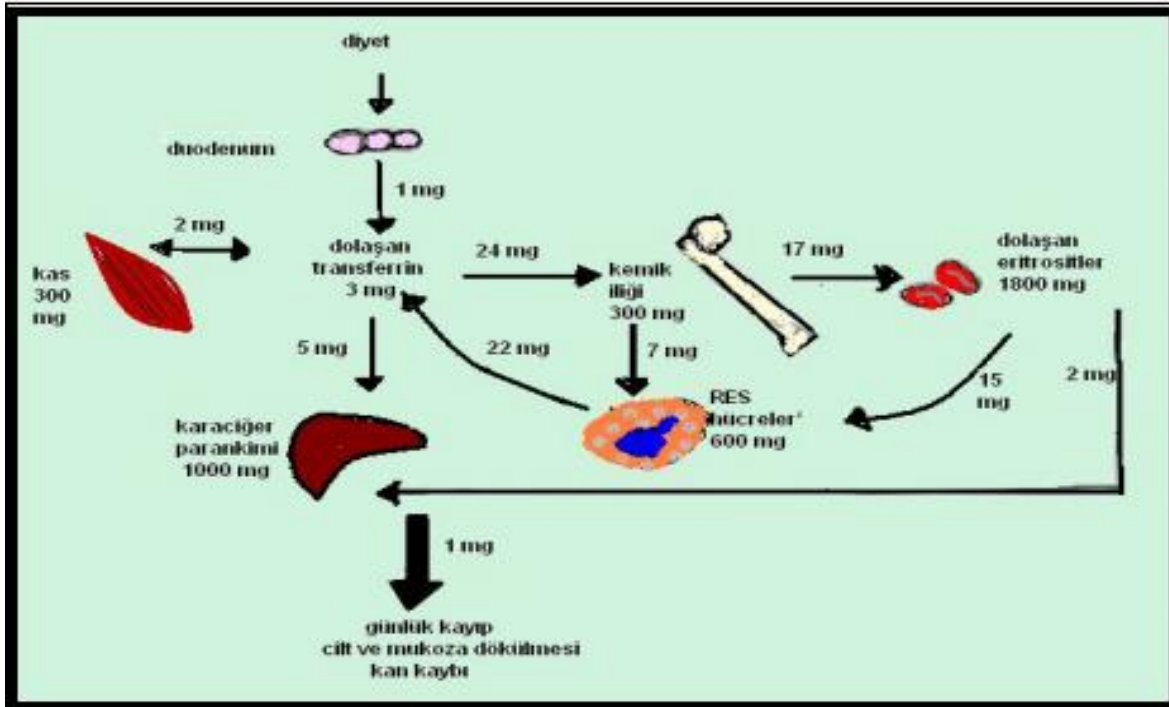
### 2.1. Demir metabolizması

Anemi konusuna girmeden önce demir metabolizmasından bahsetmek gereklidir. Demir vücutta birçok olaya katılan, canlılar için önemli bir maddedir (7). Demir insan vücudunda +3 değerlikli ferrik ( $Fe^{3+}$ ) ve +2 değerlikli ferröz ( $Fe^{2+}$ ) formunda bulunabilir ve bu formlar arasında çok kolay geçiş yapabilir (8). Bu özelliği sayesinde demir, oksijen bağlayan birçok molekül ve enzim için değerli bir madde haline gelir (9). Demirin  $Fe^{2+}$  iyonu şeklinde duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Emilen mukozal demirin plazmaya geçiş mekanizması, hepsidin keşfine kadar çözümsüz kalmıştır. Transmembran yerleşimli bir protein olan ferroportin ise bir hepsidin reseptörüdür ve vertebralılarda bilinen tek hücrel demir dağıtıcısıdır. Diyetle alınan  $Fe^{3+}$ , duodenumun fırçası kenarında duodenal ferrik redüktaz (Dcytb) ile  $Fe^{2+}$ 'ye indirgenmekte ve birçok epitelyal hücrenin intraselüler kompartmanında lokalize halde bulunan divalent metal transporter 1 (DMT 1) aracılığı ile fırçası kenar membranından enterositlere alınmaktadır. DMT 1 düşük pH'larda fonksiyonel olabilmektedir. Antiasitler veya  $H_2$  reseptör blokörlerinin kullanıldığı durumlarda asidik pH ortadan kalkar ve DMT 1'in fonksiyonu azalır.  $Fe^{2+}$  hücrede ferritin olarak depolanıp, dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da ferroportin aracılığı ile basolateral membrandan plazmaya transfer olmaktadır.  $Fe^{2+}$  hepsidin aracılığı ile  $Fe^{3+}$  olarak dolaşıma salınmaktadır (10). Şekil 1'de demirin enterositlerden emilimi gösterilmiştir.



Şekil 1. Enterositlerden Demir Emilimi (11)

Dengeli beslenme ile gıdalarla ortalama olarak günde 20-25 mg demir alınmasına rağmen bunun 1-2 mg'ı absorbe edilir. Demir emilimini askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler, düşük ph artırırken, fitatlar, fosfat, kalsiyum, polifenoller (çaydaki tenin) azaltır (12). Yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile hergün yaklaşık 20 mg kadar demir açığa çıkar ve 2,5 mg kadar demir tekrar hemoglobin yapısına girer. Günlük demir kaybı ise, günde sadece 1-2 mg demirin absorbe olması ile karşılanacak kadar azdır (13). Demirin en önemli fonksiyonu hemoglobinin (Hgb) yapısına girerek oksijen taşımasıdır. Protoporfine bağlanarak Hgb'nin yapısına dahil olur. Demir ayrıca kas kütlelerinin büyümesi için miyoglobin sentezinde yer alır. Bunların dışında demir bazı enzimlerin (sitokrom, süperoksidad, katalaz, sitokrom oksidad) sentezinde yer alır. Kullanılmayan demir ise ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır (14). Demirin vücuttaki dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Vücuttaki Demir Dağılımı (15)

## 2.2. Anemi

## 2.2.1. Anemi Tanımı

Anemi; eritrosit kitlesinin ve hemoglobinin (Hgb) kişinin yaş ve cinsiyeti için kabul edilen normal değerlerin altında olması durumuna denir(16).Ancak hemoglobinin normal değerleri ve ne kadar altının 'anemik' sayılacağı konusunda kaynaklar arasında görüş ayrılıkları vardır.Hemoglobin miktarının erişkin kadınlarda 12 gr/dl' nin (gebelerde 11 gr/dl) ve erişkin erkeklerde 13 gr/dl altında olması anemi olarak kabul edilir (17).Yada erkeklerde hematokrit (Hct) % 41'den düşük olması, kadınlarda ise hematokrit (Hct) % 36'dan düşük olmasına denir(17).

Dünya Sağlık Örgütü ( DSÖ ) ne göre erkekte Hgb<13gr/dl,gebe olmayan kadında Hgb<12 gr/dl, gebelerde ise <11 mg/dl olarak kabul edilir (18).Türk hematoloji derneği anemi klavuzuna göre de demir eksikliği anemisi Dünya Sağlık Örgütü anemi tanımına ek olarak serum ferritin düzeyinin <15ng/mL olması demir eksikliği anemisi tanısını koydurmaktadır.Aneminin bir hastalıktan ziyade vücuttaki bazı olayların belirtisi olduğunu bilmek önemlidir. Aneminin en kolay tanımı,kişinin hemoglobin ve hematokrit değerlerinin o yaş ve cinsiyet için ortalamadan iki standart sapma aşağıda olmasıdır (19).

DSÖ'nün raporlarına göre dünya nüfusunun yaklaşık %25-30'unun anemik olduğu bildirilmektedir (20).Yaş ve cinsiyet dışında, sosyoekonomik düzey, ırk, yaşanan bölgenin rakımı, plazma hacim değişiklikleri gibi çeşitli faktörler hemoglobin ve hemotokrit değerlerinde bireysel değişikliklere neden olabilir (21).

Anemi sıklığı ile ilgili ülkemizde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.Ülkemizde çocuklarda değişik yaş gruplarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, DEA'nın %30- %78 gibi çok yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir (22).Erişkinlerde ise değişik çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır.Dilek ve arkadaşlarının Van ilinde toplam 642 hastayı (168'i erkek ve 474'ü kadın) kapsayan çalışmasında anemi prevalansı %15.9 (kadınlarda %17.3, erkeklerde %11.9) olarak saptanmıştır (23).Memişoğulları ve arkadaşlarının 2187 olguyu incelediği çalışmada anemi prevalansı %25.8 (565 olgu) olarak saptanmıştır (24).

## 2.2.2.Anemi Sınıflandırılması

Anemiler değişik şekillerde sınıflandırılabilirler. Klinikte en sık kullanılan sınıflama, morfolojik sınıflamadır. Morfolojik olarak anemiler 3 sınıfa ayrılır. Bu sınıflar mikrositer anemiler, normositer anemilerdir ve makrositer anemilerdir (25). (Tablo1)

**Tablo 1.** Anemilerin Sınıflandırılması (25)

<b>Mikrositer Anemiler</b> ( MCV < 80 fL )	<b>Normositer Anemiler</b> ( MCV 80-100 fL )	<b>Makrositer Anemiler</b> ( MCV >100 fL )
Demir eksikliği anemisi Talasemiler Bakır eksikliği Kurşun zehirlenmesi Sideroblastik anemiler Kronik inflamasyon Bazı hemoglobinopatiler Hemoglobin E taşıyıcılığı	Kronik hastalık anemisi Demir eksikliği anemisinin erken dönemi Posthemorajik anemi Talasemi dışındaki hemolitik anemiler Endokrin hastalıklardaki anemiler (hipotiroidizm, hipertirodizm, panhipopituitarizm, Addison hastalığı) Böbrek ve karaciğer yetmezliği anemisi Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemi (Lösemi, miyelofibroz, solid organ metastazı) Kemik iliği yetmezliği hastalıkları (Aplastik anemi, miyelodisplastik sendromlar)	Megaloblastik kemik iliği B12 vitamini eksikliği Folik asit eksikliği Herediter orotik asidüri Miyelodisplastik sendrom Aplastik anemi Hipotiroidi Karaciğer hastalığı Diamond-Blackfan sendromu Artmış eritropoez Obstrüktif ikter Diseritropoetik anemiler Down sendromu
MCV : Mean corpuscular volüme fL : Femtolitre		

### 2.2.3. Anemi Etyolojisi (26)

Anemiler oluşum etyolojisine göre tablo 2’de gösterildiği gibi 3 grupta incelenir.

**Tablo 2.**Anemi oluşum etyolojisi

Eritrosit Yapımında Azalma	Eritrosit Yıkımında Artma	Kan Kaybı
<b>Hemoglobin sentezinde bozukluk</b> Demir eksikliği anemisi Talasemiler Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi <b>DNA sentezinde bozukluk</b> B12 vitamini eksikliği Folik asit eksikliği <b>Pluripotent kök hücrede bozukluk</b> Aplastik anemi Lösemi myelodisplastik sendromların anemisi <b>Eritroid kök hücrede bozukluk</b> Saf kırmızı dizi aplazisi Kronik böbrek yetmezliği anemisi Endokrin hastalıklarda görülen anemiler Konjenital diseritropoetik anemiler <b>Eritropoetik regülasyonda bozukluk</b> Hemoglobinopatiler <b>Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar</b> Kronik hastalıklar anemisi Kemik iliği infiltrasyonu Nutrisyonel anemiler (Demir, B12 vit ve folat dışında)	Ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler İntrakorpüsküler hemolitik anemiler	<b>Belirgin kanamalar</b> Travma Melena Hematemez Menometroraji <b>Gizli kanamalar</b> Yavaş kanayan ülser Malignansiler <b>İndüklenmiş kanamalar</b> Aşırı tanısal tetkikler Hemodiyaliz Aşırı kan donasyonu Cerrahi müdahaleler

DNA:Deoksiribo Nükleik Asit

#### 2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği; vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanır. Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliğinin eritropoyezi azaltması sonucu anemi gelişmesi olarak tanımlanmıştır (22).

Herhangi nedenden dolayı demir depoları boşaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelir böylece proliferasyon azalır ve morfolojik olarak eşlik eden başka bir durum yoksa hipokrom mikrositer anemi gelişir (27).

Demir eksikliği anemisi, toplumda sık karşılaşılan bir sağlık problemidir. Demir eksikliği anemisi tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturur(28). Dünya nüfusunun %10-30'unda demir eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Demir eksikliği ile demir eksikliği anemisi eş anlamlı değildir. Birçok insan demir depoları normalden düşük olmakla birlikte anemik değildirler. Anemi görülmesi bile demir eksikliğinin çalışma kapasitesi ve mental fonksiyonlarda azalma gibi olumsuz etkileri vardır. Anemi demir eksikliğinin geç ortaya çıkan bir bulgusudur. Kemik iliğindeki demir depolarının tümü boşaldıktan sonra hemoglobin seviyesi düşmeye başlar. Ortalama eritrosit hacmi (OEH) daha sonra düşer. Ancak OEH düşmeden önce periferik yaymada mikrositer eritrositler görülebilir (29).

### **2.2.5. Demir Eksikliği Etiyolojisi**

Demir eksikliği, gebelik ve menstürasyona bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Adölesan döneminde kan hacminin artmasıyla demir ihtiyacı artar ve yetersiz alımda depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği nedenidir, gebelik oluşumu ile belirginleşir (30). Gebelerin 3/4'ünde, emziren annelerin 2/3'ünde demir eksikliği vardır ve beraberinde anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği entelektüel kapasite, fiziksel performans, sinir sistemi ve gebeliğin seyri üzerine pek çok olumsuz etkide bulunur (31).

Postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve erişkin erkeklerde demir eksikliğinin en önemli sebebinin gastrointestinal sistem (GİS) kayıpları oluşturur. Peptik ülser, gastrit, divertikül ve polipler, GİS maligniteleri, paraziter hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, asetil salisilik asit ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenlerini oluşturur (32).

Demir eksikliği anemisinde dışkıda gizli kan ve öyküde melena olmasa bile GİS incelenmesinin zorunluluğu vardır çünkü sağ kolon tümörleri ile bağırsağın diğer gizli karsinomlarının ilk bulgusu DEA olabilir (30). DEA ile başvuran kişide aneminin nedenini açıklayacak belirgin bir neden yoksa çölyak hastalığından şüphelenilmeli ve bu olgulardan endoskopik inceleme yapılır

duedonum ikinci kısımdan biyopsisi alınmalıdır. Ayrıca pankreas yetersizliği, ince barsak tutulumlu Crohn hastalığında emilim kusuruna bağlı DEA sık olarak görülür (33).

Pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sürecinde artan eritropoezis, emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir. Gıdaların barsaklardan süratle geçmesi aklorhidri ve anostomoz yerinde ülser oluşumu nedeniyle parsiyel ve total gastrektomiler ve gastroenterostomilerden sonra emilim bozulur ve demir eksikliği anemisi gelişebilir(34).

Mide, duedonum ve proksimal jejunumu tutan hastalıklar demir emiliminin bozulmasına neden olabilir. GİS amiloidozisi malabsorbsiyona ve hemorajiye yol açarak DEA yol açabilir (35).

Menstrasyon çağındaki kadınlarda ise akla ilk hipermenore veya menometroraji şeklinde kanamalar gelmelidir(36).

Diğer nedenler gözden geçirildikten sonra bağırsak protozoonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceğinin hatırlanması gerekir. Parazit enfestasyonlarından(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 (37). Tablo 3'te demir eksikliği anemisindeki etyolojik faktörler gösterilmiştir.

**Tablo 3. Demir Eksikliği Anemisinde Etiyolojik Faktörler(38)**

Azalmış Demir Alımı	Artmış Demir Kaybı	Artmış Demir İhtiyacı

<b>A-Diyetle Yetersiz Alımı</b> <b>B-Emilimin bozulması</b> Aklorhidri Gastrik cerrahi Çölyak hastalığı Gastrik pH'ı yükselten ilaç kullanımı Tannin, fitat, kepek gibi maddeler Emilimde yarışan metaller (bakır, kurşun vb.) Pika	Gastrointestinal kanama Parazitozlar Hemoroid Peptik ülser Gastrit Hiatal herni Helikobakter pylori Divertikülozis Neoplazi İnflamatuvar bağırsak hastalığı Arteriyovenöz malformasyon Varis Salisilat kullanımı Menoraji-metroraji Jinekolojik neoplazi Mesane neoplazisi Epistaksis Tekkik için kan verme Hemoglobinüri Sık flebotomi Pulmoner hemosideroz Bronşektazi Koagülopatiler Kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz Hereditör hemorajik telanjiektazi	Bebeklik çağı Gebelik Laktasyon
---	---	---------------------------------------

## 2.2.6. Klinik

Demir eksikliği yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur (39). Demir eksikliği anemisinde klinik tabloya diğer anemilerde de görülen ve dokulara oksijen sunumun azalması ilişkili semptomlar yanında demirin diğer organ ve dokulardaki işlevleri ile ilişkili semptomlar ve bulgular da eklenebilir.

Demir çoğu organın fonksiyonu için gerekli bir element olduğundan, eksikliğinde birçok sistem etkilenir. Aneminin gelişme hızına ve derecesine, hastanın yaşına ve ek hastalığın olup olmamasına bağlı semptomlar oluşur. Sık rastlanan bulgular arasında solukluk, irritabilite, iştahsızlık, taşikardi, sistolik üfürüm, halsizlik ve baş dönmesi veya sersemlik gelmektedir. Vakaların % 10 - 15' inde splenomegali görülür (40).

Tırnak bombeliğinin kaybolması ve içe çökmesi (kaşık tırnak, koilonişi) demir eksikliğine özgüdür. Özellikle yaşlılarda olmak üzere dil papillarında atrofi, glossit, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis, angular stomatit olarak görülebilir (29). Demir eksikliği olan yaşlılarda özefagal webeye bağlı disfaji sıklıkla ortaya çıkar. Plummer-Winson veya Paterson-Kelly sendromu adı verilen bu lezyon ilerde özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir. Gastrik mukoza atrofisi bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir (30).

Demir eksikliğinde, gerek hücre dışında, gerekse hücre içinde, bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücre fonksiyonlarında, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır (39). Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde monoamin oksidaz aktivitesi bozulur ve buna bağlı olarak apati, irritabilite, uyuklama, dikkat, hafıza bozukluğu ve konsantrasyonda azalma meydana gelir (41). Granülositler fagosit ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip eder. Myeloperoksidazların yapısında demir bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olur ve infeksiyonlara karşı direnç azalır. T hücresi ve Beyaz küre işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (30). Tüm bu anlatılan klinik bulgular olabilmekle beraber hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir (42).

## 2.2.7. Tanı

Anemisi olan bir hastada DEA teşhisini koyabilmek için demir eksikliğinin laboratuvar bulgularının olması gerekir. Serum ferritininin düşük olması (<20-15 ng/mL) ve düşük hemoglobinin (erkeklerde 13 g/dL'nin, kadınlarda 12 g/dL'nin ve gebelerde 11 g/dL'nin altında olması) varlığı DEA tanısı için yeterli kabul edilmektedir. DEA'nın tipik morfolojik bulgusu periferik yaymada hipokromi ve mikrositozdur (42). DEA'da morfolojik değişiklikler genellikle hemoglobin 11-10 g/dL altına düşünce görülmeye başlamakla birlikte en erken anizotroz görülür. DEA'nın erken evrelerinde eritrosit morfolojisinin normal olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır. Ek olarak mikrositik anemi DEA için patognomonik değildir. Talasemi, sideroblastik anemi ve kronik hastalık anemisi (KHA) durumlarında da mikrositik anemi görülebilir. Kemik iliğinde demir depolarının Prusya mavisi ile değerlendirilmesi DEA tanısı için altın standart olarak hala değerini korumaktadır. Ancak; invaziv, ağrılı, pahalı, zaman alıcı ve tekrarlanabilmesinin düşük olması nedeni ile seçilmiş hastalar dışında rutinde önerilmemektedir. DEA tanısında aşağıdaki birçok laboratuvar testleri kullanılmaktadır (42).

**Serum Demiri:** Normal değeri 50-150 µg/dL'dir. DEA'da serumda demir konsantrasyonu azalır (42).

**Total demir bağlama kapasitesi:**Normal değeri 300 - 360 µg/dL'dir.Transferrin tarafından bağlanan demir miktarını gösterir. DEA'da total demir bağlama kapasitesi artar (42).

**Transferrin satürasyonu (%):** Serum demirininin total demir bağlamakapasitesine bölünmesiyle hesaplanır. Normal demir dengesi durumunda transferrin saturasyon değeri %20-50'dir. Transferrin satürasyonunun %15'in altına düştüğü zaman eritropoez için sunulan demirin azaldığını gösterir. Transferrin satürasyonu %10'un altına düştüğünde ise demir eksikliği olduğunu kesin olarak gösterir (43).

**Ferritin:**Ferritin demir depo miktarını yansıtan en iyi noninvaziv testtir. Normal referans aralığı erkeklerde 15 – 300 ng/mL, kadınlarda ise 15–150 ng/mL olarak kabul edilmektedir.Eşlik eden başka hastalık yoksa ferritin düzeyinin <15-20 ng/mL olması demireksikliği olduğunu gösterir. Eşlik eden hastalığı olanlarda ise ferritin düzeyinin <50µg/Lolması demir eksikliğiyle uyumludur(42).Ferritin değerinin >100 µg/L olduğudurumlarda demir depolarının yeterli olduğu düşünülür ve DEA olmadığına kesin yakın göstergesidir. Serum ferritin değeri 20-100 µg/L arasında olanlar ise DEA açısından gri zon olarak kabul edilmektedir. Ek olarak birlikte ferritin akut fazreaktanı olduğu için enfeksiyonlar, akut-kronik inflamasyon, organ ve dokuhasarları kanserler gibi birçok durumda yükselebilir.Ayrıca yaşla beraber serum ferritin seviyesi artmaktadır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda ferritin seviyesi DEA tanısında çok güvenilir bir test değildir (42).

**Soluble Serum transferrin reseptör düzeyi(sTfR):**Demir durumu hakkında bilgi edinmemizi sağlayan diğer parametre de soluble serum transferrin reseptör düzeyidir. Normal serum sTfR seviyesi 3.5– 8.5 mg/L'dir. Yüksek sTfR (>8.5 mg/L ) seviyesinin DEA tanısı için erken vesensitif bir marker olduğu bilinmektedir.DEA'de serum transferrin reseptör düzeyi artarken, kronik hastalık anemisinde ise normal sınırlardadır. Transferrin reseptörleri demirin hücre içerisine girmesinde önemli rol oynar ve proteolizle sTfR'lerini oluştururlar. sTfR eritropoezi yansıtır.sTfR serum demir seviyesi ile ters orantılıdır. Serum ferritininin aksine, sTfR seviyesi enfeksiyon, kronik hastalıklar ve inflamatuvar olaylardan etkilenmez. Ancak Eritroid hiperplazisine yol açan hastalıklar(talasemiler,hemolitik anemiler, orak hücreli anemi vb.) gibi durumlarda da serum sTfR seviyesininartması sTfR'nin tanısız değerini azaltmaktadır(44).

**Hepsidin:** Peptid yapıda bir hormondur.Karaciğer tarafından sentez edilir.Hepsidin aynı zamanda akut faz protein olmakla birlikte olan demir hemostazında ve kronik hastalık anemisi patogeneğinde önemli rol oynar. Hepsidin demirin bağırsaktan emilimini azaltır, ek olarak makrofajlardan demirin tekrar dolaşıma salınımını ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engelleyerek serum demir düzeyinin düşmesine yol açar. İnflamasyonlarda, demir yüklenmesi ve kronik hastalık anemilerinde hepsidin sentezi artar. Demir eksikliğinde hepsidin üretimi azalır ve buna bağlı olarak demirin emilimi ve yeniden sirkülasyonu artar (45).

**Retikülosit Hemoglobin İçeriği (CHr):** DEA ve kronik hastalık anemisi ayırıcı tanısında yararlı bir markıdır. Normal değeri sağlıklı insanlarda 30.8 pg'dır. Erişkinlerde CHr <28 pg olması DEA için anlamlıdır ( %74 sensitif, %73 spesifik). CHr ölçümü önceki 72-96 saatlik süre içerisindeki eritropoez için mevcut olan veya kullanılan fonksiyonel demirindeğerlendirmesini sağlar. CHr'nin ölçümü parenteral demir tedavisinde erkeneritropoetik cevabın değerlendirilmesinde de kullabilen yararlı bir biyomarkıdır. Mikrositik anemilerde MCV'yi etkilediği için (talasemi ve hemoglobinopatiler) CHr'nin tanısız değerini azaltır. Mikrositik anemilerde CHr düşerken, megaloblastik anemilerde, transfüzyonlarda ve demir tedavisinde CHr düzeyi artar (35).

**Serbest Eritrosit Protoporfirini (SEP):** Hem yapımı için demirin protoporfirin ile birleşmesi gerekmektedir. Demirin sağlanmasında yetersizlik olduğunda oluşan protoporfirin birleşecek demir bulamadığından dolayı normoblast içerisinde birikme gösterir. Ancak demir eksikliği yanında kurşun zehirlenmesinde de yükselme göstermesi en önemli dezavantajdır. Yakın zamanda geçirilen bir enfeksiyon veya inflamatuvar hastalıklarda da eritrosit protoporfirin düzeyi yükselir. Bu tetkikin en önemli avantajı yakın zamanda demir kullanılsa bile sonucun etkilenmemesidir. Ayrıca daha anemi ve mikrositoz gelişmeden FEP yükselmesi olduğundan erken devrede tanı koymada oldukça yararlıdır. Demir eksikliği ve enfeksiyonlardan birkaç gün sonra orta derecede yükselirken kurşun zehirlenmesi olgularında çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir. SEP normal değeri 15.5±8.3 mg/dL dir. DEA'da SEP 40 mg/dL nin üzerine çıkar (46).

**Kemik İliği Demiri:** Başlangıçta vücuda giren demir miktarının günlük kullanım miktarının altında olması veya demir kaybının alınan demirden daha fazla olması durumunda demir deposu azalmaya başlar. Bu dönemde kemik iliği aspirasyonu yapılarak Prusya mavisi ile boyanırsa kemik iliği demir depolarının azaldığı saptanır (46).

**sTfR/log Ferritin İndeksi :** sTfR konsantrasyonunun logaritmik ferritin seviyesine oranı da (sTfR –F index) DEA'nın ayırıcı tanısında yardımcı olabilir. Oranın 1'den düşük olması kronik hastalık anemisi, 2'den yüksek olması DEA lehine değerlendirilir (47).

Bu parametreler değerlendirilerek demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı(49)**

Laboratuar Parametreleri	DEA	KHA	Talasemi	Sideroblastik Anemi
Serum Ferritini	↓	N veya ↑	N	↑

Serum Demiri	↓	N veya ↓	N	↑
TDBK	↑	N veya ↓	N	N
Transferrin Saturasyonu	↓	N veya ↓	N	↑
MCV	↓	N veya ↓	↓	↑ N veya ↓
Serum Transferrin Reseptörü	↑	N	↑	N veya ↑
Serbest Eritrosit Protoporfirini	↑	↑	N	↑
Kemik İliği Demiri	↓	N veya ↑	N	N veya ↑
sTfR/log Ferritin İndeksi	>2	<1	>4	-
Akut Faz Reaktanları Seviyesi	N	↑	↑	N

DEA: Demir Eksikliği Anemisi ↑ :Yüksek ↓ :Düşük N:Normal

KHA: Kronik Hastalık Anemisi

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

MCV: Mean Corpuscular Volume

sTfR: Soluble Serum Transferrin Reseptör Düzeyi

## Demir Eksikliği Anemisi Bulguları (48)

1. Eritrosit morfolojisi: (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
2. Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indexleri ile desteklenmesi
  - a. MCV' de azalma (< 80 fl)
  - b. MCH' nin 27 pg' ın altında olması

- c. MCHC' nin 30 g/dL' nin altına düşmesi
- d. RDW' nin %17' nin üzerinde olması
- 3. Serbest eritrosit protoporfirinde artma
- 4. Serum ferritinde azalma
- 5. Serum demirinde azalma
  - a. TDBK (Total Demir Bağlama Kapasitesi) ' de artma
  - b. Transferrin saturasyonunda azalma (% 16' nin altında)
- 6. Terapötik demir tedavisine cevap
  - a. Tedaviyi takiben 5 - 7 gün arasında retikülositoz
  - b. Retikülositozu takiben Hgb' de 0,25 - 0,4 g/dl/gün ve Hct' de % 1/gün artış
  - c. Mikrositozda 3 - 4 ayda tam düzelme
- 7. Serum transferrin reseptör düzeyinde artış
- 8. Kemik iliği incelemesi
  - a. Eritroblastlarda sitoplazmik maturasyonda gecikme
  - b. Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk

### **2.2.8.Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi**

Demir eksikliği anemisinde amaç; demir eksikliği nedenini ortadan kaldırmak, yeterli süre, efektif tedavi vermek ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gerekmektedir.Daha fazla demir kaybını önlemek için altta yatan neden mutlaka tedavi edilmelidir.Hastalar aneminin düzelmesi ve demir depolarının dolması için demir replasmanı almalıdır (29).Oral demir tedavisi etkili, güvenli ve ucuz olması nedeniyle DEA olan hastaların çoğunda ilk seçenek olarak yerini korumaktadır. Oral demir tuzlarının ferröz(Fe+2) ve ferrik ( Fe+3) olmak üzere 2 formu vardır. Genel olarak ferröz tuzları GİS'ten emilimi daha iyi olduğu için tercih edilmektedir(50).Aç karnına alınması önerilmektedir. Ferröz tuzları etkili ve ucuz olmalarına rağmen hastaların %10–40'ında bulantı, epigastrik rahatsızlık ve kabızlık/diyare gibi yan etkiler oluştururlar.Bu tip gastrointestinal yan etkiler görüldüğünde ilaç yemek arasında veya yemekten sonra da alınabilir (51).Çay(tein içerir), tahıllar (kepek, tahıl) ya da tıbbi tedaviler mide asidi pH'ını (antiasitler, proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokerleri)

artırarak demir emilimini azaltmaktadır. Askorbik asit ya da portakal suyu ile alınması ise emilimini artırır (52).

**Tablo 5.**Farklı Oral Demir Preparatlarının Elemental Demir Değerleri(29)

<b>Preparat</b>	<b>mg/tablet</b>	<b>ElementalDemir(mg)</b>
Ferröz fumarat	200	65
Ferröz glukonat	300	35
Ferröz süksinat	100	35
Ferröz sülfat	200	65

mg:miligram

### **2.2.8.1. Oral Demir Tedavisine Yanıt**

Etkili bir demir tedavisi Hb konsantrasyonunu yaklaşık 1 ay sonra 2 gr/dl yükseltmelidir. Hemoglobin değerinde yükselme 2 - 3 haftada başlar, normal düzeye 1 - 2 ayda ulaşır (53).Erişkinlerde optimal günlük alınması gereken elemental demir miktarı 150–200 mg/gün'dür. Hemoglobin değerinin normale gelmesinden sonra depoların dolması için ampirik demir tedavisine 3 – 6 ay, ya da ferritin değerinin 50 ng/mL geçene kadar devam edilmesi önerilir (50). Tedaviye yanıtın en erken belirtisi retikülositozdur,ki bu tedavinin 5 - 7. Günlerinde olur ve maksimum % 5 - 10 artar. Demir tedavisi ile ilk önce yorgunluk ve halsizlik semptomları ortandan kalkar bu Hgb demirinin doyduğunu gösterir. Daha sonra dokulardaki demirin doyması ile cilt kuruluğu,kırılan saçlar, saç dökülmesi ve kırılan tırnaklar şeklindeki derinin trofik bozuklukları geriler. Sinirlilik, depresif ruh hali ve uykusuzluk şeklinde görülen vejetatif distoni semptomları da kaybolur.Tedaviye en çok yanıt alınan epitelyal belirtiler dil, tırnak değişimleridir. Bir iki haftada filiform papillarda rejenerasyon gelişir, kaşık tırnak dahil üç ayda normale döner (54).

**Tablo 6.** DEA'da Tedaviye Cevap Süresi(55)

Tedavi Süresi	Cevap
12-24 SAAT	Hücre içi demir enzimlerinin yerine konması
24-48 SAAT	Kemik iliğinde eritroid hiperplazi
48-72 SAAT	Retikülositoz(5-7 günde max)
4-30 GÜN	Hgb düzeyinde artma
1-3 AY	Depoların dolması

### 2.2.8.2. Oral Demir Tedavisine Yanıt Alınmamasına Yol Açan Nedenler(51)

- 1.Kanama kontrol altında alınmaması: Hemoglobin üretiminden daha fazla kan kaybı vardır.
- 2.İlaç kullanımı ile ilgili sorunlar: Doz ve / veya süre yeterli değil, kullanım aksamış.
- 3.Emilim bozukluğu var: Çözünür olmayan, enterik kaplı ya da az miktarda demir içeren preparatlar kullanılmış.
- 4.Ek bir anemi nedeni var: Folik asit, kobalamin eksikliği, bakır eksikliği, kurşun zehirlenmesi, tiroid hormonu yetersizliği, karaciğer hastalığı,böbrek yetersizliği, inflamasyon, v.b.
- 5.Demir eksiliği tanısı yanlış olabilir.

### 2.2.8.3. Parenteral Demir Tedavisi

Oral demir tedavisi iyi tolere edilemediğinde, total parenteral beslenme durumunda, akut diyarelerde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorpsiyon sendromları) oral tedaviye uyumsuzluk, intolerans gibi

nedenlerle parenteral yoldan demir kullanılabilir (56).Parenteral demir tedavisi pahalı bir yöntemdir. Anafilaktik reaksiyona neden olabilir. İntravenöz (IV) veya intramüsküler (IM) olarak uygulanabilir (32). Parenteral tedavi için gerekli toplam demir miktarı dozu (Ganzoni formülü):Toplam demir açığı = (hedef Hb değeri – hastanın Hb değeri) x kg x 2.4\* + 500 mg\*2.4 = 0.0034 x 0,07 x 1000 (Hemoglobinde Fe içeriği : % 0.34, kan hacmivücut ağırlığının yaklaşık % 7'si kadardır). Depo demir ihtiyacı 34 kg'a kadar 15mg/kg, 34 kg üzerinde toplam 500 mg'dır (32).

#### **2.1.7.4.Parantral Demir Tedavisinin Yan etkileri**

Lokal etkileri; Enjeksiyon yerlerinde ağrı, renk değişimi, bölgesel lenf nodu hassasiyeti. Damar içi uygulamalarda vende ağrı kızarıklık yapabilir, tromboflebite yol açabilir, metalik tat hissedilir (32). Sistemik belirtiler de her iki uygulamada erken ve geç olarak gelişebilir.

Erken reaksiyonlar ; Hipotansiyon, baş ağrısı, ürtiker, bulantı, anaflaktoid reaksiyonlar

Geç reaksiyonlar ; Lenfadenomegali, miyalji, atralji (32).

#### **2.1.7.5.Demir Eksikliğinde Transfüzyon Endikasyonları**

Yaşlı, kardiyak ve serebral hipoksi belirtileri, ağır akciğer yetmezliği olan hastalarda veya Hgb düzeyinde hızlı düzelme gerektiren durumlarda kan transfüzyonu, eritrosit süspansiyonu olarak, yavaş bir şekilde verilmelidir (14). Hgb değeri <10 gr/dl olan asemptomatik kardiyak hastalar için de transfüzyon düşünülebilir. Transfüzyon anemiyi akut olarak düzeltir.Ancak demir eksikliğinin tedavisi yapılmadığı takdirde geçici bir çözümdür (52).

### **2.3. Hepsidin**

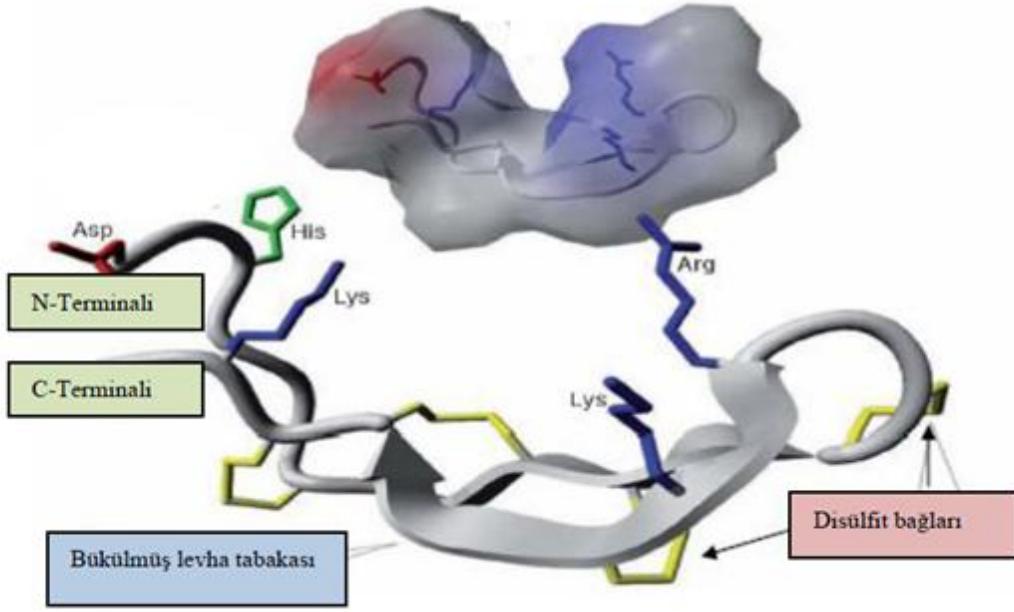
Hepsidin, son yıllarda birbirinden bağımsız iki araştırmacı grup tarafından insan idrarından ve serumundan yeni bir antimikrobiyal peptid olarak izole edilen küçük,sisteinden zengin katyonik bir maddedir (57).Hepsidin 2000 yılında Krause ve arkadaşları tarafından ilk kez gösterilmiştir ve LEAP-1(liver expressed antimicrobial peptid) ismi verilmiştir (58).Aynı molekül eş zamanlı olarak, 2001

yılında Park ve arkadaşları tarafından insan idrarından saflaştırılarak elde edilmiş, karaciğerde sentezlenmesi (Hep) ve antimikrobiyal özelliklerinden (-sidin) dolayı bu isim (**Hep** atic bakteri **cid** al prote **in**) verilmiştir (59).

Hepsidin demir metabolizmasıyla bağlantısını Nicolas ve arkadaşları (60) ile Pigeon ve arkadaşları omurgalılarda göstermişlerdir (61). Nicolas ve arkadaşları, farelerde hepsidin geninin demir metabolizmasında rol oynadığını, glikozmetabolizmasına bağlı transkripsiyon faktör USF2 (upstream stimulatory factor 2)'yi fareler üzerinde çalışırken beklenmedik bir şekilde demirin aşırı yüklenmesi olduğunu fark ederek bu farelerde UFS2 geni yerine hepsidin geninin bozulduğunu bulmuşlardır (60). Pigeon ve arkadaşları ise demir upregulasyon genini araştırırken farelerde demir eksikliğinde azalan ve demir yüklenmesinde artan hepsidin mRNA (Messenger Ribo Nükleik Asit)'sını farelerden ifade etmişlerdir (61). Günümüzde hepsidin, bağırsaklardaki demir emiliminin, makrofajlardaki demir döngüsünün ve hepatik depolardan demir salınımının temel homeostatik düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır (62).

### 2.3.1. Yapısı

Hepsidin 84 aa'lık öncü protein olarak pre-prohepsidin şeklinde 19q13.1 kromozomundaki HAMP geni tarafından kodlanmıştır. Enzimatik olarak 64 aa (aminoasit)'lik prohepsidine dönüşür ve endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. Daha sonra 39 aa'lık öncü peptidin post-translasyonel olarak ayrılması sonucu, 25 aa'lık biyoaktif hepsidin-25 oluşur (59). Bu aminoasit dizisinde 8 sistine 4 disülfid bağı ile bağlı bulunur (59). İdrarda ve serumda yapılan incelemede 3 adet ana hepsidin molekülünden bahsedilmiştir, Heps20 (20 aminoasitten oluşur) ve Heps22 (22 aminoasitten oluşur), Heps25 (25 aminoasitten oluşur). Biyolojik aktif formu olan Heps25, Heps20 ile birlikte hem serumda hem de idrarda bulunabilirken, Heps22 sadece idrarda bulunur. 25 aa'lık Heps 25 peptidin N terminali biyolojik olarak aktif olan kısımdır (64). Hepsidin molekülüne demir bağlandığı zaman molekülün üç boyutlu yapısı değişmektedir. Bu konformasyonel polimorfizm hepsidin demir metabolizmasındaki düzenleyici rolü ile ilişkilidir. Diğer antimikrobiyal ve antifungal peptidler gibi hepsidin de disülfid bağları mevcuttur ve amfipatik yapıdadır (65). Hepsidin antibakteriyel aktivitesi için vücutta ölçülen konsantrasyonlarından 10 kat daha fazla olması gerekmektedir. Hepsidin kısmi eksikliğinden kaynaklanan herediter hemokromatoziste *Vibrio*, *Yersinia* ve *Listeria* gibi atipik mikroorganizmalar ile enfeksiyonlarda artış görülebilmektedir (58, 59). Şekil 3'te hepsidin molekül yapısı gösterilmiştir (63).



**Şekil 3.** Hepsidin Moleküler Yapısı (63)

Asp: Aspartik Asit, Arj:Arjinin, Lys:Lizin, His:Histidin

### 2.3.2. Üretimi

Hepsidin çoğunlukla karaciğerden sentezlenir, ancak az da olsa böbreklerden, iskelet kasından, beyinden ve kalpten de sentezlendiği gösterilmiştir. Karaciğerde yüksek hepsidin konsantrasyonunun sinüzoidlere ve merkezi venlere doğru azaldığı, hepatositlerin periportal bölgesinde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Bu durum hormonal tip düzenlemeyle tutarlıdır. Böbreklerin yalnızca hepsidin sentezinde rol oynamadığı ayrıca bu peptidin ekskresyonundada da rol oynadığını ileri sürülmüştür (66).

Kulaksız ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada memelilerin böbreğinde toplayıcı kanal ve tübüllerin epitelyal hücrelerinde intrinsek peptid olarak hepsidin ürettiğini ve idrara luminal olarak salınabildiği rapor edilmiştir. Böbrekte hepsidin renel tübüler sistem içinde demir taşıyıcısı olan (DMT-1) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Distal tübül ve toplayıcı kanal epitelyal hücrelerinin apikal kutbunda DMT-1 ekspresyonunun en yüksek olduğu ve bu bölgelerde hepsidin de bulunduğu gösterilmiştir (67). Hepsidin böbrekte demir transportunun düzenlenmesinde karmaşık bir rol oynadığını ortaya koyulmuş ve yapılan Reverse Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) deneysel çalışmalarda hepsidin böbrekte intrinsek olarak ürettiği gösterilmiştir (67).

### **2.3.3. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi**

#### **2.3.3.1. Demir ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi**

Farelerde oral veya parenteral demir yüklemesi hepatic hepsidin mRNA ekspresyonunu artırır. İnsanlarda tek doz oral demir bile (65 mgr FeSO<sub>4</sub>) birkaç saat içinde üriner hepsidin ekskresyonunu artırır(68). Artmış plazma hepsidin düzeyi demirin intestinal emilimini ve depolardan salımını inhibe eder. İn vitro primer fare veya insan hepatositlerine veya insan hepatic hücre serilerine demir yüklemesi, hepatositlerin Fe-transferrin veya demirin diğer formlarıyla yüklenmiş olması farketmeksizin hepsidin mRNA'sını arttırmaz. Hepsidin mRNA'sı Fe-regülatör proteinleri bağlamak için gerekli iron responsive element (IRE) içeren kök-döngü yapısından yoksundur. Hepsidin demirle regülasyonu ile ilgili en iyi fikir hereditör hemokromatozis gen çalışmalarından elde edilir. Demir aşırı yüklenmesine rağmen homozigot HFE (Human hemochromatosis protein) transferin reseptör-2 ve hemojuvelin (HJV) mutasyonu olan hastalarda veya farelerde hepsidin oranı düşük bulunur. Sonuç olarak bu genlerin demir bağımlı olarak hepsidin sentezini düzenlediği gösterilmiştir (68).

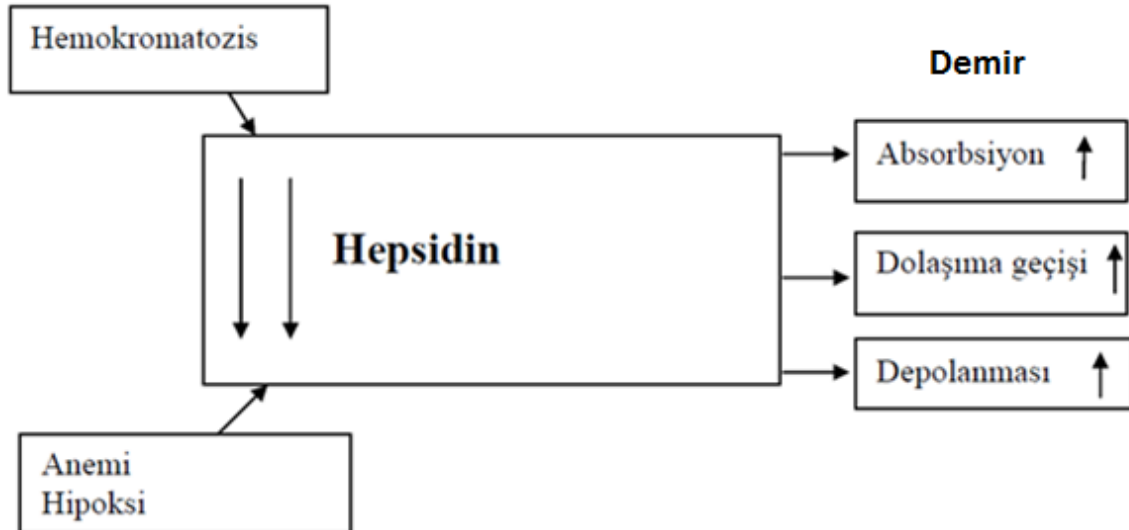
#### **2.3.3.2. Anemi ve Hipoksi ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi**

Diyetle alınan ve hemoglobinden açığa çıkan demir; hipoksi veya kan kaybı gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir. Eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır. Hepsidin üretiminin azalması demir emilimi ve makrofajlardan demir salımını üzerine olan inhibitör etkisini de ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar (69).

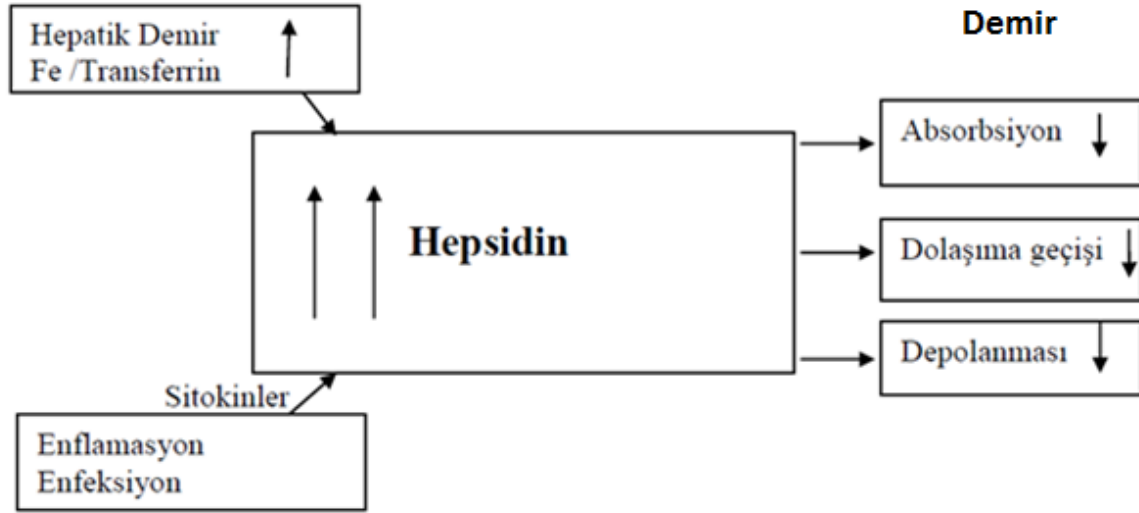
Aneminin, hepsidini iki yolla regüle edebileceği düşünülmektedir. Bunlar, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) yer aldığı doku hipoksisi ve eritropoezi uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferrin doygunluğunun azalmasıdır. Hangi yolla olursa olsun, hepsidin sentezi talasemiler gibi inefektif eritropoezle giden hastalıklara eşlik eden demir yüklenmesine rağmen azalmış olarak bulunur. Bu durum hepsidin üretiminin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasına kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (70). Bu hastalardaki düşük hepsidin düzeyleri, demirin aşırı emilimine ve organ hasarı ile sonuçlanan sistemik demir yüklenmesine sebep olmaktadır. Talaseminin ciddi formlarında, tekrarlanan kan transfüzyonları demir yükünü artırır. Bu hastalarda göreceli hepsidin eksikliği, demiri toksik olmayan makrofaj havuzundan, demir toksisitesine karşı savunmanın daha az etkin olduğu diğer hücre tiplerine ve dokulara dağıtarak, demir toksisitesini artırır (71).

### 2.3.3.3. İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

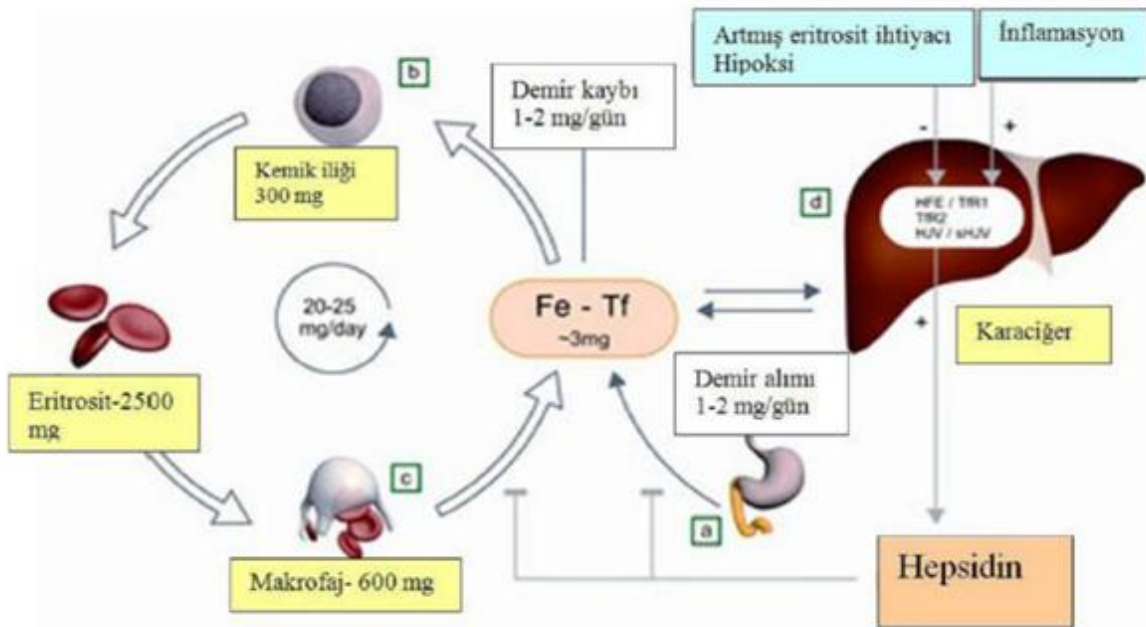
İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6 (İnterlökin -6) 'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Gönüllü kişilere IL-6 infüzyonu uygulanmış ve saatler içerisinde idrarda hepsidin atılımının 7.5 kat arttığı, bu artışa serum demiri ve transferrin saturasyonunda %30 azalmanın eşlik ettiği görülmüştür (72). Nemeth ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada, transfüzyona bağlı demir yüklenmesi, infeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, in vitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının belirgin olarak indüklendiği gözlenmiştir (73). IL-1 ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ile hepsidin mRNA'sının indüklenmediği gözlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan biri de, insan hepsidinin bir tip 2 akut-faz proteini olduğunu gösterilmiş olmasıdır. Kemna ve arkadaşlarının 2005 yılında 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid (LPS) enjeksiyonu yaparak oluşturdukları in vivo insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3. saatte IL-6 düzeylerinin, 6. saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığını, bunu takiben serum demir düzeylerinin belirgin olarak azaldığını gözlemlemiştir (73). İnflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyleri, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde ferroportinin (FNP) hücre içine alınımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine sebep olmaktadır. Saatler içerisinde, genç eritrositler tarafından demirin sürekli kullanılması plazma demirini azaltarak, hipoferremiye yol açmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IL-6- hepsidin aksının hipoferremik cevapta kritik bir öneme sahip olduğu ve hepsidin inflamasyonla ortaya çıkan hipoferremide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir (70). Şekil 4 ve 5'te hepsidin sentezinin baskılanması ve uyarılmasının etkileri gösterilmiştir. Şekil 6'da ise hepsidin salınımını etkileyen faktörler gösterilmiştir.



Şekil 4. Hepsidin Sentezinin Baskılanması, Eritrositlerden Demir Emilimini, Makrofajlardan Demir Salınımını ve Hepatositlerde Demir Depolanmasını Arttırır (69).



Şekil 5. Hepsidin Sentezinin Uyarılması,Eritrositlerden Demir Emilimini,Makrofajlardan Demir Salınımını ve Hepatositlerde Demir Depolanması Baskılar (69).



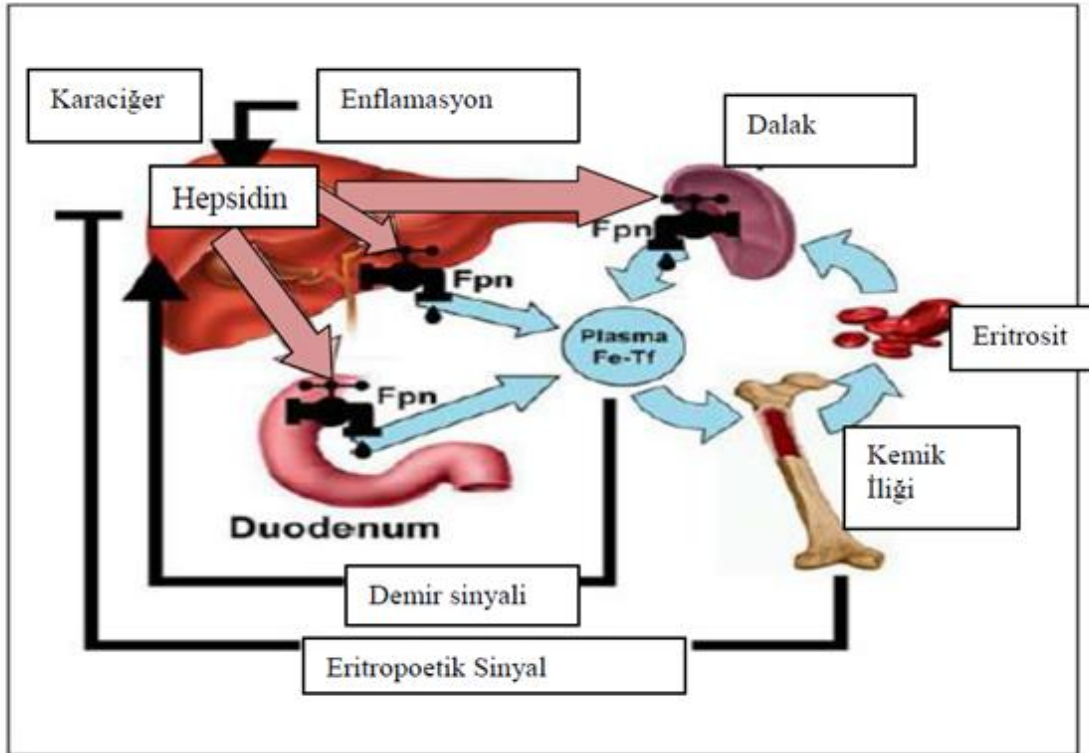
Şekil 6.Hepsidin Salınımını Etkileyen Faktörler(71)

### 2.3.4. Hepsidin Etkileri

#### Ferroportin (FNP)

Hepsidin'in etki mekanizmalarını tanımlayabilmek için, ilk kez 2000 yılında tanımlanan transmembran yerleşimli bir protein olan ferroportin (FNP)'nin fonksiyonunu anlamak gerekir.

Ferroportin bir hepsidin reseptörüdür ve vertebralılarda bilinen tek hücresel demir dağıtıcısıdır. FNP'nin total kaybının ölümcül olduğu gösterilmiştir. Ki bu yapılan çalışmalarda anneden embriyoya demir transferinin yapılamamasına bağlı olduğu görülmüştür. Plasental trofoblastlara ek olarak makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositler gibi dokularda da FNP bulunmaktadır. Maternal-fetal yüzeyde FNP'nin korunduğu selektif FNP eksikliğinde, yeni doğan farelerde diyetle demir emilimi yapamadığı için hızla demir eksikliği gelişir. Bu çalışmanın sonucuna göre FNP, dokulardan demir salımını sağlayan tek yapıdır (68). FNP, plazmaya demir salımında rol alan temel hücreler olan enterositler, makrofajlar, hepatositler, plasental trofoblastların yüzeyinde bulunur ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlar. Hepsidin, FNP ile etkileşime geçerek hücresel demir salınımını düzenlemektedir. Nemeth ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile hepsidin direkt olarak FNP'ye bağlandığını, bu bağlanmanın etkisiyle FNP'nin internalize olarak yıkıldığını ve FNP'nin hücre membranından kaybının hücresel demir atılımını durdurduğunu göstermişlerdir (72). Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini artırır. Böylece Hepsidin, ince barsakta FNP'yi internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, FNP molekülleri demiri enterosit stoplazmasından plazma transferrinine aktarır. Benzer şekilde hepsidin FNP etkileşimi makrofajlardaki demir döngüsünün nasıl düzenlendiğine açıklık getirir. Hepsidin varlığında ferroportin internalize olur ve demir makrofajlar içerisinde hapsolur (69). Hepsidin ferroportin etkileşimi şekil 7'de gösterilmiştir.



**Şekil 7.** Hepsidin Ferroportin Etkileşimi(69)  
Fpn:Ferroportin Tf:transferrin

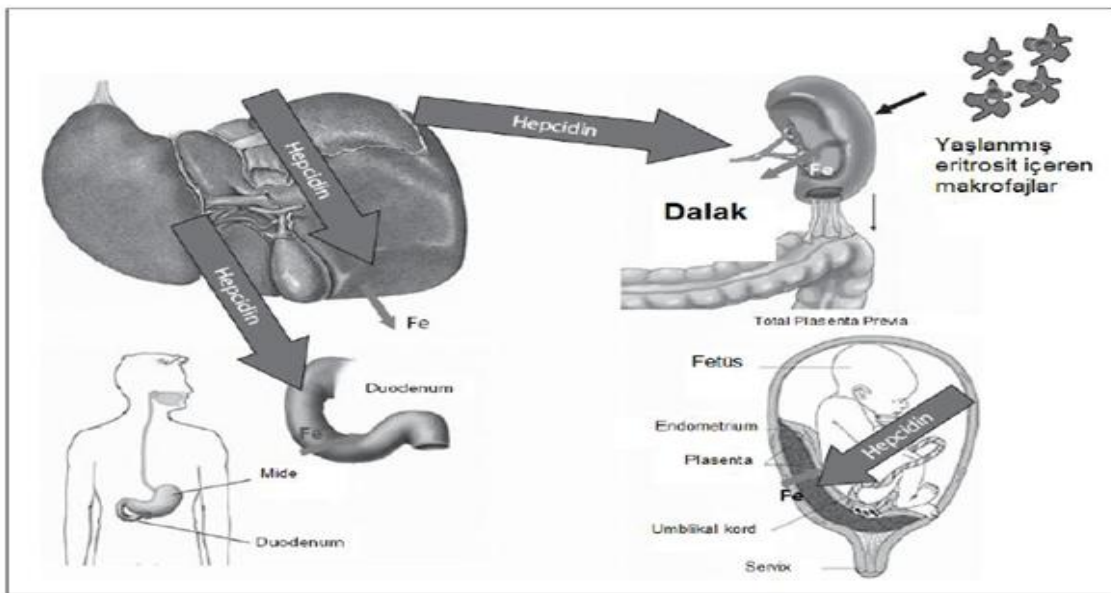
## Hepsidin Vücutta Bilinen İki Farklı Etkisi Vardır;

**1- Demir Düzenleyici İşlev:** Diyetteki demir ile hepsidin sentezinin arttığının gözlenmesi, hepsidin demir metabolizmasında yer aldığını düşündürmüştü ve transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliği ve fazlalığının etkileri incelendiğinde, farelerdeki hepsidin düzeyinin, barsakta demir emiliminin, plasentadan demir taşınmasının ve makrofajlardan demir salımının üzerine negatif etkisi olduğunu göstermiştir (73).

**2- Antimikrobiyal Etki:** İnsan hepsidini invitro olarak, 10–30  $\mu\text{M}$  gibi çok yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyel ve antifungal özellikler göstermektedir. İdrar hepsidin konsantrasyonları 3–30 nM (10–100 ng/mL) aralığındadır ve infeksiyonlar sırasında 10 kata kadar artabilmektedir (73).

### 2.3.4.1. Hepsidin Etki Mekanizması

Hepsidin ve demir metabolizması arasındaki ilk ilişki Pigeon ve arkadaşları ve Nicolas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardan saptanmıştır. Farelere demir yüklenmiş ve bu farelerin karaciğerinde Hepsidin geninin deneysel olarak aşırı yapıldığını göstermişlerdir. Hepsidin enjekte edilmesi barsaktan demir emilimini inhibe etmiştir (74). İnsanlarda demir alımının olması idrardan hepsidin sekresyonunu arttırmıştır. Bütün bu gözlemler makrofajlardan demir salımında ve barsaklardan demir emiliminde hepsidin negatif düzenleyici rol oynadığını göstermiştir. Hepsidin net etkisi; diyetle alınan demir emilimini azaltmak, makrofajlardan ve karaciğerdeki depolardan demirin salımını azaltmaktır. Doğal olarak hepsidin ortamda olmadığı enterositler ve makrofajlardan demir salımını üzerindeki negatif etkinin kaybolmasına bağlı demir salımını olacaktır ve bunu takiben dolaşımda demir aşırı yüklenmesi olacaktır (69) (Şekil 8).



Şekil 8. Hepsidin Başlıca Fonksiyonları (69)

## 2.4. Ghrelin

Ghrelin Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında keşfedilmiştir (75).Esas olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (70,71,72). Ghrelin ismi, Hint-Avrupa dilleri ailesindeki gelişim anlamına gelen “grow” sözcüğünün kökü olan “ghre” ile salgılatma anlamına gelen “relın” sözcükleri birleştirilerek türetilmiştir. Daha sonra “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır(76).Demir eksikliği anemisi en sık görülen nütisyonel anemidir. En belirgin klinik bulgularından biri iştahsızlıktır. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olup, demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir (4).

### 2.4.1. Ghrelinin Doku Dağılımı

Bu hormon mideden (Ghrelinin %60-70'i mide fundusunun oksintik mukozasında yer alan, endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından) üretilmektedir.Fundus üretimin en fazla olduğu yerdir, bunu da sırasıyla jejunum, duodenum, midenin antrumu takip eder.Gastrointestinal sistem dışı ise hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi,tiroid bezi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri,santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem,meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (77).Cerrahi, endoskopi ve otopsi yoluyla elde edilen, insana ait tüm bu doku örneklerinde ghrelin mRNA'sının mevcut olduğu tespit edilmiştir (78).

### 2.4.2. Ghrelinin Moleküler Yapısı ve Özellikleri

Memelilerde ghrelin homologları insan, sıçan, köpek, koyun, domuz, rhesus maymunu ve farelerde tanımlanmıştır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 3300 Da'dır. Memeli ghrelinleri birbirine benzemez. İnsan ghrelini N- terminal ucundaki 3.aa olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen 8 karbonlu bir yağ asidi içermektedir (79).

Fare ve sıçan ghrelini de insan da ghrelini ile aynı yapıya sahiptir ve 117 aminoasitten oluşur. Ancak birbirlerinden iki aminoasit bakımından farklılık gösterir. Yarılma ömrü 15-20 dk olan ghrelin vücut dokularında ve sıvılarında iki farklı formda bulunur, Plazma konsantrasyonu 200–600 pg/mL dir(79).İnsan ve farede ghrelin hormonu 5 farklı exondan oluşmaktadır. Bu exon'un birleşmesi ile 117 aminoasitten oluşan ve moleküler ağırlığı 13 kDa olan preproghrelin molekülü oluşur. Ghrelin bu yapıda 2. ve 3. Exon'dan meydana gelir. 23 aminoasitten oluşan 1. Exon kodlamaya katılmaz ve sonrasında artık kısım olarak ayrılır. Kalan parça 94 aminoasite sahip proghrelin dir. Phroghrelin molekülü de ayrılmaya uğraması sonucunda 28 aminoasitten oluşan grelin molekülü ile 66 aminoasitten oluşan C ghrelin meydana gelir(79). Salgılanmadan önce sitoplazmadan enzimatik bir işlemden geçerek üçüncü pozisyondaki serin'e noctanolyeklenir bu da grelin hormonunun GH ( growth hormon) salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, ghrelin

molekülünehidrofobik özellik kazandırır, kazandırdığı bu özellik sayesinde de beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofize geçiş sağlamaktadır. Ghrelinin bu formu aktif ya da açıl grelin olarak isimlendirilir. Yağ asidi bağlanmamış formu ise des-açıl grelin olarak adlandırılır. Açıl grubunu taşımayan bu form des-octanolygrelinin hipotalamik ve hipofizer reseptörlere bağlanmadığının görülmesi, noctanoly grubunun moleküle kazandırdığı hidrofobik özelliğin, grelin molekülünün GHS-R(Büyüme Hormonu Salgılatıcısı Reseptörü) ile bağlanmasında da önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (80). Şekil 9’da ghrelin molekülünün yapısı gösterilmiştir.



### Şekil 9. Ghrelin Molekülünün 28 Aminoasitli Yapısı (79)

Gly:glisin Arg:Arjinin Lys:Lizin His:Histidin Leu:lösin Ser:Serin Val:Valin Ala:Alanin Phe:Fenilalanin Gln:Glutamin Pro:Prolin Glu:Glutamik asit

#### 2.4.3. Ghrelin Sekresyon Mekanizması

Ghrelin salgılayan hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidirler. Mide oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Bu nedenle salınımın gastrointestinal kanala değil de, gastrik damarlara olduğunun bir göstergesidir. Böylece tüm vücudu dolaşır. Gastrik ghrelin sekresyonu lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenir ve mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarılarla sekresyon gerçekleşmektedir (80).

Plazma ghrelin konsantrasyonu insanlarda sabah 2’de pik yapar, her öğünden önce yaklaşık 2 katına çıkar ve yemekten 1 saat sonra bazal seviyesine iner, bu salınım paterni insüline zıttır. Su içmekle plazma ghrelin konsantrasyonu değişmez(81). Ghrelinin sağlıklı bireylere verilmesi açlık hissini başlatır. Bu sonuçlar, preprandial ghrelin yükselmesinin gıda alımını başlatmada bir sinyal olduğunu destekler. Plazma ghrelin seviyesi düşük proteinli yemekler tarafından arttırılır ve yüksek yağlı diyet tarafından azaltılır. Gastrik by-pass cerrahisi sonrası plazma ghrelin seviyesi belirgin olarak düşer(82).

**Tablo 7.** Ghrelin Salgılanmasını Etkileyen Faktörler

Ghrelin Salgılanmasını Arttıranlar	Ghrelin Salgılanmasını Azaltanlar
Açlık. düşük BMI	Gıda alımı. yüksek BMI
Leptin (?)	Glikoz
GHRH	İnsülin(?)
Hipotiroidizm	Somatostatin
Testosteron	GH
Parasempatik aktivite	GHS. ghrelin
	Ürokortin -I

BMI: Vücut Kitle İndeksi

GH: Growth Hormon

GHRH:Growth Hormon Releasing Hormon

#### 2.4.4. Ghrelinin Etkileri

##### Ghrelin, İştahı güçlü şekilde uyarır

Ghrelinin iştah üzerine olan etkilerini 3 yolla gösterdiği kabul edilmektedir.

1-Ghrelin, midede sentezlenerek kan dolaşımı ile nükleus arkuatusa ve beynin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir (76).

2-Periferal olarak sentezlenen ghrelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır (76).

3-Ghrelin hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak arkuat nükleustaki Nöropeptid Y/Agouti-Related peptid (NPY/AGRP) ve diğer hücreleri uyarmaktadır (76).

Dolaşımdaki ghrelin seviyesi gün içinde açlık halinde artmakta, tokluk durumunda ise azalmaktadır. Gün içinde en yüksek seviyesi gece 2 ile 4 saatleri arasındadır. Ghrelin seviyesi açlık ile artmakta, gıda alındıktan sonra 60-120 dakika içinde ghrelin seviyeleri düşmektedir. Açlık mide ghrelin ekspresyonunu arttırmakta, hipofiz veya hipotalamusu ise etkilememektedir (83). Uzun dönemde ghrelin seviyesi vücut ağırlığı tarafından da kontrol edilir. Ghrelin seviyesi vücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak değişme gösterir, kilo kaybı durumunda artar, kilo alımında ise tekrar düşer. Ghrelin aynı zamanda lipolizi, adiposit apoptozisini, enerji harcanması ve sempatik sinir sistemi aktivitesini, vücut sıcaklığını, proinflamatuvar sitokin üretimini azaltır (83). Normal sağlıklı gönüllülere ghrelin infüzyonu, iştah ve yiyecek alımını artırır. Ghrelinsirkülasyonu yemek öncesinde artarken sonrasında azalır. Böylece ghrelinin yeme davranışı ve enerji dengesinin düzenlenmesinde etkili olabileceği düşünülerek, kişinin beslenme durumu plazma ghrelininin bir göstergesi olduğu

belirtilmektedir (84). İnsanlarda ghrelin seviyeleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (85). Obezlerde ghrelinin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salgılarının artması olduğu düşünülmektedir. Obezlerde aşırı beslenmeyle ghrelin düzeyinin düşmesi, ghrelin sirkülasyonunun azalmasının, insülin sekresyonu ve vücut ağırlığındaki artış ile birliktelik gösterdiği belirtilmektedir (84).

### **Diğer dokulara etkileri**

#### **Kardiyovasküler Etkileri**

Ghrelinin İV injeksiyonu insanlarda kan basıncını azaltır. Bolus şekilde İV uygulanması kalp hızını değiştirmeksizin ortalama kan basıncını düşürür (86). Kronik kalp yetmezliği olan ve ghrelinle tedavi edilen kemirgenlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kardiyak output, atım hacmi ve sol ventrikül fonksiyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ghrelin sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak kaşeksiyi iyileştirir (87).

#### **Ghrelin ve İnsülin Salgılanması**

Pankreatik ghrelin ekspresyonunun tanımlanması ve ghrelin salgısının dağılımı tartışmalıdır. Ghrelinin insülin üzerindeki rolü de aynı şekilde tartışmalıdır. Ghrelinin bazı çalışmalarda insülin salgılanmasını uyardığı bazı çalışmalarda da inhibe ettiği gösterilmiştir (88). Bu farklılıkların nedeni çalışmaların şekli ve/veya uygulama alanlarının değişikliğine bağlı olabilir. Plazma ghrelin ve insülin seviyeleri kan glukoz seviyesinden etkilenir. Yüksek glukoz değerleri ghrelin salgılanmasını baskılar ve insülin salgılanmasını uyarır (89).

#### **Otonom Sinir Sistemi Üzerine Etkisi**

Ghrelin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vasodilatasyona neden olarak kan basıncını düşürmektedir. Üçüncü ventriküle ghrelin enjeksiyonu uygulanmış ve kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili olan sempatik aktiviteyi azalttığı görülmüştür (90).

#### **Isı Üzerine Etkisi**

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelin doz bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır. Ghrelinin uygulama şekline göre ısı artışında farklılık oluşmaktadır. Ghrelin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olur iken, intraserebroventriküler verilmesi halinde 10-60 dakika arasında ısı artışı gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen, ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (91).

#### **Ghrelin ve Hastalıklar**

Ghrelin seviyeleri ve hastalıklar arasında ilişkiyi içeren birçok çalışmayapılmıştır. Hastalıklara bağlı olarak ghrelin seviyesi değişmektedir. Boy kısalığında ghrelin miktarı artarken ,akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir .Çölyak, anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, kansere bağlı anoreksiya ve kaşekside ghrelin miktarlarının arttığı bildirilmektedir (92). Tip II diyabette veya

insülin direnci olan hastalarda ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur. Tip I diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda ghrelin seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir (89). Hipotroidik ratlarda serum ghrelin seviyelerinin arttığı, hipertroidide ise azaldığı bulunmuştur (90). Kronik böbrek yetmezliği, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında serum ghrelin seviyeleri artmış saptanmıştır (92).Yapılan iki farklı çalışmada DEA’de ghrelin seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (93).

**Tablo 8. Ghrelinin Etkileri**

<b>Etki</b>	<b>Ghrelin</b>
<b>Gastrointestinal</b>	
Ekzokrin sekresyon	↑
Epitelyal koruma	↑
Motilite	↑↑ (Mide ve Kolon)
<b>Kardiyovasküler</b>	
Büyük damarlarda	↑ (Sistemik)/ ↓ (Koroner)
Küçük damarlarda	↑
Endotel fonksiyonları	↑
Kalp fonksiyonu	↑
Hücre proliferasyonu	↑ ↓
<b>İmmün fonksiyonlar</b>	
İmmün hücre üretimi	↑
Sitokin üretimi	↓
Nötrofil aktivasyonu	↓
<b>Kemik</b>	
Osteoblast üretimi	↑
Osteoblast aktivitesi	↑
<b>Uyku</b>	↑
<b>Hafıza</b>	↑
<b>Anksiyete</b>	↑
<b>İris kas relaksasyonu</b>	
Sfinkter	↑
Dilatatör	↑

↑ :Stimülasyon, ↓ :İnhibisyon

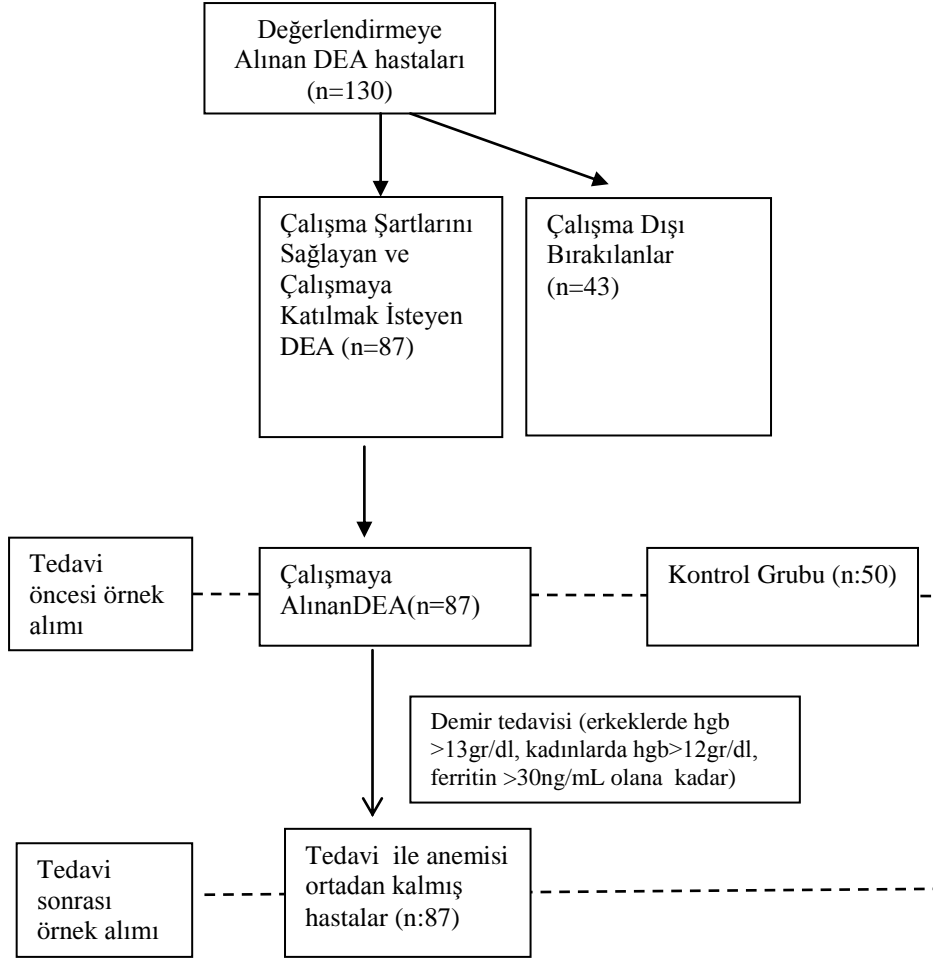
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 02.11.2015 tarihinde 2015/63 no'su ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu tarafından onaylanmıştır. Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu prospektif çalışmada, Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Ekim 2015 - Ekim 2016 tarihleri arasında Dahiliye ya da Hematoloji polikliniğine başvuran, 18 yaş üzeri, WHO ve Türk Hematoloji derneğine göre demir eksikliği anemisi (erkeklerde hgb<13gr/dl, kadınlarda hgb<12gr/dl olan ve ferritin<15ng/mL olan) tanısı konan 130 hasta çalışma için değerlendirilmiştir. 18 yaşından küçük ya da gebe olan, son 3 ay içinde eritrosit ya da tam kan transfüzyonu yapılan, son bir ay içinde oral ya da parenteral demir preparatı kullanan, demir eksikliği dışında anemiye sebep olabilecek etyolojik sebeplerinden (Vitamin B12 eksikliği, Folat eksikliği) herhangi biri saptanan, aktif inflamatuvar ya da enfeksiyöz hastalık varlığı olan, başka bir hematolojik hastalığı (talasemi, MDS, multipl miyelom, kronik myeloproliferatif hastalık vs) olan ya da onam vermeyen (toplam 43 kişi) çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma için uygun 87 DEA hastasının ve çoğunluğu rutin muayane için başvurmuş, herhangi bir patoloji saptanmamış 50 sağlıklı kişinin onamları alındıktan sonra yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ ve ek hastalıkları gibi bilgileri ve kan örnekleri alınmıştır. Hastaların demir eksikliği için tedavisi sorumlu doktorun önerdiği doz ve yöntemle yapılmış, araştırmacılar tedavi üzerine herhangi bir etkide bulunmamıştır. Tedavinin 3. ayından önce olmamak kaydıyla, hastanın polikliniğe takip edilmekte olan anemi parametrelerine göre hemoglobin, mcv düzeyleri normale gelip ferritin> 30 ng/mL olduktan sonra hasta grubunda tekrar ölçümler yapıldı ve kan örnekleri alındı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan venöz kan 08:00-09:00 saatlerinde 8 saatlik açlık sonrası alınıp anemi ilişkili hepsidin ve ghrelin parametreleri çalışılmıştır. Bu venöz kan örneği 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum -80 santigrat derecede saklanmıştır.

**Tablo 9. Çalışma Algoritması**



### 3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada kullanılan örnekler DEA hastalarından tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubundan ise yalnız bir kez alındı. Biyokimyasal parametreler için seperatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüpleri kullanılarak uygun miktarda numune alındı. Biyokimyasal parametreler; üre, kreatinin, sodyum, potasyum, ferritin, demir ve total demir bağlama kapasitesi ROCHE COBAS 6000 Hitachi c501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında ticari kitler (Roche Diagnostics,Germany) kullanılarak, hemogram ise BECMAN COULTER LH 780 (USA) cihazında ticari kitler kullanılarak bekletilmeden aynı gün çalışıldı. Hepsidin ve Ghrelin seviyeleri içinTüm örnekler sabah 08:00-09:00 saatleri arasında aç olarak alındı.Aynı anda alınan kan numuneleri kullanılmak üzere 20 dk bekletildikten sonra tek bir hekim tarafından santrifüj edilerek serumları ayrıldı, ependorf tüplerine porsiyonlanarak -80°C de saklandı.

Hepsidin ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent assay ) yöntemi ile Elabscience Biotechnology Co.,Ltd (WuHan,P.R.C.) marka Human Hepsidin-25 (bioactive) ELISA kiti [REF:E-EL-H0077-96Wells] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Ghrelin ise Biotec L800 cihazda, serum örneklerinde; Elabscience Biotechnology Co.,Ltd (WuHan,P.R.C.) marka Human Acylated Ghrelin ELISA kiti [REF:E-EL-H1919-96Wells] kullanılarak üretici firmanın katoloğunda belirttiği şekilde çalışıldı.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme çalışmayı tamamlayan 87 hasta ve 50 kişilik kontrol grubu ile yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, medyan ve standart sapma olarak, kategorik yapıdaki verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sayısal nitelikteki değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından karşılaştırmalarda ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Farklılık çıkan grupların incelenmesinde ise Post-hoc testi olarak Tukey ve Dunn testlerinden yararlanılmıştır.Gruplarda ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrası sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Paired t ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin dağılımları bakımından karşılaştırmalar Pearson Kİ- Kare ve Fisher kesin testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplarda ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kategorik değişkenlerin görülme oranlarının karşılaştırılmasında ise Mc Nemar testi kullanılmıştır. Bazal değerlere göre yüzde değişimleri karşılaştırmak için (tedavi sonrası-

tedavi öncesi)/tedavi öncesi x 100 formülü kullanılarak grup karşılaştırmalarında ANOVA ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır. Farklılık çıkan grupların karşılaştırılmasında ise Tukey ve Dunn testlerinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 alınmış ve  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda NCSS 2007 ve SPSS (PASW 18) programları kullanılmıştır.



## 4.BULGULAR

Çalışmamıza 87 hasta ve 50 kontrol grubu olmak üzere toplamda 137 kişi dahil edilmiştir. Demir eksikliği hastaları grubu ve kontrol grubunda yaş, hemogram ve anemi parametreleri, B12, folat VKİ, bel ve kalça çevresi, bel kalça oranı, hepsidin ve ghrelin düzeyi gibi parametreler değerlendirilmiş ve ayrıntılar tablo 10'da verilmiştir. Hasta grubunun % 81.6 ve kontrol grubunun %82 sini kadınlar oluşturmaktaydı ve bu oranlar demir eksikliği anemisinin toplum taramalarında verilen kadın/erkek oranları ile uyumluydu (123). Tablodan da anlaşılacağı gibi hastaların ortalama Hgb düzeyi  $9.59 \pm 1.72$  gr/dl, MCV değeri  $69,38 \pm 7,29$  fl, ferritin değeri  $6.57 \pm 3.32$  ng/ mL idi ve bu değerler belirgin demir eksikliğini işaret etmekteydi. Diğer anemi parametreleri de demir eksikliği anemisiyle uyumlu şekilde kontrol grubundan anlamlı düzeyde ( $p < 0,001$ , tablo 10 ) farklıydı. Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ, Bel/Kalça oranı, WBC, Vitamin B12 ve Folat düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (tablo 10).

**Tablo 10.** Demir eksikliği anemili hastalar ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri hepsidin ve ghrelin seviyeleri

	Hasta (n=87)	Kontrol (n=50)	p
<b>KADIN</b> 71 (81,6)41 (82,0) 0,955			
<b>ERKEK</b> 16 (18,4)9 (18,0)			
<b>Yaş</b>	42,74 $\pm$ 15,09	41,22 $\pm$ 13,14	0,554
<b>WBC1</b>	6,99 $\pm$ 1,75	6,87 $\pm$ 1,37	0,672
<b>Hgb1</b>	9,59 $\pm$ 1,72	13,48 $\pm$ 1,27	<b>&lt;0,001</b>
<b>MCV1</b>	69,38 $\pm$ 7,29	85,56 $\pm$ 2,42	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ferritin1</b>	6,57 $\pm$ 3,32	58,23 $\pm$ 37,90	<b>&lt;0,001</b>
<b>Demir1</b>	25,86 $\pm$ 11,14	83,92 $\pm$ 26,85	<b>&lt;0,001</b>
<b>TDBK1</b>	413,47 $\pm$ 65,52	246,78 $\pm$ 40,71	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tsat1</b>	6,45 $\pm$ 3,24	34,87 $\pm$ 13,29	<b>&lt;0,001</b>
<b>B12</b>	441,14 $\pm$ 319,78	349,26 $\pm$ 115,61	0,017
<b>Folat</b>	10,39 $\pm$ 4,56	10,05 $\pm$ 4,27	0,667
<b>VKİ1</b>	25,86 $\pm$ 6,21	25,13 $\pm$ 4,60	0,472
<b>Bel/kalça1</b>	0,7647 $\pm$ 0,0789	0,8628 $\pm$ 0,5128	0,082
<b>Hepsidin</b>	80 $\pm$ 21	179 $\pm$ 188	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ghrelin</b>	152 $\pm$ 119	213 $\pm$ 167	<b>0,026</b>

Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası incelemeleri karşılaştırıldığında WBC değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu, ancak Hgb ve anemi ilişkili parametrelerinde tedavinin etkinliğini gösterir şekilde anlamlı bir artış mevcuttu (tablo 11).Tedavi öncesi vitamin b12 düzeyi ve folat düzeyinin kontrol grubuyla arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

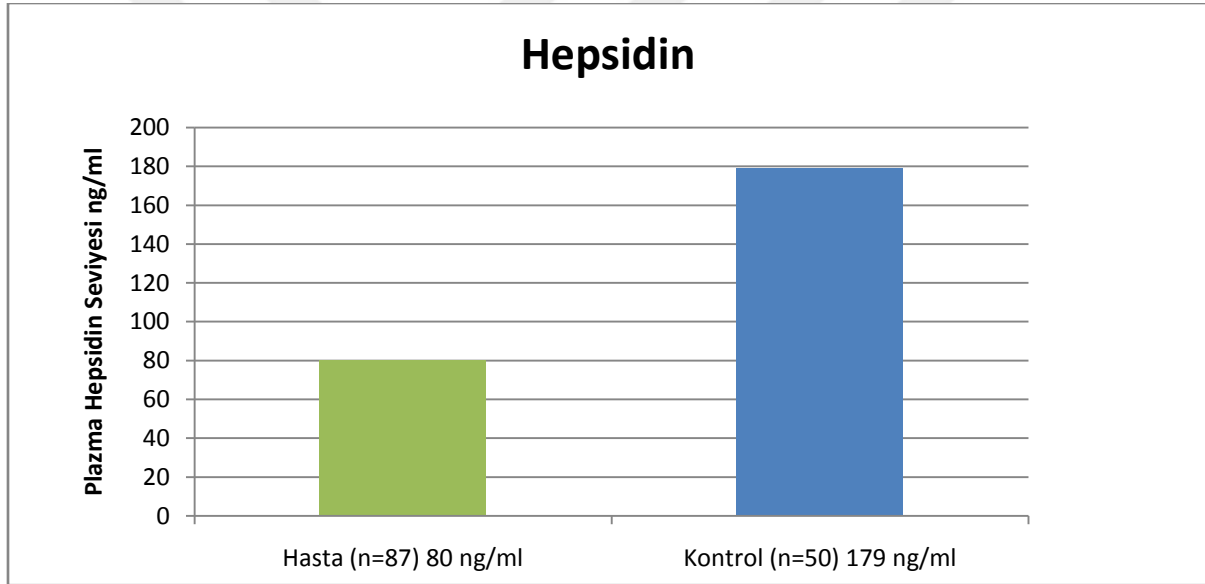
**Tablo 11.**Demir eksikliği anemisi olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası hemogram, anemi parametreleri, kilo, bel çevresi, kalça çevresi VKİ ve bel kalça oranı, hepsidin ve ghrelin seviyelerinin karşılaştırılması

	Önce (1)	Sonra (2)	p
<b>WBC</b>	6,99±1,75	7,20±1,91	0,319
<b>Hgb</b>	9,59±1,72	13,14±1,01	<b>&lt;0,001</b>
<b>MCV</b>	69,38±7,29	82,64±7,58	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ferritin</b>	6,57±3,32	106,81±135,57	<b>&lt;0,001</b>
<b>Demir</b>	25,86±11,14	82,51±54,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>TDBK</b>	413,47±65,52	254,94±63,76	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tsat</b>	6,45±3,24	42,19±68,01	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kilo</b>	68,30±15,83	69,45±16,10	<b>&lt;0,001</b>
<b>VKİ</b>	25,86±6,21	26,33±6,34	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bel</b>	80,33±14,38	81,14±14,61	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalça</b>	104,52±10,94	105,34±11,40	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bel/kalça</b>	0,7647±0,0789	0,7664±0,0780	0,071
<b>Hepsidin</b>	80±21	92±13	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ghrelin</b>	152±119	164±150	0,589

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümler değerlendirildiğinde hastaların kilo, VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümlerinin anlamlı olarak arttığı hastaların tedavi sonrasında ortalama 1,15 kg aldığı (p<0.001), VKİ'nin 25.86 kg/m<sup>2</sup> den 26.33 kg/m<sup>2</sup> ye yükseldiği (p<0.001), hem bel hem kalça çevresinin anlamlı arttığı (sırasıyla bel için 0,81 cm, kalça için 0.82 cm artış, p<0.001) ancak bel /kalça oranının sabit kaldığı saptanmıştır (tablo 11).

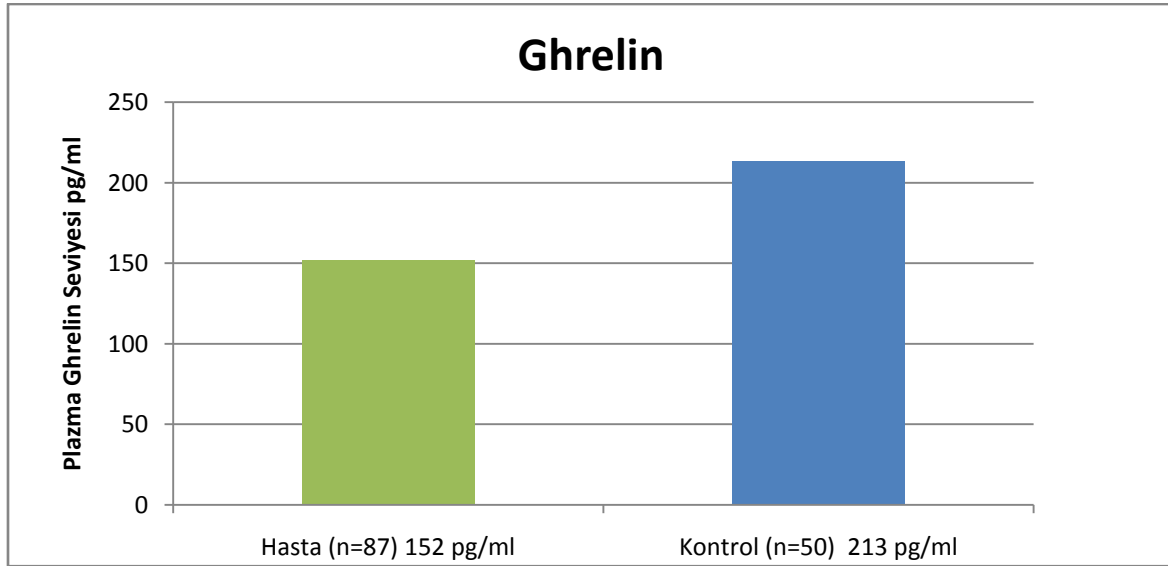
Vakaların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ferritin, demir ve Tsat değerlerinde tedavi sonrası anlamlı şekilde arttığı TDBK'da ise anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (tablo 11). Tedavi öncesi Hgb düzeyi ile tedavi öncesi demir düzeyi ve tedavi öncesi ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olup tedavi sonrası hgb düzeyi ile tedavi sonrası demir düzeyi ile de anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

Demir eksikliği hastalarında tedavi öncesi ortalama hepsidin düzeyi  $80 \pm 21$  ng/ml iken kontrol grubunda  $179 \pm 188$  ng/ml bulunmuştur ve DEA'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p < 0.001$ ) düşük bulunmuştur (tablo 10, şekil 10). Benzer şekilde çalışmamızda demir eksikliği anemili hastalarda ortalama ghrelin düzeyi  $152 \pm 119$  pq/ml iken kontrol grubunda  $213 \pm 167$  pq/ml bulunmuş ve DEA'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p = 0,026$ ) düşük bulunmuştur (tablo 10, şekil 11).



$P < 0,001$

**Şekil 10.** Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ve kontrol grubu plazma hepsidin seviyesinin istatistiksel karşılaştırılması (n=137)

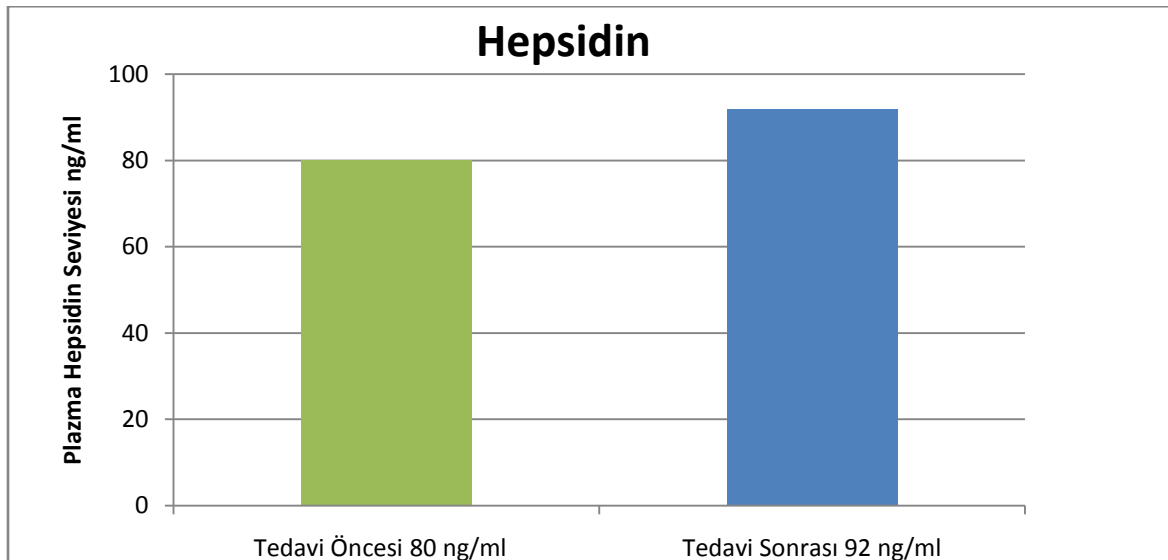


P=0,026

**Şekil 11.** Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ve kontrol grubu plazma ghrelin seviyesinin istatistiksel karşılaştırılması (n=137)

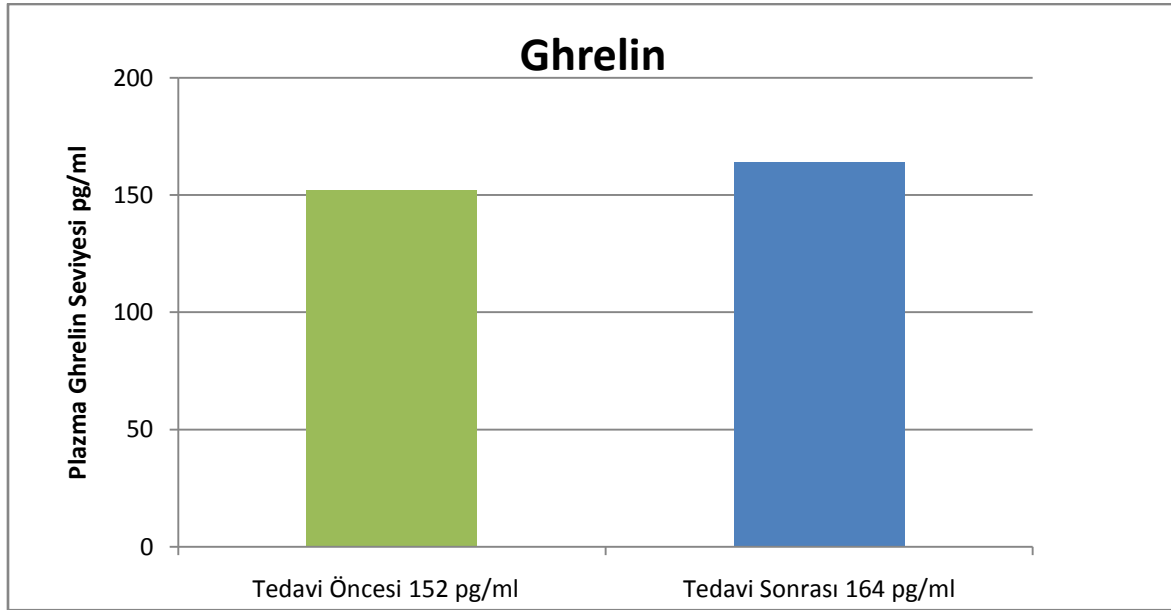
Tedavi öncesi ve sonrası kıyaslandığında plazma hepsidin seviyesinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (sırasıyla  $80 \pm 21$  ng/ml ve  $92 \pm 13$  ng/ml,  $p < 0,001$ , tablo 11, şekil 12)

Plazma ghrelin seviyesinin ise tedavi öncesi  $152 \pm 119$  pg/ml ve tedavi sonrası  $164 \pm 150$  pg/ml olacak şekilde kısmi bir artış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı ( $p = 0,589$ ) görülmüştür (tablo 11, şekil 13).



P<0.001

**Şekil 12.** Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma hepsidin seviyesinin istatistiksel karşılaştırılması (n=87)



P=0,589

Şekil 13. Demir eksikliği anemisi tedavi öncesi ve tedavi sonrası plazma ghrelin seviyesinin istatistiksel karşılaştırılması (n=87)

**TABLO 12:** Tedavi öncesi ve sonrası hepsidin ve ghrelin farkı ile anemi parametreleri farkı ilişkisi

	Hepsidin_fark	Ghrelin_fark
WBC_fark	r 0,152	-0,041
	p 0,159	0,705
Hb_fark	r 0,126	0,114
	p 0,247	0,293
MCV_fark	r 0,106	0,250
	p 0,329	<b>0,019</b>
PLT_fark	r 0,119	-0,077
	p 0,272	0,479
Üre_fark	r -0,023	-0,209
	p 0,832	0,052
Kr_fark	r -0,092	-0,082
	p 0,396	0,451
Na_fark	r -0,066	0,117
	p 0,545	0,281
K_fark	r -0,037	-0,147
	p 0,737	0,175
ferritin_fark	r 0,019	-0,040
	p 0,863	0,710
demir_fark	r 0,165	-0,124
	p 0,128	0,251
TDBK_fark	r 0,083	0,126
	p 0,445	0,246
tsat_fark	r 0,014	-0,087
	p 0,899	0,421

Hepsidin ve ghrelindeki değişim, anemi paramelerdeki değişim ile korele değildi (tablo 12).Kilodaki değişim ise yalnızca ghrelin değişimi ile ilişkili bulundu, başlangıç anemi parametrelerindeki değişim ve aneminin derinliğiyle ilişkili değildi(tablo 13). VKİ farkı ile hepsidin farkı arasında ilişki saptanmadı, ancak VKİ farkı ile ghrelin arasında zayıf düzeyde de olsa pozitif yönde korelasyon mevcuttu (tablo 14).

**Tablo13:**Kilodaki değişim ile anemi parametlerindeki değişim ile hepsidin ve ghrelin değişimi ilişkisi

	<b>Kilofark</b>	
<b>WBC_fark</b>	<b>r</b>	-0,185
	<b>p</b>	0,086
<b>Hb_fark</b>	<b>r</b>	0,060
	<b>P</b>	0,580
<b>MCV_fark</b>	<b>r</b>	0,059
	<b>p</b>	0,586
<b>PLT_fark</b>	<b>r</b>	-0,065
	<b>p</b>	0,549
<b>Üre_fark</b>	<b>r</b>	-0,021
	<b>p</b>	0,849
<b>Kr_fark</b>	<b>r</b>	-0,078
	<b>p</b>	0,471
<b>Na_fark</b>	<b>r</b>	-0,122
	<b>p</b>	0,258
<b>K_fark</b>	<b>r</b>	0,204
	<b>p</b>	0,058
<b>ferritin_fark</b>	<b>r</b>	-0,027
	<b>p</b>	0,803
<b>demir_fark</b>	<b>r</b>	-0,139
	<b>p</b>	0,199
<b>TDBK_fark</b>	<b>r</b>	0,188
	<b>p</b>	0,082
<b>tsat_fark</b>	<b>r</b>	-0,069
	<b>p</b>	0,528
<b>Hepsidin_fark</b>	<b>r</b>	0,049
	<b>p</b>	0,654
<b>Ghrelin_fark</b>	<b>r</b>	0,254
	<b>p</b>	<b>0,018</b>

**Tablo 14:**VKİ farkı ile hepsidin ve ghrelin arasındaki farkın ilişkisi

	<b>Vki fark</b>	
<b>Hepsidin fark</b>	<b>r</b>	0,075
	<b>p</b>	0,493
<b>Ghrelin fark</b>	<b>r</b>	0,231
	<b>p</b>	<b>0,031</b>

## 5.TARTIŞMA

Anemi dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur ve WHO'nun raporlarına göre dünya nüfusunun yaklaşık %25-30'unun anemik olduğu bildirilmektedir (94). En sık anemi sebebi olan demir eksikliği anemisi, tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturur (28). Yaş gruplarına göre farklı etyolojiler ön plana çıksa dahi, Türkiye'de de olduğu gibi, gelişmekte olan ülkelerde en önemli neden demir içeren besinlerin yetersiz alımıdır (95).

Beslenme ilişkili faktörlerin etyolojide yer almalarının yanı sıra bazı veriler demir eksikliğini de beslenmeyi etkileyen birtakım sonuçlar doğurarak bir kısır döngüye sebep olabileceğini düşündürmektedir. Bunun en anektodal ancak klinisyenlerin aşına olduğu belirtisi tedavi sırasında hastaların iştahlarının arttığını ve kilo aldıklarını ifade etmeleridir. Bu, özellikle kadın hastaların çoğunluğu oluşturduğu DEA'de tedaviye uyumu kısıtlayan bir faktördür. Demir eksikliği anemisinin önde gelen semptomlarından biri de iştahsızlıktır (96). DEA'da iştahsızlığın varlığına dair pek çok araştırma yapılmıştır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada; demir eksikliği anemisi tanısı alan hastaların önde gelen bulgularının iştahsızlık, kilo alamama, büyüme geriliği olduğu tespit edilmiştir (97). Anemi, demir eksikliğini öne çıkan en önemli belirtisi olsa da demir eksikliğine bağlı immünite, kas gücü, algı ve zihin fonksiyonlarında bozulma ve kilo alımında duraklama gibi pek çok organ ve dokuda anemi gelişmeden önce bulgular ortaya çıkabilir (98). Demir eksikliği entelektüel kapasite, fiziksel performans, sinir sistemi yanında iştah üzerine pek çok olumsuz etkide bulunur (31). Beslenme alışkanlıklarında değişiklik ve demir eksikliği anemisi üzerine yapılan, demir takviyesinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; gün aşırı demir tableti verilen kadınların oluşturduğu çalışma grubunda ortalama 2.66 kg'lık kilo artışı gerçekleşmiştir (99). Benzer bir çalışma da Naiman ve arkadaşlarının yaptığı 14 hastadan oluşan bir çalışmadır. Bu çalışmada hastaların vücut ağırlıkları düşük saptanmış ve bu hastaların 13'ü demir tedavisi verilip tekrar değerlendirildiğinde 7'sinin vücut ağırlığında anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (100). Aynı zamanda demir eksikliği olan çocuklara demir desteği verilmesinin büyümeyi arttırdığı da gösterilmiştir. Demir tedavisi ile iştah normale dönmekte, kilo alımı ve büyüme hızlanmaktadır (101). Ancak, büyümedeki bu artışın mekanizması hala aşikâr değildir.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kilo açısından anlamlı bir fark saptanmazken, belirtilen çalışmalardaki verilere benzer olarak; hasta grup tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir kilo artışına rastlanmıştır (68,30±15,83 kg karşı 69,45±16,10 kg, p<0,001 tablo 11). Bu bulgu demir eksikliğini tek başına düşük kilo ile ilişkili olmadığı ancak demir tedavisinin kilo alımıyla ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

VKİ, bel ve kalça çevresi ölçümleri hem çocuklarda hem de yetişkinlerde beslenme durumunu göstermede kullanılan, klinik değerlendirmede deri altı ve toplam vücut yağının iyi birer göstergesi olarak kabul edilen oldukça objektif ölçütlerdir (102). Bu nedenle bazı çalışmalarda kilo yerine bu ölçümlerin değerlendirilmesi tercih edilmiştir. İç hastalıkları polikliniğine başvuran 65 yaş ve üstü hastalarda yapılan bir çalışmada aneminin derinliği ile VKİ’de artış arasında korelasyon saptanmıştır (103). Bizim çalışmamızda Hgb, Hct, MCV, ferritin, Tsat farkı gibi anemiparametreleri kilo değişimi ile ilişkili bulunmadı (tablo 13) ancak literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde demir tedavisi ile hastaların hem kilo aldığı hem de VKİ, bel ve kalça çevrelerinin yağ oranında artışı destekler şekilde arttığını gösterdik (tablo 11). Çalışmamızda ayrıca bel/kalça oranında anlamlı değişim olmaması, yağ dağılımının orantılı olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda göstermiş olduğumuz bu kilo artışının sebebini araştırmaya yönelik olarak hem tedavi öncesi demir eksikliği anemisi hastaları ve kontrol grubu arasında hem de hastalarda tedavi öncesi ve sonrası iştah ilişkili bir hormon olan ghrelin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hemoglobün, MCV, demir, ferritin, transferin saturasyonunun demir eksikliği anemisinde düşük olması ve demir replasmanı ile yükselmesi, total demir bağlama kapasitesinin (TDBK) ise anemi sırasında yüksek iken replasman ile düşmesi grubun yeterliliğini ve tedavinin etkinliğini göstermektedir.

Demir eksikliği anemisinin en belirgin klinik bulgularından biri şüphesiz iştahsızlıktır. Demir eksikliği anemisinde görülen iştahsızlık sebepleri birçok çalışmayla aydınlatılmaya çalışılmıştır. Çalışılan parametrelerden biri “appetite hormone” (iştah hormonu) olarak da adlandırılmış olan ghrelindir (4). Demir düzeyi ve ghrelin ilişkisini açıklamaya çalışan birçok çalışma yapılmıştır. Ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğunu, demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği iddia eden çalışmalar mevcuttur (4).

İşgüven ve arkadaşlarının prebubertal çocuklarda yaptığı bir araştırmada 25 DEA ve 25 kişilik kontrol grubu alınmış, DEA olan çocuklarda kontrol grubuna göre ghrelin düzeyleri düşük bulunmuştur (95). Yine Akarsu ve arkadaşlarının yaşlılarda yaptığı çalışmada DEA’nın gelişiminin çeşitli dönemlerinde, demir eksikliği anemili hastalarda kontrol grubuna göre ghrelin düzeylerinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Demir eksikliği anemisinde ghrelin seviyesindeki düşüklüğünün iştah kaybının bir nedeni olabileceği ve bu durumun DEA’nın prodromal döneminde iştahta bir azalmaya neden olabileceği düşünülmüştür (93). Bizim çalışmamızda bu verileri destekler nitelikte çıkmış olup demir eksikliği anemili hasta grubunda ghrelin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük

saptanmıştır (152±119pg/ml karşın213±167pg/ml, p=0,026, tablo 10). Ancak bizim çalışmamızda hastaların kontrol grubu ile karşılaştırmasında anlamlı kilo farkı yoktu. Literatürlerle olan bu fark hasta gruplarının yaş farkından ve örneklem büyüklüklerinin farkından kaynaklanmış olabilir (95).

Gastrointestinal sistemden salınan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen tek uyarı mide mukozasında bulunan ghrelindir. Ghrelinin santral veya periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır. Bununla ilgili, Wren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı normal kilolu erişkin gruba intravenöz ghrelin verilerek plasebo ile karşılaştırıldığında, ghrelin verilenlerde gıda alımının arttığı gösterilmiştir (104). Ghrelin hormonu, oreksijenik ve adipojenik etkili olup açlık ve hipoglisemiye cevap olarak sekrete edilir (105).Endojen ghrelin, gıda alımını ve vücut ağırlığını kontrol eden kompleks sistemlerin potansiyel olarak önemli yeni regülatörüdür (104). İnsanlarda vücut kitle indeksi ile ghrelinin plazma seviyesi arasında negatif korelasyon vardır (106).İştahı kantitatif olarak değerlendirmek zordur. İştah yiyeceklere karşı duyulan bilinçli bir istek olduğundan günlük yenilen yiyecek miktarının ölçümünde kazanılan kilonun değerlendirilmesi iştahın ölçümünde bir yol olabilir (107).Ghrelin seviyesivücut ağırlığındaki değişikliklere bağlı olarak değişme gösterir. Kilo kaybı durumunda artar, kilo alımında ise tekrar düşer (83). Shıya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 70 hasta ve 28 kontrol grubu alınmış ve bu çalışmada plazma ghrelin konsantrasyonu ile VKİ'nin negatif korele olduğu gösterilmiştir (84). Yine aynı şekilde Misra ve arkadaşlarının 78 hastalık bir çalışmada kilosu düşük olan hastalarda kilosu normal olan hastalara göre ghrelin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (108).Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası arasında ghrelin seviyesinde artış trendi olmasına rağmen, bunun istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasının (152±119pg/ml karşın 164±150pg/mlp=0,589 tablo 11) nedeni plazma konsantrasyonunun kilo ve VKİ ile negatif korele olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda tedaviyle kilo ve VKİ arttığı için ghrelinin anlamlı olarak artmadığı düşünülmektedir. İkinci olarak ise ghrelin kısa etkili bir hormon olduğundan; her ne kadar hastalardan maksimum açlık ve hipoglisemi durumunda ve aynı zamanda kan alınsa daghrelin pik seviyesi yakalanamamış ve anlamlı artış saptanamamış olabilir.

Son zamanlarda çalışılan demir metabolizmasıyla yakından ilişkili bir diğer parametre ise hepsidin'dir.Hepsidin çoğunlukla karaciğerden sentezlenir, ancak az da olsa böbreklerden, iskelet kasından, beyinden ve kalpten de sentezlendiği gösterilmiştir (66). Hepsidinin demir metabolizmasıyla bağlantısını Nicolas ve arkadaşları ile Pigeon ve arkadaşları omurgalılarda göstermişlerdir (60). Günümüzde hepsidin, bağırsaklardaki demir emiliminin, makrofajlardaki

demir döngüsünün ve hepatik depolardan demir salınımının temel homeostatik düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır (62).Diyetsel demir ile hepsidin sentezinin arttığı gözlenmesi, hepsidin demir metabolizmasında yer aldığını düşündürmüştür, hepsidin düzeyinin, barsakta demir emiliminin, plasentadan demir taşınmasının ve makrofajlardan demir salımının negatif düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (69).

Hepsidin ve demir metabolizmasını göstermeye çalışan birçok çalışma yapılmıştır. Dallalio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anemili hastalarda hepsidin ve ferritin arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (109). Kemna ve arkadaşlarının 27 hasta ve 20 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada hepsidin ile demir depoları ve eritropoetik aktivite arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (110). Kaya ve arkadaşlarının DEA olan çocuk hasta grubunda yaptıkları çalışmada 15 hastadan oluşan DEA'lı grupta serum hepsidin düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (111). Yine Ulukol ve arkadaşlarının 16 anemili ve 54 anemisi olmayan kontrol grubunu içeren çalışmasında ise anemili hasta grubunda kontrol grubuna göre hepsidin düzeyleri düşük bulunmuştur (112). Çukurova Üniversitesinde yapılan bir çalışmada 94 demir eksikliği anemisi ve 91 kontrol grubu alınmış; hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hepsidin düzeyinin demir eksikliği anemili hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (113). Bu güne kadar hepsidin ile yapılan en geniş çalışmalar; Hollanda'da 2998 ve İtalya'da 1577 hastayı kapsayan iki büyük çalışmadır. Bu çalışmalarda premenapozal ve post menapozal kadınlarda düşük serum ferritin düzeyi ile korele olarak hepsidin düzeyi de düşük saptanmıştır (114).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak demir eksikliği anemisi ve kontrol grubu kıyaslandığında demir eksikliği anemisi olan grupta kontrol grubuna göre hepsidin seviyesinde anlamlı düşüklük mevcuttu ( $80 \pm 21 \text{ ng/ml}$  karşı  $179 \pm 188 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,001$  tablo 10). Bu sonuç ise yukarıda açıklandığı gibi demir parametreleriyle hepsidin arasında pozitif korelasyon olmasından kaynaklanmaktadır.

Demir eksikliğinde hepsidin seviyesinin düşük saptanması ile sonuçlanan çalışmaların yanı sıra demir replasmanı ile serum hepsidin seviyesinin arttığı gösterildiği birçok çalışma da yapılmıştır. Diyetle alınan ve hemoglobinden açığa çıkan demir; hipoksi veya kan kaybı gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir. Eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır. Hepsidin üretiminin azalması, hormonun demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini de ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar (6). Normal eritropoetik

aktivitede hepsidin ekspresyonu direkt olarak karaciğer demir depolarıyla ilişkilidir. Hepatosit demir depoları arttığında hepsidin ekspresyonu artar (115).Aneminin, hepsidini iki yolla regüle edebileceği düşünülmektedir. Bunlar, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) yer aldığı doku hipoksisi ve eritropoezi uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferin doygunluğunun azalmasıdır. Bu çalışmalarla hepsidin üretiminin anemi ile baskılandığı ve hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarıldığı gösterilmiştir (71).İnsanlarda demir alımının olması idrardan hepsidin sekresyonunu arttırmış, bu durumun serum hepsidin düzeyinin artmasıyla oluştuğu gösterilmiştir (63). Park ve arkadaşlarının anemik fareler ile yaptıkları bir çalışmada,demir replasmanı sonrası hepsidin düzeylerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür (116).Eskişehir Osmangazi Üniversitesinde yapılan demir eksikliği anemili 111 çocukta tanı anında hepsidin öncüsü olan prohepsidin düzeylerine göre tedavi sonrası ortalama serum prohepsidin düzeyleri anlamlı şekilde artmış bulunmuştur (117).Aynı çalışmada hastaların tanı anında serum ferritin düzeyleri  $4.8 \pm 3$  ng/ml iken üç aylık tedavi sonrasında serum ferritini  $38.16 \pm 28.3$  ng/ml'ye yükselmiştir. Tedavi sonrasında serum demir, serum ferritin düzeyleri artarken serum prohepsidin düzeylerinde de yükselme saptanmıştır. Demir depolarının dolması ve buna bağlı olarak hepsidin ekspresyonunun artması ve bunun da indirekt göstergesi serum prohepsidin düzeyinde artış ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (117). Plazma demir veya demir depoları arttırılırsa, sinyal hepsidin miktarını arttırır, böylece demir emilimini engeller ve demir aşırı yüklenmesini önler (118). Cai ve arkadaşlarının infantlarda yaptığı çalışmada 60 demir eksikliği anemili hastada tedavi sonrasında hepsidin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (119).Juan ma ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada demir eksikliği olan farelere demir replasmanı ile 4 haftada ferritin seviyesiyle beraber hepsidin seviyesinin arttığı gözlenmiştir (120).Htet ve arkadaşlarının Endonezyada demir eksikliği olan 83 adolosan ile yaptığı çalışmada 12 haftalık demir replasmanı ile plazma hepsidin seviyesinde artış olduğu gözlenmiştir (121).

Bizim çalışmamızda da bu çalışmaları destekler nitelikte olup demir eksikliği anemisi olan hastalarda tedavi öncesi hepsidin düzeyi ile tedavi sonrası hepsidin düzeyi karşılaştırılmış,tedavi sonrası hepsidin düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır ( $80 \pm 21$  ng/ml karşın  $92 \pm 13$ ng/ml,  $p < 0,001$ ,tablo 10) Tanısal amaçlı kullanımının yanı sıra hepsidinin gelecekte demir metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisinde yer alacağı düşünülmektedir (122).

Çalışmamızda ayrıca hepsidinin kilo artışı ile ilişkisini de inceledik. Literatürde bu konuda benzer bir çalışma yapılmamıştı. Bazı çalışmaların (103) aksine bizim çalışmamızda kilo değişiminin başlangıçtaki aneminin derinliğini yansıtan parametrelerle ilişkisi yoktu. Tedavi öncesi kontrole göre belirgin düşük olan ve tedaviyle anlamlı düzeyde artan hepsidinin de kilo artışı ile korelasyonu saptanmadı. Bu bulgular hepsidinin demir eksikliğinin tanısına katkıda bulunabilecek, tedavi yeterliliğini göstermede kullanılabilecek önemli bir parametre olduğunu ancak kilo alımı ile doğrudan bir ilişkisi olmadığını düşündürdü. Kontrol grubuna göre hepsidinin belirgin düşük oluşu nedeniyle DEA hastalarında görülen iştahsızlık semptomunda bir rolü olması mümkün gözükmemekte ancak bu rolün açıklığa kavuşması için diğer iştahsızlık ilişkili parametreleri de kapsayan geniş çalışmaların düzenlenmesi gerekli olabilir. Yine DEA grubunda kontrollerde anlamlı düşük olan ghrelin düzeyinin tedavi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa bile artışı dikkat çekiciydi. Hasta bazında ghrelin düzeylerindeki artışların (her bir hastanın tedavi sonu ghrelin düzeyi -tedavi öncesi düzeyi) o hastanın kilo alımı ile arasındaki ilişki incelendiğinde (tedavi sonu kilo-tedavi öncesi kilo) zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu (tablo 13). Bu bulgular demir eksikliği anemisinin önemli semptomlarından biri olan iştahsızlığın nedenini ve tedaviyle ortaya çıkan kilo alımını açıklamak açısından ghrelin düzeylerindeki değişimin önemli olabileceğini düşündürdü. Kısa etkili bir hormon olan ghrelinin daha sık aralarla ölçüldüğü, iştah kontrolündeki diğer hormonlar da içeren daha geniş ve kontrollü çalışmaların bu role açıklık getireceğine inanıyoruz.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Anemi dünya çapında bir halk sağlığı sorunudur ve demir eksikliği anemisi en sık görülen anemi sebebidir.Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporları anemiyi ülkemizde kadın ve çocuklarda orta düzeyde, ancak gebelerde ciddi bir sağlık sorunu olarak tanımlamaktadır. Demir eksikliği anemisinin en sık görülen semptomlarından biri olan iştahsızlık yaşamı her yönüyle etkileyenve gıdalarla demir alımını daha da kısıtlayan büyük bir problemdir. Demir eksikliği tedavisi basit gibi görünse de, özellikle erişkinlerde tedaviyle beraber kilo alımı ilacın düzenli kullanılmaması veya kesilmesine sebep olabilmektedir. Çalışmamızda başlangıçta kilo ve VKİ açısından kontrol grubundan farklı olmayan DEA hastalarında tedaviyle anlamlı olarak kilo ve VKİ artışı somut olarak ortaya konmuştur.

Demir metabolizmasındaki önemli rolü nedeniyle hepsidin ve iştah ilişkili semptomlar, kilo alımı gibi komplikasyonlardaki rolü nedeni ile deghrelini; son yıllardaki çalışmalarda öne çıkan iki parametredir. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubunda hepsidin ve ghrelin seviyelerikontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Ghrelin kontrol grubundan belirgin düşük oluşuyla iştahsızlığın sebebi olabileceğini düşündürdü ancak tedavi ile ghrelindeki artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Bunun sebebi kilo alımıyla düzeylerin fizyolojik olarak baskılanması olabilir. Hasta bazında kilo artışı incelendiğinde ghrelindeki artışla pozitif yönde korelasyon saptandı. Bu bulgular iştahsızlığın nedenini ve tedaviyle ortaya çıkan kilo alımını açıklamak açısından ghrelin düzeylerindeki değişimin önemli olabileceğini düşündürdü.Hepsidin kontrol grubuna göre demir eksikliği grubunda belirgin düşüktü ve tedaviyle anlamlı bir artış gösterdi ancak kilo alımı ile ilişkili bulunmadı. Hepsidin demir eksikliğinin tanısına katkıda bulunabilecek, tedavi yeterliliğini göstermede kullanılabilecek bir parametre olarak düşünülebilir ancak iştah ve kilo alımı ile doğrudan bir ilişki saptamadık.

Demir eksikliği anemisinin önemli semptomlarından biri olan iştahsızlığın nedenini ve tedaviyle ortaya çıkan kilo alımını açıklamak açısından ghrelin düzeylerindeki değişimin önemli olabileceğini, hepsidinin doğrudan ilişkisinin olmadığını ortaya koyduğumuz çalışmamızın, bu konuda yapılacak daha geniş ve kontrollü çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. ISBN 978 92 4 159665 7
2. Gereklioglu C<sup>1</sup>, Asma S<sup>2</sup>, Korur A<sup>3</sup>, Erdogan F<sup>4</sup>, Kut A<sup>5</sup>. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia.
3. Grumbach MM, Styne D. Puberty: Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Kenneth SP, editors. Williams Textbook of Endocrinology, 10th edition. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003. p 1156
4. Saltık-Temizel İN. İştahsız çocuk. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51:176–181.
5. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: How the body responds to changes in iron demand. Biometals 2007;20:665–674. CrossRef, PubMed, CAS, Web of Science® Times Cited: 25
6. Ganz T. Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006;507:29–35. CrossRef
7. Donovan A, Andrews NC. The molecular regulation of iron metabolism. The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association / EHA 2004;5(5):373-80.
8. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. Clinical physiology and biochemistry 1986;4(1):5-10.
9. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. Chemico-biological interactions 1994;91(2-3):133-40.
10. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of İron Homeostasis. N Engl J Med 2005; 352: 1741-4.
11. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005; 289 (6): 981-6.
12. Zafon C, Lecube A, Simo R. Iron in obesity. An ancient micronutrient for a modern disease. Obez Rev. 2009 Jul 10.)
13. Annibale B, Capurso G, Delle FG. The stomach and iron deficiency anemia: a forgetting link. Dig Liver Dis 2009;35(4): 288-95.
14. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. Seminars in hematology 1998;35(1):27-34.
15. Andrews NC, Kenneth RB . Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Oski SH (eds), Hematology of Infancy and Childhood (5th ed) Vol 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003; 424-441.
16. Gedikođlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 2. 2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993 s: 347-363
17. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood. 2006;107(5):1747-50.
18. Rodgers GM 3rd BP, Bennett CL(1), et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. J Natl Compr Canc Netw. 2008;6:536

19. 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.
20. Mims MP, Prchal JT. Divalent metal transporter 1. *Hematology*. 2005 Aug; 10(4):339-345.
21. Soysal T. Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa iç hastalıkları. 1. B. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010. s.142-44
22. Türkiye hematoloji derneği 2011 eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları klavuzu
23. Dilek I, Erkoç R, Sayarlıoğlu M, İlhan M, Alıcı S, Türkdöğün K, Topal C, Durmuş A, Aksoy H. Van İli Merkez ve Kırsal Kesimde Yaşayan Sağlıklı Erişkin Bireylerde Hemogram ve Ferritin Düzeyleri. *Van Tıp Dergisi*: 9 (2):52-55, 2002.)
24. R Memisogullari, H Akyidirim, T Uçgun, ME Erkan, C Günes, M Erbas, A Gungor, ME Yanik. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population. *Turk J Med Sci* 2012; 42 (6): 957-963.
25. Saynalp N. Anemilere genel yaklaşım. Ed: İliçin B. Bibereoğlu K. Süleymanlar G. Ünal S. İç hastalıkları. pp. 1592-1593, Güneş Kitabevleri 2012
26. Stanley L Schrier. UpTo Date . In: Approach to the adult patient with anemia. (Çevrimiçi), <http://www.uptodate.com/home>, 17 Eylül 2013
27. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699–716.
28. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
29. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi. Klinik Hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001 23-32
30. 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.
31. Özgün Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N, Bayhan G. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intraveöz demir sükröz tedavisi ile kan transfüzyonunun karşılaştırılması. *Türkiye klinikleri J gynecol Obst dergisi* 2010;16:45-42.
32. 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. Sağlık Y. Cilt 1 15. B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.660-666.
33. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2009; 2(2): 89-95.
34. Demiroğlu H, Dündar S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyoanemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2001;1(2):114-16
35. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte haemoglobin content. *Am J Hematol* 2008; 83:307–310.
36. 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.
- 37 Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 2008;351:485-9.
- 38Hershko C, Ianculovich M, Souroujon M. hematologist's view of unexplained iron deficiency anemia in males: Impact of *H.pylori* eradication. *Blood Cells Mol Dis.* 2007;38(1):45-53.
- 39.Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. *Anemiler.* Neyzi O, Ertuğrul TY, eds. *Pediatric Cilt 2:İstanbul, Nobel, 2010; 1051-1054*
- 40.Unal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2009; 25(3); 327- 345
41. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *NutrRev* 1996; 54: 295-317.
- 42.Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia, *British Society of Gastroenterology.Gut.* 2011 Oct;60(10):1309-1316.
- 43.Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte haemoglobin content. *Am J Hematol* 2008; 83:307–310.
- 44.Mast AE, Blinder MA, Gronowaki AM, et al. Clinical utility of soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45–51
- 45Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93:90–97.
46. Lanskowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Inc., 2011.
47. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(2):122-8.
48. Fairbanks V. Iron metabolism. Beutler E, Beutler E. *William's Hematology.* 5th edition. New York.Mc Graw-Hill, 1995: 369-380.
- 49.Samir P. Desai MD. *Clinician's Guide to Laboratory Medicine* 2nd Edition.Sana Isa-Pratt MD 61.
- 50.Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB.Guidelines for the management of iron deficiency anemia. *Download from gut.bmj.com* 2000; 46 (suppl IV) :1-5
- 51.Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2004; 2(2): 96-102.
- 52.Kılıp S, Bennett J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *American Family Physician* 2007;75(5): 1-10.
53. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abalı O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr.* 2004 Oct; 93(10): 1391-1396.
54. Dietzfelbinger H. Çev Kip S. Demir eksikliği hastalıklarının tedavisi. *Deutsches Arztemagazin; özel baskı.* 2001; 39: 30-36.
- 55.Ozon A, Yordam N. İyot eksikliğinin çocuk sağlığındaki önemi, *Katkı dergisi,* 2003;25 (3),347-356.

56. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan G, Orkin SH, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375-84
57. Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE. Demir homeostazının yeni düzenleyicisi Hepsidin. Türk klinik biyokimya dergisi. 2007;5(3):117-125.
58. Krause, A., et al., *LEAP-1*, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. FEBS Lett, 2000; 480(2-3): p. 147-50.
59. Park, C.H., et al., Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem, 2001; 276(11): p. 7806-10.
60. Nicolas, G., et al., Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001; 98(15): p. 8780-5.
61. Pigeon, C., et al., A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem, 2001; 276(11): p. 7811-9.
62. Fleming, R.E. and B.R. Bacon, Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med, 2005; 352(17): p. 1741-4.
63. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004;113:1271-6.
64. Kemna, E.H., et al., Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. Clin Chem, 2007; 53(4): p. 620-8.
65. Farnaud, S., A. Patel, and R.W. Evans, Modelling of a metal-containing hepcidin. Biometals, 2006; 19(5): p. 527-33.
66. Kulaksız, H., et al., Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. Gut, 2004; 53(5): p. 735-43.
67. Kulaksız, H., et al., The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. J Endocrinol, 2005; 184(2): p.361-70.
68. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. Annu. Rev. Nutr 2006; 26:323-42
69. Ganz T. Hepsidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Practice & Research Clinical Haematology 2005; 18 (2):171-82.
70. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. Biochim Biophys Acta 2006; 1763(7):690-9.
71. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepsidin, A New Iron Regulatory Peptide. Blood Cells, Molecules, and Diseases 2002; 29(3) Nov/Dec:327-335.

72. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: Pediatric Endocrinology Lifshitz F.(ed),4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823-858
73. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, Van Der Hoeven H, Swinkels D. Time course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106(5):1864-6.
74. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276:7811-9.
75. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
76. Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin And Its Biochemical Functions *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 272-283.
77. Aydin S, Ozercan HI, Geckil H, Dagli F, Aydin S, Kumru S, et al. Ghrelin is present in teeth. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40: 368-372.
78. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988.
79. İlhan T, Erdost H. Ghrelin. *Uludağ Üniv. J. Fac. Vet. Med.* 28 (1); 67-74,2009.
80. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Regulation of the ghrelin gene: growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001;142:4154-7.
81. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Postprandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:19- 21.
82. Broglio F, Benso A, Gottero C, Prodham F, Grottoli S, Tassone F. Effects of glucose, free fatty acids or arginine load on the GH-releasing activity of ghrelin in humans. *Clin Endocrinol* 2002;57:265-71.
83. Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(5): 653-660
84. Shinya T, Nakazato M, Mizuata M, et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2002; 87(1): 240-244.
85. Yis U, Öztürk Y, Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 196- 201.
86. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: 1483-1487.
87. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114: 71-77. 91. Broglio F, Arvat E,

88. Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083-5086.
89. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005; 85: 495-522
90. Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K, et al. Central effects of a novel acylated peptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 477-480.
91. Kaiya H, Darras V, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *J. Poult. Sci* 2007; 44; 18-22.
92. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32: 82-95.
93. Akarsu S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 384-387.
94. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. ISBN 978 92 4 159665 7
95. İşgüven P, Arslanoğlu İ, Erol M, Yıldız M, Adal E, Ergüven M. Serum levels of Ghrelin, Leptin, IGF-I, IGFbp-3, Insulin, Thyroid Hormones and Cortisol in Prepubertal Children with Iron Deficiency. *Endocrine Journal* 2007; 54 (6); 985-990
96. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi. *Türk Ped Arş.* 2009; 44: 14-18
97. Semercioğlu AE. Çocukluk çağında demir metabolizması ve hepsidin. Uzmanlık tezi. Adana-2010
98. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Iron Deficiency. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6.th edit. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009; 522-47.
99. Bhanusahali MM, Shirode AR, Joshi YM, Kadam VJ. An intervention on iron deficiency anemia and change in dietary behavior among adolescent girls. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011; 3: 40-42
100. Naiman JL, Oski FA, Diamond LK, Vawter GF, Shwachman H. The gastrointestinal effects of iron-deficiency anemia. *Pediatrics.* 1964; 33: 83.
101. Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Demir Eksikliği Anemisi, Pediatri*, Cilt 2, Tayf Ofset- Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1051-1054.
102. Sivashlı E, Bozkurt Aİ, Özçırpıcı B, Şahinöz S, Coşkun Y. Gaziantep yöresinde 7- 15 yaşındaki çocuklarda vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg.* 2006; 49: 30-35
103. Erkan E, Muslu M, Sandıkçı S. Yaşlı hastalarda anemi prevalansı ve klinik özellikleri. *Akad Geriatri.* 2011; 3: 29-34
104. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5594.
105. . Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid M and Fujimiyama

- MM. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *Faseb J.* 2004; 18: 439-456.
106. M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* 2004; 25: 27–68
107. Aladağ N. Birinci basamakta erişkin obezitesinin yönetimi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004, 24: 508-517 Tritos NA, Kokkotou EG. The physiology and potential clinical applications of ghrelin, a novel peptide hormone. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(5): 653-660
108. Misra M<sup>1</sup>, Tsai P, Anderson EJ, Hubbard JL, Gallagher K, Soyka LA, Miller KK, Herzog DB, Klibanski A. Am J Clin Nutr. Nutrient intake in community-dwelling adolescent girls with anorexia nervosa and in healthy adolescents. 2006 Oct;84(4):698-706.
109. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003; 122: 996–1000.
110. Kemna EH, Kartikasari AE, Van Tits LJ, Pickkers P, Tjalsma H, Swinkels DW. Regulation of hepcidin: insights from biochemical analyses on human serum samples. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40: 339-346.
111. Kaya Z, Yıldız E, Gürsel T, Albayrak M, Koçak U, Karadeniz C, Dalgıç B. Serum prohepcidin levels in children with solid tumors, inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2010 Jul 2. [Epub ahead of print]
112. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels in infants with iron deficiency anaemia *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2008; 30,546–547.
113. Semercioğlu, E.A. Çocukluk Çağında Demir Metabolizması ve Hepsidin, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, 2010
114. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood.* 2011;117(25):e218–e225.
115. Oates PS, Ahmed U. Molecular regulation of hepatic expression of iron regulatory hormone hepcidin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1378-1387.
116. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry* 276(11): 7806-7810, 2001
117. Dr. Önder, N. Demir Eksikliği Anemisi İle Prohepcidin ve Soluble Transferrin Reseptörünün İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 2010
118. So you know how to treat iron deficiency anemia Stanley L. Schrier *Blood* 2015 126:1971; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-666511>
119. Cai HJ<sup>1</sup>, Wang NL<sup>2</sup>, Liu KK<sup>1</sup>, Chu JH<sup>1</sup>, Wang Y<sup>1</sup>, Yang LH<sup>1</sup>, Wu ZY<sup>1</sup>. Clinical Significance of Hepsidin in the Diagnosis of Infant Iron Deficiency Anemia. Article in Chinese
120. Ma J<sup>1</sup>, Wen X, Mo F, Wang X, Shen Z, Li M. Effects of different doses and duration of iron supplementation on curing iron deficiency anemia: an experimental study.

121. Htet MK, Dillon D, Rosida A, Timan I, Fahmida U, Thurnham DI. Hcpidin profile of anemic adolescent schoolgirls in Indonesia at the end of 12 weeks of iron supplementation.
122. Hugman A. Hcpidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haem* 2006; 28:75-83.
123. Prevalence of anaemia and iron deficiency at different levels of urbanization in Vanuatu. Jalaludin B<sup>1</sup>, Taylor R, Levy S, Montaville B, Gee K., *P N G Med J*. 1992 Jun;35(2):128-36.

