

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TEDAVİSİNİN GHRELİN  
OBESTATİN VE ISI ŞOK PROTEİNİ 70 ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Taner KASAR**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Saadet AKARSU**

**ELAZIĞ  
2009**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

**Prof. Dr. Erdal YILMAZ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Saadet AKARSU \_\_\_\_\_ **Danışman**

**Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Saadet AKARSU'ya, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a ve bölüm hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım. Tez hastalarımın takiplerinde yardımları olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrin Bölümü öğretim üyesi sayın hocam Doç. Dr. Yaşar ŞEN'e, örneklerin çalışılmasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr.Süleyman AYDIN'a ve tüm yaşamım boyunca bana destek olan ve fedakarlıkta bulunan aileme ve eşime teşekkür ediyorum.

## ÖZET

Demir eksikliği anemisi dünyada yaygın olarak karşılaşılan bir problemdir. Yaşa ve cinsine göre normal hemoglobin (Hb) değerinin iki standart sapma altında olması anemi olarak kabul edilir. Nutrisyonel aneminin en sık nedeni olan demir eksikliği anemisinin (DEA) gelişiminde beslenme büyük rol oynar.

Demir eksikliği anemisinin kendisinin ve ağızdan tedavisinin, gıda alımını uyarıcı ve antioksidan özellikli ghrelin ve buna zıt etkilere sahip olan obestatin ile bazı doku stresinin arttığı durumlarda yükselen ısı şok protein 70 (HSP 70) üzerine etkilerini araştırmak istedik.

Çalışmaya 28 DEA tanılı olgu ve 28 sağlıklı kontrol grubu alındı. Demir eksikliği anemisi tanılı olguların açile ghrelin düzeyi tedavi öncesi  $59.3 \pm 19$  pg/ml, tedavi sonrası  $80.8 \pm 25.7$  pg/ml ve kontrol grubunda  $72.9 \pm 22.6$  pg/ml olarak bulundu. Desaçil ghrelin tedavi öncesi  $573.9 \pm 182$  pg/ml, tedavi sonrası  $819.9 \pm 257.4$  pg/ml ve kontrol grubunda  $730 \pm 235$  pg/ml olarak bulundu. Hem açile hemde desaçile ghrelin düzeyleri DEA tanılı olgularda tedavi öncesinde, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Obestatin tedavi öncesi  $9.5 \pm 4.7$  ng/ml, tedavi sonrası  $6.8 \pm 3.4$  ng/ml ve kontrol grubunda  $6.0 \pm 2.3$  ng/ml olarak bulundu. Tedavi öncesi plazma obestatin seviyesi tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Isı şok protein 70 tedavi öncesi  $0.46 \pm 0.25$  pg/ml, tedavi sonrası  $0.50 \pm 0.3$  pg/ml ve kontrol grubunda  $0.38 \pm 0.15$  pg/ml olarak bulundu. Bu fark istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Gıda alımını uyardığı bilinen ghrelinin DEA gibi nutrisyonel amemide düşük seviyelerde bulunması, DEA gelişiminin nedenleri arasında olabileceğini düşündürmektedir. Obestatin seviyesinin tedavi sonrasında anlamlı düşmesi merkezi tokluk yanıtı üzerindeki etkisinin azalarak, ona zıt etkiye sahip ghrelinin iştah artırıcı etkisinin ön plana çıkmış olabileceğini düşünmemize neden oldu. Ghrelin tarafından salınımı indüklenen ve stres durumlarında artışı gözlenen HSP 70 DEA tanılı olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubun arasında anlamlı değişiklik göstermedi. Bunun düşük ghrelin seviyesi ve düşük vücut ısısı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Bulgularımız DEA'de düşük ghrelin ve yüksek obestatin düzeyinin DEA gelişimine katkıda bulunabileceği düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, ghrelin, obestatin, ısı şok protein 70.

## ABSTRACT

### EFFECTS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA AND ITS TREATMENT ON GHRELIN, OBESTATIN AND HEAT SHOCK PROTEIN 70

Iron deficiency anemia is a commonly encountered problem in the worldwide. Anemia is defined as hemoglobin (Hb) concentration below- two standart deviations of the age- and sex- specific normal values. Nutrition plays an important role in the development of iron deficiency anemia (IDA) which is the most common cause of nutritional anemia.

In this study, we investigated effects of iron deficiency anemia itself and its oral treatment on ghrelin which has stimulation effect on food intake and antioxidant effect, and obestatin which has opposite effects to ghrelin, and heat shock protein 70 (HSP 70) which increases in some tissue stress conditions.

28 cases diagnosed as IDA group and 28 cases as healthy control group were included this study. Acyl ghreline levels were found as  $59.3 \pm 19$  pg/ml before the treatment and as  $80.8 \pm 25.7$  pg/ml after the treatment in the IDA group, as  $72.9 \pm 22.6$  pg/ml in control group. Deacyl ghrelin levels were found as  $573.9 \pm 182$  pg/ml before the treatment, as  $819 \pm 257.4$  pg/ml after the treatment in study group, and as  $730 \pm 235$  pg/ml in control group. In pre-and post-treatment periods, both levels of acyl and deacyl were found as significantly lower compared with control group ( $p < 0.005$ ). Levels of obestatin were found as  $9.5 \pm 4.7$  ng/ml before the treatment, as  $6.8 \pm 3.4$  ng/ml after the treatment in study group, and  $6.0 \pm 2.3$  ng/ml in control group. Pre-treatment plasma level of obestatin was found higher than post-treatment and control groups. This difference was found as sitatistically significant ( $p < 0.005$ ). Levels of heat shock protein 70 were found as  $0.46 \pm 0.25$  pg/ml before the treatment, as  $0.50 \pm 0.3$  pg/ml after the treatment in study group, and  $0.38 \pm 0.15$  pg/ml in control group. This difference was not found statistically significant.

Because ghrelin known to stimulate food intake has low levels in nutritional anemia such as IDA, it could be considered as among the reasons of IDA. Due to obestatin level significantly decreased after the treatment, we considered that its effect on the satiety center was decreased and by opposite effect of ghreline to obestatin was increased on the satiety center and then this effect went ahead. HSP 70 which's secretion inducted by ghrelin and concentration increased in stress situations

did not show significant changes between pre- and post- treatment of the cases diagnosed as IDA and control group. This was considered related to low ghrelin level and low body temperature. Our findings showed that low ghrelin levels and high obestatin levels might play a role in the development of IDA.

**Key Words:** Iron deficiency anemia, ghrelin, obstatin, heat shock protein 70.

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Demir Eksikliği Anemisi	2
1.1.1 Tanımı ve Sıklığı	2
1.1.2. Demir Metabolizması	3
1.1.3. Demir Eksikliğinin Nedenleri	6
1.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Kliniği	7
1.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları	8
1.2. Ghrelin	13
1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	13
1.2.2. Ghrelin ve Türevlerinin Doku Dağılımı	14
1.2.3. Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler	15
1.2.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması	16
1.2.4.1 Ghrelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması	16
1.2.4.2. GHS' lar ve Ghrelininin Sinyal Yolları	16
1.2.5.Ghrelin Gen Ürünlerinin Etkileri	17
1.2.5.1. GH Sekresyonu	17
1.2.5.2. İştah ve Vücut AĞırlığı	17
1.2.5.3. Metabolizma	18
1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması	18
1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması	18
1.2.5.4. Otonom Sinir Sistemi üzerine Etkisi	19
1.2.5.5. Isı üzerine etkisi	19
1.2.5.6.Ghrelin ve Hastalıklar	19
1.3. Obestatin	20

1.3.1. Obestatin Reseptörü	20
1.3.2. Obestatinin fizyolojik fonksiyonları	22
1.3.2.1. Gıda alımına etkileri	22
1.3.2.2. Gastrointestinal motilite üzerine etkileri	22
1.3.2.3. Enerji homesotazının regülasyonu	22
1.3.2.4. Hormon sekresyonunun regülasyonu	23
1.3.2.5. Hafıza ve anksiyete üzerine etkileri	23
1.3.2.6. Obestatinin uyku üzerine etkileri	23
1.3.2.7. Diğer etkileri	23
1.3.3. Obestatin ve hastalık	23
1.4. Isı Şok Proteinleri	24
1.4.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı	24
1.4.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı	24
1.4.3. Isı Şok Protein Ailesi ve Fonksiyonları	25
1.4.3.1. Şaperon Fonksiyonu	25
1.4.3.2. Termotolerans	26
1.4.3.3. Protein İndirgenmesi	26
1.4.3.4. Antiapoptotik Etki	27
1.4.3.5. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite	27
1.4.3.6. Hücrel Stres Cevabı	28
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>30</b>
2.1. Hasta ve kontrol grubu	30
2.2. Ghrelin	31
2.3. Obestatin	31
2.4. HSP 70	31
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	31
<b>3. BULGULAR</b>	<b>32</b>
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik özellikleri	32
3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Hematolojik Değerleri	32
3.3. Demir Eksikliği Anemisi ve Kontrol Grubu Olgularında Pika Varlığı ve Vücut Isı Değerleri	35

3.4. Demir Eksikliği Anemisi ve Kontrol Grubu Olguların Açile Ghrelin, Deaçil Ghrelin, Obestatin ve HSP70 Değerleri	35
3.5. Demir Eksikliği Anemisi Grubunda Tedavi Öncesi Pika Olan ve Olmayan Olguların Değerlendirilmesi	38
<b>4. TARTIşMA</b>	<b>42</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>
<b>6.EKLER</b>	<b>69</b>
<b>7.ÖZGEÇMİş</b>	<b>73</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Demir eksikliği anemisi nedenleri	7
<b>Tablo 2.</b> Yaş'a göre Hb ve Hct değerlerinin normal dağılımı	9
<b>Tablo 3.</b> Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler	10
<b>Tablo 4.</b> Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap	13
<b>Tablo 5.</b> Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri	21
<b>Tablo 6.</b> Olguların demografik özellikleri	32
<b>Tablo 7.</b> Hasta( tedavi öncesi ve sonrası) ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin hematolojik değerleri	34
<b>Tablo 8.</b> Hasta (tedavi öncesi ve sonrası) ve kontrol grubunu oluşturan olguların pika varlığı ve vücut ısısı değerleri	35
<b>Tablo 9.</b> Hasta ve kontrol grubu olgular açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve HSP70 değerleri	38
<b>Tablo 10.</b> Demir eksikliği anemisi tanıli olgularda tedavi öncesi pika olan ve olmayan olgularda demografik değerler	39
<b>Tablo 11.</b> Pika grubunu oluşturan olgularda hematolojik değerler	39
<b>Tablo 12.</b> Pika varlığına göre olgularda açile ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin, HSP 70 ve vücut ısısı değerleri	40

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Grelinin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı	14
<b>Şekil 2.</b> Obestatinin 23 aminoasitlik moleküler yapısı	22
<b>Şekil 3.</b> Hasta ve kontrol grubu olgular açile ghrelin	36
<b>Şekil 4.</b> Hasta ve kontrol grubu olgular deaçile ghrelin	36
<b>Şekil 5.</b> Hasta ve kontrol grubu olgular Obestatin	37
<b>Şekil 6.</b> Hasta ve kontrol grubu olgular HSP 70	37
<b>Şekil 7.</b> Pika varlığına göre olgularda açile ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin, HSP 70 ve vücut ısısı değerleri	41

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AGRP</b>	: İştah ilişkili protein (=Agouti-related protein)
<b>ARC</b>	: Arkuat nükleus (=Arcuate nucleus)
<b>ASK-1</b>	: Apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1 (=Apoptosis signal-regulating kinase 1)
<b>C</b>	: Karboksil (=Carboxyl)
<b>CBC</b>	: Tam kan sayımı
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>DAG</b>	: Diaçilgliserol
<b>DEA</b>	: Demir eksikliği anemisi
<b>E</b>	: Erkek
<b>EIA</b>	: Peptide enzyme immunoassay
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-linked immunosorbant assay
<b>ER</b>	: Endoplazmik retikülum
<b>ESR</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>F</b>	: Ferritin
<b>Fe</b>	: Demir
<b>Fe<sup>+2</sup></b>	: Ferröz
<b>Fe<sup>+3</sup></b>	: Ferrik
<b>fL</b>	: Femtolitre
<b>GH</b>	: Büyüme hormonu (=Growht hormon)
<b>GHRP-6</b>	: Büyüme hormonu salgılatıcı peptid-6 (=Growht hormon releasing peptid-6)
<b>GPCR</b>	: G protein ilişkili reseptör (=G protein-coupled receptors)
<b>GHS</b>	: Büyüme hormon salgılatıcı (=Growth hormone-secreting)
<b>GHS-R</b>	: Büyüme hormon salgılatıcı reseptör (=Growth hormone secretagogue receptor)
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HSE</b>	: Isı şok elementi (=Heat shock elements)
<b>HSF</b>	: Isı şok faktörü (=Heat shock factor)

<b>HSP</b>	: Isı şok proteini (=Heat Shock Protein)
<b>HSP-PC</b>	: Isı şok protein peptid kompleksi (=Heat shock protein peptid complex)
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (=Insulin-like Growth Factor-1)
<b>IP3</b>	: İnozitol trifosfat
<b>İM</b>	: İntramuskuler
<b>İV</b>	: İntravenöz
<b>kDA</b>	: Kilodalton
<b>K</b>	: Kız
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoproteinler
<b>MCH</b>	: Ortalama eritrosit hemoglobini
<b>MCHC</b>	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>MCV</b>	: Ortalama eritrosit hacmi
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y
<b>Nd</b>	: Bilinmiyor
<b>PC 1/3</b>	: Prohormon konvertaz 1/3
<b>RBC</b>	: Eritrosit sayısı
<b>RDW</b>	: Eritrosit dağılım genişliği
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>SEP</b>	: Serbest eritrosit protoporfirini
<b>sTfR</b>	: Solubl transferin reseptörü (=Soluble transferrin receptor)
<b>SRE</b>	: Serum cevap elementi (=Serum response element)
<b>TAOK</b>	: Total antioksidan kapasite
<b>TDBK</b>	: Toplam demir bağlama kapasitesi
<b>TfR</b>	: Transferin reseptörü
<b>TRL</b>	: Trigliseridden zengin lipoproteinler
<b>TS</b>	: Trsferrin saturasyonu
<b>UR</b>	: Katlanmamış protein cevabı
<b>VHDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>WBC</b>	: Beyaz küre sayısı

## 1.GİRİŞ

Demir eksikliği dünyada yaygın olarak karşılaşılan bir problemdir. Yaşa ve cinse göre normal hemoglobin (Hb) değerinin iki standart sapma altında olması anemi olarak kabul edilir. Demir eksikliği anemisi (DEA) infant ve çocukluk çağı hematolojik hastalıklarından en yaygın olanıdır (1).

Anemi kanama gibi hızlı kan kayıpları sonucu gelişmişse doku hipoksisine bağlı semptomlar belirgin olur. Hipoksiye karşı gelişen kardiyovasküler kompensasyon sonucu taşikardi ve taşipne ortaya çıkar. İleri derecede demir eksikliğinde hücrel immunitenin olumsuz etkilendiği ve bakterisidal fonksiyonun azaldığı konusunda çalışmalar mevcuttur (2). Demir eksikliği anemisinin oksitadif stresi artırdığı, tedavisinin antioksidan kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (3, 4).

Polipeptid yapılı bir hormon olan ghrelin, besin ve enerji kullanımı ile iştahı düzenler. Büyüme hormonu salgılatır. Mide, hipofiz, tükrük ve tiroid bezleri, ince bağırsak, böbrek ve kalp gibi bir çok organda sentez edilir (5). Gıda alımını uyarır ve vücut kitle indeksinde artışa yol açan metabolik değişiklikleri indükler (5, 6). Demir eksikliği anemisinin prodromal fazında iştahta azalma beklenebilir (7). Demir eksikliği anemisinde düşük düzeyde bulunan ghrelin seviyesinin yeme alışkanlıkları üzerine olan etkisinin pikaya neden olup olmadığı bilinmemektedir (8, 9). Çocuklarda demir tedavisi sonrası iştah ve gıda alımıyla ilgili subjektif skorlarda artış gözlenmiştir (10). Vücuttaki demir seviyesi ve ghrelin seviyeleri arasında belirgin pozitif bir ilişki saptanmıştır (9).

Obestatin peptid yapılı bir hormondur (11). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasını rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz de sentez edildiği bildirilmiştir (12, 13). Ghreline zıt etki gösterir ve kilo alımını baskılar (5). Demir eksikliği anemisinde obestatin düzeyindeki değişiklikler ile ilgili çalışmaya rastlanılmamıştır.

Isı şok proteini (HSP) formları proteinlerin geniş bir ailesini oluşturur. Isı şok proteinleri normal durumlarda düşük düzeydedirler. Sıcaklık (14), O2 stresi (15) ve enfeksiyonda artar (15, 16). Isı şok protein tiplerinden biri olan HSP 70 en çok çalışılan tipidir. Stres durumunda düzeyi en çok etkilenendir (17). Herhangi bir

hücrel stres HSP sentezi ve ısı şok genlerin transkripsiyonuna neden olmaktadır (18).

Isı şok proteinleri hemorajik ve dolaşım şoku gibi O<sub>2</sub> basıncının düştüğü durumlarda, akut hipertansiyonda, karaciğer, beyin, kalp ve böbrekte iskemik reperfüzyon olduğu durumlarda arttığı tespit edilmiştir (19, 20). İnsan ve hayvanlarda anemi ve DEA'nin hipotermiye eğilimi artırdığı görülmüştür (21, 22). Yüksek ısıda salınımı artan (14-16) HSP 70'in DEA'nde seviyesi bilinmemektedir. Ağır DEA olan yetişkinlerde yapılan bir çalışmada DEA'ne bağlı hipoksida sol ventrikül ve mikrosirkülasyondaki adaptif değişikliklerin tedavi sonrasında düzeldiği görülmüştür (23). Hipoksida salınımı artan HSP 70'in DEA'ndeki düzeyi bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda HSP 70 salgılanımının ghrelin tarafından uyarıldığı belirtilmektedir (24). Doku stresinde HSP 70 ve ghrelin düzeyinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir (19, 20, 24-26). Demir eksikliği anemisinde total antioksidan kapasite (TAOK) seviyesinin düşük olduğu ve tedavi sonrası yükseldiği saptanmıştır (3, 4).

Bu çalışmada DEA'nin kendisinin ve ağızdan tedavisinin, gıda alımını uyarıcı ve antioksidan özellikli ghrelin ve buna zıt etkilere sahip olan obestatin ile bazı doku stresinin arttığı durumlarda yükselen HSP 70 üzerine olan etkilerini araştırmak istedik.

## **1.1. Demir Eksikliği Anemisi**

### **1.1.1 Tanımı ve Sıklığı**

Çocuklarda en sık görülen nutrisyonel eksiklik demir eksikliğidir. Demir eksikliği anemisi tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte özellikle 6-24 aylar arasında ve adölesan dönemde aneminin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (27).

Demir eksikliği; vücut total demir düzeyinin, normal Hb yapımı yanında, demir içeren enzimlerin ve diğer görevlerinin yapılabilmesi için gerekli olan demir düzeyinden daha az olması durumudur. Demir eksikliği anemisi ise ağır demir eksikliği sonucu oluşur ve son basamaktır. Demir eksikliği anemisi infant ve çocukluk çağı hematolojik hastalıklarının en yaygınıdır (1, 28).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1-2 yaş çocukların %9'unda demir eksikliği, %3'ünde ise DEA tespit edilmiştir. Adölesan kızların %9'unda demir eksikliği ve

%2'sinde ise DEA saptanmıştır. Adolesan erkeklerde pubertede depo demirinde %50 azalma saptanmıştır (28). Gelişmekte olan ülkelerde toplumun yarısında demir eksikliği olduğu gösterilmiştir. Diyetin demir bakımından zenginleştirilmesi ve demir eklenmesinin yaygın kullanılmasıyla prevalans ve ağır DEA azalmıştır. Buna rağmen 1-2 yaş grubu çocuklar, 11-14 yaş erkek çocuklar ve 15-44 yaş kız çocukları ve kadınlarda demir eksikliğini önemi koruduğu görülmektedir (29, 30). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Elazığ'da 4 ay-18 yaş arası çocukların %26'sında demir azalması, %11.1'inde demir eksikliği ve %12.7'sinde DEA saptanmıştır. Çalışmada demir azalması (%28.9), demir eksikliği (%21.9) ve DEA (%26.2) oranları en yüksek 4 ay-2 yaş grubunda tesbit edilmiştir. Cinsiyete göre demir azalması (%53.8) kızlarda daha yaygın iken, demir eksikliği (%71) ve DEA (%62) ise erkeklerde yaygın saptanmıştır (31).

Genelde demir eksikliği ve DEA kavramları karıştırılmaktadır. Anemi gelişmeden de demir eksikliğinden söz edilebilir. Bir kişide demir durumunun ortaya konulması için depo demirin durumu bilinmelidir. Organizmada demir depolanan organlar karaciğer, dalak, kemik iliği ile diğer bölgelerdeki retikuloendotelial sistem (RES)'dir. Vücudun demir ihtiyacı olduğunda öncelikle depolardan demir hareketi beklenir. En erken evrede depo demirinde azalma görülür. Bu dönem, kemik iliği ve RES hücrelerinde demir granüllerinde azalmanın gösterilmesi ile saptanır. Depo demiri hemosiderin ve ferritin (F)'in prusya mavisi ile boyanması ile tesbit edilir. Demir eksikliği durumunda deponun tamamen tükenmesi söz konusudur. Bu dönemi belirlemede F düzeyinin ölçülmesi daha kolay ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Kemik iliğinde depo demirin kaybolduğu tek anemi DEA'dır. Ancak F, akut faz reaktanı olarak kronik enflamasyon gösteren hastalarda ve neoplastik ile karaciğer yetmezlikli hastalarda artmış bulunabilir (2, 32).

### **1.1.2. Demir Metabolizması**

Demirin en önemli özelliği doğada ferrik ( $Fe^{+3}$ ) ve ferröz ( $Fe^{+2}$ ) form olmak üzere iki oksidasyon durumunda bulunmasıdır. Ferrik haldeki demir non fonksiyonedir. Demir serbest halde vücut için zararlıdır ve bu sebeple kural olarak herhangi bir protein ile kompleks yapar (33). Demir tüm canlılar için biyolojik öneme sahip vazgeçilmez bir elementtir. Canlı organizmalarda eser miktarda bulunmaktadır. İnsan ve diğer canlı türleri için esansiyel bir elementtir. İnsan

vücudunda ferröz ( $Fe^{+2}$ ) ve ferrik ( $Fe^{+3}$ ) halde bulunur. Bazı metabolik ve enzimatik tepkimelerde rol oynadığından büyüme için zorunludur. Demir Hb sentezi (kan volümünün genişlemesi ve dokulara oksijen taşınması), miyoglobin sentezi (kas kütlelerinin büyümesi), demir içeren enzimlerin senteziyle, F ve hemosiderin şeklinde demir depolarının idamesi için gereklidir. Çocuklarda vücuttaki demirin %65'i Hb'de bulunur. Hemoglobindeki demirin fonksiyonu dokulara oksijen taşımaktır (34, 35). Vücuttaki demirin %10'u miyoglobinde bulunur ve kas kontraksiyonu sırasında oksijenasyonu sağlar. İnsan vücudunda Hb ve miyoglobin dışında demir içeren başlıca proteinler sitokromlar, sitokrom oksidaz, homogentisik oksidaz, peroksidaz ve katalazlardır (36).

Vücuttaki demir miktarı barsaktan emilen ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir arasında bir denge ile korunur. Demir emilimi birincil olarak duodenum ve proksimal jejunumdan olur. Plazmaya geçen demir, Hb sentezinde kullanılmak üzere gelişmekte olan eritroblastlara alınır ve eritrositlerle dolaşımında 4 ay kadar kaldıktan sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir. Burada Hb'den uzaklaşır ve bir kısmı vücuttan atılırken, büyük bir kısmı plazmaya dönerek sıklusa yeniden katılır (27, 37).

Gastrointestinal sistemden geçen demirin emilebilir şekilde olup olmaması, diyetteki miktarı, diyetin bileşimi ve gastrointestinal faktörler gastrointestinal sistemden demir emilim hızını etkileyen faktörlerdir. Diyetteki demirin %90 kadarı hem olmayan demir, geri kalanı hem demiri şeklindedir. Hem demirinin emilimi hem olmayana göre çok yüksektir ve diyetteki diğer faktörlerden etkilenmez. Hem olmayan demir gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir. Sindirim sırasında ferröz formda redükte edilerek emilir. Hem demirinin %30'u, hem olmayan demirin ise ancak %5'i emilir. Gastrik sıvı, diyetteki hem olmayan demiri stabilize ederek, ferrik hidroksit halinde çökmesini önler. Fizyolojik pH'da  $Fe^{+2}$  hızla, çözünür olmayan  $Fe^{+3}$  şekline dönüşür. Mide asit salgısı ile duodenumda pH düşer ve  $Fe^{+3}$ 'ün çözünürlüğü ve alımı artar. Ortamda  $pH < 3$  olduğunda  $Fe^{+3}$  stabildir ve musine bağlanır. Musin demirin eriyebilir duruma gelmesini sağlayan şelatör gibi davranır ve demiri intestinal emilime uygun hale getirir. Demir, musinden mukozal epitel hücrelerinin yüzeyindeki reseptör proteini olan  $\beta 3$  integrine aktarılır. Sonra hücre membranından integrinle yakın ilişkisi olan mobilferrin adlı proteine bağlanarak

sitozole iletilir. Demir-mobilferrin kompleksi mukozadan kapillerlere geçerek transferine bağlanıp hematopoetik doku ve diğer dokulara taşınır. Demir fazla miktarda ise hücreyi oksidatif zedelenmeden korumak için F sentezi uyarılır ve demir, F şeklinde depo edilir. Transferin reseptörü (TfR) ise emici hücrelerin bazolateral membranında yer alır ve demirin plazmadan intestinal hücreler ve diğer organlara geçişini sağlar (27, 38, 39).

Yenidoğanda yaklaşık 0.8 g demir bulunurken, yetişkinlerde 5 g olarak tahmin edilmektedir. Bu farklılığı telafi etmek için hayatın ilk 15 yılı boyunca ortalama 0.8 mg/gün demir emilmelidir. Büyüme gereksinimine ek olarak hücre kaybıyla oluşan normal demir kayıplarını dengelemek için küçük bir miktar gereklidir. Bundan dolayı çocukluk çağında pozitif demir dengesini sürdürmek için hergün yaklaşık 1 mg demir emilmelidir (28).

Yaşamın ilk 4 ayında demir depoları yeterli olduğundan demir eklenmesi gerekli değildir. Dördüncü aydan sonra depolar azaldığından ve hızlı büyüme devam ettiğinden demir eklenmesi gerekebilir. Anne sütündeki demir düzeyi düşüktür ancak emilimi ve biyoyararlanımı iyidir. İnek sütündeki düzeyi fazla olmasına karşın biyoyararlanımı yetersizdir. Buna neden olarak anne sütündeki düşük kalsiyum ve fosfor düzeylerinin, ayrıca içerdiği laktoferrinin rolü olabileceği gösterilmiştir. İnfant döneminde 4-12 ay arasında diyetle emilmesi gereken demir miktarı 0.8 mg/gün olmalıdır. Bunun 0.6 mg/gün bölümü büyüme için, 0.2 mg/gün bölümü ise kayıpları karşılamak için kullanılır. Besinlerle sindirim kanalına gelen demirin normal koşullarda sadece %10'u emilebilmektedir. Çocuklarda erişkinlere göre oldukça yüksek olan emilim oranı, anemi gibi hastalıklarda normalin 2-10 katına çıkabilmektedir. Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda ( $+2$ ) değerli hem demiri bulunmaktadır ve kolaylıkla emilmektedir. Tavuk ve balık gibi beyaz etlerde ise demir oranı yeterli değildir. Fasulye, kabak ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda demir olmasına karşın ( $+3$ ) değerli oldukları için emilim son derece az olmaktadır. Mide asidi, C vitamini, sistein, laktat ve fruktoz demir emilimini artırmaktadır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı  $Fe^{+3}$  demiri  $Fe^{+2}$  demire indirgeyerek yapmaktadır. Besinlerde bulunan fosfatlar, oksalatlar, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluştururlar ve emilimi azaltırlar (31, 40)

### **1.1.3. Demir Eksikliğinin Nedenleri**

Demir eksikliği ile DEA en sık olarak hayatın ilk 2 yılı içinde, özellikle 6-24. aylar arasında görülür (41). Düşük doğum ağırlığı ve perinatal kanamalar neonatal Hb kitlesinde ve demir depolarında azalma ile ilişkilidir. Yenidoğan infantın yüksek Hb yoğunluğu yaşamın ilk 2-3 ayı boyunca düşer. Demirin önemli bir kısmı kullanılabilir hale getirilir ve depo edilir. Bu kullanılabilir depolar term infantlarda yaşamın ilk 6-9 ayı içinde kan yapımı için genellikle yeterlidir. Düşük doğum ağırlıklı infantlarda veya perinatal kan kaybı olanlarda, depo demiri erken tüketilebilir ve diyet kaynakları başlıca öneme sahip olur. Term infantlarda, anemi nadiren yetersiz diyet ile oluşabilir. Altıncı aydan önce oluşması nadirdir. Genellikle 9-24. aylarda meydana gelir. Yüksek miktarlarda inek sütü (>750 ml) ve demir ile desteklenmemiş besinleri tüketen infantlarda DEA sıklığı artar. Kan kaybı özellikle daha büyük çocuklarda DEA nedenidir (28).

Bazı coğrafik bölgelerde, kancalı kurt enfestasyonu DEA'nin önemli bir nedenidir. Gizli kanamalardan oluşan DEA peptik ülser, mekkel divertikülü, polip veya hemanjioma veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal yolda görülen bir lezyondan oluşmuş olabilir. İnek sütündeki ısıya dayanıksız bir proteinde barsaktan kronik kan kaybı yapar. Ayrıca demir eksikliği, barsak mukozasını bozarak gizli kanamaya neden olabilir. Bebek ve çocuklarda demir eksikliği genellikle kan kaybından çok vücudun hızlı gelişme temposu yanında besinsel demir alımı eksikliğine bağlıdır. (28, 29, 41). Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan beslenme şekli, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri ve yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza) demir eksikliğinin sık görülmesine neden olmaktadır. Demir eksikliği anemisi nedenleri Tablo 1'de gösterilmektedir (30).

### **1.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Kliniği**

Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülen anemiye ikinci genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Demir çoğu organın fonksiyonu için gerekli olduğundan, eksikliğinde birçok sistem etkilenir (33). Solukluk, demir eksikliğinin en önemli bulgusudur. Demir eksikliği anemisi olan çocuklar, şişman veya düşük ağırlıklı olabilir.

**Tablo 1.** Demir eksikliği anemisi nedenleri (30)

---

1. Diyete bağlı alım azlığı
2. Artmış demir ihtiyacı
a. Düşük doğum ağırlıklı bebekler, prematürel
b. Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul doğumlar
c. Adolesan evresi
d. Gebelik
e. Siyanotik konjenital kalp hastalığı
3. Kan kaybı
A. Prenatal, perinatal devre
1. Transplasental, retroplasental, intraplasental kanamalar
2. Plasenta previa
3. Fetomaternal kanama
4. Umbilikal kord rüptürü
B. Postnatal devre
1. Gastrointestinal sistem
a. İntestinal hemoraji
b. İnek sütü allejisi
c. Anatomik lezyonlar
d. İlaçlar
e. İntestinal parazitler
f. Henoch-Schönlein purpurası
2. Safra kesesi (hemokolesistit, kolelitiazis)
3. Akciğer (pulmoner hemosideroz, Goodpasture sendromu)
4. Burun kanaması
5. Uterus (menstruel kanama)
6. Kalp (intrakardiyak miksom, valvüler protez ve yamalar)
7. Böbrekler (travmatik hemolitik anemi, hematüri, nefrotik sendrom)
8. Ekstrakorporeal (hemodializ, travma)
9. Sık aralıklarla kan vericiliği
4. Azalmış absorpsiyon (malabsorpsiyon sendromları, uzun süreli ishallere, gastrektomi sonrası, inflamatuvar barsak hastalıkları)

---

Bazı çocuklarda, Hb seviyeleri 5 g/dl altına indiği zaman anoreksiya ve irritabilite göze çarpar. Taşikardi ve kardiak dilatasyon görülür ve sistolik üfürümler sıklıkla mevcuttur. İlerlemiş olguların irritabilite ve anoreksiya durumu dokudaki demir eksikliğinin yansıması olabilir. Çünkü demir tedavisi ile hematolojik düzelme görülmesinden önce davranışlarda belirgin düzelme görülür. Demir eksikliği anemisi için özel semptom ve bulgular olarak kabul edilen pika, kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden bir veya daha fazlası olabilir. Kulak çınlaması, baş ağrısı, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk ve iştahsızlık gibi tüm anemilerde görülen klinik bulgular olabilir. Tırnak ve saçlar kolay kırılır. Kaşık tırnak görünümü olabilir. Dil papillalarında atrofi, angüler stomatit ve glosit görülebilir. Demir eksikliğinin nörolojik ve entelektüel fonksiyonlar üzerine etkileri olabilir. Demir eksikliği anemisi ve anemi olmadan demir azalmasının uyanıklık, dikkat süresi ve öğrenme üzerine etkisi vardır (28, 42).

Demirin santral sinir sisteminin miyelinizasyonunda önemli rolü vardır. Bebekte miyelinizasyon için önemli olan 8-15 aylık dönemde demir eksikliği olması, bilişsel fonksiyonlarda geri dönüşümsüz geriliğe ve ileri dönemde dikkat azlığına, belli ölçüde mental ve motor geriliğe neden olmaktadır. Ayrıca dopaminerjik sistemin demir eksikliğinden etkilenmesi ile motor kontrolde değişme, algılama, hafıza ve motivasyonda değişiklik ve davranış değişiklikleri olur. Demir eksikliği, katalaz ve sitokrom oksidaz gibi enzimlerin aktivitelerinde azalma meydana getirir (1, 28).

Demir eksikliği anemisi ortaya çıkana kadar üç dönem geçer. Depo demirinde azalmanın olduğu birinci dönem (depo demir tükenmesi) yalnızca ferritin düşüklüğü ile karakterizedir. İkinci dönemde anemi olmaksızın serum demir düzeyinde azalma, total demir bağlama kapasitesi (TDBK)'nde artma vardır. Bu dönem geçici olabilir. Transferrin saturasyonu (TS) düşer ve Hb düzeyi normalin alt sınırındadır. Üçüncü dönemde Hb üretimi sınırlıdır ve Hb düzeyi azalmıştır. Hem oluşumu için gerekli demirdeki azalma nedeniyle eritrosit protoporfirininde artma gözlenir. Anemi, mikrositoz ve hipokromi mevcuttur. Serum F düzeyi iyice azalmıştır (1, 43).

#### **1.1.5. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları**

Demir eksikliği anemisinde Hb ve hematokrit (Hct), yaş ve cinse göre olması gereken Hb değerinin 2 SD'sinden düşüktür (Tablo 2). İlerleyen demir eksikliğinde

bir dizi biyokimyasal ve hematolojik olaylar meydana gelir. Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli laboratuvar testleri Tablo 3'de verildi (44).

**Tablo 2.** Yaşa göre Hb ve Hct değerlerinin normal dağılımı (44)

	<u>Hb (g/dl)</u>		<u>Hct (%)</u>	
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
Kord kanı	16.8	13.7	55	45
0-2 hafta	16.5	13.0	50	42
2 hafta-3 ay	12.0	9.5	36	31
4 ay-5 ay	11.5	9.5	35	29
6 ay-2 yaş	12.5	11.0	37	33
2-4 yaş	12.5	11.0	38	34
5-7 yaş	13.0	11.5	39	35
8-11 yaş	13.5	12.0	40	36
12-14 yaş				
Kız	13.5	12.0	41	36
Erkek	14.0	12.5	43	37
15-17 yaş				
Kız	14.0	12.0	41	36
Erkek	15.0	13.0	46	37
18-49 yaş				
Kız	14.0	12.0	42	37
Erkek	16.0	14.0	47	40

Kanamaya bağlı DEA'nde retikülosit sayısında (%3-4) artış olabilir. Plazma F düzeyi düşüklüğü depo demirindeki azlığı yansıtır. Sağlıklı görünen kişiler gizli demir eksikliği gösterebilirler. Ferritin düzeyi enfeksiyöz, enflamatuvar, kanseröz durumlarda ve karaciğer hastalıklarında yükselebilmektedir. Yani F değeri demir eksikliğinden bağımsız bir parametredir. Ferritin değeri erişkinlerde <20 ng/ml sınır olarak kabul edilirken çocuklarda ise alt sınır 10 ng/ml'dir (2, 32, 35). Plazma demiri ve TDBK plazma demirini belirlemede kullanılan iki göstergedir. Plazma demirindeki düşüklük, TDBK artma ve TS'ndeki azalma (<%16) plazma demir konsantrasyonundaki azlığı yansıtmaktadır. Eritrosit sayısı (RBC), DEA gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda

azalır (<5 milyon/mm<sup>3</sup>). Ortalama eritrosit hacmi demir eksikliği gelişim sürecinde en son bozulan ve tedavi sonrası en geç düzelen göstergedir. Mikrositoz göstergesidir. Erişkinlerde normal MCV= 80-90 fl arasındadır. 2 yaşın altındaki çocuklarda <75 fl sınır kabul edilebilir. Eritrosit dağılım genişliği anizositozu yansıtan parametredir. Eritrosit dağılım genişliğinin normali yaklaşık %12 olup %14 üzeri DEA lehinedir (45).

**Tablo 3.** Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler (37)

- 
1. Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
  2. Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
    - a. Ortalama eritrosit hacmi (MCV)'nde azalma
    - b. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)'nin 27 pg altında olması
    - c. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)'nun %30'un altına düşmesi
    - d. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin %14'ün üstünde olması
  3. Serbest eritrosit protoporfirini (SEP)'nde artma (>40 mg/dl)
  4. Serum ferritin düzeyinde azalma (<10 ng/ml)
  5. Serum demirinde azalma
    - a. Serum toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK)'nde artma
    - b. Transferin satürasyonu (%16'nın altında)'nda azalma
  6. Demir tedavisine cevap
    - a. Tedaviyi takiben 5-10 gün arası retikülositoz
    - b. Retikülozu takiben günde 0.25-0.4 g/dl/gün ve Hct'de %1/gün artış
  7. Kemik iliği: Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk
- 

Eritrosit protoporfirini hücre içi demir durumunu yansıtmaması açısından değerlidir. Ancak kurşun zehirlenmesinde ve Hb sentezindeki bazı edinsel kusurlarda da patolojik olması nedeniyle spesifik bir test değildir. Kronik hastalık anemisinden de etkilenmektedir. Günlük pratikte tercih edilmeyen bir testtir (2, 32).

Kemik iliği incelemesi çocuklar için gerekli olmayan invaziv bir işlemdir. Buradaki yaklaşım kemik iliği yaymasının prusya mavisıyla boyanarak hücrelerdeki F ve hemosiderin varlığının gösterilmesidir (30, 32).

Solubl TfR (sTfR)'nün, son yıllarda demir eksikliğini saptanmasında en popüler test olduğu söylenebilir. Ancak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile bakılan zor ve pahalı bir test olması; yaygınlaşmasını, rutinde kullanılmasını engellemekte ve daha çok akademik çalışmalarda tercih edilmesine neden olmaktadır. Özellikle erişkinlerde demir eksikliğini diğer ciddi tablolardan ve

enfeksiyon anemisinde ayırt edilebilmesi için sTfR testi önem taşımaktadır. Ancak hemolitik anemilerde de arttığı için çocukluk çağındaki ayırıcı tanı değeri azdır. Demirin emilme sonrası transferrin ile taşınarak Hb sentezi için gereken yere yani intrasellüler ortama ulaşması için bu reseptörler gereklidir (32, 46).

#### **1.1.6. Demir Eksikliği anemisinde Tedavi ve Korunma**

Yaşamın ilk altı ayında demir eksikliğinin önemli nedenlerinden biri depoların yetersiz olmasıdır. Fetüsün ağırlığı ve gebelik yaşı ile serum demiri arasında doğru bir orantı bulunur. Gebelikte gelişen hafif-orta derecedeki anemide, fetal demir düzeyini etkilemez. Ancak ağır anemide (Hb<7 g/dl) yenidoğan demir düzeyleri etkilenmektedir (47). Demir eksikliği anemisinin gelişmesini önlemek için süt çocukluğu döneminden itibaren yeterli demir alınması gereklidir. Yeterli demir alınabilmesi için zamanında doğan bebeklerde ilk 6 ay anne sütü ile beslenme, daha sonra demir ilave edilmiş mama ve demir içeren ek gıda verilmelidir. Anne sütü almayan çocuklarda ilk 12 ay demir ilave edilmiş mama ve 4. ayda demir içeren ek gıda verilmelidir. Anne sütü veya demir ilave edilmiş mama alamayan çocuklarda 4. ayda profilaktik olarak 1 mg/kg/gün demir ilavesi ve prematürelere en geç 2. ayda 2 mg/kg/gün profilaktik demir ilavesi yapılmalıdır (30).

Demir eksikliği anemisinde demir preparatları oral veya parenteral yolla (intravenöz, intramuskuler) verilmektedir. Etkinliği, emniyetli olması, ekonomik olması, sistemik ve lokal yan etkilerinin olmaması nedeni ile genellikle oral tedavi kullanılır. Hastaların çoğunda demir verilmesine bağlı yan etki görülmemektedir. Ancak %10-20 hastada demire bağlı yan etkiler görülebilir. En sık görülen yan etki ishal ve kabızlık gibi sindirim sistemi bulgularıdır. Bu bulgular oral tedavi yolunu değiştirmeden semptomatik olarak tedavi edilir. Bu komplikasyonlar genellikle demir dozu ile ilgili değildir. Bulantı, epigastrik ağrı, kusma ve karın ağrısı gibi üst gastrointestinal bulgular genellikle demir alımından bir saat sonra ortaya çıkar. Bu bulgular demirin hemen yemeği izleyerek alınması ile geçer ya da azalır. Eğer bulgular devam ederse, her dozdaki demir miktarını azaltmak ya da kullanılan demir preparatını tablet; draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçmek yararlı olabilir. Buna karşın bulgular devam ederse daha düşük dozlarda ve tek doz şeklinde vermek uygundur. Düşük dozlarda belli bir süre devam ettikten sonra, yeniden dozun artırılması gereklidir. Dişlerde boyamanın önüne geçmek için demir şurubu plastik

enjektörlerle dişlerle temas önlenerek verilebilir. Demir tedavisinde ilk seçenек demir preparatları sülfat, glukonat ve fumarat gibi ferröz demir tuzlarıdır. Ferrik demir tuzları emilimlerinin az ve etkisiz olması nedeni ile daha az önerilmektedir. Eğer ferrik demir verilmesi gerekirse, emilimi artırabilmek için C vitamininin eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alınabilir (35).

Oral demir tedavisi 3-6 mg/kg/gün elementer demir miktarı olacak şekilde ve günde 2-4 dozda, aç karnına öğünler arasında önerilmektedir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda oral demir tedavisine yanıt olarak 72-96 saat içinde periferel retikülositoz başlar. Retikülositozu 0.5 g/dl/24 saat kadar çok yükselebilen Hb seviyelerindeki artış izler. Birinci haftadan sonra Hb artışı olur. Mikrositozdaki düzelme ise 3-4. ayda olmaktadır. Demir tedavisine kan değerleri normale döndükten sonra 8 hafta devam edilmelidir. Beslenme rejiminin öneriler doğrultusunda düzenlenmesi ve fazla miktarda inek sütünün alınmasının önlenmesi ile diyetdeki eksikliğe bağlı görülen DEA önlenecektir (28, 35). Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap Tablo 4'da verildi (28).

Parenteral demir tedavisi (İM, İV); ağızdan alınan demirin absorpsiyonu malabsorpsiyon nedeniyle bozuk olursa, operasyona hazırlanma gibi hızlı cevap gereken durumlarda, oral demir tedavisinde dozajdaki ayarlamalara rağmen intolerans söz konusu ise, altta yatan regional enteritis ve kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında ağızdan verilen demir hastalığın semptomlarını şiddetlendiriyorsa, şiddetli demir eksikliklerinde, uyumsuz çocuklarda tedavinin uzaması, kronik kontrol edilemeyen bir kanama, akut diyare, eritropoetinle birlikte prematüre yenidoğanda, epidermolizis bülloza, parenteral beslenme verilen çocuklarda, cerrahi veya gastrointestinal bir nedenle demir emilimi yetersiz olduğunda, eritropoetin tedavisi gerektiren böbrek yetmezliğinde kullanılabilir (48, 49).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde kan transfüzyonu anemi çok şiddetli olduğunda ( $Hb \leq 4$  g/dl), kalp yetmezliği ve aneminin enfeksiyonla birlikte olduğu durumlarda verilmelidir. Hipervolemi ve kardiak dilatasyon varlığında anemiyi hızlı düzeltmek sakıncalıdır. Transfüzyonun yavaş olması, önce hastadan bir miktar kan alınması ve diüretiklerin verilmesi volüm yüküne bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonları önleyecektir (28, 50).

**Tablo 4.** Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap (28)

Tedavi sonrası geçen süre	Cevap
12-24. saat	Hücre içi demir enzimleri işlev kazanmaya başlar. İrritabilite ve iştahsızlık iyileşmeye başlar.
36-48. saat	Kemik iliği yanıtı başlar. Eritroid hiperplazi gelişir.
48-72. saat	Retikülositoz başlar ve 5-7. günler doruğa ulaşır.
4-30. günler	Hemoglobin düzeyi yükselir.
1-3. aylar	Depolar dolar.

## 1.2. Ghrelin

Oreksijenik hormon olarak bilinen ghrelinin; hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (51). Daha sonra bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelin 1999 yılında ilk olarak Masayasu Kojima ve ark. tarafından farelerin midesinde GHS-R1a bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır (52). Daha sonra, iştah üzerine etkilerinin tespit edilmesi üzerine iştah hormonu olarakta adlandırılmıştır (53). 2005’de Zhang ve ark. (11) ratların midesinde ghrelin ile ilişkili ve preproghrelinden türemiş bir peptid tanımlamışlar ve ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan, selektif olarak orfan reseptör GPR39’a bağlanan bu proteini: “obestatin” olarak adlandırmışlardır.

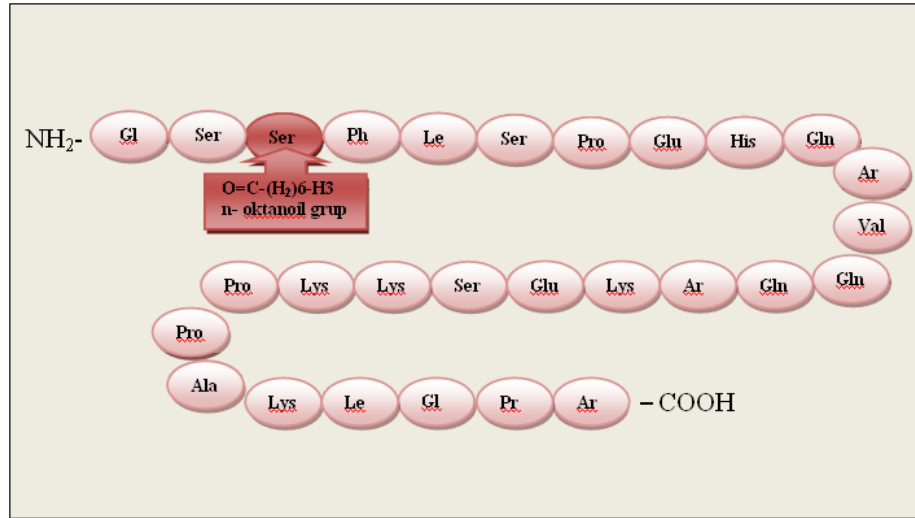
### 1.2.1. Ghrelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı

Ghrelin geni, insanlarda 3p-25-26’da bulunur. İnsan ghrelin geni, alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla ghrelinden başka temel olarak desaçil ghrelin ve obestatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de oluşturabilir. Bu moleküller ghrelin ve analogları, C-ghrelin ve obestatin olmak üzere gruplandırılabilir (54-56).

Ghrelin öncülü olan preproghrelin, 117 amino asit’den oluşur. Preproghrelin, 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik proghrelin (1-94) kısımlarını içerir. Proghrelin 28 amino asitlik matür ghrelin (1-28) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94) oluşmuştur. Preproghrelinin son ürün olan matür ghreline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir(52, 56).

Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. Ghrelin salınmadan önce sitoplazmada, posttranslasyonel

olarak N-terminal 3. amino asidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür. Ghrelinde oluşan bu açılasyon, aktivite ve GHS-R'e bağlanma için gereklidir. Ayrıca bu post translasyonel değişimin, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz olmak üzere beyin dokusuna geçişine olanak sağlamaktadır (52, 57). 14. pozisyondaki glutamin'in olmadığı bir analog peptid daha vardır ve desaçile ghrelin (14) ghrelin adını alır. (55, 58, 59) (Şekil 1).



**Şekil 1.** Ghrelinin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı

### 1.2.2. Ghrelin ve Türevlerinin Doku Dağılımı

Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili oksintik bez ve santral sinir sistemi olmak üzere iki hücresel alan bulunmaktadır. Ghrelin, çoğunlukla mide fundus mukozası oksintik bezleri içerisindeki X/A benzeri hücreler tarafından üretilir (52). Dolaşımda bulunan ghrelinin büyük miktarı mideden salgılanır ve geriye kalan kısmın çoğu ince barsak kaynaklıdır (60). Hipotalamusta arkuat nükleus (ARC)'da ghrelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir ancak ghrelin pozitif nöronların sayısı düşüktür (52, 61). Bu dokulara ek olarak ghrelin; hipofiz, tükürük, tiroid bezi, ince bağırsak, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akciğer, fallop tüpleri, over, testis, plasenta, göbek kordonu, kordon kanında, gonadlar, immün sistem, meme, dişlerde, iskelet kaslarında, ciltte, yağ dokusunda, miyokarda, damar dokularında, nöroendokrin tümörlerden medüller tiroid karsinomaları ve akciğer tümörleri gibi değişik tümör dokularında da saptanmıştır (62-65).

### 1.2.3. Dolaşımdaki Ghrelin Gen Ürünü Peptidler

Ghrelinin yarılanma ömrü 15-20 dakikadır. Vücut sıvılarında açile ve desaçile olmak üzere iki formda bulunur. Plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L'dir. Desaçile ghrelin dolaşımdaki toplam miktarı yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır. Dolaşımdaki ghrelinin 2/3'ü midedeki oksintik mukozadaki P/D<sub>1</sub> hücreleri tarafından üretilir ve kalan ghrelinin çoğunluğu ince barsaktaki P/D<sub>1</sub> hücrelerinden kaynaklanır. İnsan plazma ghrelininin %90'nını desaçile ghrelin oluşturur. Bu durum ghrelinin sistemik dokularda GHS-R'ye bağlanması ve dolaşımdan hızla temizlenmesinin sonucu olarak yarılanma ömrünün desaçil ghrelinden daha kısa olmasına bağlı olabilir (66). Ghrelinin yarılanma ömrünün kısa olmasından plazmada desaçil ghreline hızla desaçilasyonu da sorumludur (67).

Açıl ve desaçil ghrelin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Her ikisi de midede olduğu gibi insan plazmasında da bulunur ve benzer ve zıt etkilerde aktiftirler. Bu durumu açıklamak için iki teori ileri sürülmüştür:

- 1- İki form farklı düzenleyici yollardan sekrete edildiği için, desaçile ghrelin peptidin inkomplet açılması sonucu oluşmuş olabilir. Bu teoride muhtemelen desaçil ghrelin ghrelin geni tarafından direkt olarak üretilen aktif bir peptiddir.
- 2- Desaçile ghrelin ghrelinin desaçilasyonu sonucu oluşmuş olabilir (66).

Desaçil ghrelin dolaşımda serbest peptid olarak bulunurken; açile ghrelinin önemli bir kısmı, özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (68). Ghrelinin trigliseridden zengin lipoproteinler (TRL), yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) çok yüksek dansiteli lipoproteinler (VHDL) ve bir dereceye kadar da düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ilişkisi mevcuttur. Aktif ghrelinin açıl yan zincirinin hidrofobik özelliğinin artması, kan dolaşımında büyük plazma proteinlerine bağlanmasına neden olabilir (68). Ghrelin gen ürünlerinin değişik miktarlarda ekspresiyonuna neden olan faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Açlık desaçile ghrelin ve C-ghrelinin düzeylerini aynı oranda artırırken; obestatin düzeyini etkilememektedir. Beslenme desaçile ghrelin ve C-ghrelin düzeylerini azaltmaktadır. Ancak, postprandial açile ghrelin düzeyleri total ghrelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır (11, 69). Orta zincirli yağ asitlerinin ve orta zincirli triaçilgliserolün her ikisinin de alınması, total (açile ve

desaçile) ghrelin miktarını değiştirmeden ail ghrelinin mide konsantrasyonunu arttırmaktadır (70).

#### **1.2.4. Ghrelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması**

##### **1.2.4.1 Ghrelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması**

GHS-R, 3q26.2'de kodlanmış gendedir. Bu genin pre-mRNA'nın GHS-R1'i alternatif işleme tabi tutması sonucu GHS-R1a ve GSR-1b olmak üzere iki izoformu oluşur. Ghrelin GSR-1a'ya bağlanır. GSR-1b, GSR-1a gibi yaygın bir şekilde eksprese edilir; fakat farklı olarak GSR1b' ye ghrelin veya sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) bağlanmaz ve GSR-1b'nin fonksiyonel olup olmadığı bilinmemektedir(71). Ghrelinin iştah, gıda alımı ve enerji balansı üzerine etki ettiği bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta GSR-1a reseptörleri yaygın olarak izole edilmiştir (72). Biyolojik ritim, mood, kognisyon, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonların kontrol edildiği santral sinir sisteminin hipokampus, substantia nigranın pars kompakta bölgesinde, mental tegmental bölge, dorsal ve medial raphe ve Edinger–Westphal çekirdekleri ve piriform kortekste de GHS-R1a ekspresyonu gösterilmiştir (73).

Ayrıca, GHS-R1a aktivasyonu ghrelinin birçok etkisine aracılık eden vagal nod ganglionlarında (73) ve mide, bağırsak, pankreas, adrenal ve tiroid bezi, gonad, over dokusu, tümöral dokular gibi birçok periferel organda da gösterilmiştir (74). GHS-R1a aktivasyonu açılasyon gereklidir (75).

Bütün modifiye açilghrelin analogları, anestezi verilmiş ratlarda GHS-R eksprese eden hücrelerde  $Ca^{2+}$  artışını sağlayarak aynı şiddette GH salgılanmasına neden olmaktadır (55).

Desaçile ghrelin GHS-R1a'ya bağlanamadığı için, etkilerinin oluşmasına başka reseptörler aracılık etmelidir. Desaçile ghrelin için spesifik ve açile ghrelin için ortak reseptörlerin bulunması mümkün olmakla beraber; řu ana kadar bunların hiçbirini karakterize edilememiştir. Desaçile ghrelinin hücre proliferasyonu ve metabolizma üzerine biyolojik aktivite gösterdiği ve kardiyomyozit, adiposit, prostatik ve iskelet kası hücre membranlarına bağlandığı gösterilmiştir (76-78).

##### **1.2.4.2. GHS' lar ve Ghrelininin Sinyal Yolları**

GHS'lar, GH salınmasını stimule eden sentetik bileşiklerdir. Bunlar G protein ailesinden reseptöre (GPCR) ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağlanarak etki

gösterirler. GHS-R aktivasyonu ve ghrelinin sinyal iletisi, protein kinaz C sistemi ile ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının artışı ile olur (79, 80).

### **1.2.5.Ghrelın Gen Ürünlerinin Etkileri**

#### **1.2.5.1. GH Sekresyonu**

Ghrelın, hipofız bezindeki somatotropik hücrelerdeki GSR1-a reseptörlerine bağlanır ve doza bağımlı olarak GH salgılanmasına neden olur. Hipotalamustaki GHRH-nöronları aktivasyon, somatostatin nöronlarında inhibisyon yapar ve vagal afferent aktivasyonu uyarır (73, 81).

Normal şartlarda desaçile ghrelın, GHS-R1a'ya bağlanamadığı için GH sekresyonunu etkilemez. Bununla birlikte, transgenik farelerde desaçile ghrelinin aşırı ekspresyonu, GH-IGF-I aksını modüle edebilir (ghrelın verilmesi azalmış GH cevabı) (82). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (83-85).

#### **1.2.5.2. İştah ve Vücut Ağırlığı**

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (86, 87).

Memelilerde ghrelın oreksijenik ve adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı başlar; ama etkisi kısa sürelidir. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelın hipotalamusda iştah üzerine etkisini üç yolla yapar (52). Bunlar;

1. Mideden salgılanan ghrelın, kan yoluyla hipotalamik ARC hücrelerine ulaşır ve kan beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer serebral hücrelere ulaşır.
2. Periferde sentezlenen ghrelın, vagal etkileşimlerle GHS-R ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nukleus traktusa ulaşarak hipotalamusu etkiler.
3. Ghrelın lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve Noropeptid Y (NPY) / iştah etkili protein (AGRP) ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşime girer.

Ghrelın üreten nöronlar, hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur (64). İntraserebroventriküler ghrelın uygulaması ARC'de NPY düzeylerini artırır, periferel ghrelın uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alınımını stimüle eder (88). Uzun dönemde ghrelın vücut ağırlığını da kontrol edebilir, kilo verilmesini takiben ghrelın düzeyleri artar ve kilo alınımını takiben azalır (89).

Birçok araştırmacı tarafından, desaçile ghrelin ve gıda alımı arasında negatif ilişki gösterilmiş olup (90, 91) öte yandan gıda alınımını stimüle ettiğine dair araştırmalar da mevcuttur (92, 93). Bazı araştırmalarda bazal ve ghrelin ile stimüle edilmiş durumlarda, ghrelinin gıda alınımını azalttığı ve kilo alınmasını baskılayabileceği belirtilirken (13, 93); bazı araştırmalarda da obestatin'in gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (94, 95). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada bu durum kısmen de olsa açıklığa kavuşturulmuştur. Kemirgenlerde intraperitoneal obestatin uygulaması ile gıda ve kilo alınımını baskılamıştır (96).

### **1.2.5.3. Metabolizma**

#### **1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması**

Ghrelin, beyinde nöronların glukoz duyarlılığını, insulin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezi düzenleyerek glukoz hemostazına katılır (97).

Akut olarak sistemik ghrelin uygulaması, insanlarda insülin salınımını inhibe eder (55) ve plazma glukoz seviyesini artırır (98). Bu etkileri insan ve hayvanların endokrin pankreasında tespit edilen GHS-R1a aracılık etmesi (71), insülin karşıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin ve muhtemelen glukagon stimülasyonu yapması, hepatositlere direkt etkisi sonucu hepatik glukoz yapımını arttırması ile meydana gelir (99-101).

Desaçile ghrelin de glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Fare ve ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde, desaçile ghrelin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuyla uyumlu bir şekilde açile ghrelinden 10 kat daha yüksek olduğu ve açile ghrelinin insülin sekresyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (102). Ayrıca, insülinin endojen glukoz üretiminin inhibe etme kapasitesini ortadan kaldırdığı; fakat glukoz tüketimini etkilemediği belirtilmektedir (103). Desaçile ghrelin, primer hepatositlerden glukoz çıkışını inhibe eder ve ghrelinin glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (100).

#### **1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması**

Ghrelin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde, yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltırken, lipogenik patern genlerinin ekspresyonu ve trigliserid içeriğini indükler. Ghrelin gastroknemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitokondrial oksidatif enzim aktivitesini arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ

oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör  $\gamma$ 'yı iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (104). Bu şekilde ghrelin karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunu sağlamaktadır.

Bundan başka, ghrelin adipositler üzerine direkt etkilere de sahiptir. Ghrelin adipositlerde *in vivo* ve *in vitro* olarak peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör  $\gamma$ 'yı ve insülin bağımlı glukoz alınımını artırarak lipogenezisi stimüle eder. *In vitro* olarak isoproterenol ile stimüle edilen lipolizi antagonize eder ve preadipositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır (65).

Desaçil ghrelinin lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açık ghreline benzer şekilde des-açık ghrelinde *in vivo* koşullarda direkt olarak lipogenezisi arttırmakta ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen lipolizi inhibe etmektedir (65).

#### **1.2.5.4. Otonom Sinir Sistemi üzerine Etkisi**

Ghrelin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vasodilatasyona sebep olarak kan basıncını düşürmektedir. Üçüncü ventriküle ghrelin enjeksiyonu kahverengi yağ dokusunda ısı düzenlemesinde etkili olan sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (105).

#### **1.2.5.5. Isı üzerine etkisi**

Santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır. Uygulama şekline göre ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Ghrelin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olurken, intraserebroventriküler verilmesi halinde ise 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden, henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (106).

#### **1.2.5.6. Ghrelin ve Hastalıklar**

Ghrelin seviyeleri ve hastalıklar arasında ilişkiyi içeren birçok çalışma mevcuttur. Hormonun seviyesi hastalıklara bağlı olarak değişmektedir. Boy kısalığında ghrelin miktarı artarken (107), akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir (108).

Çölyak (5), anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, kansere bağlı anoreksiya ve kaşekside kan ghrelin miktarlarının arttığı bildirilmektedir (109).

Tip II diabette veya insülin direnci olan hastalarda da düşük ghrelin düzeyleri bulunmuştur. Ancak tip I diyabetli hastalarda ise yapılan çalışmalarda ghrelin

seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir (110). Hipotroidik ratlarda serum ghrelin seviyelerinin arttığı, hipertroidide ise azaldığı bulunmuştur (111). Kronik böbrek yetmezliği, peritoneal diyaliz ve hemodiyaliz hastalarında ghrelin serum seviyeleri artmıştır (108). Uyku ve epilepsi ile uyku ve endokrin fonksiyonlar arası bilinen bağlantılardan dolayı epilepsili hastalarda kan ghrelin seviyelerinde değişiklikler olmaktadır (112).

Tedavi gören epileptik hastalarda kilo almadan ghrelin seviyesinin düştüğü gösterilken (113), başka bir çalışmada da arttığını göstermiştir (114). Ancak teorik olarak epilepsi tedavisi ile ghrelin seviyesinin azaldığı ileri sürülmektedir (115).

Yapılan iki farklı çalışmada DEA' de ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (9, 116).

Ghrelin gen ürünlerinin değişik sistem ve organ üzerine olan birçok etkisi tanımlanmıştır (Tablo 5).

### **1.3. Obestatin**

Obestatin ise 2005 yılında keşfedilen peptid yapılı bir hormondur (11). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasını rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz de sentez edildiği bildirilmiştir (12, 13). Obestatin hücrelerde siklik AMP miktarını artırarak ghreline zıt etki gösterir, kilo alımını baskılar (108).

Bilinen olgun ghrelin peptidine ek olarak, Zhang ve arkadaşları proghrelin sinyal peptidini izleyerek, 11 memeli türünde oldukça iyi korunmuş bir bölge tespit ettiler ve bu sahanın 23 aminoasitli bir peptidi kodladığı keşfettiler (11)(Şekil 2).

#### **1.3.1. Obestatin Reseptörü**

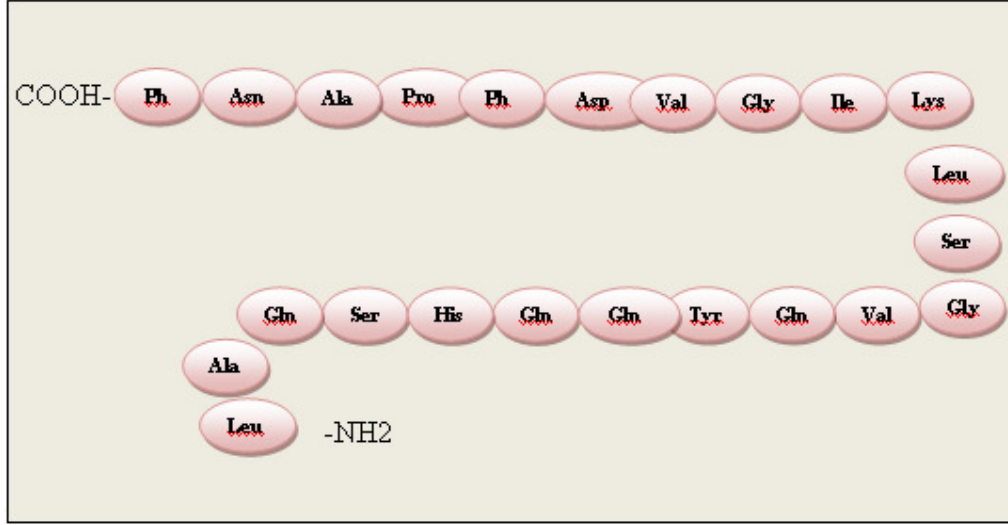
Başlangıçta obestatin'in G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiş (11), Moechars ve ark. (117), obestatinin gastrointestinal ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemişlerdir.

Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla, obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanamamıştır (88, 118, 119). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerleşik reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemektedir.

**Tablo 5.** Ghrelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri (58)

Etki	Ghrelin	Desaçil ghrelin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	↑↓↔(mide)/↑	↔ (mide)	↑ (pankreas)
Epitelyal koruma	↑ Nd	Nd	
Motilite	↑ (mide ve kolon)	↓(mide)/↔ (jejunum)	↓(mide- jejunum) /↔
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda	↑ (sistemik)/↓ (koroner)	↑ (sistemik)	Nd
Küçük damarlarda	↑	Nd	Nd
Endotel fonksiyonları	↑	Nd	Nd
Kalp fonksiyonu	↑	↑	↔
Hücre proliferasyonu	↑↓	↑↓	↑
İmmün fonksiyonlar			
İmmün hücre üretimi	↑	↔	Nd
Sitokin üretimi	↓	↔	Nd
Nötrofil aktivasyonu	↓	Nd	Nd
Kemik			
Osteoblast üretimi	↑	↑	↔
Osteoblast aktivitesi	↑	Nd	↔
Uyku	↑	↔	↑
Hafıza	↑	↔	↑
Anksiyete	↑	↔	↓
İris kas releksasyonu			
Sfinkter	↑	↑	Nd
Dilatör	↑	↔	Nd

(↑): stimülasyon, (↔): etki yok, (↓): inhibisyon, (Nd): bilinmiyor



**Şekil 2.** Obestatinin 23 aminoasitlik moleküler yapısı

### 1.3.2. Obestatinin fizyolojik fonksiyonları

#### 1.3.2.1. Gıda alımına etkileri

Zhang ve ark. (11) ilk olarak insan obestatinin gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerine etkisini yetişkin erkek yeniden beslenen fareler üzerinde intraperitoneal ve intraserebroventriküler obestatin uygulaması, doz ve zaman bağımlı bir biçimde gıda tüketimini baskıladı. Ek olarak, obestatin uygulaması ile gözlenen jejunal kontraksiyonların inhibisyonu, afferent vagus sinyalini tetikleyerek merkezi bir tokluk yanıtını indükleyebilir.

#### 1.3.2.2. Gastrointestinal motilite üzerine etkileri

In vivo obestatin uygulaması, midenin boşalmasında uzamış bir gecikmeye neden olur. In vitro izometrik kuvvet ölçümleri göstermiştir ki obestatin uygulaması, jejunumun kas demetlerinin kontraktıl aktivitesini azaltmakta ve ghrelinin etkisini antagonize etmektedir (11).

#### 1.3.2.3. Enerji homesotazının regülasyonu

Obestatin, ghrelin ile aynı genden salınan bir peptid olarak kabul edilir ve enerji dengesinin kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (11). Sibilia ve ark. (12); gıda alımı, vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, enerji harcaması, lokomotor aktivite, respiratuar katsayı veya enerji dengesinin regülasyonunda görev alan hipotalamik nöropeptidler gibi enerji metabolizması ile ilgili çeşitli faktörleri uzun dönem obestatin uygulaması ile incelenmiş ancak herhangi bir etki gözlenememiştir.

#### **1.3.2.4. Hormon sekresyonunun regülsyonu**

Anestezi altındaki erkek sıçanlarda intravenöz ve intraserebrovenriküler obestatin uygulaması plazma büyüme hormon, prolaktin, adrenokortikotrofik hormon ve tiroid stimulan hormon seviyelerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gözlenmiş (86).

#### **1.3.2.5. Hafıza ve anksiyete üzerine etkileri**

Anksiyete ve açlıkta obestatinin etkileri fonksiyonel olarak ghrelinin etkilerinin tersiyken her iki peptidde hafızayı arttırmaktadır (120).

#### **1.3.2.6. Obestatinin uyku üzerine etkileri**

Önceki çalışmalar göstermiştir ki ghrelin rattlarda uyanıklığı arttırmaktadır. Yeni yeni çalışmalar ışığında, obestatin peptidinin aynı türler üzerinde uyku yönü ile ghrelinin tersi etkileri gösterilmiş (119).

#### **1.3.2.7. Diğer etkileri**

Obestatin ilk olarak ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanan biyoaktif bir peptid olarak tanımlanmıştır, fakat pek çok yeni rapor obestatinin bir doyunluk sinyali olarak gıda alımının regülasyonunda, gastrik boşalmada ve hormon sekresyonunda rol oynadığına dair ilk umutları desteklememiştir, ve obestatinin fizyolojik olarak ghrelinin karşıtı olarak görev yaptığı fikrini sorgulamıştır. Yeni çalışmalar obestatinin su içme, hafıza ve anksiyete, uyku, hücre proliferasyonu, pankreatik sıvı sekresyonu ve hastalıklardaki etkisini açığa çıkarmıştır. (59)

#### **1.3.3. Obestatin ve hastalık**

Obestatinin keşfinden bu yana, obestatin ve hastalık ilişkisi, bozulmuş glikoz regülasyonu, tip2 diyabetes mellitus, prader-willi sendromu, obezite, postgastrektomi ve anorexia nervosa hastalarında araştırılmış. Obestatin glikoz homeostazına ve tip 2 diyabetes mellitus gelişimine katılmaktadır ve bozulmuş glikoz regülasyonu ve bu hastalarda iştah regülasyonunda rol oynamaktadır (121). Obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı regülasyonunda muhtemelen rol oynadığını desteklemektedir (122). DEA'de ghrelinle ilgili çalışmalar (9, 116) olmasına rağmen literatürde obestatinle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

## **1.4. Isı Şok Proteinleri**

### **1.4.1. Isı Şok Proteinlerinin Tanımı**

1962'de Ritossa tarafından keşfedilen Isı Şok Proteinleri (HSP), ilk olarak 30 dakika süreyle 37°C'de ısıya maruz bırakılıp; daha sonra 25°C ısıya düşürülen *Drosophila melanogaster* (sirke sineği) tükürük bezi hücrelerindeki kromozomal kümelerde tariflenmiştir (14, 123). Takip eden onlu yıllarda birçok araştırmacı, HSP'lerin filogenetik olarak prokaryotlar, mayalar ve bitkilerden ökaryotlara kadar bütün organizmalarda bulunan çok korunmuş ailelerden biri olduğunu göstermişlerdir (123). 1980'lerin sonunda rat embriyo hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, hücre içi moleküller olarak bulunan HSP'lerin hücre dışı kompartmana da salındığı bildirilmiştir (124). Tüm organizmalar, ortak bir moleküler stres cevabını paylaşmaktadırlar. Isı şok proteinlerin keşfinden sonra; iskemi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum ajanının artması, etanol, aminoasid ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir. HSP sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında çevresel stres, ısı şoku, oksidanlar veya ağır metallere maruziyet; stresin olmadığı durumlar, normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve diferansiasyonunun belli evreleri dahil olmak üzere; çeşitli hastalık halleri, iskemi veya inflamasyon sayılabilir. Çeşitli uyarıcılar tarafından oluşturulan ortak sinyalin protein hasarı olması olasıdır; fakat hücrenin stresi fark eden mekanizmaları henüz bilinmemektedir (14, 123, 125).

### **1.4.2. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı**

Isı şok proteinlerinin pek çoğu, oldukça korunmuş bir amino (N)-terminal adenosine trifosfaz (ATPaz) ucu ve bir Karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı ucundan oluşurlar. Isı şok protein 70'in moleküler yapısı 44 kilodaltonluk (kDa), 18kDa, 10kDa olmak üzere 3 ana bileşenden oluşur. Isı şok protein 70'deki tekrarlayan katlanmamış polipeptidlerin bağlanması ve serbest bırakılması siklusu, HSP 40 ailesi üyeleri gibi çeşitli şaperonlar tarafından modüle edilir (14).

Isı şok protein 70 üyeleri 6. kromozomun MHC klas 3 bölgesinde bulunur (126).

### **1.4.3. Isı Şok Protein Ailesi ve Fonksiyonları**

Memeli hücrelerinin stres tarafından indüklenen protein grupları ve onların homologları, 100, 90, 70, 60 ve 40 kDa ana protein ailelerini içerdikleri gibi, 15-30 kDa'luk HSPs leride içerirler. Tipik olarak HSP 78, 75, 60 ve 10 organellerde bulunur. HSP 110, 90, 73,72 ve 20, nükleus ve sitozolde mevcuttur. Her bir HSP'nin birçok belirlenmiş fonksiyonu vardır ve hücre içinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunurlar (14). Sellüler seviyede HSP'ler endoplasmik retikulum, mitokondri, sitozol ve nükleusta günlük streslere cevap olarak düşük seviyelerde vardır (13, 146). İnsan hücreleri, ortak yapısal ve fonksiyonel özellikleri, farklı stres uyarılabilirlikleri olan çeşitli HSP 70 ailesi üyelerini içerirler. Stresle oldukça indüklenebilir olan HSP 70, temel olarak eksprese olan heat shock soydaş proteini HSC 70, mitokondrial glukoz ile regüle olan protein Grp75, ve Grp78/Bip'i içerir (14, 127).

Pek çok proteinin doğru katlanması, stres tarafından meydana getirilen protein denatürasyon ve agregasyonuna karşı bir savunma olarak görev alan moleküler şaperonlardan oluşan ve daha önceden var olan bir protein mekanizmasına bağlıdır. Moleküler şaperonlar, sitozoldeki ve organellerdeki yeni çevrilmiş polipeptidlerin katlanmasına aracılık eder ve aynı zamanda agregasyonu engellemek için proteinleri stabilize eder. Mitokondrideki ve ER deki HSP 70 proteinlerinin, protein translokasyonunda önemli görevleri vardır. HSP90 ve koşaperonları da sinyal transdüksiyonunda görev alır(128).

#### **1.4.3.1. Şaperon Fonksiyonu**

Şaperonların esas karakteristiği, polipeptidlerin doğal olmayan konformasyonları tanıma ve translasyon, translokasyon veya stres tarafından tetiklenen hasarı takiben açıkta kalan hidrofobik rezidüleri bağlayarak agregasyondan koruma yetenekleridir. Yeni sentezlenen polipeptidler, katlanmaya uygun halde saklanmaları ve etkin katlama, polipeptidlerin şaperonlara bağlanma ve ayrılma siklusları ile elde edilir. Isı şok protein 70 yeni çevrilen polipeptidlerin katlanmasına yardım ederek, organel membranları arasında protein translokasyonuna rehberlik ederek, unstabil veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesini kolaylaştırarak ve regülatuar proteinlerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünü sağlayarak, ATP bağımlı moleküler şaperonlar olarak görev yaparlar (129). Fonksiyonel olarak farklı bir şaperon ailesi olan şaperoninler de sitozolde protein

katlanmasına katılırlar. Şaperoninler, benzer veya yakın ilişkili, rotasyonel olarak simetrik yaklaşık 60 kDa ağırlığındaki alt birimlerin arka arkaya halkalarından oluşan oligomerlerdir. Şaperoninler çeşitli yeni sentezlenmiş, kısmen katlanmış ve yeni transloke edilmiş proteinlerin doğal formlarına ulaşmalarını sağlamak için, şaperonin merkez kavitesindeki tüm doğal olmayan polipeptidleri kapatarak ve ATP-hidrolizi bağımlı çok sayıda bağlanma ve serbest bırakma siklusunu kolaylaştırarak yardım ederler (130).

#### **1.4.3.2. Termotolerans**

Ölümcül olmayan sıcaklığa maruziyet ile önceden hazırlanma, hücreyi ardı sıra gelen daha yüksek ve diğer türlü ölümcül olabilecek sıcaklık veya stresten koruyarak termotoleransı indükler. Iso şok proteinlerin bu sürece dahil olmaların ilk göstergesi, indüklenebilir sentezleri ve termotolerans gelişmesi arasındaki korelasyondur. Daha sonra, HSP 70, HSP 27 ve HSP 110'un, strese karşı hücrel rezistans gelişimine katıldığı gösterilmiştir. Termotolerans gelişimi, klinik öneme sahiptir. Isı şok protein 70'in aşırı ekspresyonu iskemik stres altındaki protein agregasyonunu engelleyerek miyokard iskemi ve reperfüzyon hasarından korur. Sıçanlarda serebral iskemide, geçici kısa iskemiye bağlı artmış HSP110 ve HSP70 seviyeleri gösteren hippokampal nöronlar, ardı sıra gelen daha ciddi iskemiye karşı tolerans kazanırlar. İlginç olarak, sodyum salisilat ve indometazin gibi antiinflamatuvar ilaçlar, zaten febril aralıkta olan HSP 70 ekspresyonunu potansiyelize ederek termotolerans gelişimini arttırırlar. İskemi esnasında, iyi huylu bir stres proteini olan ubiquitin ekspresyonunda artış izlenmektedir ve ubiquitin sistemi üzerinden protein indirgenmesinin serebral iskemiye takiben nöronal iyileşmenin bir parçası olduğu düşünülmektedir (131).

#### **1.4.3.3. Protein İndirgenmesi**

Aşırı stres sırasında hasarlı proteinler, başarılı bir şekilde katlanamazlar ve yok edilmeleri gerekir. Bu esas olarak, protein indirgenmesinin ana yolu olan, ubiquitin-proteazom aracılıklı proteoliz ile sağlanır. Ubiquitin-proteazom yolu, spesifik inhibitörler ile bloke edilebilir; bu da anormal ve hasarlı proteinlerin birikimi ile sonuçlanır. Isı şok protein 70 ve diğer moleküler şaperonlar ile ısı şok yanıtını aktive eder. Protein birikimi ve agregat formasyonu, kistik fibrozis, Alzheimer, parkinson hastalığı, prion bozuklukları ve poliglutamin hastalıkları (örn huntington

hastalığı) gibi birikim ile seyreden nörodejeneratif bazı hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Protein katlama mekanizmasının nöronal protein agregasyonunun regülasyonunda ve kontrolünde anahtar olduğunu göstermektedir (132).

#### **1.4.3.4. Antiapoptotik Etki**

Stres cevabını indükleyen uyarın, stres sinyalinin süresi ve şiddetine bağı olarak apoptozisi de başlatabilir. Apoptozis (veya programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için önemli bir hücrenel aktif kendi kendini yok etme biçimidir. Apoptoz, embriyonik gelişim esnasında ve hasarlı hücrelerin kaldırılmasında kritiktir ve iş görememesi durumunda kansere dahi yol açabilir. Küçük HSP'ler, özellikle HSP 27, oksidatif stres altında sitokrom c salınımını inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP 70 apoptozu sinyal kaskadına müdahale ederek ve efektör kaspazların aktivasyonunu bozarak engeller. HSP'lerin apoptozu engelleme yetenekleri, çeşitli antikanser ilaçlar ve diğere uyarınlar tarafından indüklenir ve kanser terapisinin etkinliğini sınırlayabilir (133).

#### **1.4.3.5. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite**

Isı şok protein ve onun gen ürünleri, biyolojide çok yüksek şekilde korunmuş sistemlerden biridir. Bakteriyel HSP'ler sıçan ve insan immün yanıtlarının en potent bilinen aktivatörlerinden biridir ve çeşitli adjuvanların esansiyel bileşenleridir. Son zamanlarda, HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like-reseptörler (TLR) ve diğere reseptörlerle etkileşime girdiği anlaşılmıştır. Yakın zamanda, HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğere reseptörler için ligand gibi görev yapabildiği keşfedilmiştir (134).

Isı şok proteinlerin temel görevi, hücreyi korumaktır. Bu görevini; hücre içinde DNA kırılmalarının engellenmesi, proteinlerin taşınması, reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılması yolları ile gerçekleştirilmektedir. Ancak bu görevleri sırasında, bazen HSP'ler hücre yüzeyinde eksprese olmaktadır ve yüzeyde eksprese edilmeye başlayınca da ciddi bir immün yanıtın başlamasına neden olmaktadır. Isı şok proteinlerin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde, hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda hasar görmesi halinde, hücre içi pH değişikliği olması nedeniyle, hücre membran lipidlere bağlanmanın arttığı ve bu yolla yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (134). Son yıllarda HSP'ler kanser tedavisi için bir araç olarak önerilmiştir. Eğer kesin tümör hücrelerinin yüzeyinde belirlenirse,

tümörle ilgili aktivasyon yapısı (örneğin; HSP 70) olarak fonksiyon görebilir; böylece Natural Killer hücrelerinin yanıtının aktivasyonunu yapar veya antijen sunan moleküller olarak HSP-peptid kompleksi (HSP-PC)'nde, ilgili peptidler yoluyla T hücrelerince spesifik bir immün yanıtı ortaya çıkarır. Çok yakın zamanda HSP'ler; selektif kemokinler ve onların reseptörleri, sitokinler, akut faz proteinleri, Natural Killer hücre reseptör ve molekülleri, toll sinyal yollarının aşağı akışını ve yukarı akışını indükleyerek doğal immün sistemin "tehlike sinyalleri" olduğu keşfedilmiştir. HSP'lerin ateşe benzer şekilde fizyolojik termal değişimlerle indüklendiği çeşitli çalışmalarca gözlemlenmiştir (123).

#### **1.4.3.6. Hücresel Stres Cevabı**

Strese maruz bırakıldığında HSP konsantrasyonunun artması, kültüre hücreler ve hayvan dokularının her ikisi için de korumayı sağladığını göstermektedir. Stresin indüklediği, indüklenebilir HSP birikimi ile ilişkili ilk fizyolojik fonksiyondan biri, kazanılmış termotoleranstır. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra, öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans fenomeni, geçicidir ve başlıca başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki ekspresyon, birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon ilk thermal uyarıyı takiben 16-18 saat içinde meydana gelir ve süresi 3-5 gün sürebilir (14).

Hücrelerin 42°C'lik fatal olmayan ilk şok doza maruz kaldıktan sonra, fatal doz olan 46 °C'ye de kolay uyum sağladıkları gözlenmiştir. İlk şoka maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin sentezine başladıkları saptanmıştır. Bu proteinlerin sadece ısı şokuna değil; hücreye yönelik stres yaratan değişik ajanların saldırılarına karşı da cevap olarak üretimlerinin artması "stres proteinleri" olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (135).

Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (136). Selüler stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir, bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. Isı şok proteinler hücre stresi

sırasında selüler proteinlere bağlanarak onları agregatlaşmaktan korur ve degrade, kötü katlanmış polipeptidlere bağlanması ile tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder (14, 123, 136). Ek olarak şaperonlar, matür proteinler oluştuktan sonra fonksiyonlarının olgunlaşmasında rol alırlar (132).

HSP'lerin şaperon fonksiyonlarına ek olarak, çok sayıda koruyucu rolleri de vardır. Özellikle HSP 70 ve 27 apoptozisi inhibe ettiği ve böylece öldürücü uyarılara maruz kalan hücrelerde yaşamı artırdığı gösterilmiştir (14, 137-140). İnvivo ve invitro çalışmalar ısı uygulamalarının HSP ekspresyonu için major stimulus olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben, HSP senteziyle apoptozis inhibe olur ve progresif hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım edebilir (138).

Isı şok cevabının transkripsiyonu ısı şok faktörü (HSF) ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF'ler HSP'lere bağlıdır ve inaktiftir. Isı şok faktörleri ısı şok elementi (HSE) olarak bilinen hedef sırasının tanınmasından sorumludur. Isı şoku gibi stres mevcudiyetinde, HSF'ler HSP'lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF'leri fosforile eder, sitozolde HSF'lerin trimer formları oluşur. Bu HSF timerleri nükleusa girer ve HSP 70 genindeki HSE'ye bağlanır. Bağlanmayı takiben HSF'ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu olur, HSP mRNA nükleustan sitoplazmaya çıkar. Sitoplazma içinde yeni HSP'ler sentez edilir (translasyon). Multipl HSE'ler, HSP geninde promoter bölgede bulunur. Isı şok elementine ek olarak promoter bölgede serum cevap elementi (SRE) vardır. Serum cevap elementi serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal seviyesini mevcudiyetinden sorumludur (141).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

### 2.1. Hasta ve kontrol grubu

Çalışmaya Mart 2008-Mart 2009 arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı polikliniğinde izleme alınan DEA (n: 28) olan ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran anemi tanısının ayırt edilmesi nedeniyle kan alınması gereken sağlıklı kontrol grubunun (n: 28) oluşturduğu toplam 56 olgu alındı. Demir eksikliği anemisi tanısı alan ve kontrol grubunu oluşturan çocukların ailelerine, çalışma ile ilgili bilgi verilip; yazılı onayları alındı.

Demir eksikliği anemisi tanılı olgular tedavi öncesi (a) ve tedavi sonrası (b) olmak üzere ayrıldı. Demir eksikliği anemisi grubunda 14 kız (%50) ve 14 erkek (%50) olmak üzere toplam 28 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu (c) olguları 13 kız (%46.5) ve 15 erkek (%53.5) olmak üzere toplam 28 sağlıklı olgudan oluşturuldu.

Demir eksikliği anemisi tanısı konacak 6 ay-18 yaş arası çocuk hastalarda Hb değerleri; 4 ay-2 yaş arasında 10.5 g/dl düzeyinin altında, 2-6 yaş arasında 11.5 g/dl düzeyinin altında, 6-12 yaş arasında 12 g/dl düzeyinin altında ve 12-18 yaş arasında 12 g/dl altında bulunması anemi olarak kabul edildi. Serum demiri azalmış, transferrin saturasyonu %16 altında ve ferritin değerinin 12 ng/dl altında olması DEA olarak değerlendirildi (1).

Demir eksikliği anemisi tanısı alan olgularda tedavi öncesi ve tedavinin 3 ayında CBC, periferik yayma, retikülosit sayımı, serum demir, TDBK, ferritin, ESR ve CRP değerleri rutin olarak alındı. Rutin olarak değerlendirilen CBC için alınan kanın arta kalan 1 ml plazma örneğinden ghrelin, obestatin ve HSP 70 Peptide Enzyme Immunoassay (EIA) yöntemi kullanılarak çalışıldı. Tüm örnekler sabah 08:00-09:00 saatleri arasında aç olarak alındı. Ancak peptidler hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalandığından plazma ghrelin ve obestatin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her 1 ml kana bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen plazma örnekleri 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi. Bu örnekler, - 20 ile -80 °C'de 1 yıla kadar saklandıktan sonra tüm değerler aynı anda çalışıldı. Ghrelin, obestatin ve HSP 70 için alınan örnekler aynı anda uygun şartlarda çözündürüldükten sonra çalışma kitlerinin kataloğuna uygun olarak birlikte değerlendirildi (5).

Demir eksikliği anemisi tanısı alan olgulara ağızdan Fe<sup>+2</sup> içeren preparatdan 4 mg/kg/gün olarak günde 2-3 dozda aç karına olarak verildi (28).

Tam kan sayımı Coulter Gen-S system, serum demir düzeyi ve TDBK Olympus AU 2700 cihazı ve Olympus kiti, ferritin düzeyi Immulyte 2000 cihazında Immulyte 2000 ferritin kiti ile bakıldı (142).

## **2.2. Ghrelin**

Biotec L800 cihazda, plazma örneklerinde; D-Ghr Bertin marka Human Unacylated Ghrelin ELISA kiti kullanılarak [REF:A05119-96 Wells] ve A-Ghr aynı firma tarafından üretilen Human Acylated Ghrelin ELISA kiti [REF:A05106-96Wells] kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı.

## **2.3. Obestatin**

Biotec L 800 cihazda, plazma obestatin düzeyleri BACHEM marka Human Obestatin ELISA kiti kullanılarak [Cat. No. S-1284] kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

## **2.4. HSP 70**

Biotec L 800 cihazda, plazma HSP 70 düzeyleri Assay designs Stressgen firmasının HSP 70 High Sensitivity EIA Kit (Cat.#EKS-715) kullanılarak üretici firmanın katalogunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

## **2.5. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 12.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama±Standart sapma, ortanca, alt-üst değer) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; Two Independent-Samples Tests ve Anova table, Mann Whitney U testi kullanılırken; niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare ve Fisher Exact testi kullanıldı. Demir eksikliği anemili olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması Paired Samples t-test kullanılarak yapıldı ve p<0.05 olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın ekonomik giderleri Fırat Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) desteği ile sağlandı.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik özellikleri

Çalışmaya alınan olguların yaşları 1 ile 16 yıl arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması toplam DEA grubunda  $8.12 \pm 5.72$  yıl, kontrol grubunda ise  $8.22 \pm 4.55$  yıl olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanımlı olguların ve kontrol grubunun yaşı istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Olguların demografik özellikleri

	Hasta Tedavi öncesi (a) n=28	Hasta Tedavi Sonrası (b) n=28	Kontrol (c) n=28	p<0.05
Yaş (ort±SD, yıl)	8.12±5.72	8.42±5.72	8.22±4.55	—
(median, alt-üst)	(6.45, 1-16)	(6.75, 1.3-16.3)	(8.55, 1-16)	
Ağırlık (ort±SD, kg)	27.4±16.9	228.7±17.2	27.8±13.19	—
(median, alt-üst)	(19.4, 8.4-56)	(20.3, 9.3-56.6)	(24.9, 9-65.7)	
Boy (ort±SD, cm)	119.4±35.23	121±34.49	125.4±26.63	—
(median, alt-üst)	(113.7, 66.5-172)	(116, 73-173.5)	(130.2, 77-160)	

n: Hasta sayısı, ort: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma, E: Erkek, K: Kız, VA: Vücut ağırlığı  
— =  $p < 0.05$

#### 3.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Hematolojik Değerleri

Demir eksikliği anemisi (tedavi öncesi + sonrası) ve kontrol grubu olguların Hb değerleri sırasıyla; tedavi öncesi grubunda  $9.42 \pm 1.64$  g/dl, tedavi sonrası  $12.5 \pm 0.98$  g/dl ve kontrol grubunda  $13.6 \pm 0.71$  g/dl olarak bulundu. Çalışmadaki DEA tanımlı olgularda tedavi öncesi Hb değeri tedavi sonrasında düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Demir eksikliği anemisi tanımlı olguların tedavi öncesi Hb değeri ile kontrol grubunun Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Demir eksikliği anemisi tanımlı olguların tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında Hb değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri tedavi öncesi grubunda  $68.4 \pm 6.5$  fL, tedavi sonrası  $79.1 \pm 3.0$  fL ve kontrol grubunda  $81.2 \pm 3.9$  fL olarak bulundu ( $p < 0.05$ ). Demir eksikliği anemisi tanımlı olguların tedavi öncesi ile kontrol grubunun MCV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında MCV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Eritrosit dağılım aralığı (RDW) tedavi öncesi  $17\pm 3.1$ , tedavi sonrası  $14.1\pm 1.8$  ve kontrol grubunda  $14.2\pm 1.5$  olarak bulundu. Demir eksikliği tanılı olguların tedavi öncesi ve sonrası grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubunun RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serum demir düzeyi tedavi öncesi  $11\pm 5.7$   $\mu\text{g/dl}$ , tedavi sonrası  $56.4\pm 43.3$   $\mu\text{g/dl}$  ve kontrol grubunda  $87.6\pm 41$   $\mu\text{g/dl}$  olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanılı olgulardaki Fe değerleri tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun Fe değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası grubu ile kontrol grubu arasında Fe değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serum toplam demir bağlama kapasitesi tedavi öncesi  $345.9\pm 60$   $\mu\text{g/dl}$ , tedavi sonrası  $293\pm 69.9$   $\mu\text{g/dl}$  ve kontrol grubunda  $265\pm 49$   $\mu\text{g/dl}$  olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanılı olgulardaki TDBK değerleri tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun TDBK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında TDBK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Serum ferritin düzeyi tedavi öncesi  $5.25\pm 3.39$   $\text{ng/ml}$ , tedavi sonrası  $33.3\pm 24.7$   $\text{ng/ml}$  ve kontrol grubunda  $39.2\pm 30.9$   $\text{ng/ml}$  olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun F değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında F değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Transferin saturasyonu değeri tedavi öncesi  $3.21\pm 1.63$ , tedavi sonrası  $23.3\pm 31.6$  ve kontrol grubunda  $35.5\pm 21.2$  olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun TS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında TS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 7).

**Tablo 7.** Hasta (tedavi öncesi ve sonrası) ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin hematolojik değerleri

	Demir Eksikliği Anemisi			p<0.05
	Tedavi öncesi (a) n=28	Tedavi sonrası (b) n=28	Kontrol (c) n=28	
<b>Hb</b>				
(g/dl, ort±SD)	9.42±1.64	12.5±0.98	13.6±0.71	a-b, a-c
(median, alt-üst)	(9.6, 5.2-1.5)	(12.3, 11-14.6)	(13.6, 12.1-14.8)	
<b>MCV</b>				
(fL, ort±SD)	68.4±6.5	79.1±3.0	81.2±3.9	a-b, a-c
(median, alt-üst)	(68.2, 50.4-81.6)	(79.3, 71-84)	(80.7, 75.2-95.2)	
<b>RDW</b>				
(%, ort±SD)	17±3.1	14.1±1.8	14.2±1.5	a-b, a-c
(median, alt-üst)	(16.5, 13-28.2)	(14, 10.5-17.7)	(14.6, 11-17.2)	
<b>Fe</b>				
(µg/dl, ort±SD)	11±5.7	56.4±43.6	87.6 ±41	a-b, a-c
(median, alt-üst)	(10, 3.0-29.6)	(41, 19-225)	(87, 36-185)	
<b>TDBK</b>				
(µg/dl, ort±SD)	345.9±60	293±69.9	265±49	a-b, a-c
(median, alt-üst)	(358, 251-463)	(287, 129-430)	(261.5, 187-382)	
<b>Ferritin</b>				
(ng/ml, ort±SD)	5.25±3.39	33.3±24.7	39.2±30.9	a-b, a-c
(median, alt-üst)	(4.0, 1.5-11.5)	(26.6, 13.4-139)	(30.9, 14.2-174)	
<b>TS</b>				
(%, ort±SD)	3.21±1.63	23.3±31.6	35.5±21.2	a-b, a-c
(median, alt-üst)	(2.94, 1.22-8.6)	(13.6, 5.7-174)	(29.7, 11.1-82.8)	

**Hb:** Hemoglobin, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **RDW:** Eritrosit dağılım aralığı, **Fe:** Serum demir, **TDBK:** Toplam demir bağlama kapasitesi, **TS:** Transferin satürasyonu

### 3.3. Demir Eksikliği Anemisi ve Kontrol Grubu Olgularında Pika Varlığı ve Vücut Isı Değerleri

Demir eksikliği anemisi tanılı olgular ve kontrol grubunda pika varlığı sırasıyla; tedavi öncesi 28 olgunun 9 (%32.1)'unda, tedavi sonrası ve kontrol grubunda 28 olgunun hiçbirinde pika hikayesi yoktu. Tedavi öncesi pika varlığı, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0.05$ )

Vücut ısısı değerleri tedavi öncesi  $36.6\pm 0.24$  °C, tedavi sonrası  $37.0\pm 0.15$  °C, kontrol grubunda  $37.0\pm 0.19$  °C olarak bulundu. Çalışmada DEA'li olguların tedavi öncesi vücut ısısı, tedavi sonrasına göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Demir eksikliği anemisi tanılı olgular ve kontrol grubun arasında vücut ısısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 8).

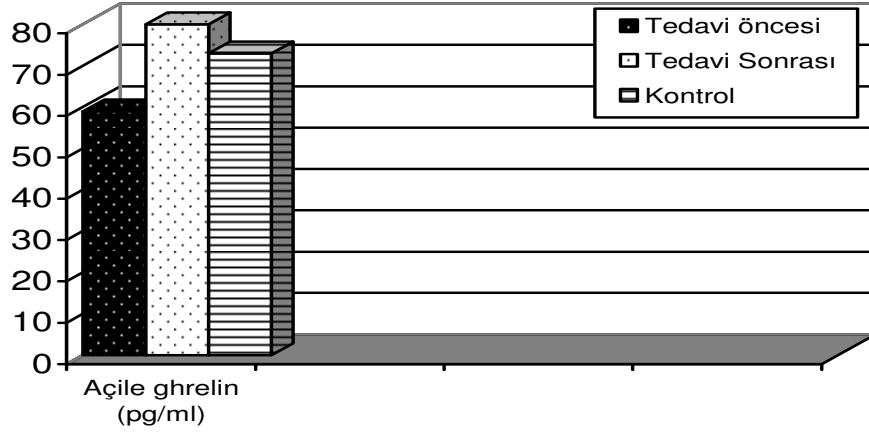
**Tablo 8.** Hasta (tedavi öncesi ve sonrası) ve kontrol grubunu oluşturan olguların pika varlığı ve vücut ısısı değerleri

	Demir Eksikliği Anemisi			p<0.05
	Tedavi öncesi (a) n=28	Tedavi sonrası (b) n=28	Kontrol (c) n=28	
Vücut Isısı (°C, ort±SD)	36.6±0.24	37.0±0.15	37±0.1	
( median, alt-üst)	(37, 36.3-37.3)	(37, 36.8-37.4)	(37, 36.7-37.4)	a-b
Pika (n,%)	(9, 32.1)	(0, 0)	(0, 0)	a-b, a-c

n: Hasta sayısı, ort: Aritmetik ortalama, SD: Standart sapma, °C: Derece

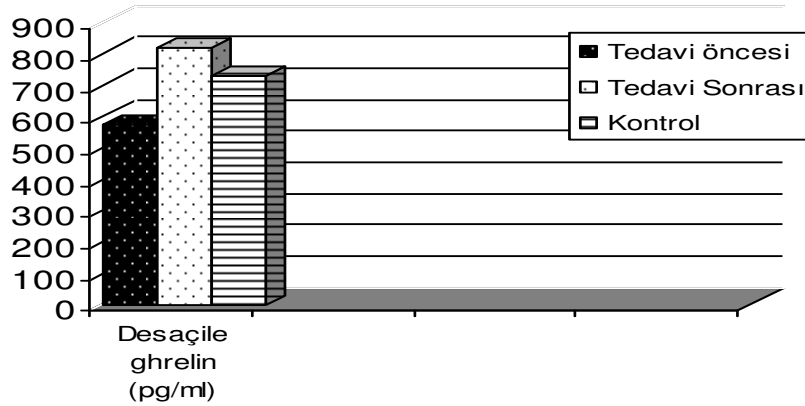
### 3.4. Demir Eksikliği Anemisi ve Kontrol Grubu Olguların Açile Ghrelin, Deaçil Ghrelin, Obestatin ve HSP70 Değerleri

Açile ghrelin değerleri; tedavi öncesi  $59.3\pm 19$  pg/ml, tedavi sonrası  $80.8\pm 25.7$  pg/ml ve kontrol grubunda  $72.9\pm 22.6$  pg/dl olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplar arasında açile ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun açile ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında açile ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ )(Şekil 3)



**Şekil 3.** Hasta ve kontrol grubu olgular açile ghrelin

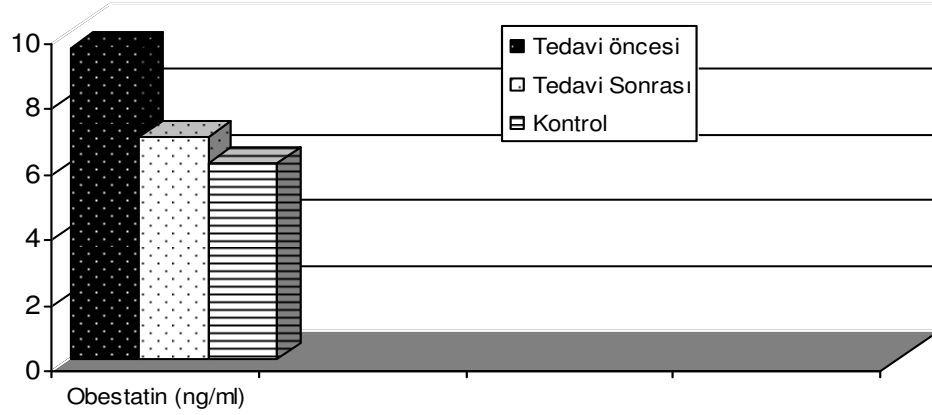
Deaçil ghrelin tedavi öncesi  $573.9 \pm 182$  pg/ml, tedavi sonrası  $819.9 \pm 257.4$  pg/ml ve kontrol grubunda  $730 \pm 235$  pg/dl olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplar arasında deaçil ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun deaçile ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında deaçile ghrelin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Hasta ve kontrol grubu olgular desaçile ghrelin

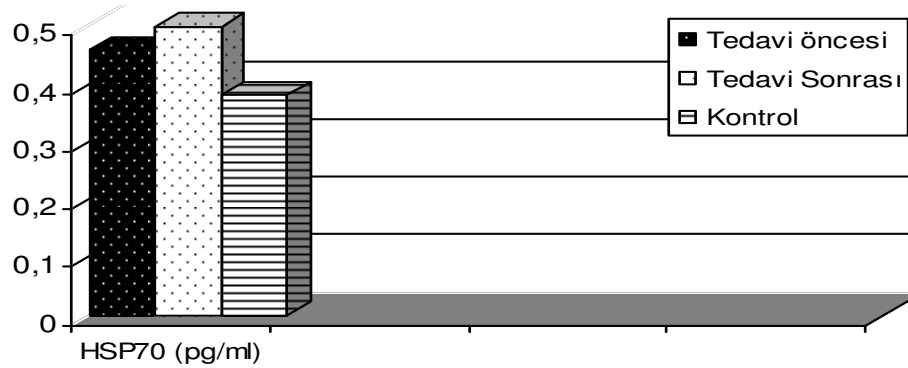
Obestatin tedavi öncesi  $9.5 \pm 4.7$  ng/ml, tedavi sonrası  $6.8 \pm 3.4$  ng/ml ve kontrol grubunda  $6 \pm 2.3$  ng/dl olarak bulundu. Çalışmadaki DEA'li olgularda tedavi öncesi obestatin değeri tedavi sonrası yüksek bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun obestatin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark bulundu ( $p<0.05$ ). Demir eksikliği anemisi tanılı olguların tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında obestatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ )(Şekil 5).



**Şekil 5.** Hasta ve kontrol grubu olgular Obestatin

HSP 70 tedavi öncesi  $0.46\pm 0.25$  pg/ml, tedavi sonrası  $0.50\pm 0.3$  pg/ml ve kontrol grubunda  $0.38\pm 0.15$  pg/ml olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanılı olgularda tedavi öncesi HSP 70 değeri tedavi sonrası düşük bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi öncesi ile kontrol grubunun HSP 70 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında HSP 70 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ )(Şekil 6)(Tablo 9).



**Şekil 6.** Hasta ve kontrol grubu olgular HSP 70

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol grubu olgular açile ghrelin, desaçile ghrelin, obestatin ve HSP70 değerleri

<b>Demir Eksikliği Anemisi</b>				
	<b>Tedavi Öncesi (a)</b>	<b>Tedavi Sonrası (b)</b>	<b>Kontrol (c)</b>	<b>p&lt;0.05</b>
<b>Açile ghrelin</b>				
<b>(pg/ml, ort±SD)</b>	59.3±19	80.8±25.7	72.9±22.6	a-b, a-c
<b>(median, alt-üst)</b>	(57.5, 35.5-101)	(82, 34.5-132)	(71.5, 33-119)	
<b>Deaçil ghrelin</b>				
<b>(pg/ml, ort±SD)</b>	573.9±182 (555.5,	819.6±257.4	730±235	a-b, a-c
<b>(median, alt-üst)</b>	339-988)	(800.5, 368-295)	(683.5, 346-135)	
<b>Obestatin</b>				
<b>(ng/ml, ort±SD)</b>	9.5±4.7	6.8±3.4	6.0±2.3	a-b, a-c
<b>(median, alt-üst)</b>	(7.3, 4.3-23.2)	(5.6, 3.7-18)	(5.5, 3.7-13.1)	
<b>HSP 70</b>				
<b>(pg/ml, ort±SD)</b>	0.46±0.25	0.50±0.30	0.38±0.15	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(0.39, 0.2-1.11)	(0.38, 0.2-1.33)	(0.34, 0.21-1.02)	

— = p<0.05

### **3.5. Demir Eksikliği Anemisi Grubunda Tedavi Öncesi Pika Olan ve Olmayan Olguların Değerlendirilmesi**

Demir eksikliği tanımlı olgularda tedavi öncesi grupta 9 (%32.1) pika olan ve 19 adet (%76.9) pika olmayan olgu saptandı.

Pikası olan grubun yaş ortalaması 4.73±4.78 yıl, pika bulunmayan grubun ise ortalaması 9.73±5.52 yıl olarak bulundu. Pikası olan grubun yaş ortalaması olmayan gruptan düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Vücut ağırlığı değerleri pika olan grupta ortalama 17.6±12.5 kg ve pika olmayan grupta 32±17 kg olarak bulundu. Pika grubunda vücut ağırlığı pika olmayan gruptan düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Boy uzunluğu değerleri pika olan grupta ortalama 96.3±30.1 cm ve pika olmayan grupta 130.3±32.5 cm olarak bulundu. Pika olan grubun boy uzunluğu olmayan gruptan düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05)(Tablo 10).

Pika olan ve olmayan gruplarda Hb, MCV, MCH, MCHC, Fe, TIBC, F, TS, açile ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin, HSP 70 ve vücut ısısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ )(Tablo 11, 12).

**Tablo 10.** Demir eksikliği anemisi tanılı olgularda tedavi öncesi pika olan ve olmayan olgularda demografik değerler

	Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Öncesi		p<0.05
	Pika olmayan	Pika grubu	
<b>Yaş (ort±SD,yıl)</b>	9.72±5.52	4.73±4.78	+
<b>(median, alt-üst)</b>	(10, 1-16)	(2.6, 1-14)	
<b>Boy (ort±SD, cm)</b>	130.3±32.5	96.3±30.1	+
<b>(median, alt-üst)</b>	(134.5, 71-172)	(86.7, 66.5-154.5)	
<b>Vücut ağırlığı (ort±SD, kg)</b>	32±17	17.6±12.5	+
<b>(median, alt-üst)</b>	(30, 8.7-56)	(12.5, 8.4-41)	

+ =  $p<0.05$

**Tablo 11.** Pika grubunu oluşturan olgularda hematolojik değerler

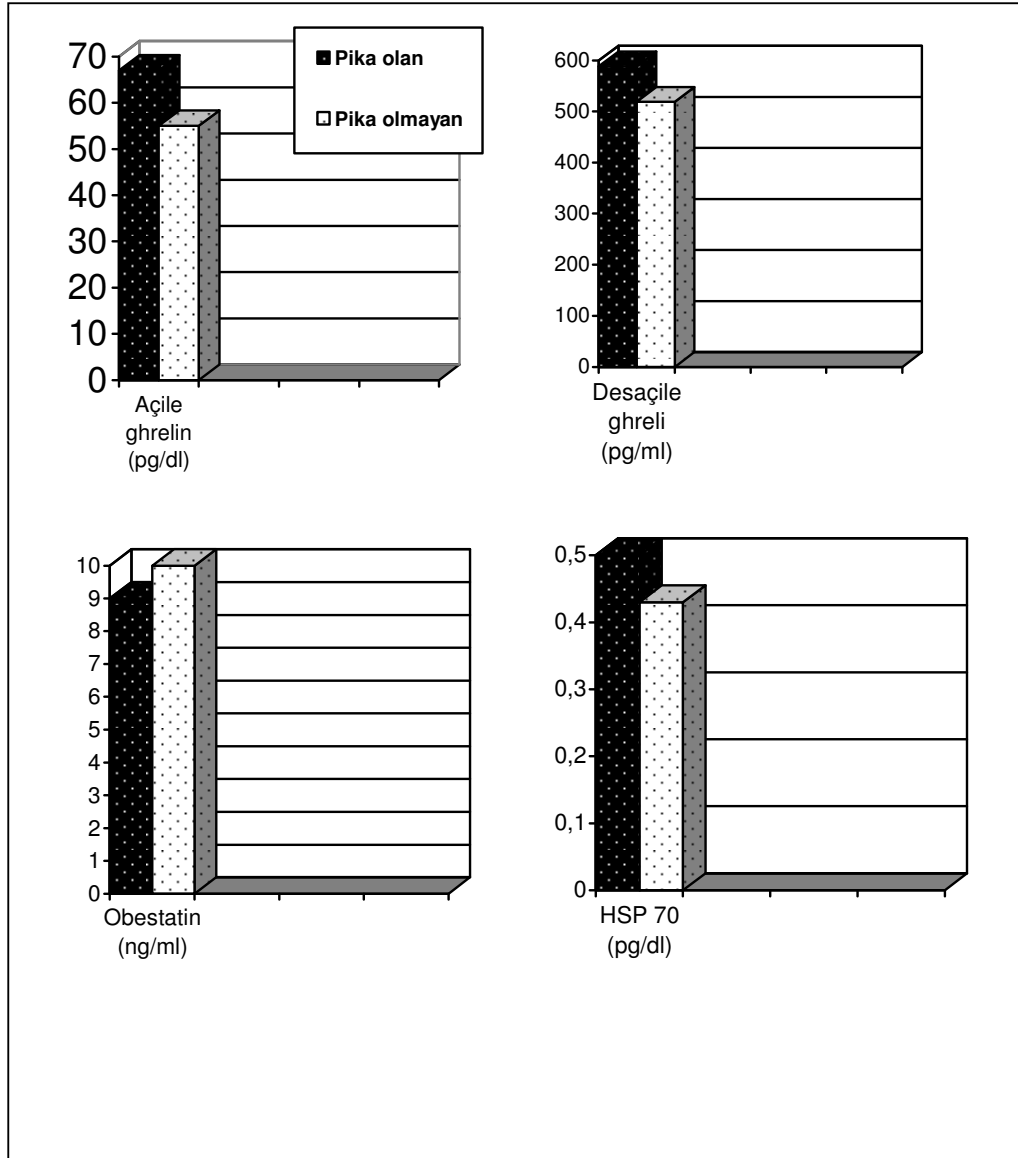
	Tedavi öncesi Demir Eksikliği Anemisi		p<0.05
	Pika Olan n=9	Pika olmayan n=19	
<b>Hb</b>			
<b>(gr/dl, ort±SD)</b>	9.8±1.2	9.2±1.8	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(9.8, 7.3-11.5)	(9.5, 5.2-11.4)	
<b>MCV</b>			
<b>(fL, ort±SD)</b>	66.0±4.4	69.6±7.2	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(65.3, 61.6-84)	(71.1, 50.4-81.6)	
<b>RDW</b>			
<b>(%, ort±SD)</b>	17.5±2.2	16.7±3.5	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(17, 15.5-22.5)	(16.1, 13-28.2)	
<b>Fe</b>			
<b>(µg/dl, ort±SD)</b>	7.5±3.8	12±5.7	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(7, 3-15)	(12, 5-29.6)	
<b>TIBC</b>			
<b>(µg/dl, ort±SD)</b>	317.7±56.2	359.2±58.6	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(297, 251-409)	(376, 261-463)	
<b>Ferritin</b>			
<b>(ng/ml, ort±SD)</b>	4.9±3.1	5.3±3.5	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(3.4, 1.5-10.8)	(4.5, 1.5-11.5)	
<b>TS</b>			
<b>(ng/ml, ort±SD)</b>	2.4±1.1	3.5±1.73	—
<b>(median, alt-üst)</b>	(2.4, 1.2-4.1)	(3.3, 1.3-8.6)	

— =  $p<0.05$

**Tablo 12.** Pika varlığına göre olgularda açile ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin, HSP 70 ve vücut ısısı değerleri

	Demir Eksikliği Anemisi Tedavi Öncesi		
	Pika Olan n=9	Pika Olmayan n=19	p<0.05
<b>Açile ghrelin</b>			
(pg/mL, ort±SD)	67.7±20.4	55.4±17.5	—
(median, alt-üst)	(59, 44.5-96)	(54, 35.5-101)	
<b>Deaçil ghrelin</b>			
(pg/ml, ort±SD)	689.2±212.4	519.3±140.8	—
(median, alt-üst)	(657, 440-988)	(491, 339-949)	
<b>Obestatin</b>			
(ng/ml, ort±SD)	9.1±3.9	9.7±5.1	—
(median, alt-üst)	(7.8, 4.7-15.2)	(6.8, 4.3-23.2)	
<b>HSP 70</b>			
(pg/mL, ort±SD)	0.53±0.22	0.43±0.26	—
(median, alt-üst)	(0.52, 0.25-0.87)	(0.29, 0.2-1.11)	
<b>Vücut Isısı</b>			
(°C, ort±SD)	36.9±0.20	36.9±0.26	—
(median, alt-üst)	(37, 36.5-37.2)	(37, 36.3-37.3)	

— = p<0.05



**Şekil 7.** Pika varlığına göre olgularda açile ghrelin, deaçil ghrelin, obestatin, HSP 70 ve vücut ısısı

#### 4. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, tüm dünyada önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Çocuklarda uzun süren DEA, erken demir tedavisi ile düzelebilen büyüme ve zeka gelişiminde bozulmaya neden olur. Bu nedenle infant döneminde demir eksikliğini önlemek için erken teşhis ve etkin tedavi uygulamak oldukça önemlidir (48). Demir eksikliği anemisi infantların ve çocukların yaşam kalitesini ve performansını etkileyen çok yaygın bir hastalıktır. Demir eksikliği ile demir eksikliği anemisi; en sık olarak hayatın ilk 2 yılı içinde özellikle 6-24. aylar arasında görülür (41). Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan beslenme şekli, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri, yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza) demir eksikliğinin sık görülmesine neden olmaktadır (30).

Çalışmamızda DEA tanılı 14 kız (%50) ve 14 erkek (%50) olmak üzere 28 olgu değerlendirildi. Bu olguların yaş ortalaması  $8.12 \pm 5.72$  yıldır. Kontrol grubunda ise 13 kız (%46.5) ve 15 erkek (%53.5) olmak üzere toplam 28 olgu değerlendirildi ve bu grubun yaş ortalaması  $8.22 \pm 4.55$  yıl olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanılı ve kontrol grubu olguların yaş ortalamaları benzerdi.

Çalışmaya alınan DEA tanılı olguların hepsinde literatüre uygun olarak DEA tanısı koymak için belirtilen yaş aralığına uygun Hb değerleri alındı ve DEA tanısı için gerekli olan Fe, TDBK, F, MCV, RDW ve TS gibi laboratuvar parametrelerin uygunluğu sağlandı (44). Çalışmaya alınan sağlam kontrol grubunun tümünde literatüre uygun olarak DEA tanısını dışlamak için belirtilen yaş aralığına uygun Hb değerlerinin üstünde değerlere sahip olması ve Fe, TDBK, F, MCV, RDW ve TS gibi laboratuvar parametrelerin uygunluğu sağlandı (44). Bakılan bu değerler DEA tanılı olguların tedavi öncesi ile tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. Demir eksikliği anemisi tanısı konulan hastalarda enfeksiyonun dışlanması için sistemik muayeneleri yapıldı ve eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerleri normal saptandı.

Demir eksikliği anemisi tanısı alan olgulara ağızdan  $Fe^{+2}$  içeren preparatdan 3-4 mg/kg/gün olarak günde 2-3 dozda aç karına verildi (28). 3 aylık tedavinin

sonunda tüm hastalardan alınan Hb, Fe, Ferritin, MCV, RDW ve TS değerlerinde yükselme izlendi.

Demir eksikliği anemisinin klinik özelliklerinden birisi iştah kaybıdır ve beslenme DEA'nde büyük rol oynar (143). Bazı çalışmalarda DEA tanılı çocuklarda tedavi sonrası gıda alımı ve iştahta subjektif artış izlenmiştir (8). Çalışmamızda gıda alımının objektif değerlendirmesini yapamadığımız için DEA tanılı olguların tedavi sonrasında iştah artışı değerlendirmesi yapılamadı.

Oreksijenik hormon olarak bilinen ghrelinin hormon olarak keşfedilmesinden önce; 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (51). Daha sonra bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve ghrelin 1999 yılında ilk olarak Kojima ve ark. (52) tarafından farelerin midesinde GHS-R1a bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanmıştır. Daha sonra, iştah üzerine etkilerinin tespit edilmesi ile iştah hormonu olarakta adlandırılmıştır (53).

Ghrelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup (C8:0) ile açillenmiş, matür ghrelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmiş ghrelindir. 14. pozisyondaki glutaminin olmadığı bir analog peptid daha vardır ve desaçile ghrelin adını alır (52, 57). Vücutta ghrelin üretimi ile ilişkili oksintik bez ve santral sinir sistemi olmak üzere iki hücrel alan bulunmaktadır. Ghrelin çoğunlukla mide fundus mukozası olmak üzere; ince bağırsaklar, hipofiz, tükürük, tiroid bezi, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreas, akciğerler, immun sistem, meme, dişler, iskelet kaslarında, ciltte, yağ dokusunda, miyokart da ve damar dokularında saptanmıştır (60, 62-65). Desaçile ghrelin dolaşımında serbest peptid olarak bulunurken; açile ghrelinin önemli bir kısmı büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (68). Çalışmamızda hem açile hemde desaçile ghrelin fraksiyonu aynı düzeylerde değişim gösterdi.

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (86, 87).

Memelilerde ghrelin; oreksijenik ve adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı başlar. Etkisi kısa sürelidir. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Ghrelin hipotalamusda iştah üzerine etkisini üç yolla yapar. Bunlar;

1. Mideden salgılanan ghrelin, kan yoluyla hipotalamik arkuat nukleus hücrelerine ulaşır ve kan beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer serebral hücrelere ulaşır.

2. Periferde sentezlenen ghrelin, vagal etkileşimlerle GHS-R ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nukleus traktusa ulaşarak hipotalamusu etkiler.

3. Ghrelin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve nöropeptid Y (NPY) / iştah etkili protein (AGRP) ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşime girer(52).

Ghrelin üreten nöronlar, hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur (64). İntraserebroventrikuler ghrelin uygulaması ARC'de NPY düzeylerini artırır, periferel ghrelin uygulaması ise hipotalamik nöronları ve gıda alımını stimule eder (88). Uzun dönemde ghrelin vücut ağırlığını da kontrol edebilir. Kilo verilmesini takiben ghrelin düzeyleri artar ve kilo alımını takiben azalır (89).

Birçok araştırmacı tarafından, ghrelin ve gıda alımı arasında negatif ilişki gösterilmiştir (90-92). Gıda alımını artırdığına dair araştırmalar da mevcuttur (90-92, 144).

Nutrisyonel aneminin en sık nedeni olan DEA'inde beslenme büyük rol oynar. Bizim çalışmamızda DEA tanılı olgularda tanı anında ve tedaviden 3 ay sonra açlık açile ve desaçile ghrelin düzeylerine bakıldı. Açile ghrelin değerleri tedavi öncesi  $59.3 \pm 19$  pg/ml, tedavi sonrası  $80.8 \pm 25.7$  pg/ml ve kontrol grubunda  $72.9 \pm 22.6$  pg/ml olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplar arasında açile ghrelin değerleri ile tedavi öncesi ve kontrol grubunun açile ghrelin değerleri kıyaslandı. Belirtilen gruplar arasında açile ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p < 0.05$ ), tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında açile ghrelin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Desaçil ghrelin tedavi öncesi  $573.9 \pm 182$  pg/ml, tedavi sonrası  $819.9 \pm 257.4$  pg/ml ve kontrol grubunda  $730 \pm 235$  pg/ml olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplar arasında desaçile ghrelin değerleri ile tedavi öncesi ve kontrol grubunun desaçile ghrelin değerleri kıyaslandı. Belirtilen gruplar arasında desaçile ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p < 0.05$ ),

tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında desaçile ghrelin değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Ghrelinin normal aralığı henüz tespit edilmemiştir. Açile ghrelin için 32.61-65.2 pg/ml ve desaçile ghrelin için ise 300-430 pg/ml'dir (110). Ölçüm metodları tam belirlenemediği için bu aralık kit üretici firmalara göre değişmektedir (Phoenix ve Linco firmalarının kitlerinin yaptığı ölçümler arasında 10 kat fark bulunmaktadır) (145).

Çalışmamızda DEA tanılı olguları tedavi öncesi grubunda açile ve desaçile ghrelin seviyesi tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre düşük bulundu. Tedavi sonrası ghrelin seviyesinde anlamlı artış izlendi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Bu yüzden çalışmamızda azalmış gıda alımı sonucunda oluşan DEA'nde ghrelin seviyeleri düşük bulundu. Bu etkinin ghrelinin hipotalamustaki iştah merkezi üzerine olan etkisinden kaynaklandığı düşünüldü (89).

Zhang ve ark. (146) yapmış olduğu çalışmada rekombinant proghrelinin ratlara intraperitoneal verilmesi ile kontrol grubuna göre günlük kilo artışının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda DEA tanılı olguları tedavi öncesi grubunda, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre hem açile hemde desaçile ghrelin seviyeleri anlamlı düşük bulundu. Yine tedavi öncesine göre 3 aylık tedavi sonrasında bütün olguların vücut kilolarında artış izlendi. Bulgularımız ghrelininin iştah artışı üzerine olan etkilerini desteklemekte ve nutrisyonel aneminin en sık nedeni olan DEA'nin gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Akarsu ve ark. (9)'nın yaptığı çalışmada DEA'nin gelişiminin çeşitli dönemlerinde plazma ghrelin seviyelerinin ölçümünde Fe depolarına paralel olarak ghrelin düzeylerinde azalma izlenmiştir. Demir eksikliği anemisinde ghrelin seviyesindeki düşüklük iştah kaybının bir nedeni olabileceği ve bu durumun DEA'nin prodromal döneminde iştahta bir azalmaya neden olabileceği düşünülmüştür.

Isgüven ve ark. (116)'nın yapmış olduğu prepubertal DEA tanılı çocuklarda serum ghrelin seviyeleri ile ilgili çalışmada, DEA tanılı hastalarda kontrol grubuna göre serum ghrelin seviyesi düşük bulunmuştur. Bu çalışmada muhtemel yeni başlangıçlı DEA'de ghrelin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda da DEA tanılı olgularda açile ve desaçile ghrelin seviyesi azalmış olarak saptandı. Tedavi ile hem açile hem de desaçile ghrelin düzeylerinde artış izlendi.

Eter ve ark. (147)'nin yapmış olduğu çalışmada ratlarda periferel ghrelin uygulanmasının gastrik iskemik ve reperfüzyon hasarına karşı korumakta olduğu gösterilmiştir. Bu korumayı; ülserasyonu, doku konjesyonu, sellüler infiltrasyonu ve vasküler geçirgenliği azaltarak hasarı düşük bir düzeye indirgemıştır. Serum laktat dehidrogenaz ve tümör nekroz faktör alfa içeriği belirgin şekilde azalttığı gözlenmiştir. Burada invivo ve invitro olarak ghrelinin antioksidan aktivitesi olduğu gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalarda DEA'nde antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüş ve tedavi ile birlikte antioksidan kapasitenin arttığı gösterilmiştir (3, 4). Çalışmamızda tedavi öncesi DEA tanılı olgularda ghrelin seviyesinin düşük saptanma sebebi antioksidan düşüklüğü ile ilişkilendirilebilir. Demir eksikliği anemisinde oksidatif stresin artığını gösteren yayınlar vardır (3, 4). Tedavi sonrası grubunda grelin düzeyi artışı tedavi ile antioksidan kapasitenin artışı ile ilişkili olabilir (3, 4).

Ghrelin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipit metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar (104). Lipolizi inhibe eder ve preadopsitlerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır (65). Desaçile ghrelin dolaşımında serbest peptit olarak bulunurken, açile ghrelinin önemli bir kısmı, özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (68). Ghrelinin lipid metabolizması üzerine etkileri ve lipitlere bağlanması nedeniyle, iştah problemi olan DEA tanılı olgularda lipit profili düşüklüğü olacağı ve bununda ghrelin düzeyini etkileyebileceği düşünüldü. Fakat çalışmamızda olgulardan kan lipid düzeyi bakılmadığı için bu konuda yorum yapılamadı.

Ghrelin sadece hastaların beslenme durumunu değil aynı zamanda yeme davranışlarını da etkileyebilir (148). Demir eksikliği anemisinde ghrelin seviyesinde azalmanın pikanin ortaya çıkışıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Pika en az 1 ay süreyle yiyecek olmayan maddeleri gelişimsel düzeye ve kültürel pratiğe uymayan biçimde yemek olarak tanımlanır. Pika bir yeme bozukluğu olarak homojen küçük bir gruba sınırlı değildir. Normal gelişim gösteren oyun çocuklarında da görülebilir. Çocukluk çağında pika 2-3 yaşlarında başlar ve çocukluk

çağı boyunca devam eder. Pika dünya çapında bir problemdir ve bütün ırklarda, coğrafi bölgelerde, cinslerde ve kültürlerde görülebilir (149).

Çalışmamızda DEA tanılı 28 olgunun 9 tanesinde tedavi öncesinde pika öyküsü mevcuttu. 3 aylık tedavi sonrası bu 9 hastanın hiç birinde pika öyküsü kalmamıştı (Tablo 11). Demir eksikliği tanılı olguların tedavi grubunda pika olan ve olmayan gruplar arasında hematolojik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 12). Bu tabloya olgu sayısındaki azlık sebep olabilir. Demir eksikliği anemisi tanılı olguların pika öyküsü tanımlayan grup ile tanımlamayanlar arasında açile ve desaçile ghrelin değerleri arasında fark bulunmadı. Bunun pikanın etiolojisinde yer alan Fe, besinler, bakır, selenyum, çinko, psikolojik, kültürel ve farmakolojik nedenler gibi çoklu etmenlerin neden olmasından kaynaklandığı düşünüldü (149).

Obestatin ilk olarak 2005 yılında keşfedilen peptid yapılı bir hormondur (11). Ghrelin ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. İnsanlar üzerinde yapılan çok az deney olmasına rağmen mide, ince bağırsak, hipotalamus ve hipofiz de sentez edildiği bildirilmiştir (12, 13).

Yapılan çalışmalarda obestatinin ghrelinle ilişkili bir peptit olduğu bildirilmiş. Bu hormonun etkilerinin ise; ghrelin ile zıt etki gösterdiği, ghrelin çeşitli türlerde beslenmeyi uyarırken obestatinin farelerde intraserebroventriküler ve sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir. Ratlarda tekrarlanmış sistemik injeksiyonu beslenmeyi inhibe etmektedir. Bu etkilerini hücrelerde siklik AMP miktarını artırarak göstermiş olabileceği belirtilmiştir (12, 13).

Zhang ve ark. (11) insan obestatininin erkek farelere intraperitoneal ve intraserebro-ventriküler verilmesi ile doz ve zaman bağımlı bir biçimde gıda tüketimini baskıladığını göstermişlerdir. Obestatin uygulaması ile gözlenen jejunal kontraksiyonların inhibisyonu, afferent vagus sinyalini tetikleyerek merkezi bir tokluk yanıtını indükleyebilir.

In vivo obestatin uygulaması, midenin boşalmasında uzamış bir gecikmeye neden olur. In vitro izometrik kuvvet ölçümleri göstermiştir ki obestatin uygulaması, jejunumun kas demetlerinin kontraktıl aktivitesini azaltmakta ve ghrelinin etkisini antagonize etmektedir (11).

Obestatin tedavi öncesi  $9.5\pm 4.7$  ng/ml, tedavi sonrası  $6.8\pm 3.4$  ng/ml ve kontrol grubunda  $6.0\pm 2.3$  ng/ml olarak bulundu. Çalışmamızda tedavi öncesi DEA tanılı olgularda plazma obestatin seviyesi tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ )(Tablo 9). Obestatinin DEA'ndeki yüksek seviyesinin gıda alımını baskıladığı ve nutrisyonel DEA oluşumuna katkıda bulunduğu desteklendi. Obestatin ile DEA arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya literatürde rastlanmadı. Çalışmamızda DEA ve tedavisin obestatin üzerine etkisi ilk olarak gösterildi. Obestatin seviyesinin tedavi sonrasında anlamlı düşmesi merkezi tokluk yanıtı üzerindeki etkisinin azalarak; ona zıt etkiye sahip ghrelinin iştah artırıcı etkisini ön plana çıkarmış olabileceğini düşünmemize neden oldu. Demir eksikliği anemisi tanılı olgulardaki yüksek obestatin seviyesinin, mide boşalma zamanının uzamasına (11) ve tokluk yanıtının oluşmasına neden olup gıda alımını azalmasına ve DEA gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Tüm organizmalar ortak bir moleküler stres cevabını paylaşmaktadırlar. Isı şok proteinlerinin keşfinden sonra iskemi, hipoksi, basınç artması, ağır metaller, serbest oksijen radikalleri, protein kinaz C, kalsiyum iyonunun artması, etanol, aminoasit ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir. Isı şok protein sentezinin çeşitli indükleyicileri arasında çevresel stres, ısı şoku, oksidanlar veya ağır metallere maruziyet; stresin olmadığı durumlar, normal hücre büyümesinin, gelişmesinin ve diferansiasyonunun belirli evreleri dahil olmak üzere; çeşitli hastalık halleri, iskemi veya inflamasyon sayılabilir. Çeşitli uyarıcılar tarafından oluşturulan ortak sinyalin protein hasarını oluşturması olasıdır; fakat hücrenin stresi fark eden mekanizmaları henüz bilinmemektedir (14, 123, 125, 127, 135).

Ölümcül olmayan sıcaklığa maruziyet ile önceden hazırlanma, hücreyi ardı sıra gelen daha yüksek ve diğer türlü ölümcül olabilecek sıcaklık veya stresten koruyarak termotoleransı indükler. Isı şok proteinlerin bu sürece dahil olmalarının ilk göstergesi, indüklenbilir sentezleri ve termotolerans gelişmesi arasındaki korelasyondur (131).

Isı şok proteinleri protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (123). Moleküler şaperon terimi stres proteinlerinin, selüler proteinlerin transport veya migrasyonuna yardım etmek için onlara bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (136). Hücresel stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilirler. Bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanacaktır. Isı şok proteinleri hücre stresi esnasında selüler proteinlere bağlanarak onları agregatlaşmaktan korur. Degrade, kötü katlanmış polipeptidlere bağlanarak, tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım eder (14, 123, 136). Isı şok proteinlerinin ateşe benzer şekilde fizyolojik termal değişimlerle indüklendiği çeşitli çalışmalarca gözlemlenmiştir. Ateşin enfeksiyon ve diğer hastalık durumlarına karşı organizmayı koruyan önemli yollarda HSP'leri kullanması ve bu yollarla etkileşmesi; ateş ve HSP'lerin uzun dönemde organizmayı gelişimsel olarak koruduğunu düşündürür. (14, 123, 136). Olgularımızda tedavi sonrası DEA grubunda HSP 70'in düzeyinin artması vücudu korumaya yönelik olabilir. Tedavi ile kontrole göre farklı olan yüksek değerler ise stres sonucu olabilir.

Yapılan çalışmalarda, insan ve hayvanlarda anemi ve DEA'nin hipotermiye eğilimi artırdığı gösterilmiştir (21, 22). Yüksek ısıda salınımı artan HSP 70'in (15, 16) DEA'nde seviyesi bilinmemektedir. Yine şiddetli DEA olan yetişkinlerde yapılan bir çalışmada DEA'ne bağlı hipoksida sol ventrikül ve mikrosirkülasyondaki adaptif değişikliklerin tedavi sonrasında düzeldiği görülmüştür (23). Hipoksida salınımı artan HSP 70'in DEA'ndeki düzeyi bilinmemektedir. Ayrıca HSP 70'in, yapılan çalışmalarda ghrelin tarafından salgılanımının uyarıldığı belirtilmektedir (24). Olgularımızda tedavi öncesi DEA tanılı olgularda ghrelinin düşük olmasına rağmen HSP 70'in kontrole göre daha yüksek saptanması bu bulgunun tersidir.

Çalışmamızda DEA tanılı olguların tedavi öncesi grubunda alınan HSP 70 değerinin tedavi sonrası ve kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Doku düzeyinde hipoksiye neden olan ve daha önce yapılan çalışmalarda TAOK'nin azaldığı gösterilen DEA'de HSP 70 düzeyinde anlamlı değişiklik olmamasının nedeni olarak; hipertermide artışı gösterilen HSP 70 seviyesinin hipotermiye eğilim yaratan DEA'de plazma seviyesinin düşük bulunmasının bu etkiden kaynaklandığı düşünüldü.

Yang ve ark. (24)'nın yaptığı çalışmada ghrelini; sodyum nitroprussidin neden olduğu apoptoz sinyal düzenleyici kinaz-1 (ASK1) aktivitesini, ASK1 aracılı kaspaz 3 aktivasyonu ve feokromasitoma hücrelerinde apoptozu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Ghrelinin HSP 70'in ekspresyonunu arttırdığıda saptanmıştır. Çalışmamızda ghrelinin tedavi öncesi DEA tanılı olgularında, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre anlamlı farklı olması; ghrelinin HSP 70'i uyarmadaki etkisinin DEA'ndeki düşük ghrelin seviyesi ile ilişkili olması olarak değerlendirildi. Demir eksikliği anemisinin antioksidan kapasiteyi azalttığı bilinmektedir (3, 4). Isı şok protein 70 ve ghrelinin bu düşük antioksidan kapasitesi ile ilişkili olarak DEA 'de düşük seviyelerde olmalarının nedenini destekleyebileceği düşünüldü.

Jeong ve ark. 'nın (150) tavşan eritrositlerinde yapmış olduğu çalışmalarında eritrosit maturasyonu ile HSP 70 miktarında azalma saptanmıştır. Isı şok protein 70 retikülositlerin maturasyonu esnasında gereksiz proteinlerin yok edilmesinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tanılı olgularda retikülosit krizinin olduğu andaki HSP 70 değerleri olmadığından, HSP 70 yüksekliği anlamlı çıkmadı.

Kaiya ve ark. (106) yapmış olduğu çalışmada santral ya da periferel yolla uygulanan ghrelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır. Uygulama şekline göre ısı artışında farklılık oluşmaktadır. Isı artışı ghrelin intraperitoneal verildiğinde 5-20 dakika arasında olurken, intraserebroventriküler verilmesi durumunda 10-60 dakikada olmaktadır. Bu ısı değişiminin altındaki neden henüz bilinmemesine rağmen ghrelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir. Isı artışı gibi streslerle indüklenen HSP 70'in DEA gibi hipotermiye eğilim yaratan durumda düşük ghrelin seviyesi ile birlikte bulunmasının her ikisinde DEA'deki düşük seviyelerinin açıklanmasına katkıda bulunacağı düşünüldü.

Demir eksikliği anemisi tanılı olguların tedavi öncesine göre 3 ay sonraki tedavi sonrası grubunda açile ve desaçile ghrelin düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir ( $p<0.05$ ). Demir eksikliği anemisi tanılı olguların tedavi öncesi ile kontrol grubu arasında açile ve desaçile ghrelin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p<0.05$ ), tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Gıda alımını uyardığı bilinen ghrelinin DEA gibi nutrisyonel amemide

düşük seviyelerde bulunması, ghrelinin bulunan bu düşük seviyesinin DEA gelişiminin nedenleri arasında olabileceğini düşündürmektedir. Ghrelin ve gıda alımı arasında negatif ilişki (90, 91) olduğunu kabul edersek DEA olgularımızda ghrelin düzeyi azalınca gıda alımı artmaktadır. Gıda alımını artırmak için ghrelin düşüyor olabilir.

Ghrelinin tersine gıda alımını baskılayan obestatinin, çalışmamızda DEA tanılı olguların tedavi öncesinde, tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Şuana kadar obestatinin DEA ile ilişkisi literatürde belirlenmemiştir. Demir eksikliği anemisi olgularımız ve kontrol grubu arasında kilo düzeyinde farklılık saptanmasada, ghrelinin düşmesi ve obestatin düzeyinin yükselmesi kilo alımını ve iştahı baskılayabilir. Olgularda farklı besinlerin alınmasına yol açabilir. Obestatinin ghrelin gibi DEA gelişiminde katkıda bulunabileceğini düşündürtebilir.

Çalışmamızda DEA tanılı olgularda pika olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak ghrelin düzeylerinde fark olmaması olgu sayısının azlığı nedeniyle olabilir. Bu nedenle daha çok pika olgusunun olduğu DEA grubu olgularında çalışmanın tekrarlanması uygun olacak kanaatindeyiz.

Ghrelin tarafından salınımı indüklenen ve stres durumlarında artışı gözlenen HSP70 proteini DEA tanılı olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubun arasında anlamlı değişiklik göstermedi. Demir eksikliği anemisinin de HSP 70 düzeyi ile ilgili literatür yoktur. Çalışmamızda düşük HSP 70 seviyesinin düşük ghrelin seviyesi ve düşük vücut ısısı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Alta yatan mekanizmaya ait sebep sonuç ilişkisini açıklamak zordur. Olgularımızda aneminin ve tedavisinin ve HSP 70 düzeyine etki etmemiş olarak saptanması DEA'nin yavaş gelişmesi nedeniyle olabilir. Tedavisinde ağızdan 3 aylık süre içinde yavaş olarak yapılması normal fizyolojiyi bozmadan ve stres yapmadığı için HSP 70 düzeyini etkilemeyebilir. Bazı çalışmalarda (21, 22) DEA'nin hipotermiye eğilimi artırdığı saptansada, bizim olgularımızda bu bulguya rastlanmadı. Olgularımızda tedavi sonrasında HSP 70 seviyesi istatistiksel anlamlı fark saptanmasa dahi tedavi öncesi ve özellikle kontrol grubuna göre belirgin yükselmiştir. Yani DEA'nde düzeyi belirgin artmaktadır. Belki hücrel değişikliklerin daha fazla olabileceği parenteral demir (İM, İV) tedavisi ile HSP 70 düzeyi çok daha belirgin artabilir.

Ghrelin tarafından salınımı indüklenen ve stres durumlarında artışı gözlenen HSP 70 proteini DEA tanılı olguların tedavi öncesi, tedavi sonrası ve kontrol grubundaki seviyesinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Bunun düşük ghrelin seviyesi, düşük TAOK ve düşük vücut ısısı ile ilişkili olabileceği düşünöldü.

Bulgularımız DEA'de düşük ghrelin ve yüksek obestatin düzeyinin DEA gelişmine katkıda bulunabileceği düşöndürdü. Yinede altta yatan mekanizmaya ait sebep-sonuç ilişkisini açıklamak zordur. Gözlenen bu bulguların daha anlamlı olması için daha fazla olgudan oluşun ve daha homojen grupların oluşturulduğu yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Nancy C, Andrews K. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Oski SH (editors). Nathan and Oski's Haematology of Infancy and Childhood 5th ed. Vol, I. Philadelphia. WB Saunders, 1998: 424-452.
3. Kurtoglu E, Ugur A, Baltacı A, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. Winter 2003; 96: 117-123.
4. Bozat H. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin farklı demir preparatları ile tedavisi ve bu farklı tedavi şekillerinin antioksidanlar üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006.
5. Aydın S, Ozkan Y, Ceylak E. Ghrelin and its biochemical functions. J Med Sci 2006; 26: 272-283.
6. Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. Acta Paediatr 2006; 95: 991-995.
7. Jarkovska Z, Krsek M, Rosicka M, Marek J. Endocrine and metabolic activities of a recently isolated peptide hormone ghrelin, an endogenous ligand of the growth hormone secretagogue receptor. Endocr Regul 2004; 38: 80-86.
8. Tanaka M, Nakahara T, Kojima S, Nakano T, Muranaga T, Nagai N, et al. Effect of nutritional rehabilitation on circulating ghrelin and growth hormone levels in patients with anorexia nervosa. Regul Pept 2004; 122: 163-168.
9. 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.
10. Geary N. Endocrine controls of eating: CCK, leptin, and ghrelin. Physiol Behav 2004; 81: 719-733.

11. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996-999.
12. Sibilio V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affect food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 31-34.
13. Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007; 148: 1648-1653.
14. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally induced injury and heat-shock protein expression in cells and tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1066: 222-242.
15. Chen HC, Guh JY, Tsai JH, Lai YH. Induction of heat shock protein 70 protects mesangial cells against oxidative injury. *Kidney Int* 1999; 56: 1270-1273.
16. Nijemini R, Vanden Abeele M, Demanet C, Lambert M, Vandebosch S and Mets T. Age-related decrease in the inducibility of heat-shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol* 2002; 22: 195-205.
17. Moore S, Lopez A, Ricardson A, Pahlavani M. Effect of age and dietary restriction on expression of heat shock protein 70 in rat alveolar macrophages. *Mech Ageing Dev*; 104: 59-73.
18. Njemini R, Demanet C, Mets T. Inflammatory status as an important determinant of heat shock protein 70 serum concentrations during aging. *Biogerontology* 2004; 5: 31-38.
19. Buchman TG, Cabin DE, Vickers S, Deutschman CS, Delgado E, Sussman MM, et al. Molecular biology of circulatory shock. Part II. Expression of four groups of hepatic genes is enhanced after resuscitation from cardiogenic shock. *Surgery* 1990; 108: 559-566.

20. Xu Q, Li DG, Holbrook NJ, Udelsman R. Acute hypertension induces heat-shock protein 70 gene expression in rat aorta. *Circulation* 1995;92(5):1223-1229.
21. Beard J, Green W, Miller L, Finch C. Effect of iron-deficiency anemia on hormone levels and thermoregulation during cold exposure. *Am J Physiol* 1984; 247: R114-119.
22. Brigham D, Beard J. Iron and thermoregulation: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996; 36: 747-763.
23. Georgieva Z, Georgieva M. Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997; 17: 21-30.
24. Yang M, Hu S, Wu B, Miao Y, Pan H, Zhu S. Ghrelin inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity via upregulating heat-shock protein 70. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 373-378.
25. Low FM, Hampton MB, Peskin AV, Winterbourn CC. Peroxiredoxin 2 functions as a noncatalytic scavenger of low-level hydrogen peroxide in the erythrocyte. *Blood* 2007; 109: 2611-2617.
26. Pritchard KA, Jr., Ou J, Ou Z, Shi Y, Franciosi JP, Signorino P, et al. Hypoxia-induced acute lung injury in murine models of sickle cell disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: 705-714.
27. Andrews N. Disorders of iron metabolism ve sideroblastik anemia. Kenneth R, Nathan DG, Oski SH (editors). *Hematology of Infancy and Chidhood* 5th ed. Vol, I.Philadelphia. WB Saunders, 1998: 423-461.
28. Glader B. Iron-deficiency anemia. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed, Philadelphia. W.B Saunders, 2004: 1614-1616.
29. Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. *Semin Hematol* 1999;36:13-23.
30. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol* 1999; 106: 270-280.

31. Akarsu S, Kilic M, Yilmaz E, Aydin M, Taskin E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. *Acta Haematol* 2006; 116: 46-50.
32. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Ann Clin Biochem* 1998;35:693-708.
33. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54: 295-317.
34. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. *Clin Physiol Biochem* 1986;4:5-10.
35. Gümrük F. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 3: 265-272.
36. Brittenham G, Hoffman R, Benz E. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. *Hematology Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, Inc. 1991; 227-240.
37. Fairbanks V. Iron metabolism. Beutler E, Beutler E. *William's Hematology*. 5th edition. New York. Mc Graw-Hill, 1995: 369-380.
38. Conrad M, Umbreit J. A concise review: Iron absorption—the musin-mobil-ferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993; 42: 67-73.
39. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF. Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferritin paradigm. *Semin Hematol* 1998; 35: 13-26.
40. Onat T. Vitamin ve mineraller. Onat T, Emerk K (editors). *Temel Biyokimya*. Ankara. Saray Medikal. 1997: 819-824.
41. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 437-445.
42. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76: 549-553
43. Camitta B. The Anemias. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (editors). *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia. W.B Saunders, 1996: 1378-1390.

44. Oski F. A diagnostic approach to anemic patient. Brugnara C, Nathan D, Nathan DG, Orkin SH (editors). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed Philadelphia. Saunders, 1998: 375-384.
45. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 599-622.
46. Kinik ST, Tuncer AM, Altay C. Transferrin receptor on peripheral blood lymphocytes in iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1999;104:494-498.
47. Viteri FE. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutr Rev* 1997; 55(6): 195-209.
48. Akarsu S, Taskin E, Yilmaz E, Yilmaz H, Kilic M, Aygun AD. Treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron preparations. *Acta Haematol* 2006; 116: 51-57.
49. Surico G, Muggeo P, Muggeo V, Lucarelli A, Martucci T, Daniele M, et al. Parenteral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in children. *Ann Hematol* 2002; 81: 154-157.
50. Massey C. Microcytic anemia. Differential diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Anemia. Medical Clinics of North America. Philadelphia. Wheby-Saunders Comp* 1992; 76: 649-650.
51. Mc Kee K, Tan C, Palyha O, Liu J, Feighner S, Hreniuk D, et al. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997; 46: 426-434.
52. 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: 656-660.

53. 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: 5992-5994.
54. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 275: 1995-2000.
55. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem* 2003; 278: 64-70.
56. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, et al. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology* 2005; 146: 432-440.
57. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 325-338.
58. Soares JB, Leite-Moreira AF. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29: 1255-1270.
59. Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Peptides* 2008; 29: 639-645.
60. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4753-4758.
61. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909-913.

62. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 904-907.
63. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002; 107: 63-69.
64. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 56-62.
65. Muccioli G, Pons N, Ghe C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and desacyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol* 2004; 498: 27-35.
66. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6-9.
67. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004; 50: 1077-1080.
68. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology* 2007;148:2355-2362.
69. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol* 2007; 192: 313-323.
70. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology* 2005;146:2255-2264.

71. 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;87:2988-2990.
72. Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, Rodino BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest* 2007;30:470-476.
73. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:1289-1297.
74. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discov Today* 2007;12:276-288.
75. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:142-146.
76. Chanoine JP, Wong AC, Barrios V. Obestatin, acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas. *Horm Res* 2006;66:81-88.
77. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002;159:1029-1037.
78. Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Biol Cell* 2007;18:986-994.
79. Korbonsits M, Ciccarelli E, Ghigo E, Grossman A, . The growth hormone secretagogue receptor. *Growth Horm* 1979;9:93-99.

80. Poykko S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia* 2003;46:455-458.
81. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3450-3453.
82. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology* 2005;146:355-364.
83. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, et al. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:16-18.
84. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;148:21-26.
85. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:637-643.
86. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007;138:141-144.
87. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:361-367.
88. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, et al. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003;991:26-33.

89. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:297-304.
90. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut* 2005;54:18-24.
91. Chen CY, Chao Y, Chang FY, Chien EJ, Lee SD, Doong ML. Intracisternal desacyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats. *Int J Mol Med* 2005;16:695-699.
92. Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Shimakura S, Uchiyama M, et al. Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish. *Peptides* 2006;27:2321-2325.
93. Green BD, Irwin N, Flatt PR. Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice. *Peptides* 2007;28:981-987.
94. Gourcerol G, St-Pierre DH, Tache Y. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)? *Regul Pept* 2007;141:1-7.
95. Seoane LM, Al-Massadi O, Pazos Y, Pagotto U, Casanueva FF. Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats. *J Endocrinol Invest* 2006;29:13-15.
96. Lagaud GJ, Young A, Acena A, Morton MF, Barrett TD, Shankley NP. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357 :264-269.
97. Penicaud L, Leloup C, Fioramonti X, Lorsignol A, Benani A. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:458-462.

98. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodám F, Destefanis S, Gauna C, et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4268-4272.
99. Salehi A, Dornonville de la Cour C, Hakanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul Pept* 2004;118:143-150.
100. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1055-1060.
101. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H, et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *J Biol Chem* 2002;277:5667-5674.
102. Qader SS, Hakanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept* 2008;146:230-237.
103. Heijboer AC, Van Den Hoek AM, Parlevliet ET, Havekes LM, Romijn JA, Pijl H, et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia* 2006;49:732-738.
104. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin MR, Roder E, Visintin L, et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution in liver and skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:228-235.
105. 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.
106. Kaiya H, Darras V, Kangawa K. Ghrelin in Birds: Its structure, distribution and function. *The Journal of Poultry Science* 2007;44:18-22

107. Aydın S. Proposal for the abbreviation of ghrelin--the appetite hormone. *Horm Res* 2006;66:206-207.
108. Aydın S. Ghrelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32:82-95.
109. Beck B, Richy S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci* 2004;76:473-478.
110. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
111. Peino R, Baldelli R, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsua H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123:1120-1128.
112. Berilgen MS, Mungen B, Ustundag B, Demir C. Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure* 2006;15:106-111.
113. James RJ, Drewett RF, Cheetham TD. Low cord ghrelin levels in term infants are associated with slow weight gain over the first 3 months of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3847-3850.
114. Yuçel G. Valproat kullanan epileptik çocuklarda serum insülin, leptin, ghrelin, GH, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri. Uzmanlık tezi. Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, 2006
115. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
116. Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-I, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J* 2007;54:985-990.
117. Moechars D, Depoortere I, Moreaux B, de Smet B, Goris I, Hoskens L, et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39-obestatin receptor-knockout mouse. *Gastroenterology* 2006;131:1131-1141.

118. Chartrel N, Alvear-Perez R, Leprince J, Iturrioz X, Reaux-Le Goazigo A, Audinot V, et al. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 2007;315:766.
119. Szentirmai E, Krueger JM. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006;404:222-226.
120. Carlini VP, Schioth HB, Debarioglio SR. Obestatin improves memory performance and causes anxiolytic effects in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;352:907-912.
121. Qi X, Li L, Yang G, Liu J, Li K, Tang Y, et al. Circulating obestatin levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:593-597.
122. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Deepak D, Kerrigan D, McCulloch P, et al. Plasma obestatin levels are lower in obese and post-gastrectomy subjects, but do not change in response to a meal. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:129-135.
123. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, et al. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002;18:563-575.
124. Hightower LE, Guidon PT, Jr. Selective release from cultured mammalian cells of heat-shock (stress) proteins that resemble glia-axon transfer proteins. *J Cell Physiol* 1989;138:257-266.
125. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, Jacquin C. Hsp70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002;18:490-505.
126. Harrison GS, Drabkin HA, Kao FT, Hartz J, Hart IM, Chu EH, et al. Chromosomal location of human genes encoding major heat-shock protein HSP70. *Somat Cell Mol Genet* 1987;13:119-130.
127. Terzioğlu E. Isı şoku proteinleri. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Editors). *Klinik Romatoloji*. İstanbul. Deniz Matbaası, 1999:51-53.

128. Pirkkala L, Sistonen L. Heat Shock Proteins (HSPs): Structure, Function and Genetics Turku, Finland 2006.
129. Bukau B, Horwich AL. The Hsp70 and Hsp60 chaperone machines. *Cell* 1998;92:351-366.
130. Netzer WJ, Hartl FU. Protein folding in the cytosol: chaperonin-dependent and -independent mechanisms. *Trends Biochem Sci* 1998;23:68-73.
131. Morimoto RI, Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nat Biotechnol* 1998;16:833-838.
132. Glover JR, Lindquist S. Hsp104, Hsp70, and Hsp40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell* 1998;94:73-82.
133. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Exp Cell Res* 1999;248:30-43.
134. Repasky E, Issels R. Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. *Int J Hyperthermia* 2002;18:486-489.
135. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Isı şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri* 2000;20:187-194.
136. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA. Induction of stress proteins in a panel of mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002;18:552-562.
137. Ellis RJ, van der Vies SM. Molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* 1991;60:321-347.
138. Nıkfarjam M, Muralıdharan V, Su K. Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell activity foollowing thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. *Int J Hyperthermia* 2005;21:319-332.
139. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Meriin AB, Sherman MY, Morimoto RI, et al. The chaperone function of hsp70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000;20:7146-7159.

140. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Denis-Larose C, Massie B. Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1997;17:5317-5327.
141. Pirkkala L, Nykanen P, Sistonen L. Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *Faseb J* 2001;15:1118-1131.
142. Drysdale JW, Adelman TG, Arosio P, Casareale D, Fitzpatrick P, Harzard JT, et al. Human isoferritins in normal and disease states. *Semin Hematol* 1977;14:71-88.
143. Topaloglu AK, Hallioglu O, Canim A, Duzovali O, Yilgor E. Lack of association between plasma leptin levels and appetite in children with iron deficiency. *Nutrition* 2001;17:657-659.
144. Toshinai K, Yamaguchi H, Sun Y, Smith RG, Yamanaka A, Sakurai T, et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2006;147:2306-2314.
145. Groschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clin Chem* 2004;50:457-458.
146. Zhang W, Majumde A, Wu X, Mulholland MW. Regulation of food intake and body weight by recombinant proghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009.
147. Eter. EE, Tuwajjiri. AA, Hagar. H, Arafa. M. In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. *J. Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1791-1799.
148. Scanes CG, Jeftinija S, Glavaski-Joksimovic A, Proudman J, Aramburo C, Anderson LL. The anterior pituitary gland: lessons from livestock. *Domest Anim Endocrinol* 2005;29:23-33.
149. Feldman MD. Pica: current perspectives. *Psychosomatics* 1986;27:519-523.

150. Jeong JR, Yamasaki M, Komatsu T, Inaba M, Yamato O, Maede Y. Identification of heat shock protein 70 in canine reticulocytes and mature erythrocytes. *Jpn J Vet Res* 2005;53:37-46.

## 6.EKLER

### BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

#### (Hekimin Açıklaması)

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi (DEA) kendisinin ve tedavisinin gıda alımını uyarıcı ve antioksidan özellikli ghrelin ve buna zıt etkilere sahip olan obestatinin ile bazı doku stresini yükselten durumlarda artan HSP 70 üzerine olan etkilerini araştırmak istedik.

Araştırmanın ismi: DEA ve tedavisinin ghrelin, obestatin ve ısı şok proteini üzerine etkisi.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda DEA' nin bulunmasıdır. F.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji AD ve Biyokimya Anabilim Dalı'nın ortak katılımı ile hastalığın tedavisi ve yapılan tedavinin rutin kan tahlilleri ile takibi yapılacaktır. Halk arasında "kansızlık" olarak adlandırılan "anemi" çocuk sağlığını ve gelişimini yakından ilgilendiren bir sağlık sorunudur. Çocuklarda en sık "kansızlık" nedeni DEA olup daha çok beslenme ile ilgili sorunlardan etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi sonucunda çocuklarda huysuzluk, uyku bozukluğu, toprak yeme, öğrenme bozukluğu, gelişme geriliği, enfeksiyon eğiliminde artış ve aneminin derecesi ile artış gösteren çalışma gücü kaybı, entelektüel zeka düzeyinde etkilenme gibi belirti ve bulgular oluşabilir. Bu açıdan DEA tedavisinin uygun şekilde yapılması önemlidir. Demir eksikliğinin tedavisinde sadece beslenmenin düzene sokulması yeterli olmamakta genellikle demir ilaçları ile tedavi zorunlu olmaktadır.

Çalışmaya katılan DEA'li olgularda her zaman ilk tercih olarak yapılan tedavi şekli  $Fe^{+2}$  içeren preparat 4-6 mg/kg/gün elementer demir miktarı olacak şekilde ve günde 2-4 dozda, aç karnına öğünler arasında önerilmektedir. 3 ay kontrole çağrılıp tam kan ve demir düzeylerine bakılacaktır.

DEA'nde tedavide demir preparatları oral veya parenteral yolla verilir. Etkinliği, emniyetli olması, ekonomik olması ve parenteral uygulamada görülen sistemik ve lokal yan etkileri olmaması nedeni ile genellikle oral tedavi kullanılır. Oral demir tedavi alan %10-20 hastada en sık görülen yan etki ishal veya kabızlık

gibi gastrointestinal sistem (GIS) bulgularıdır. Bu bulgular oral rejimi değiştirmeksizin semptomatik olarak tedavi edilir. Bulantı, epigastrik ağrı, kusma ve karın ağrısı gibi üst GIS bulguları demirin hemen yemeği takiben alınması ile geçer veya azalır; eğer semptomlar devam ederse her dozdaki miktarı azaltmak veya kullanılan demir preparatlarını tablet, draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçmek yararlı olabilir. Sıvı demir preparatları ile dişlerde geçici bir boyanma meydana gelebilir. Ancak ilacın dilin arkasına verilmesi ile bu boyanma azaltılabilir .

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Bu alışma sonucunda çocuğunuzun anemisi düzeltilmiş olacaktır. Ayrıca DEA'ne bağlı gelişme geriliği, enfeksiyonlara yatkınlık, entelektüel zeka düzeyinin etkilenmesi gibi oluşabilecek etkilerden çocuğunuz korunmuş olacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr.Taner KASAR tarafından çocuğunuzun anemisine yönelik demir tedavisi yapılacak ve aralıklı yapılacak kontrollerde alınacak rutin kan tahlilleri ile yapılan tedavinin takibi gerçekleştirilecek ve kayıt tutulacaktır.

Çocuğunuzun anemi tanısı poliklinik şartlarında konduktan sonra uygulanacak tedavi şekli doktorunuz tarafından belirlenip tedavi başlatılacaktır. Çocuğunuzu 3 ay sonra kontrole getirmeniz istenecektir. ocuğunuzdan tedavinin etkinliğinin kontrol ve takibini yapabilmek amacıyla kan testleri yapılacaktır. Bu testler tedavi öncesi ve tedavinin nc ayında tam kan sayımı (CBC), periferik yayma, retikülosit sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi (TIBC), ferritin , eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) rutin olarak alınmaktadır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide, takip aralıklarında

ve alınan kan örneklerinde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

**(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Dr. Taner KASAR tarafından F.Ü. Fırat Tıp Merkezi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları ocuk Hematoloji AD’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütölmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda, herhangi bir saatte; Dr. Taner KASAR, (0-424-2333555-2315) ve FÜ Tıp Fakóltesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD’ni arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti memnuniyet ve gönüllölük içerisinde kabul ediyorum.

**İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.**

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

**Ayırt etme yeteneği söz konusu olan hastanın kendisinin rızası alınacaktır.**

**Hastanın**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

## **7.ÖZGEÇMİŞ**

1980 yılında Erzincan'ın Tercan ilçesinde doğdum. İlk ve ortaöğretimimi Tercan'da tamamladıktan sonra 1997 yılında Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım eğitimi 2003 yılında bitirerek mezun oldum. 2004 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.