

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANADOLU KUZNEY KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA DEMİR  
REPLASMANININ SERUM İRİSİN DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. KEREM YİĞİT ABACAR**  
**(UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIŞMANI:**  
**DOÇ. DR. ALİ ÖZDEMİR**

**İSTANBUL 2016**

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**ANADOLU KUZAY KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ**  
**FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA DEMİR  
REPLASMANININ SERUM İRİSİN DÜZEYİNE ÜZERİNE ETKİSİ**

**DR. KEREM YİĞİT ABACAR**  
**(UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIŞMANI:**  
**DOÇ. DR. ALİ ÖZDEMİR**

**İSTANBUL 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşarak daha iyi birer doktor ve etik değerleriyle yol göstererek daha iyi birer insan olmamız konusunda bize örnek ve destek olan değerli hocam Doç. Dr. Ali Özdemir'e,

Çalışma hayatım süresince meslektaşlarımla verimli ve huzurlu bir ortam sağlayabilmemiz için sorunlarımızla yakından ilgilenen, tezimi hazırlarken de bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip tüm yardımseverlikleriyle bana destek olan Uzm. Dr. Yaşar Sertbaş, Uzm. Dr. Nalan Okuroğlu, Doç. Dr. Seda Sancak,Uzm.Dr.Meltem Sertbaş'a,

Asistanlık hayatım boyunca kendisinden hekimlik ve insanlık adına çok şey öğrendiğim,bizlere hekimlikte,etik ve ahlaki duruşta kısacası her konuda örnek olan Doç.Dr.Aydın Atakan'a,

Mesleki hayatımda birlikte yol aldığım, hem mesai saatleri içinde hem sosyal yaşamda yardımlaşıp birçok anı paylaştığımız çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her konuda bana inanan, inandığım yolda yürürken hedeflerime ulaşmamda fedakârlık, sabır ve en önemlisi sevgiyle bana sonsuz destek olan canım aileme ve Özgecan Büyüker'e...

En derin saygılarımla ve tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Kerem Yiğit Abacar

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	3
İÇİNDEKİLER .....	4
TABLO LİSTESİ.....	5
ŞEKİL LİSTESİ.....	6
KISALTMALAR .....	7
ÖZET .....	8
ABSTRACT.....	10
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>12</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>14</b>
2.1. ANEMİ .....	14
2.1.1. Tanımı.....	14
2.1.2. Sınıflandırılması .....	14
2.1.3. Klinik belirti ve bulgular .....	17
2.1.4. Tanı.....	18
2.1.5. Demir Eksikliği Anemisi .....	19
2.1.6. Tedavi .....	29
2.2 İRİSİN.....	34
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>38</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>50</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Anemilerin Etyolojik sınıflandırılması
- Tablo 2.** Anemilerin Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) göre sınıflandırılması
- Tablo 3.** Retikülosit yapım indexi hesaplamada hematokrit değerine göre düzeltme faktörü
- Tablo 4.** Demir eksikliğinin gelişim evreleri
- Tablo 5.** Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı
- Tablo 6.** Farklı Oral demir Preparatlarının Elemental Demir değerleri
- Tablo 7.** Çalışma grubunda metabolik parametrelerin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen değişimlerin değerlendirilmesi
- Tablo 8.** Çalışma grubunda hematolojik parametrelerintedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen değişimlerin değerlendirilmesi
- Tablo 9.** İrisinde görülen yüzde değişim miktarları ile vücut ağırlık ölçümlerinde görülen yüzde değişim miktarları arasındaki ilişkilerin incelenmesi
- Tablo 10.**İrisinde görülen yüzde değişim miktarları ile kan parametrelerinde görülen yüzde değişim miktarları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

## GRAFİKLER LİSTESİ

- Grafik 1.** Tedavi öncesi ve sonrası BMI değerleri
- Grafik 2.** Tedavi öncesi ve sonrası BMR değerleri
- Grafik 3.** Tedavi öncesi ve sonrası Fat Mass değerleri
- Grafik 4.** Tedavi öncesi ve sonrası Fat Oran değerleri
- Grafik 5.** Tedavi öncesi ve sonrası FFM değerleri
- Grafik 6.** Tedavi öncesi ve sonrası Hemoglobin(Hb) değerleri
- Grafik 7.** Tedavi öncesi ve sonrası Hematokrit(Hct) değerleri
- Grafik 8.** Tedavi öncesi ve sonrası Demir değerleri
- Grafik 9.** Tedavi öncesi ve sonrası Demir Bağlama Kapasitesi değerleri
- Grafik 10.** Tedavi öncesi ve sonrası Transferrin Saturasyonu değerleri
- Grafik 11.** Tedavi öncesi ve sonrası Ferritin değerleri
- Grafik 12.** Tedavi öncesi ve sonrası İrisin değerleri

## KISALTMALAR

BMI	: Beden kitle indeksi
BMR	: Bazal metabolizma hızı
DEA	:Demir eksikliği anemisi
DCT-1	:Divalan katyon transporter 1
DMT-1	:Divalan metal transporter 1
FEP	:Serbest eritrosit protoporfirin
FFM	: Yağsız vücut kütlesi
HB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
KHA	:Kronik hastalık anemisi
MCV	:Mean corpuscular volume(ortalama eritrosit hacmi)
NRAMP	:Natural resistance associated macrophage protein
PPAR	: Peroksizomal proliferatör aktivatör reseptör
RDW	:Eritrosit volum dağılım aralığı
RIA	:Rahim içi araç
RYI	:Retikülosit yapım indexi
TBW	: Total vücut su ağırlığı
TDBK	:Total demir bağlama kapasitesi
WBC	: Beyaz küre sayısı

## ÖZET

### DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA DEMİR REPLASMANININ SERUM İRİSİN DÜZEYİNE ÜZERİNE ETKİSİ

**AMAÇ:** Eritrositlerde yer alan hemoglobin yapısında demir bulunmaktadır.Vücuttaki demir depoları tükendiğinde demir eksikliği anemisi(DEA) gelişir.Demir eksikliği anemisi olan hastalara etyoloji araştırılmakla birlikte oral veya intravenöz demir replasmanı yapılmalıdır. İrisin, egzersiz ile PPAR- $\gamma$  ko-aktivatörünün uyarılması sonucu oluşan, beyazyağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü sağlayarak enerji metabolizmasını regüle eden bir proteindir. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi olan hastalara demir tedavisinin irisin ile ilişkisi ve metabolik parametreler üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**MATERYAL VE METOD:**Bu çalışmada Haziran 2016-Ekim 2016 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine tekrarlayan demir eksikliği anemisi olup,oral demir tedavisi tolere edemeyen ve anemi semptomları ile başvuran Hb değerleri 7-10g/L arasında,ferritin 15mg/L'nin altında,transferrin saturasyonu %15 altında olan ve ek komorbid hastalığı olmayan demir eksikliği etyolojisinde menstruasyon sebepli kayıp dışında ek sebep tespit edilmeyen 18-45 yaş arası 30 hastaya tedavi olarak intravenöz ferrik hidroksit sükroz kompleksi verildi.1 hasta kendi isteği üzerine çalışmadan çıkarıldı.Tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyi bakıldı ve metabolik parametreleri ölçüldü.Bulgular SPSS yöntemi ile çalışıldı.

**BULGULAR:**Demir replasmanı sonrası serum irisin düzeyinde,vücut kitle indeksinde(23,24 $\pm$ 2,53 ile 23,57 $\pm$ 2.5) ve Tanita ölçümlerinden bazal metabolizma hızında(1279 $\pm$ 62,3 ile 1292 $\pm$ 65,36),yağsız vücut kitlesinde40,81 $\pm$ 2,46 ile 41,13 $\pm$ 2,21), yağ oranında(0,32 $\pm$ 0,05 ile 0,33 $\pm$ 0,05),yağ kitlesinde(19,98 $\pm$ 4,59 ile 20,3 $\pm$ 4,6) anlamlı artış görüldü(p<0,05).Total vücut su oranında ise istatistiksel olarak belirgin bir değişim saptanmadı(p=0,063).Tedavi sonrası demir ve irisin seviyelerinin yükselmesi arasında istatistik olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı(p=0,950 ve r:-0.012).

**SONUÇ:**Demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir tedavisi ile hastalardaki BMI'nın,yağ oranının ve yağ kitlesinin artmasını iştahın artmasıyla ve genel iyilik haliyle açıklamaktayız.Aynı zamanda artan egzersiz kapasitesindeki yükselmenin de irisin düzeyini arttırdığını ve demirin bazal

metabolizma hızını arttırmadaki yollarından birisinin de irisin aracılığıyla olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak demir tedavisi ile irisin ve metabolik parametrelerin daha detaylı incelenmesi amaçlı daha kapsamlı çalışmalara da ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

**ANAHTAR KELİMELEER:**Demir eksikliği anemisi,İrisin



## ABSTRACT

### THE EFFECT OF IRON REPLACEMENT ON THE LEVEL OF SERUM IRISIN IN PATIENTS WITH IRON-DEFICIENCY ANEMIA

**PURPOSE:** Hemoglobin located in eritrocites contain iron. When iron stores in the body are depleted, iron-deficiency anemia (IDA) develops. In the cases of patients with iron-deficiency anemia, etiology research and oral or intravenous iron replacement should be done. Irisin, a protein that is the resulting from the stimulation of PPAR- $\gamma$  co-activator by exercise, regulates energy metabolism by turning white adipose tissue into brown adipose tissue. In this study, focusing on the patients with IDA, the relation between iron treatment and irisin and its effects on metabolic parameters are researched.

**MATERIAL AND METHOD:** Between June 2016 and October 2016, intravenous ferric hydroxide sucrose complex treatment was given to 30 patients, ages between 18-45, that had consulted to the Internal Diseases Polyclinic of Fatih Sultan Mehmet Education and Research Hospital with the symptoms of anemia who had recurrent iron-deficiency anemia and intolerant to oral iron treatment, whose values were as shown: Hb between 7-10 g/L, ferritin under 15 mg/L, transferrin saturation under %15. Those patients didn't have additional comorbid disease; no additional reason was detected for their iron deficiency etiology other than menstrual lose. 1 of the patients willingly left the study. Irisi levels before and after the treatment were checked and parameters were measured. Findings were studied with SPSS method.

**RESULTS:** After iron replacement, a significant increasement was seen in serum irisin levels, body mass index ( $23,24 \pm 2,53$  and  $23,57 \pm 2,5$ ), basal metabolism speed in Tanita neasurements ( $1279 \pm 62,3$  and  $1292 \pm 65,36$ ), fat-free body mass ( $40,81 \pm 2,46$  and  $41,13 \pm 2,21$ ), fat ratio ( $0,32 \pm 0,05$  and  $0,33 \pm 0,05$ ). In total body water ratio, statically there was not any significant change ( $p=0,063$ ). Statistically, there was not any significant correlation in increased iron and irisin levels after the treatment ( $p=0,950$  ve  $r:-0.012$ ).

**CONCLUSION:** With iron treatment; BMI, fat ratio and fat mass increasement of patients with IDA are explained by increased appetite and general well-being. Alongside this, it is thought that increasing exercise capacity also increases irisin level and one of the pathways of increasing basal metabolism speed of iron may be through irisin. However, it can be said that more

comprehensive researches should be made in order to examine iron treatment, irisin and metabolic parameters.

**KEY WORDS:** Iron deficiency anemia, irisin



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eritrositlerde yer alan hemoglobin yapısında demir bulunmaktadır. Vücuttaki demir depoları tükendiğinde demir eksikliği anemisi (DEA) gelişir (1). Kadınlarla daha çok olmak üzere ülkemizde ve dünyada en sık görülen anemi nedeni olan demir eksikliğinin önemini, aneminin gelişmiş ülkelerde hastanelere başvuran hastaların en az %30'unda, gelişmekte olan ülkelere ise daha fazlasında görülmesi nedeniyle daha iyi anlayabilmekteyiz (2,3,4). Ülke bazında karşılaştırma yapmak gerekirse; demir eksikliği gelişmiş ülkelerdeki gebelerin %50'sinde, yetişkin kadınların %20'sinde ve yetişkin erkeklerde %3'ünde bulunmaktadır. Orta ve Güney Amerika ile Asya ülkelerinde ise demir eksikliği anemisi olan yetişkin kadınların oranı %15-64, yetişkin erkeklerin oranı %1,9-14'tür (5,6). Gelişmekte olan ülkelere beslenme bozuklukları ve paraziter hastalıklar, etiyolojik önemi bakımından başlıca sebepler arasında sayılabilir (5,6).

DEA nedenlerinin sıklığı, yaş gruplarına göre değişmektedir. Bu nedenler üç grupta ele alınırsa; iki yaş grubu çocuklarda beslenme, doğurganlık çağındaki kadınlarda menstrüasyona bağlı kayıp, ileri yaşlarda ise gastrointestinal sistem hastalıkları başlıca sebepler arasında sayılmaktadır (5,6).

Altta yatan hastalığın tedavisi ve demir eksikliğinin giderilmesi, DEA gerçek kontrolünün iki aşamasıdır. Tedavide, azalmış Hb ile boşalmış demir depolarını kademeli olarak normal

değerlere çekmek amaçlanmaktadır (7,8,9).

Memelilerde major termogenezis dokusu kahverengi yağ dokusudur (brown adipose tissue-BAT).Soğuğa maruziyet ile tetiklenen sempatik sinir sistemine yanıt olarak BAT termojenik aktivitesi ortaya çıkmaktadır. BAT soğuğa karşı koruyucu fonksiyon görür.

Egzersiz sonucu PPAR-  $\gamma$  ko-aktivatörünün uyarılmasıyla üretilen irisin ise beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü indükleyerek termogenezi ve enerji metabolizmasını düzenleyen bir miyokindir. Obeziteye karşı koruyucudur(10,11,12).

PPAR- $\gamma$  ise her tür adiposit hücresinin gelişimi için zorunludur.PPAR ligantlarının tamamen agonize olması subkutan beyaz yağ dokusunda kahverengi yağ gen programını indüklemek için mutlaka gereklidir.

Bu çalışmada anemi semptomlarıyla başvurup demir eksikliği anemisi tanısı konmuş,etyolojisinde menstruel kayıp dışında patolojik neden saptanmamış olan 18-45 yaş arası ve oral demir tedavisini tolere edemeyen kadın hastalarda intravenöz ferrik hidroksit sükroz kompleksi tedavisinin irisin ve diğer metabolik parametreler üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

## 2.GENELBİLGİLER

### 2.1 ANEMİLER

**Aneminin tanımı:** Eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaşı ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur.. Anemi tanısının konması için yetişkin kadınlarda 12 gr/dl altı ve yetişkin erkeklerde 13,5 gr/dl altı değerlerin görölmesi gerekmektedir. Hb ve Hct değerlerindeki bireysel değişikliklerin sebepleri arasında yaşı ve cinsiyet dışında ırk, sosyoekonomik seviye, yaşanılan yerin deniz seviyesinden yüksekliği, postür, plazma hacmi gibi faktörler bulunmaktadır(13,14,15).

#### **Anemilerin sınıflandırılması**

Anemiler neden olan mekanizmaya (etiyojik) ve eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılırlar. (16,17)

**Tablo1 : Anemilerin Etyolojik sınıflandırılması**

I-Kan kaybı 1-Akut Kanama Anemisi 2-Kronik Kanama Anemisi	II-Eritrosit yapımında azalma A-Hemoglobin sentezinde azalma 1-Demir eksikliği anemisi 2-Sideroblastik anemiler 3-Porfirialar 4-Kurşun zehirlenmesi B-DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler) 1-B12 vitamini eksikliği 2-Folik asit eksikliği 3-B12 vitamini ve folik asit tedavisine refrakter anemi C-Hemapoetik multipotent kök hücre yetmezliği 1-Aplastik anemi 2-Dishemapoetik anemiler D-Eritroid ünipotent kök hücre yetmezliği 1-Saf eritrosit aplazisi 2-Kronik böbrek yetmezliği anemisi 3-Endokrin hastalıklarda görülen anemiler 4-Konjenital diseritropoetik anemiler E-Multipl veya bilinmeyen mekanizmalar 1-Kronik hastalıklarda görülen anemiler 2-Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler 3- B12vitamini ,folik asit ve demir dışındaki nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler	III-Eritrosit yıkımında artma (Hemolitik anemiler) A-İntrensek (Eritrosit kusuruna bağlı ) 1-Herediter a)Eritrosit membran bozuklukları -Herediter sferositoz -Herediter elliptositoz -Herediter stomatositoz -Akantatositoz b)Enzim eksiklikleri -Piruvat kinaz eksikliği (favizm) -Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz eksiklikleri c)Hemoglobin sentezinde bozukluk -Hemoglobin S, C, D, E hastalıkları -Talasemiler 2-Edinsel: paraksismal nokturnel hemoglobininüri B-Ekstrensek 1-İmmun hemolitik anemiler a)İzoantikorlara bağlı -yenidoğanın hemolitik hastalığı b)Oto-immun hemolitik anemiler (sıcak ve soğuk antikorlara bağlı) c)İlaçlara bağlı (penisilin, metil dopa) 2-İmmun olmayan hemolitik anemiler a)Mekanik hemolitik anemiler -mikroanjipatik hemolitik anemi -Yürüme hemoglobininürisi b)Kimyasal hemolitik anemiler (arsenik, kurşun) c)İnfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler (malarya,bakteri toksinleri) d)Hipersplenizm
---	--	--

**Tablo 2: Anemilerin Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) göre sınıflandırılması (12)**

<p>A. Hipokrom mikrositik anemiler</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Demir eksikliği anemisi</li><li>2. Kronik hastalık anemisi</li><li>3. Talasemi</li><li>4. Kronik kurşun zehirlenmesi</li><li>5. Sideroblastik anemiler</li></ol>	<p>B. Makrositik anemiler</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Megaloblastik anemiler<ul style="list-style-type: none"><li>-B12 vitamini eksikliği</li><li>-Folik asit eksikliği</li><li>-Diğerleri</li></ul></li><li>2-Nonmegaloblastik makrositik anemiler<ul style="list-style-type: none"><li>-Akut kanama anemisi</li><li>-Hemolitik anemiler</li><li>-Lösemiler ,özellikle akut lösemiler</li><li>-Myelodisplastik sendromlar</li><li>-Aplastik anemiler</li><li>-Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar(lenfomeler,multipl myeloma,myelofibroz )</li><li>-Alkolizm</li><li>-Hipotiroidi</li><li>-Skorbüt</li></ul></li></ol>	<p>C. Normositik anemiler</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1-Akut kanama anemisi</li><li>2-Hemolitik anemiler(talasemiler hariç)</li><li>3-Aplastik anemi</li><li>4-Saf kırmızı dizi aplazisi</li><li>5-Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar(lenfomeler,multipl myeloma,myelofibroz vb.)</li><li>6-Endokrin hastalıklar</li><li>6-Böbrek yetmezliği</li><li>7-Karaciğer hastalığı</li><li>8-Kronik hastalık anemisi</li><li>9-Protein malnutrisyonu</li><li>10-Skorbüt</li></ol>
--	--	--

### **Anemilerde öykü**

DEA etiyolojisinde güvenilir bir anamnez alabilmek için hastanın beslenme koşulları (demir eksikliği ve folat eksikliği doğurabilecek diyetler) ve kanamalar (gastrointestinal yol, hemoroid ve genital sistem kanamaları) göz önünde bulundurularak araştırılmalıdır. Kan kaybına bağlı aneminin altında (konjenital veya edinsel) hemostaz bozukluğu da yatabilmektedir.(18,19,20)

Gebelerde yakın aralarla doğum ya da sık düşük yapma durumu, demir eksikliği için önem teşkil eder. Bunun dışında hastaların eski ve yeni uğraşları (kimyasal veya fiziksel etkenler – aplastik anemi ilişkisi), kullandıkları ilaçlar ( aspirin, metil dopa, izoniazid vb), yaşadığı bölge, sosyoekonomik konumu ve sosyal durumu, soy geçmişi (ırkı, hastanın aile bireylerinde anemi olup olmadığı, anne ve babasının akrabalığı) gibi faktörler, parazitozlar ve

hemoglobin hastalıkları yönünden önemli olduğundan sorulmalı ya da göz önünde bulundurulmalıdır. Kronik DEA tanısı konmuş bazı hastalarda toprak, kil, kül (jeofaji) veya buz gibi maddeleri yeme isteği gözlenebildiğinden bu da sorulmalıdır(21)

### **Klinik belirtiler ve fizik muayene bulguları**

Anemi hastalık olmayıp altta yatan bir hastalığın belirtisidir. (21,22)

Aneminin derecesi, aneminin gelişme hızı, hastanın kalp, akciğer ve santral sinir sisteminin işlevlerinin durumu, yaşı, anemiye neden olan altta yatan hastalık; anemi tanısı konmuş hastada klinik belirti ve bulguların bağlı olduğu faktörlerdir(23,24).

Halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, üşüme, efor dispnesi ve konsantrasyonda azalma, en sık raslanan semptomlar olmakla birlikte solukluk, anemili hastalarda saptanan en karakteristik fizik bulgudur(13,25). Solukluk ise ağız ve farenks mukozası, konjiktiva ve tırnak yatakları, avuç içi çizgileri ve dudaklara bakarak değerlendirilir(15,26).

Kalpte üfürüm duyulabilir, genellikle middiastoliktir ve en iyi bazalde ve apexte duyulur. (27) Özellikle yaşlı ve arteriosklerotik kalp hastalığı olan ağır anemilerde konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. (14) Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesininkalp fonksiyonları vemorbidite üzerine olumlu etkilerivardır.(28)

Anemili hastalarda iştahsızlık, dispeptik yakınmalar saptanmakla birlikte, bu semptomlar genellikle anemiye oluşturan hastalığa bağlıdır. Disfaji, demir eksikliği anemisinin komponenti olabilir (Plummer-Vinson Sendromu). Glossit, dil papillarında atrofi megaloblastik anemide, diş eti hipertrofisi, ağız mukozasında infeksiyöz odaklar ve hepatosplenomegali, nedensel hastalığa ait bulgular olarak saptanabilir. (24)

Anemili hastalarda sık rastlanan diğer bulgular ise baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, konsantrasyon kabiliyetinde azalma gibi santral sinir sistemi bulgularıdır. (23). Parestezi, pozisyon duyusunda kaybolma, pernisyöz anemili hastalarda medulla spinalis tutulumu ile ilgili olarak görülebilir. (23)

Menstrasyon düzensizlikleri sıktır. Erkeklerde libido azalması ve empotans gelişebilir. (24) Sarılık olası hemolizi düşündürür, peteşi purpura kanama eğilimini gösterir, hepatosplenomegali ve adenopati infiltratif hastalığı düşündürür.(22)

Anemi tanısı konmuş kadın hastalarda menstrüasyon düzensizlikleri sıktır, erkek

hastalarda ise libido azalması ve empotans gelişebilir. (24) Sarılık görülmesi, olası hemolizi; peteşi görülmesi, purpura kanama eğilimini ve hepatosplenomegali ile adenopati, infiltratif hastalığı düşündürür. (22)

### **Anemi tanı**

Anemi tanısı koyabilmek için yapılması gereken temel laboratuvar çalışmalarında beyaz kan hücre sayısı (WBC), trombosit sayısı ve hemoglobin (Hb) konsantrasyonunun belirlenmesi ile eritrosit indekslerinin ölçümü gerekmektedir. Bu değerler tam kan sayımı (TKS) olarak rapor edilen, otomatik, elektronik sayaçtaki sayımlardır. Eritrosit volum dağılım aralığı (RDW) tam kan sayımının bir parçasıdır, eritrosit boyutundaki değişikliğin bir göstergesidir ve anizositozu belirlemek için kullanılır. (16)

Periferik kan yaymasında eritrositlerin mikroskopik muayenesi, aneminin morfolojik değerlendirmesi ve etiyolojinin belirlenmesinde değerli bilgiler verir. (25)

Retikülosit yapım indeksi(RYİ) ,retikülosit (Rtc) ve düzeltilmiş retikülosit sayımından elde edilen verilerin kullanılması yeterli ya da yetersiz eritrosit yapımını veya yıkımı hakkında bilgi verir.(22)

**Retikülosit yapım indeksi (RYİ)**, hastanın düzeltilmiş retikülosit yüzdesi, hastanın anemisinin ağırlık derecesine (HCT' e) göre belirlenen bir düzeltme faktörüne bölünerek bulunur. Düzeltme faktörü = ÇK'da retikülosit olgunlaşma süresi (gün). Aşağıdaki tabloda HCT değerlerine göre düzeltme faktörleri gösterilmiştir.(29)

**Tablo 3 :Retikülosit yapım indeksi hesaplamada hematokrit değerine göre düzeltme faktörü**

<i>HEMATOKRİT (%)</i>	<i>DÜZELTME FAKTÖRÜ (gün)</i>
<b>45</b>	<b>1.0</b>
<b>35</b>	<b>1.5</b>
<b>25</b>	<b>2.0</b>
<b>15</b>	<b>2.5</b>

Normalde **RYİ** 1.0 ile 2.0 arasında olmalıdır. Değerin bir birimi yoktur.

**RYİ > 2.0** : İlikte eritrosit yapımının arttığını gösterir. Örn: hemoliz, akut kan kaybı.

$RYI < 1.0$  : İlikte eritrosit yapımının azaldığını gösterir. Örn demir eksikliği anemisi, aplastik anemi.

**Periferik yaymalarında polikromazinin görülmediği durumlarda RYI'nin hesaplanması gerekmez.(30)**

Eritrosit indekslerinde klinik olarak en fazla yaralanılanı MCV'dir. (31) MCV'nin normal değeri 80-100 fl arasında olup,  $MCV < 80$  fl altında olanlar mikrositik,  $MCV > 100$  fl üstünde olanlar makrositik olarak sınıflandırılır. (21)

## **DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ**

**Demir eksikliği anemisi (DEA) tanımı:** Vücudun yitirdiği günlük demir, gıda ile alınan demirle kompanse edilemediği zaman ortaya çıkan anemidir. DEA'da karakteristik olarak eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferin saturasyonunun %15'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması görülmektedir.(32)

DEA tüm dünyada görülen en sık anemi nedenidir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. (2,33) Dünya popülasyonunun yaklaşık %30 anemik olup, bunların hiç değilse yarısında, yani 500 milyon insanda DEA mevcuttur.(34) Gelişmekte olan ülkelerde anemi insidansı daha yüksek olduğu bilinmektedir. DEA dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık raslanan anemi sebebidir. Gelişmiş ülkelerde yetişkin erkeklerin %3 'ü, kadınların %20 'si ve gebelerin %50 'sinde demir eksikliği bulunmaktadır.(6,7)

DEA yaş guruplarına göre etyolojik nedenlerin sıklığı değişmektedir. İki yaş gurubu çocuklarda beslenme, doğurgan çağdaki kadınlarda menstrüal kayıp ve ileri yaşlarda gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları ön plana çıkmaktadır. Beslenme bozuklukları ve paraziter hastalıklar gelişmekte olan ülkelerde etyolojide önem kazanmaktadır.(6,7)

### **Demir Metabolizması**

Demir, oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalması, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan bir mikronutrient olduğundan, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir. Bu bakımdan eksikliği ve fazlalığı önemli

linik patolojilere yol açabilir. Az ama önemli miktarda demir de enzimler ve proteinler tarafından kullanılır. (35)

Vücuttaki total demir miktarı 4-5 gramdır. Bunun yaklaşık %65'i hemoglobinde, %4 kadarı miyoglobinde, %1'i de intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerindedir ve %0,1 kan plazmasında transferrin proteini ile birleşir. %15-30 kadarı da esas olarak ferritin halinde retiküloendotelial sistemde ve karaciğer parankim hücrelerinde depolanır. (36) Erkeklerde toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg, kadınlarda ise 2300 mg kadardır. (37)

Çoğunlukla jejunumda meydana gelen demir emilimi sadece %5-10 oranındadır. (38) Günlük besinsel demir gereksinimlerini şu şekilde gruplayabiliriz: Reprodüktif yaştaki kadınlarda 2-3 mg, gebelerde 3-4 mg, yetişin erkeklerde 1mg, adolosanlarda 2-3 mg. Kanın her mililitresinde 0,4 mg demir vardır ve aylık 60 ml'lik menstrual kayıp, her ay ek olarak 20-30 mg'lık demir emilimi ihtiyacı oluşturur. (39)

Demirin başlıca atılım yerleri barsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç ve idrardır. (40) Günlük demir kaybı yetişkin erkek ve menstrüasyonu olmayan kadında 1 mg, menstrüasyon sırasında 2 mg, gebelik ve laktasyonda 3 mg'dır. (34)

Hemdeki demir ferros (Fe<sup>2+</sup>) iyon şeklindedir. Non-hem demirin çoğu ferrik (Fe<sup>3+</sup>) iyon şeklindedir. Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler ferrik form ile çözünür şelatlar oluşturur. Fitat, tannat ve fosfatlar ise dönüşsüz şelatlar oluşturur ve demir açığa çıkamaz. Ferro tuzlar çözünürdür, bu nedenle şelasyon gerektirmez. Sonuç olarak emilimi daha iyidir. (41)

### **Demirin Taşınması ve Depolanması**

İnce barsaktan absorbe edilen demir, apotransferrine bağlanarak transferrini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır. (36,42) Transferrin primer olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenir. (42) Transferrin, monoferrik (bir demir atomu içerir) ve diferrik (iki demir atomu içerir) olmak üzere iki formda bulunur. Tüm hücreler gelişimlerinin bir döneminde transferrin reseptörü tanımlarlar. En çok transferrin reseptörüne sahip hücreler (hücre başına 300.000-400.000) eritroblastlardır. Diferrik transferrinler transferrin reseptörüne en çok afiniteye sahip olanlardır. (43) Transferrin reseptörleri hücre yüzeyinde bulunan transmembran proteinleridir. (7)

Kandaki fazla demir özellikle karaciğer hücrelerinde ve daha az oranda kemik iliğinin

retükoendotelyal hücrelerinde depo edilir. Demir, apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir. (36) Plazma ferritin konsantrasyonu, vücut demir depolarını yansıtmaktadır. (42)

Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimeyen hemosiderin şeklinde depo edilir. (36) Hemosiderin, apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının maksimal olduğu demir aşırı yüklenmesi hallerinde görülür. (42)

### **Demirin Gastrointestinal Kanaldan Emilimi**

Diyetteki demirin emilimi asidik pH'ta duodenumun proksimal kısmında ve jejunumda olur. Hephastin, NRAMP ve mobilferrin gibi duodenal proteinler emilimi kolaylaştırır. Demir emilimini etkileyen etmenler ise diyetteki total demir miktarı ve biçimi, demirin biyoyararlanımı, barsak mukoza hücrelerinden demir emiliminin kontrolü, kemik iliği eritropoetik etkinliği ve vücut demir depolarıdır. (35)

Emici hücrelerin fırçası kenarında ferrik demir, ferrik redüktaz tarafından ferröz forma çevrilir. Membran boyunca transportu ise divalent metal transporter-1 (DMT-1, NRAMP-2, DCT-1 olarak da bilinir) tarafından sağlanır. DMT1 genel bir katyon taşıyıcıdır. Benzer şekilde başka bir ferrokسيداز olan hephastin, burada diğer bir taşıyıcı ile hareket eder. Hephastin bakır taşıyan protein olan seruloplazmine benzerdir. (43,44)

Demir alımının düzenlenmesi, demir dengesi bakımından önemlidir. Hepsidin (hepatik bakterisidal protein), barsaktan emilimi düzenleyerek hücre dışı demirini kontrol eden ve karaciğerde sentezlenen bir peptiddir. Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Hepsidin artması halinde demir emilimi ve demirin makrofajlardan yeniden kullanıma sunulmasının azaldığı gösterilmiştir. (45)

### **Demir Desteği ve Depolarının İncelenmesi**

Hemoglobinin (Hb) sentezi için geçerli demiri yansıtan laboratuvar ölçümleri serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferin saturasyon yüzdesidir. Total demir depolarının değerlendirilmesinde serum ferritini kullanılır. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Akut veya kronik inflamasyon varlığında yükselir. (26) Kan örneklerinin alınması için en uygun zaman sabah ya da öğleden öncedir; çünkü plazma demir düzeyi sabahları daha yüksek, akşamları daha düşük değerlerde seyretmektedir (46).

### **Demir eksikliği anemisinin aşamaları**

**İlk basamak:** Vücudun demir ihtiyacının (ya da kan kaybının) diyetten emilim

kabiliyetini aştığı negatif demir balansıdır. Demir açığı depolama bölgelerinden (karaciğer, dalak, kemik iliği) demirin mobilizasyonu ile kapatılır. Ferritin düzeyi ya da ilik aspirasyonlarında boyanabilir demirin görünmesi düşecektir. Serum demir, TDBK ve serbest eritrosit protoporfirin (SEP,FEP) düzeyi normal sınırlarda kalır. Bu aşamada eritrosit morfolojisi ve ölçütleri normaldir.

**İkinci basamak:** Eritropoez aşaması. Demir depoları tükendiğinde serum demiri düşmeye başlar. Yavaş yavaş TDBK, FEP düzeyi gibi artmaya başlar. Serum ferritin düzeyi <15 mikrog/l olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Transferrin saturasyonu %15-20'ye düştüğünde, Hb sentezi bozulur. Periferik yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünümü ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür. (43)

**Üçüncü basamak:** Hematolojik ve hematoloji dışı belirtilerin eşlik ettiği hipokromik mikrositik eritrositlerle anemi gelişmiştir. (37)

**Tablo 4: Demir eksikliğinin gelişim evreleri (7)**

Bulgular	Normal Dönem	Prelatent Dönem	Latent Dönem	Demir Eksikliği Anemisi	
				Erken dönem	Geç Dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum ferritin	N	↓	<12	<12	<12
Transferrin Sat.	N	N	< 16	<16	<16
FEP	N	N	↑	↑↑	↑↑
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N, ↓	↓
Epitelyumyal değişim	N	-	-	-	+

### Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı

Demir eksikliğinin kadınlarda erkeklere oranla daha sık görölmesinin sebebinin menstrüasyon ve gebeliğe bağlı demir depolarındaki azalma olduğu, önceki bölümlerde de belirtilmiştir. Adolosan döneminde kan hacminin artması yetersiz demir depolarının oluşmasına yol açar ve yetersiz alım da depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği durumunu oluşturur, hatta soysoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bile gebelik oluşumu ile belirginleşir. (39)

İstatistiksel verileri inceleyecek olursak:

- Amerika Birleşik Devletlerinde DEA açısından kadın/erkek oranı 1,3-2,1 olarak (2), Ankara'da yapılan bir çalışmada ise bu oran 1,48 olarak bildirilmiştir. (47)
- ABD'de yaşlı popülasyonda DEA prevalansı %4 dolaylarındadır.(48). İngiltere'de oranlar benzer olup %3,5-5,3 arasında olduğu bildirilmiştir. (49 )
- DEA süt çocukluğu ve çocukluk çağında en sık görülen hematolojik hastalıktır. (46) Yüksek risk taşıyan 6-12 aylık çocuklarda demir takviyesi rutin olarak önerilmektedir. (50,51)
- Gebelerin %73'ü, emziren annelerin %65'inde demir eksikliği vardır. Beraberinde anemi

olup olmaması fark etmeksizin, demir eksikliğinin sinir sistemi, entelektüel kapasite, fiziksel performans ve gebeliğin seyri üzerinde olumsuz etkisi vardır. (52)

- Ankara Toprak ve Gübre Araştırma Enstitüsü Müdürlüğünde çalışan toplam 104 kişinin DEA prevalansı ve buna etki eden bazı faktörler incelendiğinde, incelenenlerin %15,4'ünde anemi saptanmıştır. Anemi ile meslek, haftada çalışılan gün sayısı, bir günde çalışılan saat, kadının gebelik sayısı, öğle yemeğinin yenildiği yer, bir gündeki öğün sayısı ve kronik bir hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ( $p>0.05$ ). (53)

## Etyoloji

Demir eksikliği sıklığından ötürü özellikle gebe veya reproduktif dönemdeki kadınlardan söz edilse de, yetişkin erkekler ile postmenopozal dönemdeki kadınlarla ilgili de önemi veriler bulunmaktadır. Bu iki grupta demir eksikliğinin en önemli sebebini gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları oluşturur (21,34,54). Peptik ülser, gastrit hiatal herni, divertikül ve polipler, inflamatuvar barsak hastalıkları, GİS maliniteleri, paraziter hastalıklar, aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılması, bu sistemden kan kaybı olmasının en sık nedenleridir. (55) Dışkıda gizli kanın ve öyküde melananın yokluğuunda bile GİS incelenmesinin zorunluluğu vardır. Sıklıkla bu klinik tabloya sahip olan sağ kolon tümörleri ile barsağındığer gizli karsinomlarının ilk bulgusu DEA olabilir. (39,56)

Selçuk Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada GİS kronik kanaması olduğu düşünölen ve ortalama yaşı  $53\pm 4.5$  (26-68) olan 72 olguya (33 kadın, 39 erkek) alt ve üst GİS endoskopisi uygulandı. Endoskopik inceleme sonucunda 12 olguda (%16.6) alt GİS, 44 hastada (%61.1) üst GİS patoloji saptandı. 16 olguda (%22.2) DEA'ya yol açan bir neden bulunamadı. 15 olguda (%20.9) eroziv gastrit, 11 olguda (%15.3) duodenal ülser, 6 olguda (%8.4) hiatal herni, 6 olguda (%8.4) gastrik ülser, 4 olguda (%5.6) hemoroid, 3 olguda (%4.2) gastrik tümör, 3 olguda (%4.2) divertikül, 2 olguda (%2.7) kolon polibi, 2 olguda (%2.7) kolon tümörü, 2 olguda (%2.7) gastrik polip, 1 olguda (%1.3) ösofagus varisi ve 1 olguda (%1.3) anjiodisplazi saptandı. Toplam malignite oranı %6.9'du.(57)

Bazı durumlarda DEA ile başvurulmasına rağmen aneminin nedenini açılacak belirgin bir sebep bulunmamaktadır. Bu gibi durumlarda şüphelenilmesi gereken hastalık çölyaktır. Endoskopik inceleme sırasında bu durumdaki hastalardan duodenum ikinci kısım biopsisi alınmalıdır (58,59). Ayrıca pankreas yetersizliği ve ince barsak Crohn hastalığıında emilim

kusuruna bağlı DEA sık olarak görülür. (21)

Hacettepe niversitesi'nde yapılan bir çalışmada pernisiyöz anemili 40 hasta, demir eksikliği yönünden de araştırılmış ve 19 hastada (%47.5) başlangıçta veya B12 vitamini tedavisi sırasında demir eksikliği de olduğu saptanmıştır. Pernisiyöz anemide %100 gastrik aşili söz konusudur. Hidroklorik asit, gıdalardaki demirin emilimi için de gereklidir. Ayrıca pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sırasında artan eritropoezis, zaten emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir. (60)

Parsiyel ve total gatrektomiler ve gastroenterostomilerden sonar da DEA gelişebilir. Gıdaların barsaklardan süratle geçmesi aklorhidri ve anostomoz yerinde ülser teşekkülü en önemli sebebidir. (1)

Mide, duodenum ve proximal jejunumu tutan hastalıklar demir emiliminin bozulmasına neden olabilir. GİS amiloidozisi hemoraji ve malabsorbsiyona yol açarak DEA'ya yol açabilir. (61)

Menstrüasyon ağındaki kadınlarda ise hipermenore veya meno-metroraji şeklinde kanamalar ön planda dşnlmelidir. (34,54) Ancak menorajik kadınlardan %50'sinden fazlasında organik bir patoloji saptanmamaktadır. (62) Sebebi bilinmeyen menorajisi olan kadınlarda Von Willebrand hastalığının aksine, trombosit fonksiyon bozuklukları ve FXI eksikliğinin en sık görülen hemostatik anormallikler olduğu ve demir tedavisi ile bu anormalliklerin önemli bir kısmının normale döndüğü ortaya konmuştur.(54)

Menstrüasyon kanama yoğunluğu ve serum ferritin arasında önemli ölçüde bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Buna karşılık, demir kullanan kadınlarda menstrual kanama yoğunluğu ve serum ferritin arasında önemli bir bağlantı yoktur. (63)

Ağız yoluyla kullanılan hormonal doğum kontrol yöntemleri kan kayıplarını düşürme eğilimindedirler, hlbuki rahim içi araç (RİA) kullanımı kan kayıplarını arttırma eğilimindedir. Menstrual kanama süresi doğum kontrol hapı kullananlarda en kısa, RİA kullananlarda en uzundur. (63)

Gebelik sırasında menstrual kanamanın olmamasının anneyi koruduğu düşünülse de gelişmekte olan fetus nedeniyle belirgin bir demir kaybı olduğundan ek demir ihtiyaı vardır. (64)

Celal Bayar niversitesi'nde yapılan bir çalışmada halsizlik, yorgunluk, solukluk gibi yakınmalar ile başvuran ve hematoloji sonuçlarında DEA ortaya çıkan 17-82 yaşlarındaki 100 hastanın 22'sinde (%22) barsak protozonları saptanmıştır. Sonuç olarak, diğer nedenler gözden geçirildikten sonra barsakprotozoonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceğinin

hatırlanması gerektiği kanısına varılmıştır. (65)

Demirbaş'ın yapmış olduğu bir çalışmada 1-14 yaş grubunda pikalı çocuklarda anemi oranı %54,5, pikalı kadınlarda anemi oranı %40 olarak saptanmıştır. (66)

## **KlinikBulgular**

Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapmamakta, bunun sonucunda hücresel fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immun sistemde, termoregülayonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır. (51,67,68)

Tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür. (41) Özellikle yaşlılarda olmak üzere dil papillarında atrofi, glossitis, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis angular stomatit olarak ifade edilir. (21) Özefagial web'e bağlı disfaji sıklıkla, demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer-Vinsonveya Paterson-Brown-Kelly sendromu adı verilen bu lezyon, ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir. (39) Gastrik mukoza atrofisinin bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir. (21)

Çocukluk çağında başlayan ve çinko eksikliği ile birlikte olan DEA hepatosplenomegaliye (%10) (Tayanç sendromu) bağlı abdominal belirtilergelişebilir. (32)

Demir eksikliği görsel ve işitsel fonksiyonları etkileyebilir ve çocuklar arasında güçsüz bilişsel gelişim ile ilişkilendirilir. (69) Çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkilediğini, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük skolara yol açtığı bildirilmiştir. (70)

Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, irritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir. (45) Pikalı hastalar ince barsakta demir ile şelat oluşturarak sorun oluşturabilen kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin veya etmesin, demir replasmanı sorunu düzeltir. (39)

Granülositler, fagosite ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip eder. Demir, myelopreksidazların yapısında da bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca infeksiyonlara karşı direnç azalır. (71) Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulmada

demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. (39) Ancak, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, demir eksikliği olan çocukların nötrofil işlevleri açısından enfeksiyonlara eğilimli olmadıkları gösterilmiştir. (72)

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada orta dereceli DEA'da, kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarının hiperdinamik sirkulasyona paralel değişiklikler göstermekle birlikte genel olarak korunduğu bulunmuştur. (73)

Anemi tedavisi öncesi görülen kulakta dolgunluk, uğultu, çınlama (tinnitus) ve tolerans şikayetlerinde tedavi sonrası belirgin derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. (74)

1959 ve 1986 yılları arasında, değişik araştırmacılar tarafından 6 vakada DEA ile birlikte psödötümör serebri tanımlanmıştır. Bu vakaların ortak özelliği ise, hepsinin genç kadın olmaları, DEA belirgin etiyojisinin bulunmayışı ve vakaların oral veya parenteral demir tedavisi ile kısa sürede düzelmeleridir. (75)

## Tanı

Erken dönem DEA'da normokrom normositer anemi saptanabilir. (32) Hematokrit değeri %31-32'nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrostik olur. (39) Demir eksikliğinin en tipik laboratuvar bulgusu, MCV'nin 80 fl altında, MCHC'nin 27 pikogramdan küçük olmasıdır. (34,76) Hasta semptomatik hâle gelmiş ise hemoglobinin <8 gr/dl'dir. (34) DEA'nın erken belirtisi anizositozdur ve RDW göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri %13,4'tür. Demir eksikliğinde ve megaloblastik anemilerde artmıştır, heterozigot talesemide normaldir (17). Anemisi olmayan ancak RDW'si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağı, RDW yüksekliğinin erken teşhiste diğer tetkiklerle birlikte kullanılacak bir parametre olabileceği gösterilmiştir. (77)

Retikülosit yüzde ve salt sayısı normal veya hafifçe artmıştır. Periferik yaymada hipkromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz da bulunur. (7)

Azalmış serum demiri yanı sıra TDBK'nin artmış olması DEA tanısını koydurur. Serum demiri kronik hastalık anemisinde de (KHA) düşüktür ancak serum TDBK'de azalmış veya normal olarak bulunur. (21)

Demir eksikliği için ilk ve en doğru teşhis testi, serum ferritin ölçümüdür. Serum ferritin konsantrasyonu 25 ng/l'den az olan hastalarda yüksek olasılıkla demir eksikliği vardır. (78) Ferritin birçok enfeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta bir akut faz reaktanı olarak artmış miktarlarda sentezlenir. (21) Sağlıklı bireylerde serum

ferritin seviyesi, vücut demir depolarının klinik olarak yararlı bir göstergesidir. (79,80)

Transferrin, demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve Hb sentezi yapan yerlerden apoferritin salınımındaki artma nedeniyle yükselir. (39,81) Bu molekülü tutmak için demir miktarı düşürülür, bu da transferrin saturasyonunda (serum demiri /TDBKx100) düşüğe ve TDBK'de bir artışa neden olur.(81) Hücrese seviyede serum transferrin reseptör ölçümlerinde artan seviyeler demir eksikliği olan hastalarda bulunmaktadır ve normal seviyeler KHA olan hastalarda bulunmaktadır. (81)

Hem sentezinin bozulduğu durumlarda protoporfirin kırmızı hücrelerde birikir. Bu, eritroid öncüllerine Hb sentezi için yetersiz demir sağlandığını gösterir. Kırmızı hücrelerde normal değer 30 g/dl'nin altındadır. Demir eksikliğinde 100 g/dl'yi aşan değerler görülmüştür. (43) Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde yapılan bir çalışmada rutin olarak kullanılan ferritinin akut faz reaktan özelliği ve pahalı olması nedeniyle, demir eksikliği değerlendirilmesi için geniş gruptaki tarama çalışmalarında, FEP kullanımının daha uygun olacağı değerlendirildi. (82)

Demir eksikliğinin varlığı konusunda herhangi bir kesinlik olmadığında kemik iliği demir depoları incelenir, ilikte makrofajlarda demir yoktur ve eritrosit öncü hücrelerinin %10'dan daha azı demir yüklü granüller içerir. Demir depolarının olmaması demir eksikliğinin varlığını doğrular ve tanı koymak için altın standarttır. (39)

### **Ayırıcı tanı**

Demir eksikliğinin dışında hipokromik mikrositik aneminin ayırıcı tanısında üç durum göz önüne alınmalıdır: (43)

**Birinci durum:** Globin zincir sentezindeki anormallikler, talasemiler, uygun etnik gruplarda hipokromik anemi varlığında en belirgin neden olarak düşünülür.

**İkinci durum:** Sideroblastik anemiler, hem sentezindeki bozukluklara bağlı demir birikimi olan hipokromik anemilerdir. (39)

**Üçüncü durum:** Eritroid iliği yetersiz demir desteğinin olduğu kronik inflamatuvar hastalıklardır. (43)

- **Kronik Hastalık Anemisi:** Kronik infeksiyon, kronik inflamasyon veya değişik

malinitelerin seyrinde görülen normokrom normositer anemidir. (83) GİS demir absorpsiyonu azalmıştır, kemik iliğinin kısalmış eritrosit yaşam süresi ve yalancı demir eksikliği durumlarına karşı eritropoitein cevabı azalmıştır. (84) Kronik hastalık anemisinde MCV normaldir, fakat bu hastaların yaklaşık %15-20'sinde MCV düşük olabilir. (84) Serum demiri düşük, transferrin saturasyonu %15-20 düzeyinde, serum ferritin düzeyi 100 ng/ml'nin üzerindedir. (85) Ayrıca hepsidin sentezi inflamasyonda veya aşırı demir yüklemesinde 100 kat artış gösterir. (86)

Türk ve ark. yaptıkları bir çalışmada, eritrosit ferritininin KHA ile birlikte olan DEA'yı belirlemede serum ferritininden daha güvenilir ve tek başına tanı koymada yeterli olduğu gösterilmiştir. (87)

- **Sideroblastik Anemi:** Sideroblastik anemiler, heterojen bir hastalık grubunu oluşturmalarına rağmen ortak özellik olarak ineffektif eritropoez, doku demirinde artış, kanda hipokromik eritrositler ve kemik iliğinde çok sayıda halkalı sideroblast ile karakterizedir. Akiz ve herediter şekilleri vardır. (88) Sideroblast, stoplazmasında veya nukleusları etrafında (mitokondride) demir birikimi ile karakterize normoblastlara denir. Eritrosit prekürsörlerinin mitokondrisinde demir toplanması, defektif hem sentezi sonucu meydana gelmektedir. (89)
- **Thalassemia (talasemi):** Kalıtsal defekt sonucu bir veya daha fazla globin zincirlerinde yapısal bir bozukluk görülmeksizin yapım hızındaki azalmaya bağlı olarak hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. (90) En sık görülen şekilleri beta talassemi, alfa talassemi, hemogloblin E'dir. (90)

**Beta talassemi minor:**(Heterozigot beta talassemi, beta talassemi taşıyıcısı) Hb 9-11gr/dl civarındadır. Heterozigot beta talassemide eritrosit sayısı yüksek, Hb düşük olduğu için MCV demir eksikliğinde tespit edilenden daha düşüktür. DEA'nın tersine demir ve TDBK ve serum ferritin değerleri genellikle normaldir. Hb incelemelerinde HbA2 (%3,5 üzeri) artar, HbF normal ya da hafif artmıştır. Periferik yaymada hipokrominin yanısıra bazofilik noktalar, hedef hücreleri anizositoz, poikilositoz, ovalasitoz ve eliptositoz dikkati çeken eritrosit şekil değişiklikleridir. (90) Talasemi taşıyıcısında mentzer indeksi 13'ün altındadır. DEA ve talasemi taşıyıcılığının sık olduğu toplumlarda mentzer indeksi tarama

testi olarak kullanılabilir. (91)

**Tablo 5 : Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı (7)**

Bulgu	Demir Eksikliği	Kronik Hastalıklar	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	↓	N, ↓	↓↓	N, ↓, ↑
Serum Ferritin	↓	N, ↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Serum Demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin Sat	↓	N, ↓	N	N, ↑
İlik Demiri	–	+	+	+
FEP	↑	↑	N	N
HbA2, HbF	N	N	N, ↑ (beta)	N
Hb	↓	↓	N, ↓	↓
Ret	↓	N	N, ↑	N

### **Tedavi:**

Daha fazla demir kaybını önlemek için altta yatan neden tedavi edilmeli fakat bütün hastalar, anemi düzelmesi ve demir depolarının dolması için demir tedavisi almalıdır. (7,88) Bu da günde 3 kez 200 mg alınan ferrous sulphate ile çok basit ve ucuz bir şekilde elde edilebilir. Bunun yanında ferrous fumarate ve ferrous glukonat da aynemetkiyesahiptir.(88)Budatoplamgünlük195mgelemantaldemirdemektir. (7)

Demir preparatlarının aç karnına alınması önerilmektedir. Demir tuzları astrejanetkilidir,gastrikirritasyonayolaçabilir,bulantıveepigastrikağrıdozile ilişkilidir. Mide-barsak ile ilgili bu tip yan etkiler görüldüğünde ilacı yemek arasında hatta yemekten sonra da alabilir. (37)

Tein içeren yiyecekler (çay), tahıllar (kepek, tahıl) ya da tıbbi tedaviler mide asidi pH'ını (antiasitler, proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokerleri) arttırarak demir emilimini düşürmektedir. (38) Demirin portakal suyu ya da kırmızı etli gıdalar ile alınması ise emiliminiarttırır. (37)

**Tablo 6:Farklı Oral demir Preparatlarının Elemental Demir değerleri (7)**

Preparat	mg/tablet	Elemental demir(mg)
Ferrous fumarate	200	65
Ferrous glukonat	300	35
Ferrous succinate	100	35
Ferrous sulphate	200	65

### **Oral demir tedavisine yanıt**

Etkili bir demir tedavisi Hb konsantrasyonunu 3-4 hafta sonra 2 gr /dl yükseltmelidir. Hemoglobin değerinde yükselme 2-3 haftada başlar, normal düzeye 1-2 ayda ulaşır.(34)Hemoglobin konsantrasyonu normal değerlere erişince tedaviye demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha devam edilmelidir.(7,92)

Tedaviye yanıtın en erken belirtisi tedavinin 5.-10. günlerinde ve maksimum %5-10 arasında bir artışla gelişen retikülositozdur. (7,34)

Kanamalı olmayan ağır anemili ( Hb 6-7 g/dL ) bir hasta, 100 mg/gün ferröz demir ile tedavi edildiğinde yaklaşık beş gün sonra retikülosit sayısında artış ve 7-10 gün sonra inisyonel Hb artışına yol açar. İnisyonel Hb rejenerasyonları erkeklerde 0,23-0,34 gr hgb /dl/ gün ve kadınlarda 0,29-0,46 gr Hb/dl/gündür ve bu değerlere ikinci, üçüncü haftalarda erişilebilir çünkü tedavi başlangıcından takriben 1 hafta sonra demir emiliminde en az 125 mg demir ve devam eden demir tedavisinde 25 mg demir daha, Hb sentezi için devreye girmektedir.(89) Üçüncü tedavi haftasından sonra günlük Hb artışı yavaş yavaş düşer, böylece Hb konsantrasyonu ortalama yükseliş hızı olan 0,14-0,18 hgb /dl /gün ile yaklaşık 41 gün sonra 6 ‘dan 12 gr/dl ‘ye yükselmiş ve anemi ortadan kalkmış olur. Buna ilaveten erkeklerde Hb konsantrasyonunun 12’den 15 gr/dl ‘ye çıkması için takriben 30 günlük ek bir terapi süresi ve demir depolarının 800 mg depo demiri ile dolması için ek bir 67 gün daha gerekmektedir. Hasta kanamadığı müddetçe optimal biyoyararlılıklı ferröz demirin kullanımı ve 100 mg /gün dozajla oral demir tedavisi yaklaşık 137 gün sürer. Devamlı kan kayıplarında ise demir dozajını uygun olarak yükseltmek gerekir.(93)

Demir tedavisi ile ilk önce Hb demirinin doyduğunu gösteren yorgunluk ve zayıflık semptomları ile anemi ortadan kaldırılır. Daha sonra doku demirinin doyması ile deri kuruluğu kırılan saçlar, saç dökülmesi ve kırılan tırnaklar şeklindeki derinin trofik bozuklukları geriler. Sinirlilik, depresif ruh hali ve uykusuzluk şeklinde görülen vejetatif distoni yönündeki diğer formları da kaybolur.(94)

Epitelyal belirtilerden dil, tırnak değişimleri tedaviye en çok yanıt alınanlardır. Bir iki haftada filiform papillarda rejenerasyon gelişir, kaşık tırnak dahil üç ayda normalleşebilir.(7)

Enterik kaplı demir preparatları, kaplama işlemi maksimal demir emilim yeri olan ince barsak üst kısmında demir emilimini engellemesi nedeniyle kontrendike olabilir.(39) Sıvı demir preparatları bazı hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilir.(92) Gastrojejunostomisi veya hızlı barsak geçişi zamanı olan hastalarda absorpsiyon daha iyiolabilir.(39)

Demir takviyesi kullanmayan kadınlarda, serum ferritin menstrüasyon dönemi süresi ile korelasyon yapılmıştır ve demir eksikliği yaygınlığı kanama günü oranında artmıştır. Buna karşılık, demir takviyesi kullanan 94 kadın arasında, serum ferritin ve menstrüasyon dönemi süresi ile ilgili herhangi bir bağlantı yoktur. (63)

80 mg ferröz demir, (fiziksel bozuklukların dışlanmasından sonra) açıklanamayan yorgunluk şikayeti olan 144 anemisiz kadında (ortalama yaş 35) incelenmiştir. 80 mg ferröz demir (1 tablet/gün) veya plasebo ile 1 aylık tedavinin ardından, yorgunluk şiddeti skoru 80 mg ferröz demir ile tedavi edilen hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla, anlamlı olarak azalmıştır. (45)

Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinde iki değerlikli demir tuzu (ferros sülfat) ile üç değerlikli demir hidroksi karbonhidrat kompleksinin (ferrik polimaltoz) prospektif randomize klinik bir çalışmada tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır. DEA tanısı konulan 60 kadın olgu iki gruba ayrıldı. Altı hafta süreyle bir gruba 160 mg/gün ferros sülfat, diğer gruba ise 160 mg/gün ferrik polimaltoz verildi. Tedavi sonrası Hb, ferros sülfat kullanan grupta ferrik polimaltoz kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına karşın iki grup arasında MCV, transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeylerinde farklılık tespit edilemedi. Sonuç olarak Ferros sülfat tedavisi, Hb daha kısa sürede yükseltmiştir.(95)

### **Oral demir tedavisine yanıt alınamamasına yol açan nedenler**

1) Kanama kontrol altında değil : Hemoglobin üretiminden daha fazla kankayı vardır.

2) İlaç kullanımı ile ilgili sorunlar: Doz ve/veya süreyeterli değil, kullanım aksamış.

3) Ek bir anemi nedeni var: Folik asit, kobalamin eksikliği, bakır eksikliği, kurşun zehirlenmesi, tiroid hormonu yetersizliği, böbrek yetersizliği, inflamasyon, karaciğer hastalığı v.b.

4) Emilim bozukluğu var: Çözünür olmayan, enterik kaplı ya da az miktarda demir içeren preparatlar kullanılmış.

5) Demir eksiliği tanısı yanlış. (37)

### **Parenteral Demir Tedavisi**

Kronik düzelmeyen kanama, emilim sorunu, oral demir tedavisine göre yüksek demir açığı, oral demire toleranssızlık, hastanın ilacı kullanımına güvensizlik parenteral demir tedavisi verilmesini gerektirir. (37)

Parenteral demir tedavisi ağırlı, pahalı ve anafilaktik reaksiyona sebep olabilir. (88) İntra venöz (IV) veya intramuskuler (IM) olarak uygulanabilir. (43)

Verilecek demir dozu (15-hasta hemoglobini g/dL )x vücut ağırlığı(kg)x2,2 (sabite) formülü ile hesaplanır. Budeğere kadınları için 600 mg ve erkekleri için 1000 mg kadar demir depolarını doldurmak için eklenilerek tam doz hesaplanır. (7,40) Parenteral demir kullanımı son birkaç yılda rekombinant eritropoetin tedavisinin demire büyük ihtiyaç ortaya çıkardığının farkına varılmasıyla giderek artmaktadır. (43)

İntramuskuler uygulama gluteal üst- dış kadrana, derine ve önce 0,5 ml verilerek hipersensitivite değerlendirilmesini takiben tam doz bir saat sonra uygulanır. Günlük maksimal doz 2ml-100 mg demirdir. Enjekte edildikten sonra 72 saate %65 emilir ve %25 'i en az 4 hafta orada kalır, belki de hiç yararlanılamaz. (7)

Demir dekstran (Dexferrum), 100mg /2 ml demir içerir. (tk 102). IV ya da IM olarak uygulanır. (7) Avantajı bir kerede geniş doz aralığında (200-500 mg) ilaç verme kapasitesiydi. En büyük sakıncası ölüm ile sonuçlanabilen anafilaktik reaksiyonlardır. (38) Ayrıca ateş, kas ve eklem ağrısı ve lenfadenomegali ile birlikte geç reaksiyon görülebilir. (37)

1999 yılında, Amerika Yiyecek Ve İlaç Örgütü (FDA) güvenilir parenteral demir olan sodyum ferric glukonatı (Ferrlecit) onaylamıştır. Sodyum ferric glukonatı kullanılarak anafilaksi riski büyük oranda düşürülmüştür. Sodyum ferric glukonat genellikle IV olarak, 125 mg 8 hafta toplam doz 1000 mg olacak şekilde kullanılmaktadır. Herhangi bir test dozu talep edilmemektedir.(38)

2000 yılında, Amerika'da onaylanan diğer IV preparat demir sukrozdur (Venofer). Venofer hemodiyaliz ile ilgisi olmayan demir eksikliği hastalarında, 2 haftanın üzerindeki periyotlarda 5 kez IV olarak uygulanmaktadır. Güvenlik profilleri sodyum ferric glukonat ile benzerdir, bununla beraber yayınlanmış deneyimleri daha sınırlıdır (35).Demir sukroz 100 mg /5 ml demir içerir ve küçük bir test dozu önerilir.(37)

### **Yan etkiler**

Enjeksiyon yerlerinde ağrı, renk değişimi, bölgesel lenf düğümü hassasiyeti lokal etkilerdir. Damar içi uygulamalarda vende ağrı kızarıklık yapabilir, tromboflebite yol açabilir, metalik tat hissedilir.(34)

Sistemik belirtilerde her iki uygulamada erken ve geç olarak gelişebilir. Hipotansiyon, baş ağrısı, ürtiker, bulantı, anaflaktoid reaksiyonlar erken; lenfadenomegali, miyalji, artralji, ateş ve serum hastalığı geç sistemik yan etkiler olarak ortaya çıkabilir.(34)

### **Demir Eksikliğinde Transfüzyon Endikasyonları**

Yaşlı, kardiyak ve serebral hipoksi belirtileri, ağır akciğer yetmezliği olan hastalarda veya Hb düzeyinde hızlı düzelme gerektiren durumlarda kullanılmalıdır.(34)

Hb değeri 10 gr/dL olan asemptomatik kardiyak hastalar için de transfüzyon göz önüne alınmalıdır. (38)

Transfüzyon anemiyi akut olarak düzeltir. Transfüzyon öncesi diüretik verilmeli ve transfüzyon hızı yavaş tutulmalıdır (4saat).(37)

## **Adipoz doku**

Adipoz doku vücutta erişkin büyüklüğüne eriştikten sonra da belirgin bir şekilde kütlesini arttırabilen tek dokudur. Yağ kitlesinin normal miktarları erkekler için vücut ağırlığının % 9-18'i kadınlar için ise vücut ağırlığının %14-28 dir. Obezite durumunda bu oranlar erkekler için %22, kadınlar için %32'e ulaşır(96). İki çeşit yağ dokusu tanımlanmıştır.

1. Beyaz yağ dokusu
2. Kahverengi yağ dokusu

Beyaz yağ dokusu adiposit depositler ve destek dokusundan oluşur. Üç ana anatomik bölgede (subkutan, dermal ve intraperitoneal) bulunur. Her bölgedeki adipoz dokunun metabolik faaliyet hızları farklıdır. Adiposit içinde trigliserid birikimi ile hücre çapı artarak büyür. Pozitif enerji balansının devam etmesi durumunda kompleks hormonal uyarılar ile adipoz hücre sayısında artış meydana gelir. Beyaz yağ hücresi sadece enerji depolama alanları değildir. Çok sayıda hormon aktivitesi olan adipokin salgılar(96).

Kahverengi yağ dokusu termoregülasyonu sağlayan metabolik olarak beyaz yağ dokusuna göre daha aktif, mitokondri sayısı daha fazla, kan dolaşımı 6 kat daha fazla olan yağ dokusudur. Genelde ana vasküler yapıların bulunduğu boyun, paravertebral, suprarenal gibi alanlarda ve supraklavikuler alanda bulunur. Metabolizma için çok fazla oksijene ihtiyaç duyduğu için kahverengi yağ dokusunun vaskülarizasyonu beyaz yağ dokusuna göre oldukça fazladır. Thermogenezden sorumlu uncoupling protein 1 (UCP-1) kahverengi yağ dokusunda bol miktarda bulunur. UCP-1 proteini mitokondrinin iç membranı üzerine yerleşmiştir. Aktive olması durumunda lipoliz oluşur. Açığa çıkan enerji ısı üretiminde kullanılır(96).

## **Miyokinler ve Adipokinler**

Metabolizmanın hormonal regülasyonu ile ilgili görüşler son yirmi yılda belirgin bir şekilde değişmiştir. Özellikle adipoz doku üzerinde yapılan araştırmalar sonucu ilk olarak apidoz dokudan salınan adipsin (complement factor D), sonrasında beyin ile adipoz doku arasında iletişimi sağlayan leptin tanımlanmıştır(97,98). Adiponektin, resistin, visfatin... gibi çok sayıda adipokin listeye eklenmiştir(99). Bu moleküller araştırılırken metabolik olarak aktif durumdaki kas dokusu üzerine olan

etkileri de incelenmiş ve egzersiz ile bu adipokinlerde değişimler olduğu görülmüştür. Bu nedenle kas dokusunun da metabolizmayı regüle eden ve endokrin etkisi olan moleküller salgılayabilen olduğu düşünülmüştür. Ayrıca adipoz dokudan salınan çoğu molekülün (adiponektin hariç) proinflatuar etkinliği olduğu, potansiyel olarak obeziteye bağlı metabolik ve kardiovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırladıkları gösterilmiştir(100).

Kısa periyotlar halinde de olsa fiziksel inaktivite durumunda insülin sensitivitesinde azalma, postprandial kan şekerinde yükselme, kas kitlesinde azalma ve visseral yağ dokusunda artış olduğu bilinmektedir (101,102). Bunun bir sonucu olarakta fiziksel inaktivite durumunda kronik hastalık progresyonunda ve prematur ölümlerde artış görülmektedir. (103). Fiziksel inaktivite ile tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalık, kolon kanseri, postmenapozal meme kanseri ve osteoporoz risklerinde artış olmaktadır(104,105).Sonuçta kas dokusundan egzersiz yapılması ile adipoz dokunun proinflatuar etkinliğine karşı bir takım koruyucu etkinliği olan proteinlerin salgılandığı görüşü oluşmuştur. (Şekil 2)

## Şekil 2. Miyosit ve Adiposit Bağlantısı

### İrisin

Egzersiz, bir transkripsiyon co-faktörü olan PPAR  $\gamma$  co-aktivatör 1 alfa (PGC1  $\alpha$ ) aracılığı ile enerji metabolizmasını ve ilgili çok sayıdaki biyolojik süreci düzenlediği belirlenmiştir (106).Egzersiz sonucu kas hücresinde PGC1  $\alpha$  ekspresyonun artması durumunda Fndc5 geninin aktive olduğu ve oluşan FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) proteininin kas hücresinden bir hormon olarak kana salındığı gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine yol açan ve enerji metabolizmasında etkili olan bu protein “irisin” olarak adlandırılmıştır (107).

İrisin protein yapısında bir molekül olup 112 aminoasitten oluşmaktadır. Başta kahverengi yağ dokusunda olmak üzere çok sayıdaki hücre grubunda mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenleyen uncoupling protein 1 (UCP1), PPAR-  $\gamma$  co-aktivatörü olan PGC1  $\alpha$  uyarısı ile salınmaktadır. Kas

dokusu ile yağ dokusu arasında iletişim PGC1 uyarısı ile kana salınan FNDC5 (irisin) sayesinde olmakta ve özellikle yağ dokudaki UCP1 düzeylerinin artması ile mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizma düzenlenmektedir.

## **Egzersiz ile İndüklenen PGC-1 ve İrisinin Yağ Dokusu Üzerine Olan**

### **Etkileri**

UCP1 artışı beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücresi gibi davranmasına neden olmaktadır(108). Kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda mitokondrial yağ asit beta oksidasyon enzim seviyeleri çok yüksektir (109). Vücutta kahverengi yağ doku miktarının artışı kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflamatuvar özellikteki adipokin salınımının da azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır.

Diyabet ve kardiovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oldukça önemli rol oynayan insülin direnci ve kronik inflamasyonun kontrol altına alınabilmesinde PPAR-  $\gamma$  co-aktivatörü olan PGC1  $\alpha$  nin oldukça kritik bir önemi vardır. İrisin, PGC1  $\alpha$  aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Yapılan bir çalışmada yeni tanı almış diyabetik hastalarda irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak az olduğu gösterilmiştir(110).

### 3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Haziran 2016-Ekim 2016 tarihleri arasında Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine tekrarlayan demir eksikliği anemisi olup,oral demir tedavisi tolere edemeyen ve anemi semptomları ile başvuran Hb değerleri 7-10g/L arasında, ferritin 15mg/L'nin altında, transferrin saturasyonu %15 altında olan ve ek komorbid hastalığı olmayan demir eksikliği etyolojisinde menstruasyon sebebiyle kayıp dışında ek sebep tespit edilmeyen 30 hastaya tedavi olarak intravenöz ferrik hidroksit sükröz kompleksi verildi.1 hasta kendi isteği üzerine çalışmadan çıkarıldı.Çalışma için Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onayı alındı.

#### **Dahil edilme kriterleri:**

1. 18-45 yaş arasında olanlar
2. Kadın cinsiyet
3. Anemi semptomları olanlar
4. Hb< 12 g/dl, ferritin<15mg/L, transferrin saturasyonu %15 altında olanlar
5. Anemi etyolojisinde menstruel kayıp dışında sebep bulunamayanlar
6. Daha önce demir eksikliği anemisi öyküsü olup,oral demir preparatı tolere edemeyenler

#### **Dışlama kriterleri**

1. Tiroid hormon replasmanı alan veya bilinen tiroid hastalığı olan hastalar
2. Diabetes mellitus tanılı hastalar
3. Hipo veya hiperkortizolemi tanısı olanlar
4. Böbrek ve kalp hastalığı olanlar
5. Kas ve nörolojik hastalıkları olanlar
6. Gebelik
7. Yoğun spor veya ağır egzersiz programı uygulayanlar
8. Anemi için zaten tedavi alıyor olanlar
9. Anemiye sebebiyet verebilecek ek komorbid hastalığı olanlar

Bu hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalık ve tedavileri not edildi. İntravenöz demir tedavisi öncesi ve sonrası Tam Kan Sayımı (Hemoglobin, hematokrit), demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeylerine bakıldı. Transferrin saturasyonu % = “Serum Demiri x 100 / Demir bağlama kapasitesi “ formülü kullanılarak hesaplandı. Bel ölçümleri yapıldı, beden kitle indeksi ve vücut yağ oranlarına bakıldı. Serum irisini düzeyi için tedavi öncesi ve sonrası alınan kan numunesinden ayrılan serumları -80 derecede saklandı ve tüm çalışma hastaları tamamlandıktan sonra numuneler topluca çalışıldı. İrisini ölçümü için Elisa yöntemi kullanıldı. Beden kitle indeksi kilogram/metre<sup>2</sup> hesabı kullanılarak hesaplandı. Yağ kitlesi, yağsız vücut kitlesi, total vücut su ağırlığı ve bazal metabolizma hızı TANITA vücut kompozisyon analizatörü (TBF-300) kullanılarak hesaplandı. Hastaların hemoglobin ve hematokrit değerleri akım impedans sitometrik metodu ile otomatik kan sayım aletinde ölçüldü (Cell Dyne 3700, Abbot Diagnostic). Ferritin ölçümü için İmmünoturbidimetrik yöntem kullanıldı. Demir ve demir bağlama kapasitesi spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Tedavi amaçlı intravenöz demir ihtiyacı dozu (15-hasta hemoglobini g/dL )x vücut ağırlığı(kg)x2,2 (sabite)formülü ile hesaplandı. Çalışma hastaları kadınlardan oluştuğu için bu formülle hesaplanan demir miktarına 600 mg eklendi.

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında Paired Sample t test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma Haziran 2016-Ekim 2016 tarihleri arasında tümü kadın cinsiyetli olmak üzere yaşları 18-45 arasında değişen hastalarda yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması  $27.66 \pm 5.48$  yıldır. Kontrol grubu ise yine 18-45 yaşları arasında olup yaş ortalaması  $25.32 \pm 5.54$ 'tür.

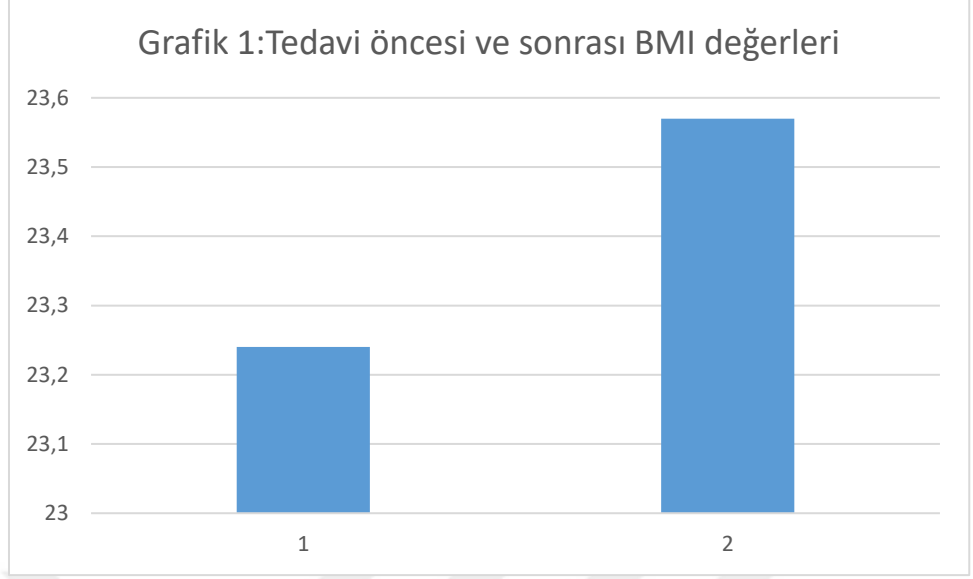
**Tablo 7: Çalışma grubunda metabolik parametrelerin tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen değişimlerin değerlendirilmesi**

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
		Ort±SS	Ort±SS	
Çalışma grubu	BMI	23,24±2,53	23,57±2,5	0,001*
	BMR (kcal)	1279±62,3	1292,28±65,36	0,003*
	Fat Mass	19,98±4,59	20,3±4,6	0,038*
	Fat Oran	0,32±0,05	0,33±0,05	< 0,001*
	FFM	40,81±2,46	41,13±2,21	0,004
	TBW	28,91±2,62	29,07±2,15	0,063

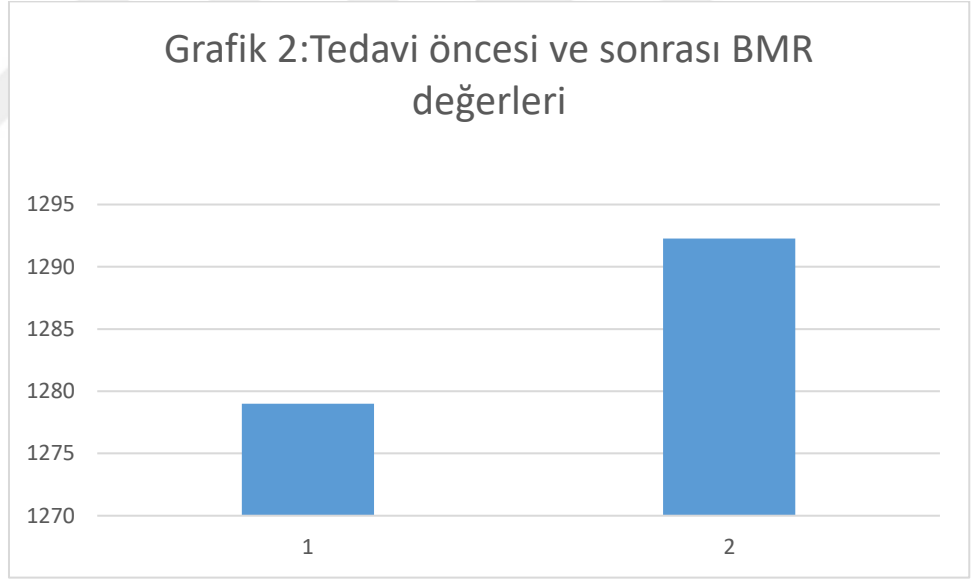
Paired Samples Test \* $p < 0.05$

### **Çalışma grubunda;**

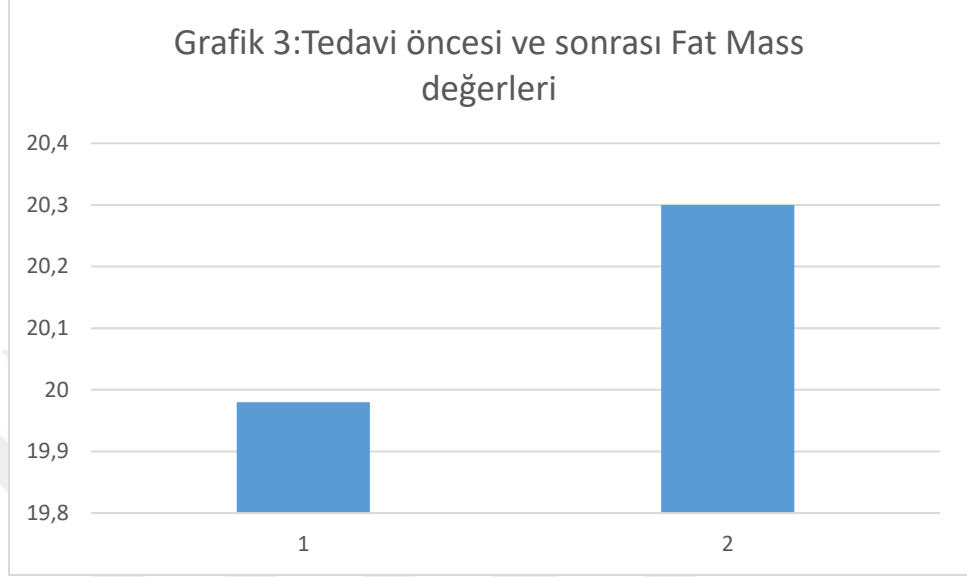
Tedavi öncesi BMI ortalamalarına göre tedavi sonrası BMI ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).



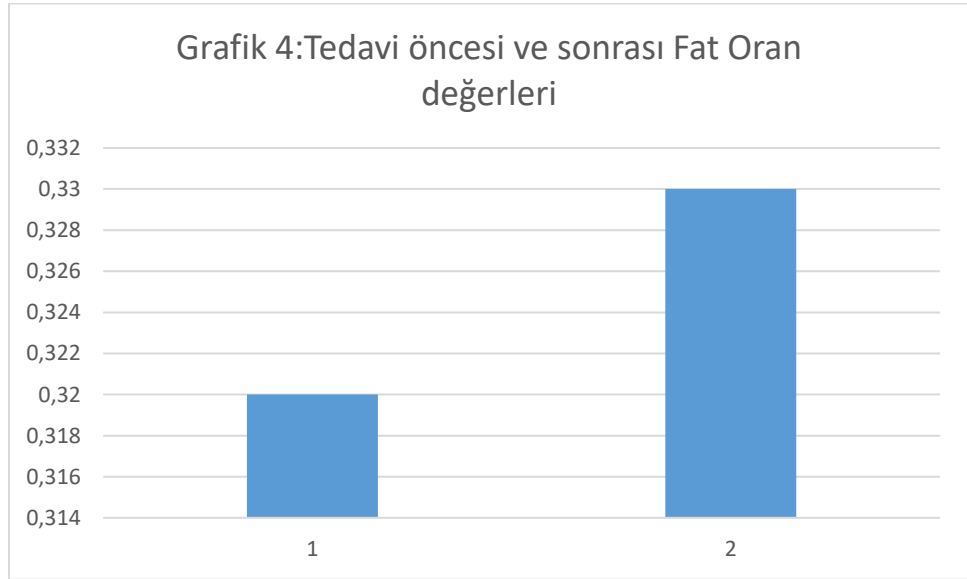
Tedavi öncesi BMR ortalamalarına göre tedavi sonrası BMR ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.003$ ;  $p<0.05$ ).



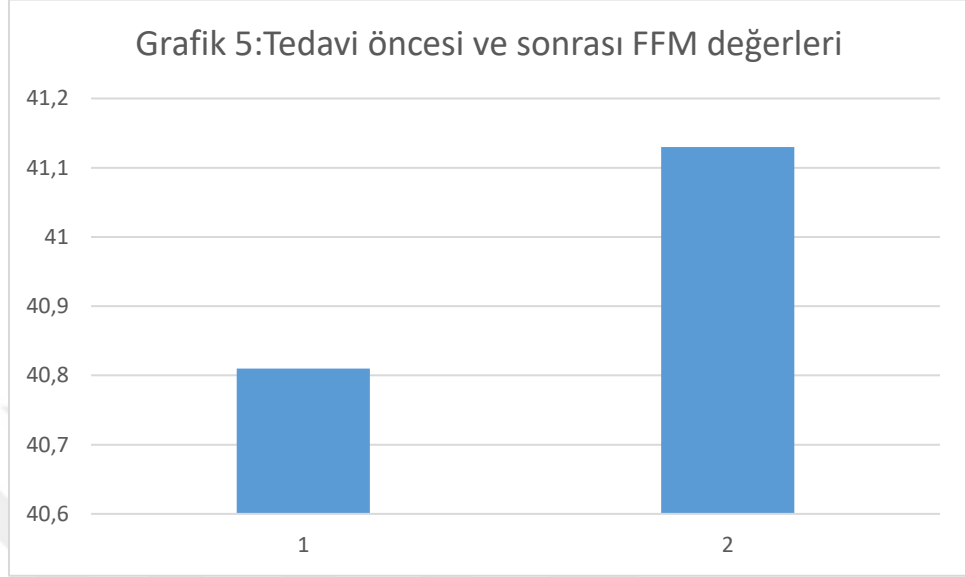
Tedavi öncesi fat mass ortalamalarına göre tedavi sonrası fat mass ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.038$ ;  $p<0.05$ ).



Tedavi öncesi fat oran ortalamalarına göre tedavi sonrası fat oran ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).



Tedavi öncesi FFM ortalamalarına göre tedavi sonrası FFM ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.004$   $p<0.05$ ).

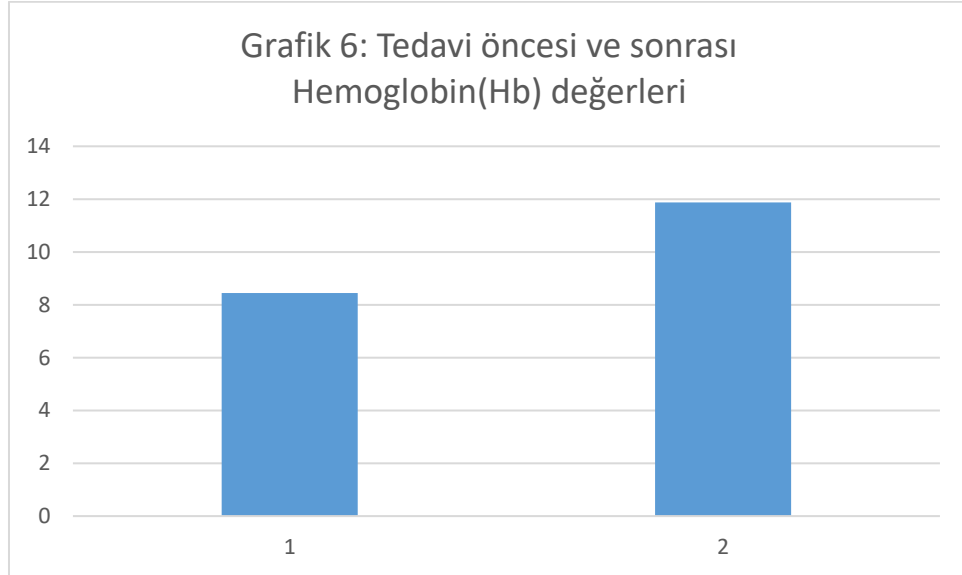


Tedavi öncesi TBW ortalamalarına göre tedavi sonrası TBW ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

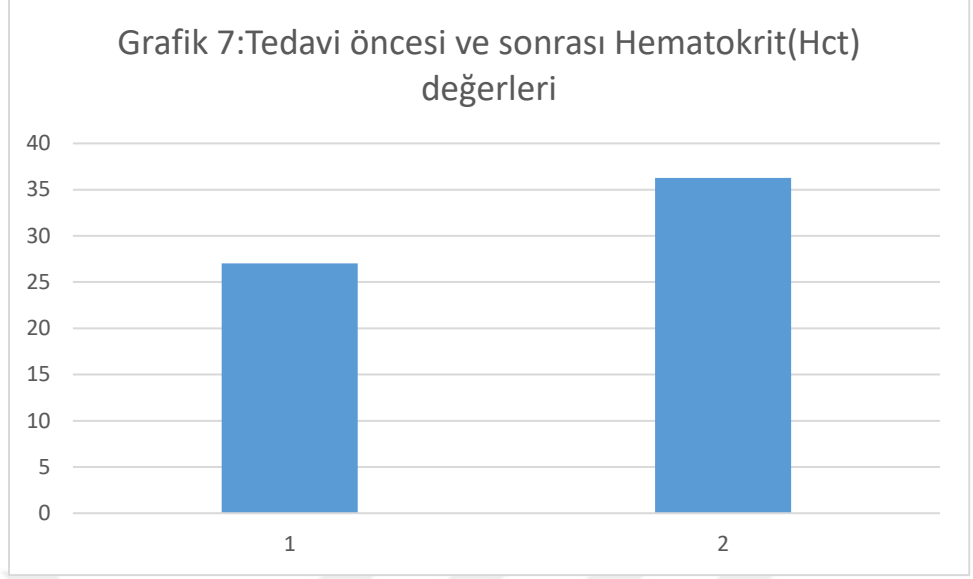
**Tablo 8:Çalışma grubunda hematolojik parametrelerdeki ve irisindeki tedavi öncesine göre tedavi sonrasında görülen değişimlerin değerlendirilmesi**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
	Ort±SS	Ort±SS	
<b>HB</b>	8,44±0,81	11,87±0,54	<b>&lt;0,001*</b>
<b>HCT</b>	27,04±2,67	36,26±1,59	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Çalışma grubu</b>			
<b>Demir</b>	19,65±6,3	80,93±19,23	<b>&lt;0,001*</b>
<b>DBK</b>	423,52±43,51	302,48±51,87	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Transferrin Sat</b>	0,05±0,02	0,28±0,12	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Ferritin</b>	6,14±2,4	58,07±19,93	<b>&lt;0,001*</b>
<b>İrisin</b>	0,8±0,23	0,87±0,22	<b>0,006*</b>

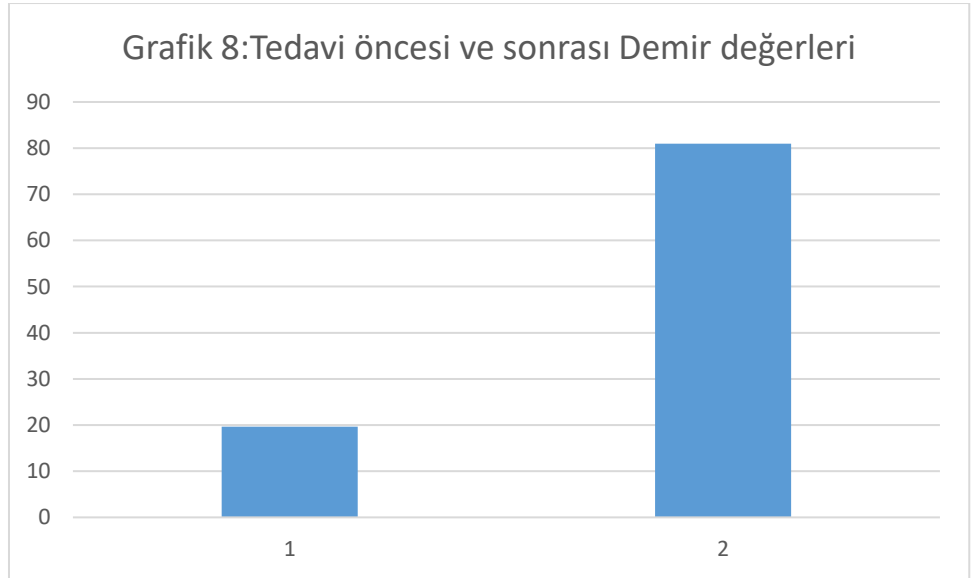
Tedavi öncesi HB ortalamalarına göre tedavi sonrası HB ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p:< 0.001; p<0.05).



Tedavi öncesi HCT ortalamalarına göre tedavi sonrası HCT ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p:< 0.001; p<0.05).



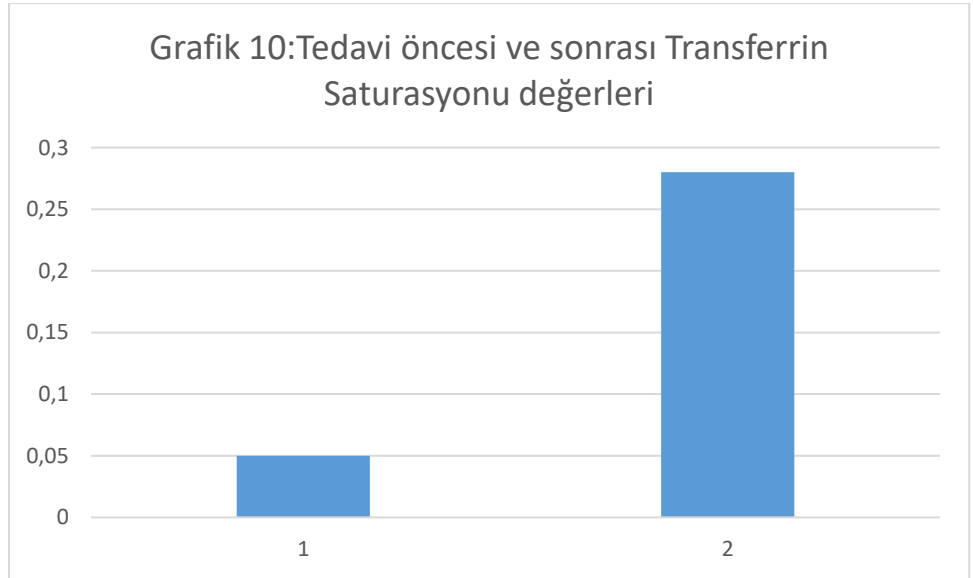
Tedavi öncesi demir ortalamalarına göre tedavi sonrası ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ).



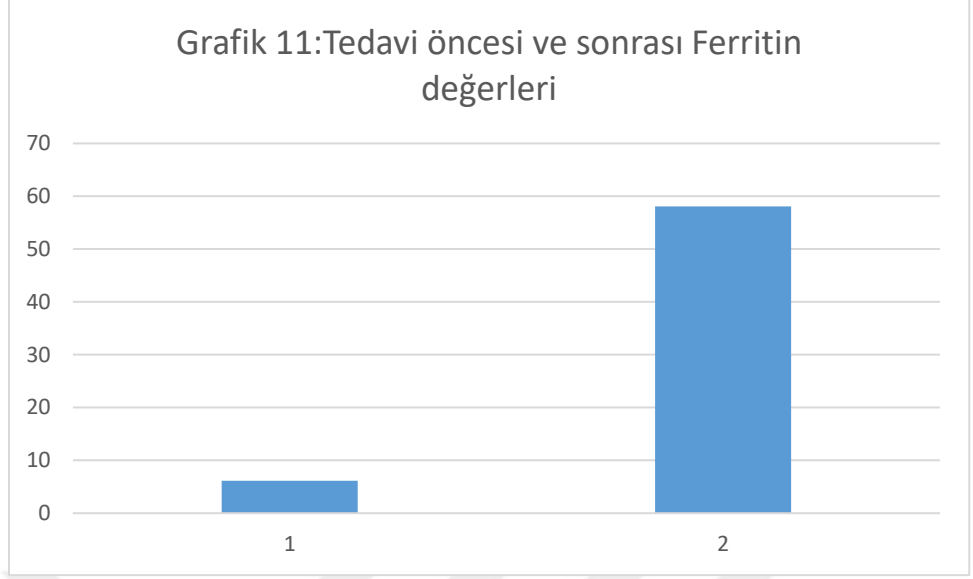
Tedavi öncesi DBK ortalamalarına göre tedavi sonrası DBK ortalamalarında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ).



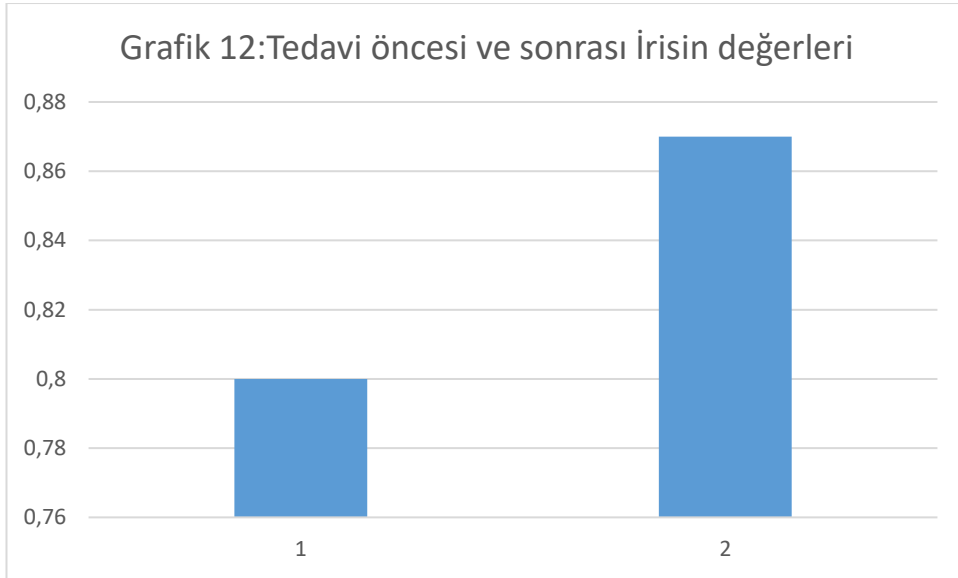
Tedavi öncesi transferrin sat ortalamalarına göre tedavi sonrası transferrin sat ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ).



Tedavi öncesi ferritin ortalamalarına göre tedavi sonrası ferritin ortalamalarında görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$ ).



Tedavi öncesi irisin ortalamalarına göre tedavi sonrası irisin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmüştür. (p: 0.006;  $p < 0.05$ ).



**Tablo 9. İrisinde görülen yüzde değişim miktarları ile vücut ağırlık ölçümlerinde görülen yüzde değişim miktarları arasındaki ilişkilerin incelenmesi**

		<b>İRİSİN İle ilişki</b>
BMI	r	-0.266
	p	0.163
BMR	r	-0.281
	p	0.139
FAT MASS	r	-0.305
	p	0.108
FAT ORAN	r	-0.148
	p	0.444
FFM	r	-0.237
	p	0.215
TBW	r	-0.059
	p	0.763
<i>Pearson korelasyon analizi</i>		<i>* p&lt;0.05</i>

İrisinde görülen yüzde değişim miktarı ile BMI, BMR, Fat Mass, Fat Oran, FFM ve TBW’de görülen yüzde değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10. İrisinde görülen yüzde değişim miktarları ile kan parametrelerinde görülen yüzde değişim miktarları arasındaki ilişkilerin incelenmesi**

		<b>İRISİN İle ilişki</b>
Hb	<b>r</b>	0,097
	<b>P</b>	0,618
Hct	<b>r</b>	0,133
	<b>P</b>	0,493
Demir	<b>r</b>	-0.012
	<b>P</b>	0,950
DBK	<b>r</b>	-0.061
	<b>P</b>	0.754
Transferrin saturasyonu	<b>r</b>	-0.034
	<b>P</b>	0.861
Ferritin	<b>r</b>	-0.133
	<b>P</b>	0,490
<i>Pearson korelasyon analizi</i>		<i>* p&lt;0.05</i>

İrisinde görülen yüzde değişim miktarı ile Hb, HCT, Demir, Demik bağlama kapasitesi, Transferrin saturasyonu ve Ferritinde görülen yüzde değişim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Anemi, eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobinin (Hb) miktarının kişinin yaşı ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur. Anemi tanısının konması için yetişkin kadınlarda 12 gr/dl altı ve yetişkin erkeklerde 13,5 gr/dl altı değerlerin görülmesi gerekmektedir.(13) Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık anemi sebebi demir eksikliği anemisi dir. Halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, üşüme, efor dispnesi ve konsantrasyonda azalma, en sık rastlanan semptomlar olmakla birlikte solukluk, anemili hastalarda saptanan en karakteristik fizik bulgudur.(24) Demir eksikliği tedavisinde etyoloji araştırmakla birlikte tedavi mutlaka verilmelidir. Öncelikli tedavi daha ucuz ve güvenli olduğundan oral demir preparatları olup parenteral demir replasmanı da yapılabilir.(7,92)

İrisin, egzersiz uyarısı ve transkripsiyon co-faktörü olan PPAR-  $\gamma$  co-aktivatör 1  $\alpha$  (PGC1  $\alpha$  ) aracılığı ile kaslardan salınan yağ hücrelerindeki yağ oksidasyonunu etkileyerek termoregülasyonu düzenleyen peptid yapıda bir hormondur. İrisinin insülin direncinde ve enerji metabolizmasında etkili olduğ u gösterilmiştir.(111) İrisin PGC-1  $\alpha$  aktivasyonuna cevap olarak kaslardan salınır. Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki PGC-1 $\alpha$  mitokondiral biyogenez ve oksidatif metabolizmayı regüle eder ve salınımına neden olduğ u iris aracılığıyla da enerji harcanmasını artırarak termogenezin kontrolünü sağlar.(112,113).

Eftekhari ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 431 adelösan kadın cinsiyetteki hastada demir eksikliği ile BMI arasında ters orantı saptanmış olup BMI düzeyleri daha yüksek olan bireylerde anlamlı olarak ferritin düzeyleri daha düşük saptanmış.(114) Choma ve ark.'nın 905 kadın cinsiyetteki hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında obez kadınlarda obez olmayan kadınlara kıyasla demir ve transferrin doymuşluk konsantrasyonlarında anlamlı olarak düşüklük saptanmış.(115) Türkiyede Aktas ve ark.tarafından yapılan çalışmada 22 demir eksikliği anemisi olan kadın hastada demir tedavisi sonrası BMI düzeyleri tedavi öncesi BMI düzeylerine göre anlamlı olarak düşük saptanmış.(116)

Bununla birlikte demir tedavisiyle BMI düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar da mevcut. Kanani ve ark. demir eksikliği anemisi olan adelösan kadın hastalarda yaptıkları çalışmada demir takviyesi verilen hastalar ile verilmeyen hastalar

karşılaştırılmış. Takviye verilen hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı kilo artışı görülmüş.(117) Lawless ve ark. tarafından yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada ise Kenyada 87 ilkokul çocuğunda demir takviyelerinin iştah ve büyüme üzerinde etkileri incelenmiş. Bulgular demir takviyesinin sağlanmasının plasebo alan çocuklara göre iştahın ve büyümenin arttığına yönelikmiş.(118). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da demir tedavisi verilen hastalarda BMI değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış görülmüştür( $p<0.05$ ).Tedavi ile hastalardaki BMI artışı iştahın artmasıyla ve daha yüksek kalori alımıyla açıklanabilir.

Birçok çalışmada irisin ve BMI arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Huh ve ark. nın 117 sağlıklı orta yaşlı kadın ile yaptığı araştırmada irisin ile BMI arasında doğru orantı bulunmuştur(119). Stengel ve ark. anoreksik normal ve obez olarak 3 gruba ayırdığı hastalarda obez grupta irisin seviyelerini daha yüksek bulmuş(120). Pardo ve ark. 145 kadın hastayı yine aynı 3 gruba ayırarak obezlerde irisin seviyelerinin daha yüksek olduğunu tespit etmiş(121). Bunlara ek olarak Crujeiras ve ark. ile Park ve ark. da yaptıkları çalışmalarda kilo, BMI, bel çevresi ve yağ kütlesi ile irisin seviyelerinin korele olduklarını bulmuşlar (122,123). Prospektif yapılan iki çalışmada BMI ve irisin arasında doğru orantı bulunmuş. Crujeiras ve ark. ve De la Iglesia ve ark.'nın yaptığı bu 2 çalışmada hastalara 2 aylık hipokalorik bir diet verilmiş ve kilo kaybı olan hastalarda irisin seviyeleri gerilemiş (122,124).Stengel ve ark. yaptıkları bir çalışmada obez hastalarda irisin düzeyini araştırmışlar. BMI ile irisin arasında anlamlı korelasyon saptanmış.

Buna rağmen birkaç çalışmada farklı sonuçlar alınmış. Moreno-Navareto ve ark.(125) irisin seviyelerinin BMI, yağ kütlesi ve bel çevresi ile ters orantılı olduğunu bulmuş. Choi ve ark. 104 sağlıklı ve 104 yeni tanı tip 2 DM li hastada yaptıkları çalışmada irisin ve BMI arasında negatif korelasyon bulmuş (126). Bizim çalışmamızda demir tedavisi alan hastalarda irisin düzeyleri ve BMI değerleri birlikte yükselmiştir. Ancak irisinde görülen yüzde değişim miktarı ile BMI'da görülen yüzde değişim miktarı arasında korelasyon bulunmamaktadır. Bu çakışan verilere, yaş, cinsiyet, ırk veya öznelerin fiziksel aktivite seviyesi gibi çalışma popülasyonlarının polifarmakoterapi ve diğer karıştırıcı değişkenlerinden kaynaklanması mümkündür. Bu tutarsızlıklar, irisin düzeyleri belirlemede yapılan çalışmalarda kullanılan testlerin farklı yöntemlerle yapılmasıyla da ilgili olabilir.

Gardner ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada 75 demir eksikliği anemisi olan kadın cinsiyette hasta incelenmiş. Demir tedavisi verilen hastalarda Hb düzeyine göre performans kapasitesi, maksimum iş yükü ve çalışma kapasiteleri değerlendirilmiş. Hb 11.0-11.9 arasında olan hastalarda, Hb 13 ve üzeri olan hastalara göre bu parametrelerin ortalama %20 daha az olduğu görülmüş.(127)

Beard ve ark. demir eksikliği anemisinin termoregülatör performansı bozduğu hipotezini test etmek için yaptıkları bir çalışmada 10 demir eksikliği anemisi olan, 8 anemisi olmayıp yalnızca demir eksikliği olan ve 12 demir eksikliği olmayan hastanın rektal sıcaklıkları ve oksijen tüketimleri incelenmiş. Anemik kadınlarda kontrol grubuna göre oksijen tüketimi ve rektal sıcaklıklarında anlamlı düşüklük saptanmış.(128) Brigham ve ark.bir derlemesinde demir eksikliği olan bireylerin soğuk stres altındayken sıcaklık kontrolü yapamamasının ana unsurlarından birinin anemi olduğunun altını çizmiştir.(129)

Bizim çalışmamızda da demir tedavisi verilen anemik hastalarda tedaviyle BMR düzeyleri anlamlı düzeyde artmıştır( $p<0.05$ ). Anemik hastalarda demir tedavisi ile artan hemoglobin ve demirin diğer indüklediği enzimler aracılığıyla metabolik hızlanmanın meydana geldiğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlarla hastaların egzersiz kapasitelerinin arttığı, termoregülasyonun optimal sağlandığı böylece bazal metabolizma hızlarının arttığı söylenebilir.

Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Moreno Fernandez J. ve ark. tarafından ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada demir eksikliği anemisi olan ratlara demir tedavisi ve keçi sütü verilmiş. Anemi iyileşmesi sırasında iskelet kasında irisin protein ekspresyonunun ve lipolizin arttığı tespit edilmiş(130).

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir tedavisi ile hastalardaki BMI'nın, yağ oranının ve yağ kitlesinin artmasını iştahın artmasıyla ve genel iyilik haliyle açıklamaktayız. Aynı zamanda artan egzersiz kapasitesindeki yükselmenin de irisin düzeyini arttırdığını ve demirin bazal metabolizma hızını arttırmadaki yollarından birisinin de irisin aracılığıyla olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak demir tedavisi ile irisin ve metabolik parametrelerin daha detaylı incelenmesi amaçlı daha kapsamlı çalışmalara da ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

## 6. KAYNAKLAR

1. Dündar S. Demir eksikliği anemisi. Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. In Hacettepe İç Hastalıkları kitabı . 2B. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004 .s.867-72.
2. Bainton D F ,Finch C A .The diagnosis of iron deficiency anemia .Am J Med; 37:62-69,1967.
3. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world .World Health Stat Q 1985;38:302-6.
4. Frewin R, Henson A, Provan D. Iron deficiency anemia. BMJ 1997;314:360-3
5. Beutler E, Lichman M A, Coller B S: Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition .Philadelphia 1995; 4905-511,.
6. Lee R G. Iron deficiency and iron deficiency anemia Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: wintrobe's clinical Hematology 10 th edition,1999. Lea-Febiger. Chapter 34:979-1010.

7. Ülkü B.Demir eksikliği anemisi :Klinik hematolojinin ABC 'si.İ.Ü Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyomu ;2001 19-20 Nisan; Türkiye; .s.23-32.
8. Çetin M,Eser B, Güven M, Ünal A, Altınbaş M. Oral demir tedavisinde ferrosülfat ve ferrik polimaltoz etkinliğinin karşılaştırılması .THOD 1999; 9(2);96-100
9. Jacops P, Wormald LA, Gregory MC.Absorbtion of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans.A comparative study.S Afr Med J 1979;55:1065-72.
- 10-Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? J Endocrinol. 2014 Jul;222(1):R25-38. doi: 10.1530/JOE-14-0189. Epub 2014 Apr 29.
- 11- Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C,et al. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. Front Physiol. 2015 Jan 30;6:4. doi: 10.3389/fphys.2015.00004. eCollection 2015.
- 12-Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A,et al. Irisin, two years later. Int J Endocrinol. 2013;2013:746281. doi: 10.1155/2013/746281. Epub 2013 Nov 5.
13. Akman N.Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyomu ;2001 19-20 Nisan; Türkiye; 2001 .s.9-16.
14. Tunalı A. Anemiler . In Molvalılar Ş. İç Hastalıkları semiyoloji . 2.B.İstanbul :Alfa Kitapevleri;1997.s.668-76.
15. Soysal T.Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.142-44
16. Kalinyak KA,Çev.Kazık M. Hematopoetik sistem hastalıkları.In Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA, editors. Pediatri. Çev.ed. Yurdakök M.İstanbul: Güneş Kitapevi;2007.s.686-92.

17. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990;10(3):198-201
18. Schnall SF, Berliner N, Duffy TP, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds. Hematology basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 2000: 367.
19. Klubiber RM, Wolff BG. Evaluation of anemia caused by hemorrhoidal bleeding. Dis Colon Rectum 1994;37:1006-07
20. Schiffman FJ. Clinical approach to the patient with hematologic problems. In Schiffman FJ, ed. Hematologic pathophysiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;25
21. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 89-95.
22. Scott JP. Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson essentials of pediatrics, çev. Tuzcu S. 3. B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. s. 545-56.
23. Atamer T. Anemilerin sınıflandırılması ve anemik hastaya yaklaşım. In Dinçol G, Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji . 1. B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ; 2003. s. 33-45
24. Ali R. Anemik hastaya yaklaşım ve anemilerin sınıflandırılması . In Dolar E. İç hastalıkları . 1. B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ; 2005. s. 549- 53.
25. Zuckerman KS. Anemilere yaklaşım. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22. B İstanbul: Güneş

kitapevleri;2006.s.963-971.

26. Adamson JW. Logo DL.Çev .Kılınç Y.Anemiler ve polistemiler .In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, editors.Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004 .s.348-353.

27. Dünder S.Anemilere genel yaklaşım.İliçin G, Biberöglu K,Süleymanlar G, Ünal S.iç hastalıkları.Cilt 1.2.B.Ankara:Güneş Kitapevi;2003. s.1787- 91.

28. Karahan Z,İltümür K, Toprak N.Kalp yetersizliğı ve anemi .Türk Kardioloji Derneğı Arşivi 2006; 34(1):59-65.

29. Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H.Demir eksikliğı anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi; Nisan 2000 9(2).

30.Center for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR 1998;47(RR-3):1-36.

31. Ülkü B. Çevresel kan hücrelerinin incelenmesi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.129-34.

32. Ali R.Demir eksikliğı anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ;2005.s.553- 57.

33. WHO;Diet nutrition and the prevention of choronic diseases. WHO tecnicl report series .Geneva ,1990;7.

34. Aydın Y.Demir eksikliğı anemisi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.145-47.

35. Bülbul SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi.Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004 ; 13(12):446-50.
36. Guyton AC, Hall JE editors. Alyuvarlar ,anemi ve polistemi.In Textbook of Medical Physiology . çev.ed.Çavusoğlu H. 9B. İstanbul :Nobel Tıp Kitapevleri; 1996 .s.425-33
37. Beşışık SK.Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
38. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD.Iron deficiency anemia . American Family Physician 2007;75(5): 1-10.
39. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler . In Goldman L, Ausiello D, editors.Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006.s.1003-1008.
40. Neyzi O,Ertuğrul T.pediatri.Cilt 1.2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri;1993 .s.373.
41. Beşışık SK.demir eksikliği anemisi.In Dinçol G,Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji. .1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ; 2003. s.47-62
42. Gümrük F, Altay Ç.Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi.Katkı Pediatri dergisi 1995 ;16(1) ;265-86.
43. Adamson JW.çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, editors.Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004 .s.660-666.
44. Nielsen P, Kongi R, Buggich p, Fischer R.Bioavailability of oral miron drugs as

- judged by a 59e-whole-body counting technique in patients with iron deficiency anemia .Therapeutic efficacy of iron (II)-glycine sulfate.Arzneimittelforschung 2005;55(7):376-81.
45. Tardyferon 80 ve Gynotardyferon eğitim kitapçığı .Pierre Fabre Medicament ,tıbbı eğitim bölümü.s.1-28.
46. Kılıç A, Gökçay G.Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım.Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1999 Kasım;8(11) .
47. Işıkoğlu KM: Ankarada yüksek öğrenim gençliğinde demir eksikliği anemisinin yaygınlığı ve etkileyen faktörler.doktora tezi.Ankara 1975.
48. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States.JAMA 1997;277 :973-6
49. Mukhopadhyay D, Mohanaruban K. Iron deficiency anemia in older people:investigation ,management and treatment. Age and Ageing 2002; 31(2):87-91.
50. Aslan Y,Erduran E, Moacan H, Gedik Y, Oktan A, Soylu H et al.Absorption of iron from grape molasses and ferrous sulfate: a comparative study in normal subject and subjects with iron deficiency anemia. Turk J ped 1997;39(4):465-71.
51. Haas JD, Browline T IV. Iron deficiency and reduced work capacity : a critical review of the research to determine a causal relationship.J Nutr 2001;131 (2 suppl): s 676-88 ;Discussion s.688-90.
52. Özgün Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N, Bayhan G. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intraveöz demir sükröz tedavisi ile kan transfüzyonun karşılaştırılması.Türkiye klinikleri J gynecol Obst dergisi 2006 ;16:45-42.

53. Soydal U, Yıldırım CN, Aycan S. Ankara toprak ve gübre araştırma enstitüsü müdürlüğünde çalışanlarda demir eksikliği anemi prevalansı ve buna etki eden bazı faktörler. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2001;21(5):391-95
54. Akay OM, Şahin F, Gülbş Z. Demir eksikliği anemisi gelişen menorojili kadınlarda konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının tam kan trombosit agregasyonu ile karşılaştırılması. Turk J Haematol 2005;22(2): 71-78.
55. Sıcak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. iç hastalıkları. Cilt 1.2.B. Ankara: Güneş Kitapevi; 2003. s.1791-95.
56. Rockey DC, Cello JP; Evaluation of the gastrointestinal tract in patient with iron deficiency anemia. N England J Med 1993;329:1691-95.
57. Kurtoğlu E, Kayaçetin E, Uğur A. Demir eksikliği anemisi saptanan erkeklerde ve postmenopozal kadınlardaki alt ve üst gastrointestinal sistem bulguları. Klinik Bilimler & Doktor 2004;10(3):251-54.
58. Aydemir S, Kadioğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borazan A, Aktunç E, Numanoğlu G. Demir eksikliği anemili olgularda çölyak hastalığı prevalansı. Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatolojidergisi 2004.;15:101-105.
59. Annibale B, Capurso G, Delle FG. The stomach and iron deficiency anemia : a forgetting link. Dig Liver Dis 2003;35(4): 288-95.
60. Demiroğlu H, Dünder S, Özdemir O, Özcebe O. Pernisyoanemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 1991;1(2):114-16
61. Aydın O, Şahin M, Ergene Ü, Çiriş İM. Gastrointestinal sistem amiloidozisine bağlı demir eksikliği anemisi : olgu sunumu. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

dergisi 2006;13(3):28-31.

62. Kadir RA, Economides DL, sabin CA, Owens D, Lee CA.Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia.Lancet 1998;351:485-9.

63. Milman N, Clausen J.Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years:influence of menstruation ,contraceptive method and iron supplementation.Ann hematol 1998; 77:13-19.

64. Berkow R, Beers MH, editors.The merck manual tanı-tedavi el kitabı,çev.ed. keklikoğlu M,Tuzcu M.17.B.istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1999.s.849-883.

65. Yereli K, Saruç M, Özdemir E, Girginkardeşler N, Özbilgin A.Demir eksikliği anemisi saptanan erişkin hastalarda barsak protozoa insidansının araştırılması.Türkiye Parazitoloji Dergisi.1998;22(1):29-31.

66. Demirbaş Y. Yapracık sağlık ocağı bölgesindeki 1-14 yaşındaki çocuklarda , 15-44 yaşındaki kadınlarda pika sorunu ,araştırma özetleri .Hacettepe Üniversitesi Toplum Hekimliği Enstitüsü Yayını. Ankara 1980; 11.s.44.

67. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and kognitive achievement among schooaged children and adolescents in the United States.Pediatrics 2001 ;107:1381-6

68. Ağaoğlu L, Anak S, Devecioğlu Ö, Sarıbeyoğlu E.Kan hastalıkları.Neyzi O,Ertuğrul T.pediatri.Cilt 2.3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2002 .s.1039-98

69. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al .Iron supplementation for unexplained fatigue in non anemic women :double blind randomised placebo controlled trial .BMJ 2003 ;326:1124.

70. Berrak SG, Türkan E, Canbolat C, Kahveci S.Çocuklarda demir eksikliğinin tedavisi düşük gelişim test skorlarına etkisi.İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2002;65(3):1-7.
71. Bilgel NG.Halk sağlığı açısından demir eksikliği anemisi.Türkiye klinikleri 1985;5(1):42-46.
72. Taşdan Y,Muhiddin E, Yalçingâğ Ş.demir eksikliği olan çocuklarda nötrofil işlevleri.Türk Pediatri Arşivi 1996;31(1):244-49.
73. Döven O, yazar A, akkuş MN, Konca K.Demir eksikliği anemisinde kardiyak fonksiyonlar.mersin Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi 2000;1(1):15-19.
74. Ataş A, özkan S, Özcebe İO ,Öğretmenoğlu O. Demir Eksikliği anemisinde radyolojik bulgular .Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000;8 (3):163-171.
75. Utku U, Kars Z, Yılmaz N.Demir eksikliği anemisine bağlı bir psödötümör serebri vakası.Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 1992;12:413-16.
76. Algarine C, Peiano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B, Iron deficiency anemia in infancy :Long- lastinnig effects on auditory and visual system functioning .Pediatri Res 2003;53:217-23.
77. Keskin A, Polat A, Türk t, sermez Y.Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliğinin değeri.Haseki Tıp Bülteni 2000 ;38(2):119-121.
78. Centers for disease control and prevention .Iron deficiency –United States ,1999-2000. MMWR Mrb Mortal Wkly Rep 2002 ;51 :897-9.
79. Walters GO, Miller FM, Worwood M.Serum ferritin concentration and iron stores

in normal subject .J Clin Phatol 1973; 26:770-72.

80. Milman N.Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age,during blood donation and pregnancy .Int J Hematol 1996;63:103-105.

81. Cook JD . Newer aspects of diognosis and treatment of iron deficiency .American Society of Hematology Educational Program Book. 2003 :40-61.

82. Serdar MA, Ceylan S, Kurt İ, Akkan T, Özgürtaş T, Türkman H, Olgun A, Tapan A, Kutluay T.Serbest eritrosit protoporfirin ile demir eksikliğinin değerlendirilmesi.Türk Biokimya Dergisi 2000; 25(3):99-103.

83. Ali R.Kronik hastalık anemisi. . In Dolar E.İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ;2005.s.558-9.

84. Kök DE, Doğru T, Turhan V, Kocabalkan F.Yaşlılarda kronik hastalık anemisinin tanısı ve tedavisi.Turkish Journal of geriatrics 2000;3(4):163-68.

85. Beşışık SK. Kronik hastalık anemisi.Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004;2(2):103-107.

86. Kaplan M, Solmazgöl E, Nalbant S. Kronik hastalık anemisi ve hepsidin.Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006 ;26:538-544.

87. Türk T, Keskin A, Kaptanoğlu B.Kronik hastalık anemisi ile birlikte olan demir eksikliği anemisinin tanısında eritrosit ferritinin önemi.Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2000;20(4) :226-231.

88. Yavuz S.sideroblastik anemiler. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004;2(2):108-112.

89. Vural Ö, Gökmen L, Çelebi M.Sideroblastil anemi.Türkiye Klinikleri

1984;4(3):239-242.

90. Dinçol G. Thalassemia. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004 ;2(2):144-153.

91. Karakaş Z, Ünüvar A. Anemik hastaya yaklaşım. Çocuk dergisi 2001;1:159-163.

92. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. Download from gut.bmj.com 2000 ;46 (suppl IV) :1-5

93. Heinrich HC. Çev . Kip S. Oral demir(II) ve (III) preparatlarının biyoyararlılık ve terapötik etkinlikleri. Journal Suisse de Pharmacie 1986. s.1231-1256.

94. Dietzfelbinger H. Çev Kip S. Demir eksikliği hastalıklarının tedavisi. Deutsches Arztemagazin; özel baskı. 1991; 39: 30-36.

95. Elkıran T, Çelebi H, Aygen B. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral ferros sülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001 ;8 (4) :213-216.

96. Hausman, D.B., et al., The biology of white adipocyte proliferation. Obes Rev, 2001. 2(4): p. 239-54.

97. Cook, K.S., et al., Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. Science, 1987. 237(4813): p. 402-5.

98. Zhang, Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature, 1994. 372(6505): p. 425-32.

99. Scherer, P.E., Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes, 2006. 55(6): p. 1537-45.

100. Shetty, S., C.M. Kusminski, and P.E. Scherer, Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. Trends Pharmacol Sci, 2009. 30(5): p. 234-9.

101. Olsen, R.H., et al., Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. JAMA, 2008. 299(11): p. 1261-3

102. Krogh-Madsen, R., et al., A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol*, 2010. **108**(5): p. 1034-40.
103. Booth, F.W., et al., Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*, 2002. **93**(1): p. 3-30.
104. Tuomilehto, J., et al., Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
105. Borer, K.T., Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med*, 2005. **35**(9): p. 779-830.
106. Narkar, V.A., et al., AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*, 2008. **134**(3): p. 405-15.
107. Bostrom, P., et al., A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
108. Komatsu, M., et al., Multiple roles of PPARalpha in brown adipose tissue under constitutive and cold conditions. *Genes Cells*. **15**(2): p. 91-100
109. Guardiola-Diaz, H.M., et al., Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization. *J Biol Chem*, 1999. **274**(33): p. 23368-77
110. Choi, Y.K., et al., Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013
111. Bostrom, P., et al., A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
112. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367-77.
113. Yan J, Feng Z, Liu J, et al. Enhanced autophagy plays a cardinal role in mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic Goto-Kakizaki(GK) rats: ameliorating effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *J Nutr Biochem*. 2012;23(7):716-24.
114. Eftekhari M, Mozaffari-Khosravi H, Shidfar F. Public Health Nutr. The relationship between BMI and iron status in iron-deficient adolescent Iranian girls. 2009 Dec;12(12):2377-81. doi: 10.1017/S1368980009005187. Epub 2009 Mar 12.

- 115.Choma SS, Alberts M, Modjadji SE.Conflicting effects of BMI and waist circumference on iron status. *J Trace Elem Med Biol.* 2015 Oct;32:73-8. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.06.003. Epub 2015 Jun 22.
- 116.Aktas G, Alcelik A, Yalcin A, Karacay S, Kurt S, Akduman M, Savli H Treatment of iron deficiency anemia induces weight loss and improves metabolic parameters.*Clin Ter.* 2014;165(2):e87-9. doi: 10.7471/CT.2014.1688.
- 117.Shubhada J. Kanani and Rashmi H. Poojara Supplementation with Iron and Folic Acid Enhances Growth in Adolescent Indian Girls,*The American Society for Nutritional Sciences*
- 118.Lawless JW,Latham MC,Stephenson LS,Kinoti SN,Pertet AM Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children *J Nutr.* 1994 May;124(5):645-54.
- 119.Huh JY, Panagiotou G, Mougios V,et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II.mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.*2012;61(12):1725–38.
- 120.Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M,et al. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity–correlation with body mass index. *Peptides.* 2013;39:125–30.
- 121.Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, et al.Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:857270.
- 122.Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR,et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol.* 2014;26(2):198–207.
- 123.Park KH, Zaichenko L, Peter P,et al. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism.* 2014;63(2):233–41.
- 124.de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB,et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol(Oxf).* 2014;81(2):306–11.

125. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E769–78.
126. Choi YK, Kim MK, Bae KH, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):96–101.
127. Gardner GW, Edgerton VR, Senewiratne B, Barnard RJ, Ohira Y. Am Physical work capacity and metabolic stress in subjects with iron deficiency anemia. *J Clin Nutr.* 1977 Jun;30(6):910-7.
128. Beard JL, Zhan CS, Brigham DE. Growth in iron-deficient rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995 May;209(1):65-72.
129. Dale Brigham, John Beard & Dr. Brian Tobin Iron and thermoregulation: A review *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* Volume 36, 1996 - Issue 8
130. Moreno-Fernandez J, Diaz-Castro J, Pulido-Moran M, Alferez MJ, Nestares T, Lopez-Aliaga I. Fermented goat milk consumption during anaemia recovery: ergogenic effect and improvement of skeletal muscle homeostasis. *Eur J Nutr.* 2016 Jul 13.







