

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNİN DEMİR EKSİKLİĞİ
ANEMİSİNE NEDEN OLMASI
VE HEPİDİN, LEPTİN, IL-6 İLE İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak SEYREK

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Zuhale ÖRNEK**

**ZONGULDAK
2014**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Çocukluk Çağı Obezitesinin Demir Eksikliği Anemisine Neden Olması ve Hepsidin, Leptin, II-6 İle İlişkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Burak SEYREK

Tez Savunma Tarihi: 30/10/2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖRNEK

Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖRNEK

Yrd. Doç. Dr. Fatih BATTAL

UYGUNDUR
14/01/2015

Prof. Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyesi ve tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Zühal Örnek 'e;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Gonca Üstündağ'a , değerli hocalarım Doç. Dr. Mutlu Yüksek, Doç. Dr. Cumhuriyet Aydemir, Doç. Dr. İ. Etem Pişkin, Yrd. Doç. Dr. Nazmiye Yüksek'e,

Bu güne kadar eğitiminde katkısı olan tüm hocalarıma,

Tezimin laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi Doç. Dr. Murat Can'a

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Mustafa Çağatay Büyükuysal'a

Projemize destek veren Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

İhtisasım süresince acıyı tatlıyı birlikte paylaştığım çalışma arkadaşlarım, hemşire ve sağlık personeli ekibine,

Beni bu günlere gelmemdeki en büyük pay sahibi olan aileme,

Dünyalar tatlısı biricik kızıma

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen, iyi günde kötü günde yanımda olan, bana babalık heyecanını, duygusunu yaşatan sevgili eşime sonsuz teşekkürler...

Dr. Burak Seyrek
ZONGULDAK 2014

ÖZET

Burak Seyrek, Çocukluk Çağı Obezitesinin Demir Eksikliği Anemisine Neden Olması ve Hepsidin, Leptin, IL-6 ile İlişkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2014.

Obezite küresel boyutta önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bir çok hastalığın nedeni olan obezitenin son yıllarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi (DEA) ile ilişkisi gösterilmiştir. Obezitede oluşan kronik inflamasyonla hepsidin artışı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Kronik inflamasyon sonucundan özellikle hepatositlerden salgılanan hepsidin; demir metabolizmasını barsaklardaki demir emilimini, makrofajlardan demir çıkışı ve hepatik depolardan demir salınımını etkileyerek düzenlemektedir.

Amaç: 1. Obezite ile demir eksikliği ve DEA arasındaki ilişkinin araştırılması

2. Obez çocuklarda demir homeostazında hepsidin ve leptinin yerini gösterilmesi

3. Leptin ve hepsidin seviyelerinin seviyelerinin potansiyel korelasyonunun değerlendirilmesi

4. Obezite de oluşan inflamasyonun saptanması ve demir parametrelerine etkisini gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: 54 obez (VKİ>95p) ve 51 normal kiloda (VKİ: 5p-95p) olan 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasıdır. İki grupta demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, tam kan sayımı, transferrin saturasyonu indeksi (TSI), IL-6, CRP, leptin ve hepsidin çalışıldı.

Bulgular: Hasta grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; azalmış serum demir düzeyi ($p=0,004$), hemoglobin (Hb) ($p=0,010$), TSI ($p=0,001$), artmış hepsidin ($p=0,001$), TDBK ($p=0,041$), leptin ($p=0,001$), CRP ($p=0,001$) düzeyleri bulundu. Hasta grubunda Hb düzeyleri 18 (%33,3) olguda düşük saptanırken bunların 8 (%14,8)'inde DEA ile uyumlu parametreler saptanmıştır. 6 (%11,1) olgu ise kronik hastalık anemisi kabul edilmiştir. Hasta grubunda DEA saptananların sayısı

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,032$). Ayrıca hasta grubunda 26 (%48,1) olguda demir düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Hasta grubu Hb düzeyine göre karşılaştırıldığında, anemisi olan olguların vücut kitle indeksi (VKİ)'nin artmış ($p=0,001$), hepsidin ($p=0,008$) ve ferritin ($p=0,006$) düzeylerinin ise azalmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca hasta grubunda hepsidin ile VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda hepsidin ile Hb ($p=0,020$) ve demir ($p=0,050$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

Sonuç: Obezitede, DEA ve kronik hastalık anemisinin sık görüldüğünü söyleyebiliriz. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi çalışmamızda da demir eksikliği ile obezitenin birbiriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Her ne kadar hepsidin ile obezitenin birbiriyle ilişkisi saptanmış olsa da hepsidinin obezitenin derecesiyle ve obezitede görülen DEA ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı obezitesi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, inflamasyon, IL-6, hepsidin, leptin

ABSTRACT

Seyrek Burak, Childhood Obesity Leading To Iron Deficiency Anemia And Its Relationship With Hepcidin, Leptin, IL-6, Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Pediatrics Thesis, Zonguldak, 2014.

Obesity is an important public health problem on global scale. Recently it is shown that the obesity, as the cause of the many diseases, is related with the iron deficiency. It is been shown in several studies that hepcidin increases in inflammation developed in obesity. Hepcidin ,which is Specifically secreted by hepatocytes as a result of a chronic iflammation; regulates iron metabolism, iron absorption in the intestine, iron output in macrophages and iron release in the hepatic store.

Aim

1. To investigate the relationship between obesity and iron deficiency, IDA
2. To Show the location of leptin and hepcidin in iron homeostasis in obese children
3. Evaluation of the potential correlation of leptin and hepcidin levels
4. To determine the inflammation in obesity and effects on iron parameters

Materials and methods: This was a case-control study made with 54 obese (BMI>95p) and 51 normal weighted (BMI:5-95p) children; participant ages were between 6-16. In two groups serum iron, total iron binding capacity, ferritin, complete blood counts, tranferrin saturation index, IL-6, CRP, leptin and hepcidin were studied.

Findings: In obese children compared to the control group; decreased serum iron ($p=0.004$), hemoglobin ($p=0,010$), transferrin saturation ($p=0,001$), increased hepcidin ($p=0,001$), TDBK ($p=0,041$), leptin ($p=0,001$), CRP ($p=0,001$) levels were found. In 18 cases (%33,3) Hb levels were determined low; while in 8 of these cases (%14,8) the parameters were found compatible with IDA. 6 cases (%11,1) were accepted as anemia of chronic disease. In the patient group the number of IDA was found statistically significantly high ($p=0,032$). Also in the patient group in 26 cases

(%48,1) serum iron level were determined low; which is statistically significant ($p=0,002$). When the patient group is compared according to their Hb levels; It is found that BMI was increased ($p=0,001$) in the anemic cases while hepsidin ($p=0,008$) and ferritin ($p=0,006$) levels were decreased. Moreover in the patient group there isn't any correlation found between BMI and hepsidin. In the patient group between hepsidin and Hb ($p=0,020$); iron levels ($p=0,050$) there is a positive correlation determined.

Conclusion: In the obesity, we can say that IDA and anemia of chronic disease are frequent. And also as shown in the recent studies, in our study too IDA and obesity are found related. Despite the relation between obesity and hepsidin; It is found that there is no relation between hepsidin and the severity of obesity and IDA in the obesity.

Key Words: Chidhood obesity, iron deficiency, iron deficiency anemia, hepcidin, IL-6, hepcidin, leptin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezitenin Tanımı	3
2.1.1. Obezitenin Prevelansı	7
2.1.2. Obezite Etyopatogenezi	11
2.1.3. Enerji Dengesinin Düzenlenmesi.....	12
2.1.4. Risk faktörleri	16
2.1.5. Obezitenin ölçüm yöntemleri.....	22
2.2. Leptin.....	24
2.3. Sitokinler	29
2.3.1. İnterlökin-6	30
2.4. Demir	32
2.4.1. Demir metabolizması.....	34
2.4.2. Demir emilimi.....	34
2.4.3. Demir döngüsü ve depolanması.....	40
2.5. Anemi	44
2.5.1. Demir eksikliği anemisi	45
2.6. Hepsidin.....	52
2.6.1. Hepsidinin yapısı ve işlevi	52
2.6.2. Hepsidin ve organizmanın demir dengesi.....	54
2.6.3. Hepsidin üretiminin düzenlenmesi	56
2.6.4. Hepsidin ve inflamasyon (kronik hastalık) anemisi	64
2.6.5. Adiposit hepsidini ve demir metabolizması ilişkisi.....	64

2.6.6. Adiposit hemojuvelini.....	65
2.6.7. Hepsidin ve leptinin ilişkisi	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	68
3.1. Çalışma Populasyonu	68
3.2. Araç-Gereçler ve Laboratuar Yöntemleri.....	68
3.3. Ölçümlerin Değerlendirilmesi	69
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	70
4. BULGULAR	71
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇLAR	87
7. KAYNAKLAR	90
8. EKLER.....	109
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	109
Ek 2. Çalışma Anket Formu	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

CRP	: C-Reaktif protein
TDBK	: Demir bağlama kapasitesi
DEA	: Demir eksikliği anemisi
Fe	: Demir
FPN	: Ferroportin
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktor
Th0	: Naif yardımcı T hücresi
TGF-β	: Transforming growth faktör beta
DcytB	: Duodenal sitokrom b
HAMP	: Hepsidin antimikrobiyal peptit
sHJV	: Solubl Hemojuvenil
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein
HJV	: Hemojuvelin
HFE	: Herediter hemokromatozis proteini
TfR2	: Transferin reseptör 2
EPO	: Eritropoetin
GDF15	: Büyüme farklılaşma faktörü 15
TWSG1	: İkili gastrulasyon
NPY	: Nöropeptid Y
Agrp	: Agouti-ilişkili peptid
POMC	: Proopiomelanokortin
DMT	: Divalent metal transporter
HH	: Herediter hemokromotositoz
HIF	: Hipoksi ile indüklenen faktör
IL-6	: İnterlökin-6
IRE	: Demir düzenleyici element
IRE-BP	: Demir düzenleyici elementi bağlayan protein
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC	: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α
VKİ	: Vücut kitle indeksi
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması
TSI	: Transferrin saturasyonu indeksi
BDNF	: Beyinden derive nörotrofik faktör

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1: Vücut kitle indeksi persentil değerleri (5)	5
2: Türkiye’de Obezite Sıklığı (6).....	9
3: Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Araştırma Projesi Sonuçları (4).....	10
4: İştah artırıcı ve azaltıcı peptidler (22).....	13
5: Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran azaltan faktörler	25
6: Demir emilimini etkileyen faktörler	38
7: Çocuklarda yaşa göre normal ortalama hematolojik değerler (170).....	45
8: DEA Tanısında Yaşa Göre Serum Ferritin, TSI değerleri (27)	45
9: Yaşa Göre Serum Demir, TDBK değerleri (40)	45
10: Türk Hematoloji Derneğine Göre DEA’nde kullanılacak biyokimyasal testler (48)	49
11: Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş ve cinsiyet dağılımı	71
12: Tüm olgular içinde anemi saptanan olgular.....	72
13: Hasta ve kontrol gruplarında Hepsidin, CRP, Leptin, IL-6 değerleri.....	72
14: Hasta ve kontrol grubunda Hb, MCV, ferritin, demir, TDBK, TSI değerleri	73
15: Hasta ve kontrol gruplarında düşük ya da yüksek saptanan demir parametrelerinin sayısı	74
16: Hasta grubunun Hb düzeyine göre karşılaştırılması	75
17: Hasta grubunda Fe düzeyine göre karşılaştırılması	75
18: Hasta grubunda VKİ, hepsidin, leptin, IL-6, CRP’ nin demir parametreleriyle korelasyonu	76
19: Kontrol grubunda VKİ, hepsidin, leptin, IL-6, CRP’nin demir parametreleriyle korelasyonu	77
20: Kontrol grubunda Hepsidin ile IL-6, CRP, leptin ilişkisi	77
21: Hasta grubunda Hepsidin ile IL-6, ferritin, CRP, leptin ilişkisi	78
22: Hasta grubunun VKİ ile hepsidin, leptin, IL-6, CRP ve demir parametreleriyle ilişkisi	78
23: Kontrol grubunun VKİ ile hepsidin, leptin, IL-6, CRP ve demir parametreleriyle ilişkisi	79

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1: 2-18 yaş erkek ve kız çocuklarında VKİ persantil eğrileri (5)	4
2: Leptinin hipotalamus ve periferik organlar (pankreas, karaciğer ve iskelet kasları) üzerindeki etkileri (179).....	26
3: Hem ve non-hem demirin enterositlerden emilimi	37
4: Hepsidin sistematik demir metabolizmasındaki işlevleri (85, 198)	53
5: Hepsidin demir metabolizmasında rolü (92)	55
6: Vücutta demir dengesi: Birinci Basamak: DMT1 aracılığıyla demirin matür enterositlerin içine alınışı. İkinci Basamak: FPN aracılığıyla demirin enterosit ve makrofajlardan sirkülasyona geçişi. Üçüncü Basamak: Duodenal enterositlerde ve hepatositlerde transferin reseptör-2 ve HFE kompleksi aracılığıyla sirkülasyondaki demirin transferrine yüklenmesi. Dördüncü Basamak: Hepatositte hepsidin üretimi ve sirkülasyona salınımı.....	56
7: Hepsidin üretiminin kontrolü ve düzenlenmesi (106)	59
8: Hepsidin üretiminin demir miktarıyla düzenlenmesi (105).....	60
9: Çalışmaya dahil edilen vakaların VKİ değerleri.....	71
10: Çalışmaya dahil edilen vakaların Hepsidin, CRP, Leptin değerleri	73
11: Hasta ve kontrol grubunda Hb, MCV, ferritin, demir dağılımı	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre aşırı kiloluluk ve obezite vücutta anormal ya da fazla yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Dünyada giderek yaygınlaşan ve en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezite, önlenebilir bir sağlık sorunudur. Hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelere obezite her geçen gün artış göstermektedir (1).

Klinik olarak obeziteyi tanımlamak için vücut kitle indeksi kullanılır. Buna göre erişkinlerde VKİ 25'in üzerinde olduğu kişiler aşırı kilolu, 30'un üzerinde olanlar obez olarak tanımlanır. Centers for Disease Control 2000 (CDC) çocukluk ve adolesan çağı için VKİ persantillerini esas alarak persantil çizelgesinin %85-95 persentil aralığını kilolu %95 persentilin üzerini ise obez olarak tanımlamaktadır (5).

Aşırı ve yanlış beslenme ile fiziksel aktivite yetersizliği obezitenin en önemli nedenleri olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon, hiperinsülinemi, depresyon, uyku apnesi gibi birçok hastalık çocukluk çağındaki obeziteye eşlik edebilir. Bunlara ek olarak son zamanlarda yapılan çalışmalar çocukluk çağı obezitesine DEA'nin de eşlik ettiğini göstermiştir (31).

Demir eksikliğinin obezitede sık görülmesinin sebebi olarak adipoz dokudan salgılanan adipokin ve sitokinlerin neden olduğu düşük dereceli kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır. İnflamasyonla birlikte hepatositlerden salgılanan hepsidin, hücrel demir çıkışı ferroportine bağlanarak ve onun yıkımını uyararak inhibe etmektedir. Barsaklardaki demir emilimini, makrofajlardan demir çıkışı ve hepatik depolardan demir salınımını engellemektedir. Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (119-121). Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında hepsidin sentezi azalırken, organizmaya demir yüklenmesi, inflamasyonda ise hepsidin sentezini artırır (99). Ayrıca obez çocuklarda leptin düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bununla beraber obez çocuklarda VKİ'nin düşmesi aynı zamanda hepsidin ve leptin seviyelerinde de düşüşle ilişkilendirilmiştir (150).

Çalışmamızda obez ve normal kilolu olmak üzere iki grupta demir, total demir bağlama kapasitesi, TSI, ferritin, tam kan sayımı, IL-6, CRP, leptin ve hepsidin tetkik edilerek obezitede oluşan inflamasyonun demir metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezitenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımına göre aşırı kiloluluk ve obezite vücutta anormal ya da fazla yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Dünyada giderek yaygınlaşan ve en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelen obezite, önlenebilir bir sağlık sorunudur. Obezite, yaşam kalitesini ve süresini anlamlı derecede etkilemektedir. Hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde obezite her geçen gün artış göstermektedir (1).

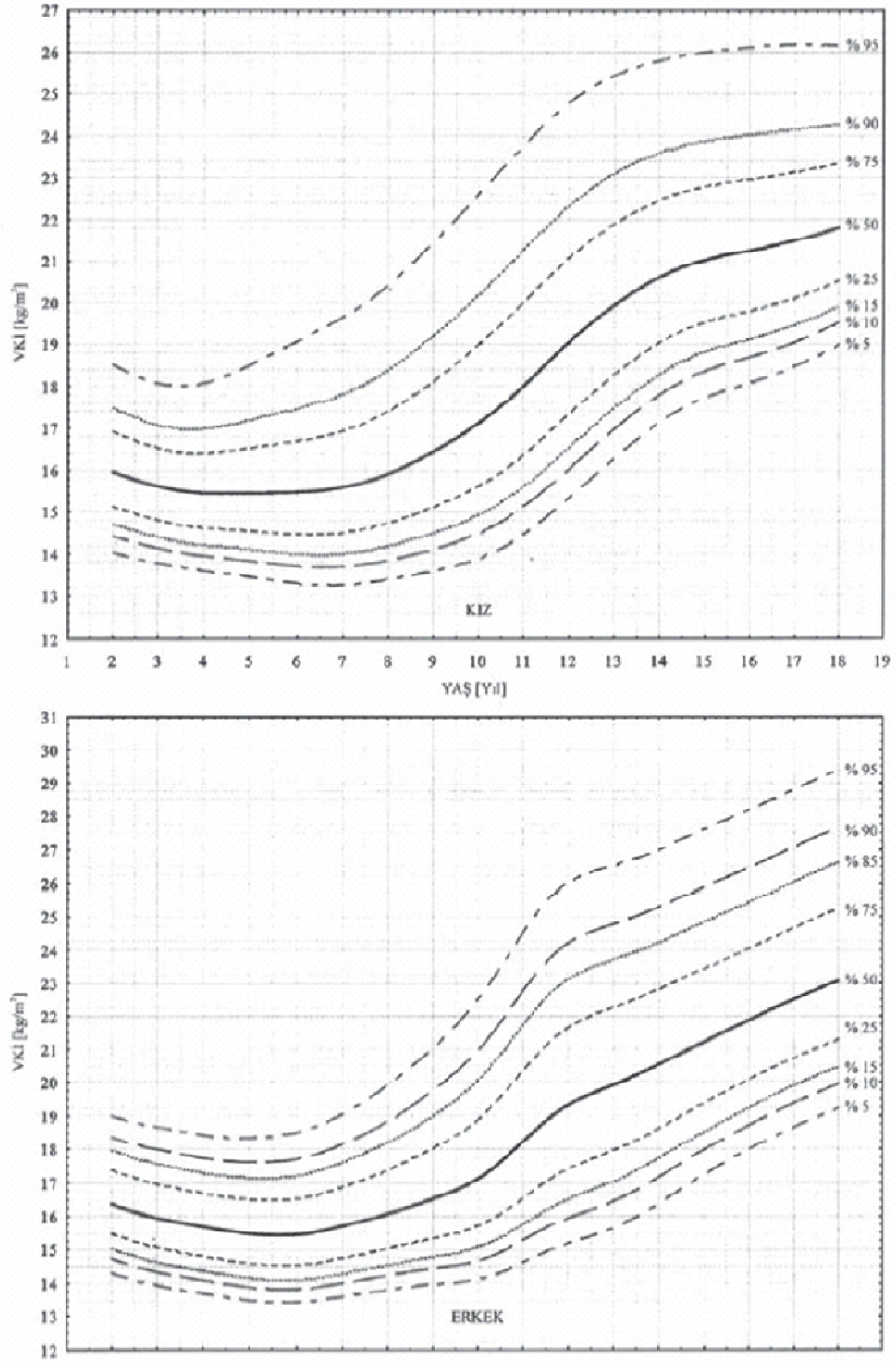
DSÖ tarafından Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA çalışmasında 10 yılda obezite prevalansında %10-30 arasında bir artış saptandığı bildirilmiştir. Dünyadaki her üç erişkin bireyden birinin aşırı kilolu, her 10 bireyden birinin obez olduğu tahmin edilmektedir. Buna ek olarak, 5 yaşın altında 20 milyondan fazla çocuğun aşırı kilolu olduğu belirtilmektedir (1,2).

Ülkemizde 2009 yılında Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) projesi araştırması beslenme ile ilgili göstergelerin izlenmesini sağlamıştır. TOÇBİ Araştırmasında hedef grup olan 6-9 yaş grubu çocuklar arasında fazla kilolu olma oranı %14,3 ve obezite oranı %6,5 olarak bulunmuştur (Tablo 3). TOÇBİ (2009) araştırmasının sonuçları göstermektedir ki, ülkemizde her beş çocuktan biri kilolu olma ile ilişkili hastalıklar açısından risk altındadır (4).

Klinik olarak obeziteyi tanımlamak için kilonun boyun metre cinsinden karesine oranlanması (kg/m^2) ile elde edilen vücut kitle indeksi kullanılır. Buna göre erişkinlerde VKİ'nin 25'in üzerinde olduğu kişiler aşırı kilolu, 30'un üzerinde olanlar obez olarak tanımlanır.

Gerek DSÖ gerekse ülkeler bazında yaşa ve cinse özgü VKİ normogramları hazırlanmıştır. VKİ normogramlarında >5 ve <85 percentiller arası normal; 85 ve 95 percentiller arası fazla kilolu (obezite riski) ve ≥ 95 percentil ve üzerinde ise obez olarak kabul edilmektedir. Geç adolesan dönemle birlikte percentiller erişkin değerlerine yaklaşmaktadır; 95 percentil $\approx 30\text{kg/m}^2$ ile eşdeğerdir (5) (Tablo-1). Centers for Disease Control 2000 (CDC) çocukluk ve adolesan çağı için VKİ

persantillerini esas alarak persantil çizelgesinin % 85-95 persantil aralığını kilolu, % 95. persantilin üzerini ise obez olarak tanımlamaktadır (5) (Şekil 1).



Şekil 1: 2-18 yaş erkek ve kız çocuklarında VKİ persantil eğrileri (5)

Tablo 1: Vücut kitle indeksi persentil değerleri (5)

Erkek							Yaş	Kız						
5	15	25	50	75	85	95		5	15	25	50	75	85	95
11.4	12.2	12.7	13.7	14.6	15.2	16.1	Doğum	11.4	12.2	12.6	13.5	14.4	14.9	15.8
14.4	15.3	15.8	16.9	18.0	18.6	19.7	3 ay	13.9	14.8	15.3	16.3	17.3	17.9	18.9
15.0	15.9	16.5	17.5	18.6	19.2	20.3	6 ay	14.7	15.4	15.9	16.9	18.0	18.6	19.7
15.1	16.0	16.5	17.5	18.6	19.3	20.4	9 ay	14.8	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.8
14.9	15.7	16.2	17.2	18.3	18.9	20.0	12 ay	14.6	15.3	15.7	16.6	17.7	18.2	19.4
14.7	15.5	16.0	17.0	18.0	18.6	19.7	15 ay	14.5	15.1	15.6	16.4	17.4	18.0	19.1
14.5	15.3	15.7	16.7	17.7	18.3	19.3	18 ay	14.2	14.9	15.3	16.2	17.1	17.7	18.8
14.3	15.0	15.4	16.3	17.3	17.9	19.0	2yaş	14.0	14.6	15.1	15.9	16.9	17.4	18.5
14.2	14.8	15.3	16.2	17.2	17.7	18.8	2.5yaş	13.9	14.6	15.0	15.8	16.7	17.3	18.3
13.9	14.6	15.0	15.9	17.0	17.6	18.7	3 yaş	13.8	14.4	14.8	15.5	16.4	17.0	17.9
13.8	14.5	14.9	15.8	16.8	17.4	18.5	3.5 yaş	13.7	14.3	14.7	15.5	16.4	17.0	18.0
13.7	14.4	14.8	15.7	16.7	17.3	18.4	4 yaş	13.6	14.2	14.6	15.4	16.4	17.0	18.1
13.6	14.2	14.7	15.6	16.6	17.2	18.4	4.5 yaş	13.5	14.2	14.6	15.4	16.5	17.1	18.2
13.5	14.2	14.6	15.5	16.5	17.1	18.3	5 yaş	13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.1	18.4	5.5 yaş	13.4	14.0	14.5	15.5	16.6	17.3	18.8
13.4	14.1	14.5	15.4	16.5	17.2	18.5	6 yaş	13.3	14.0	14.5	15.5	16.7	17.5	19.1
13.6	14.3	14.7	15.7	16.9	17.6	19.1	7 yaş	13.3	14.0	14.5	15.6	16.9	17.8	19.7
13.8	14.5	15.0	16.1	17.4	18.2	19.9	8 yaş	13.4	14.2	14.7	15.9	17.4	18.4	20.4
14.0	14.8	15.3	16.5	18.0	19.0	21.0	9 yaş	13.6	14.5	15.1	16.4	18.1	19.2	21.5
14.1	15.1	15.7	17.1	18.9	20.1	22.5	10 yaş	13.9	14.9	15.6	17.1	19.0	20.2	22.6
14.6	15.8	16.5	18.2	20.4	21.7	24.5	11 yaş	14.5	15.6	16.4	18.0	20.0	21.3	23.8
15.2	16.5	17.4	19.3	21.7	23.1	26.0	12 yaş	15.3	16.5	17.3	19.0	21.1	22.3	24.8
15.6	17.0	18.0	19.9	22.3	23.7	26.5	13 yaş	16.3	17.5	18.3	19.9	21.9	23.1	25.4
16.4	17.7	18.6	20.5	22.8	24.2	27.0	14 yaş	17.1	18.3	19.0	20.6	22.5	23.6	25.8
17.2	18.5	19.4	21.2	23.4	24.8	27.6	15 yaş	17.7	18.8	19.5	21.0	22.8	23.9	26.0
18.0	19.3	20.1	21.9	24.1	25.4	28.2	16 yaş	18.1	19.1	19.8	21.2	23.0	24.0	26.1
18.7	19.9	20.7	22.5	24.7	26.1	28.8	17 yaş	18.5	19.5	20.1	21.5	23.1	24.2	26.2
19.2	20.5	21.3	23.1	25.2	26.6	29.4	18 yaş	19.0	19.9	20.5	21.8	23.3	24.3	26.1

Obezite vakalarının büyük bölümünde altta yatan bir patoloji bulunmaz. Bunlar “basit obezite, eksojen obezite” olarak adlandırılır. Çocukluk çağı obezitesinin en sık nedeni ekzojen obezitedir. Ekzojen obezite kalori alımı ile harcanan kalori arasındaki dengenin alınan kalori lehine bozulmasıdır. Bu durum ya kalori alımının fazlalığı veya kişinin daha az egzersiz yaparak normal veya fazla alınan kaloringin az harcanması şeklinde olabilir. Genellikle çocukluk çağında alım fazlalığı ve kullanım azlığı birliktedir. Özellikle şehir merkezinde yaşayan çocukların beslenme modellerine “batılılaşma tipi” diyet olan basit karbonhidrat ve yağ içeriği yüksek diyetlerin (fast food tipi) okul yaşamlarında, eğlence yerlerinde ve evde televizyon, bilgisayar başında fazla oranda yer verilmesi obezite için bilinen en önemli risk faktörlerinden birisidir (6).

Endokrin, genetik veya diğer nedenler etyopatogeneizde rol aldığına ise sekonder obezite, endojen obeziteden söz edilir (6).

Obezite, genelde pozitif enerji dengesi sonucu ortaya çıkmakla birlikte, etiyolojisindeki farklılıklar ve sonucunda bulguların aynı olmaması nedeniyle birkaç şekilde sınıflandırılmaktadır (7).

Bunlar:

1. Yağ dokusunun dağılımı ve anatomik özelliklerine göre,

a. Hiperselüler obezite: Yağ hücre sayısının artışı ile seyreden obezitedir ve çocukluk çağındaki obezite tipidir. Nadiren erişkin dönemde de ortaya çıkabilir.

b. Hipertrofik obezite: Yağ hücrelerinin büyüklüğü ve lipit içeriğindeki artış ile karakterizedir. Erişkin dönemde ve gebelikte başlayan obezite bu tiptedir.

c. Yağ dağılımına göre obezite:

i. Android tip obezite (abdominal/santral): Yağ dokusu karın ve göğüste birikmiştir.

ii. Gynoid tip obezite (gluteal/ periferel): Yağ dokusu kalça ve uylukta toplanmıştır.

2. Obezitenin başlama yaşına göre,

a. Çocukluk yaş grubunda başlayan obezite

b. Erişkin dönemde başlayan obezite

3. Etiyolojiye göre:

a. Basit Obezite (Eksojen Obezite)

b. Metabolik ve hormonal bozukluklara sekonder obezite

i. Endokrin nedenler

1. Hipotalamik bozukluklar
 - a. Frohlich Sendromu
 - b. Travma
 - c. Tümör (Kraniyofarenjiyoma)
 - d. Post-enfeksiyöz (Ensefalit)
2. Cushing hastalığı ve Sendromu
3. Hipotiroidizm
4. Büyüme hormonu eksikliği
5. Pseudohipoparatiroidi
6. İnsulinoma, Hiperinsulinizm

7. Polikistik Over Sendromu

ii. İlaçlar

1. Glukokortikoidler
2. Amitriptilin (Trisiklik antidepresanlar)
3. Siproheptadin
4. Fenotiazin
5. Ostrojen
6. Progesteron
7. Lityum

c. Genetik sendromlar ile birlikte olan obezite

- i. Prader-Willi Sendromu
- ii. Bardet- Biedl Sendromu
- iii. Cohen Sendromu
- iv. Carpenter Sendromu
- v. Turner Sendromu
- vi. Alstrom Sendromu

2.1.1. Obezitenin Prevelansı

Fazla kilo ve obezite dünya genelinde ölüm nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır. Her yıl en az 2,8 milyon insanın fazla kilo veya obeziteden dolayı öldüğü rapor edilmektedir. Obezitenin prevalansı son 20-30 yılda dünya genelinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde hızlı bir artış göstermiştir. Hastalığın yaygınlığı yetişkinlerde olduğu kadar çocuk-larda da yüksek bulunmuştur. 1980'den günümüze kadar olan süreçte, dünya genelinde obez nüfus sayısı yaklaşık iki katına çıkmıştır.

DSÖ'nün 2008 yılı verilerine göre dünyada 20 yaş ve üzeri 1,4 milyarın üzerinde fazla kilolu birey bulunmaktadır. Bu grup içinde 200 milyondan fazla erkeğin ve yaklaşık 300 milyon kadının obez olduğu bildirilmiştir. Yine DSÖ'ne göre 2011 yılında 5 yaşın altında 40 milyondan fazla çocuğun fazla kilolu olduğu belirtilmektedir. İlk başlarda yüksek gelirli ülkelerin problemi olarak tanımlanan obezite, günümüzde düşük ve orta gelirli ülkelerde özellikle de şehirleşmiş bölgelerde artmaktadır (1, 2).

Son 30 yılda ABD’de çocukluk çağında görülen obezitenin 3 kattan fazla bir artış gösterdiği rapor edilmiştir (13). ABD’de 1960-2004 yılları arasında yapılan “Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması” (NHANES) sonuçlarından elde edilen verilere göre obezite prevalansında incelenen tüm yaş gruplarında bir artış görülmektedir.

Amerika’da yetişkinlerin yaklaşık %70’inin aşırı kilolu, %35’inin obez; çocukların ise %25’inin aşırı kilolu %11’inin obez olduğu tespit edilmiştir (9,10).

2011-2012 eğitim yılında İngiltere’de okula ilk defa alınan 4-5 yaşındaki çocuklar ile 6-10 yaş aralığındaki çocuklarda obezite prevalansı incelendiğinde, okula yeni başlayan çocukların %22,6’sının obez veya aşırı kilolu olduğu tespit edilmiştir. Üstelik bu oranın 6-10 yaş aralığındaki çocuklarda %33,9’a çıktığı görülmüştür. 6-10 yaş aralığındaki obez çocukların yüzdesi (%19,2), 4-5 yaşındaki obez çocukların yüzdesinin iki katından daha fazla bulunmuştur (%9,5) (11). İngiltere’de 25-34 yaş aralığındaki kadınlarda obezite prevalansı 1993–2002 yılları arasında %12’den %24’e çıkarak % 100’lük bir artış göstermiştir.

Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi obezite görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. Yapılan araştırmalarda obezite sıklığı değişen oranlarda bildirilmektedir. 2004 yılında Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 7 coğrafik bölgeden seçilen 7 ilde, 14 sağlık ocağında 30 yaş üstü 15.468 bireyde yapılan "Sağlıklı Beslenelim, Kalbimizi Koruyalım" çalışmasına göre, erkeklerde obezite sıklığı %21,2 iken; kadınlarda %41,5 olarak bulunmuştur. VKİ değerinin 40-69 yaş arasında doğrusal olarak arttığı, 70 yaşından sonra ise düştüğü belirlenmiştir (6).

Sağlık bakanlığınca yapılan “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporuna göre Türkiye’de obezite sıklığı erkeklerde %20,5, kadınlarda ise %41,0 bulunmuştur. Toplamda fazla kilolu olanlar %34,6, fazla kilolu ve obez olanlar %64,9, morbid obez olanların oranı %2,9 olarak bulunmuştur (16) (Tablo 2).

T.C. Sağlık Bakanlığı, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü ve Ankara Numune Eğitim ve Araştırma

Hastanesince yürütülen “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporuna göre Türkiye’de;

- 0-5 yaşta obezite sıklığı % 8,5 (erkek%10,1, kız%6,8)
- 6-18 yaşta obezite sıklığı % 8,2 (erkek%9,1, kız%7,3)

olarak bulunmuştur.

0-5 yaşta fazla kilolu olanlar %17,9, fazla kilolu ve obez olanlar %26,4 olarak bulunmuştur.

6-18 yaşta fazla kilolu olanlar %14,3, fazla kilolu ve obez olanlar %22,5 olarak bulunmuştur.

Tablo 2: Türkiye’de Obezite Sıklığı (6)

BÖLGELER	%
İstanbul	33.0
Batı Marmara	30.7
Doğu Marmara	30.6
Ege	28.0
Akdeniz	30.1
Batı Anadolu	33.0
Orta Anadolu	32.9
Batı Karadeniz	31.3
Doğu Karadeniz	33.1
Kuzeydoğu Anadolu	23.5
Ortadoğu Anadolu	20.5
Güneydoğu Anadolu	22.9

Tablo 3: Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Araştırma Projesi Sonuçları (4).

Yaş	Fazla Kilolu(%)	Obez(%)	Fazla kilolu + Obez (%)
6	12.4	5.5	17.9
7	15.3	5.8	21.1
8	14.4	6.1	20.5
9	14.1	7.7	21.8
10	14.5	6.9	21.4
Toplam	14.3	6.5	20.8

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı ve Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün DSÖ danışmanlığında 1997-1998 yılları ile 2010 yılında yürütmüş oldukları, Türkiye diyabet, obezite ve hipertansiyon epidemiyolojisi çalışması ülkemizde obezitenin artışını gösteren çarpıcı sonuçlara sahiptir. 5 farklı bölgede, 20 yaş üstü yaklaşık 26000 kişide gerçekleştirilen çalışmada, 12 yıllık süreçte gözlenen obezite prevalansının kadınlarda %34, erkeklerde %107 oranında artış gösterdiği belirlenmiştir. 2010 yılında özellikle kadınlarda gözlenen obezite prevalansı 45-60 yaş aralığında %60'lara ulaşmaktadır. Erkeklerde bu oran % 35'ler düzeyindedir (14).

Bölgesel çalışmalara göre ise ülkemizde çocukluk obezitesinin görülme sıklığının son 20 yılda %6-7'den %15-16'ya çıktığı bildirilmektedir (15).

2008 yılında Karadeniz Bölgesi'nde yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada (n= 6924, 6-17 yaş) ise çocukların %10,5'inin aşırı kilolu, %6,2'sinin de obez olduğu saptanmıştır. Kız ve erkek çocuklar arasındaki obezite prevalansı sırasıyla %7 ve %5,4 olarak tespit edilmiş olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yerleşim merkezine göre değerlendirildiği zaman obezite prevalansı, kırsalda yaşayanlara göre şehir merkezinde yaşayanlarda daha yüksek bulunmuştur (%7,7 ve %3,9) (17).

2.1.2. Obezite Etyopatogenezi

Obeziteye neden olan etmenler tam olarak açıklanamamakla birlikte aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği obezitenin en önemli nedenleri olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerin yanı sıra genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna neden olmaktadır. Tüm dünyada özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün ön planda olduğu kabul edilmektedir (18).

Pozitif enerji dengesinin sağlanmasında beslenmenin önemli rolü vardır. Aşırı veya dengesiz beslenme ile fiziksel aktivitenin az olması obezite gelişmesinde en önemli etmenlerdir. Büyük porsiyon yiyecekler, yüksek kalorili içecekler ve yağlı yiyeceklerin çok miktarda tüketilmesi ile obezite arasında ilişki vardır. Benzer şekilde diyetin özellikle basit karbonhidrat oranının yüksek olması, fazla alınan enerjinin vücutta yağa dönüştürülüp depolanması sonucunda kilo artışına neden olur. Öğün atlamak, öğün aralarında yağlı karbonhidratlı besinleri tüketmek, hızlı yemek obezitenin oluşumuna katkıda bulunur (18).

Besin alımı ve vücut ağırlığı hipotalamus tarafından düzenlenmektedir. Beyin enerji durumuna ilişkin çeşitli homeostatik sinyalleri entegre eder, çevresel, sosyal ve hoşlanma gibi faktörleri göz önünde bulundurarak tokluk veya açlık yanıtları oluşturur. Sinirsel ve hormonal sinyaller direkt veya indirekt olarak hipotalamusa gelir, barsak, pankreas, karaciğer, yağ dokusu, beyin sapı ve hipotalamus arasında bir ilişki ağı oluşur. Hipotalamus bu sinyalleri entegre eder, besin belleği ve ödül ile ilişkili yüksek kortikal sistemler, sempatik ve parasempatik sistemler aracılığı ile iştahı düzenler.

Arkuat nükleusta bulunan iki nöron grubunun besin alımını düzenlediği bilinir. Bunlar oreksijenik (iştah artırıcı) nöropeptid Y (NPY) / agouti-ilişkili peptid (Agrp) nöronları ile anoreksijenik (iştah azaltıcı) proopiomelanokortin (POMC)/kokain ve amfetamin ile regüle edilen transkript (CART) içeren nöronlardır. Diğer hipotalamus nükleuslarında bulunan nöron toplulukları lateral

hipotalamusun oreksijenik oreksin ve melanin konsantre eden hormon salgılatıcı nöronları ile ventromedial hipotalamusun anoreksijenik beyinden derive nörotrofik faktör (BDNF) ve steroidojenik faktör-1 salgılatıcı nöronlarıdır. Bu iştah düzenleyen nöronların besin ve hormonları algılayabilen metabolik algı üniteleri olarak işlev gördükleri kabul edilmektedir (19).

BDNF iki yolla aşırı yeme ve şişmanlığa yatkınlık yapabilir; direkt olarak hipotalamus ve önbeyini etkileyerek veya indirekt olarak duygu durum, dürtüsellik, yürütücü işlevler ve beslenme davranışına aracılık eden anahtar monoamin sistemlerini etkileyerek. Bazı nöropsikiyatrik bozukluklar ile obezite ilişkisi indirekt yolla açıklanabilir. Mezokortikolimbik yolaktaki dopamin aktivitesi besin-ödül ilişkisinde rol oynar. Serotonin ile besin alımı ters ilişkilidir. 5- hidroksitriptamin (5-HT) azalması aşırı yeme ve kilo almaya neden olmaktadır. 5-HT_{2C} reseptörü olmayan hayvanlar spontan olarak şişmanlar. Hipotalamusa 5-HT mikroyenjeksiyonları besin alımını azaltır. 5-HT reseptörlerini direkt olarak etkileyen veya 5-HT geri alımını bloke eden ilaçlar obezite tedavisinde kullanılmıştır. Norepinefrin hipotalamusta beta-2 veya alfa-1 reseptörleri aracılığı ile besin alımını azaltır. Hipotalamusa kronik norepinefrinin füzyonu ise besin alımını, ağırlık ve yağı artırır (19).

Yağ dokusu sadece bir enerji deposu değil, aynı zamanda aktif bir endokrin organdır. Yağ dokusundan gelen sinyaller iştahı düzenlerler. Salgıladığı yağ asitleri, sitokinler ve peptidler hem yağ dokusunda hem diğer birçok dokuda etki gösterir.

2.1.3. Enerji Dengesinin Düzenlenmesi

Enerji harcanımını etkileyen faktörler bazal metabolizma hızı, termogenez ve fizik aktivitedir. Toplam enerji harcanımının % 60-70'i bazal metabolizma, % 10'u termogenez, % 20-30'unu fizik aktivite oluşturur. Bazal metabolizma hızının obezite etiopatogenezindeki rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (21).

Yağsız vücut kitlesi bazal metabolizma hızının en önemli belirleyicisi olmakla birlikte; ırk, yaş, genetik faktörler gibi ek faktörlerin varlığı da bazal

metabolizma hızını etkilemektedir. Fizik aktivite total enerji harcanımının en önemli belirleyicisi olarak görülmektedir (22).

Obeziteye neden olan çok yemenin mekanizmasında hipotalamusun iştah merkezi önemli rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlarda ventromedial hipotalamusun tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu gösterilmiştir. Enerji alımını iştah arttırıcı (oreksijenik) ve iştah azaltıcı (anoreksijenik) faktörler etkiler (Tablo 4) (22).

Tablo 4: İştah arttırıcı ve azaltıcı peptidler (22)

Oreksojenik(iştah arttırıcı)peptidler	Anoreksijenik(iştah azaltıcı)peptidler
Nöropeptid Y	Hipotalamik ghrelin
Agouti-related protein	Glukagon-like peptid-I
Endojen opioid peptidler	Ürokortin
Endokannabinoidler	Nörotensin
Melanin konsantre edici hormon	Kortikotropin salgılatıcı hormon ailesi peptidler
Hipokretinler/oreksinler	Alfa-melanin stimüle edici hormon

Enerji alımını arttıran faktörler; noradrenalin, opiatlar (β endorfin, dinorfin, metenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), NPY, melanin konsantre edici hormon (MCH), galanin, ghrelin, kortizol, AGRP, oreksin, GABA, glutamat, norepinefrin α reseptördür (22).

Enerji alımını azaltan faktörler; insülin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-I, MSH, POMC, melanokortin reseptörler (MC3R, MC4R), dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), kokain ve CART , norepinefrin β reseptör, kalsitonin geni relatedpeptit ve adrenomedülindir. Hipotalamusun nörojenik, hormonal ve besinle ilgili mesajları bir araya getirip açlık ve tokluk duyusu oluşturan sinyalleri ileterek enerji dengesinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. Hipotalamus enerji alımının yanında, otonom sinir sistemi ve hipofizer hormon salınımı yoluyla enerji harcanımını da etkilemektedir. Enerji alımı ve harcanımı, çevresel sinyal gönderme

ve efektör sistemler ile nöroendokrin sistemler arasındaki kompleks ilişkilerin etkisi altındadır (23). Enerji dengesini düzenleyen üç ana nöroendokrin komponent vardır.

2.1.3.1. Afferent sistem

Leptin ve diğer beslenme sinyallerinden oluşur. Bu sinyaller kısa/uzun süreli, açlık/tokluk, zayıflık/şişmanlık, periferik/santral olarak sınıflandırılabilir. Periferik açlık sinyalleri glukoz, kortizol ve ghrelin iken periferik tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir (21).

2.1.3.2. Santral sinir sisteminde entegrasyon ünitesi

Periferik sinyallere ek olarak beynin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini açlık/tokluk, enerji alımı/harcanımını ayarlamak yoluyla koordine eder (21).

- a- Ventromedial hipotalamus (VMH): Ventromedia ve arkuat nükleusu içerir. Tokluk merkezidir.
- b- Paraventriküler nükleus (PVN)
- c- Lateral hipotalamus: Açlık merkezidir.

2.1.3.3. Efferent sistem

Merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir. Açlık ve tokluğun motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Otonom sinir sisteminin başlıca komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise depolanmasında rol alır. Yağ dokusundaki β adrenerjik reseptörün uyarılmasıyla uncoupling protein 1'in aktivasyonu sonucunda termogenez artar dolayısıyla enerji harcanımı gerçekleşir. Parasempatik sistem ise nervus vagus yolu ile insülin salınımını arttırarak enerji depolanmasına neden olur (21).

2.1.3.4. Enerji dengesinde rol alan önemli faktörler

Leptin: Leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı düşünülen, 16 kDa molekül ağırlığına ob gen ürünü protein yapılı bir hormondur. Leptin,

sempatik sinir sistemi aktivasyonunu ve lipolizi arttırarak enerji harcanımını arttırmaktadır.

İnsülin: Enerji metabolizmasının kontrolünde rol alan primer düzenleyici hormonlardan biri insülinidir. İnsülinin etkisi esas olarak kas, yağ dokusu ve karaciğer üzerindedir. Anabolik bir hormon olan insülin, enerji substratlarının depolanmasını ve protein sentezini uyarır. Özellikle kaslarda ve yağ dokusunda hücre membranını etkileyerek glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttırır. Karbonhidratların fazlası karaciğer ve yağ dokusunda insülin etkisi ile trigliseridlere dönüşür. Sonuçta insülin dolaşımdaki lipid seviyesini azaltıp, fazla kaloringin depolanmasını sağlar. Hücrelerde aminoasit alınımını ve protein sentezini artırır. Kan glukozu düştüğünde insülin sekresyonu bazal düzeye iner. Glikojen glukoz oluşturmak üzere parçalanır (glikojenoliz), proteinler katabolize olur ve açığa çıkan aminoasitler glukozu çevrilir (glukoneogenezis), trigliseridler serbest yağ asitlerine, onlar da asetil CoA yolu ile glukozu ve ketoasitlere dönüşür.

Ghreltin: Bir açlık uyarıcısı olup peptit yapısında büyüme hormonu salgılatıcı reseptör ligandır. Açlıkta, hipoglisemide mide mukozasından salınımı artar. Özellikle karbonhidrat ile beslenmede salınımı azalır. Obezlerde ghreltin düzeyleri düşük olarak tespit edilmiş ve kilo kaybıyla normale döndüğü gösterilmiştir. Obezlerde ghreltin düşük bulunmasının nedeninin pozitif enerji dengesine adaptasyon ve leptin ile insülin salınımlarının artması olduğu düşünülmektedir (24).

Nöropeptid Y (NPY): Periferik ve santral sinir sisteminden salgılanan, pankreatik polipeptid ailesinden bir hormondur. Oreksijenik faktörlerin en önemlisidir. Açlık ve kilo kaybı NPY salınımını arttırırken, leptin azaltır. NPY ayrıca enerji harcanımını azaltır, lipoprotein lipazı aktive ederek yağ depolanmasını arttırır (25).

Serotonin: Serotoninin gıda alınımını inhibe edici, doyunluğu arttırıcı etkisi vardır. Serotonin doyunluk sinyali iletiminde hem santral hem periferik etkisi vardır. Yemek sırasında kana salınan intestinal 5-HT gastrointestinal nöronal fonksiyonları ve kas tonusunu etkileyebilir ve tokluk sağlamak için 5-HT reseptörlerine ve nükleus traktus solitariusta bağlanabilir.

Opioidler: Opioidler oreksijenik sinyallerdendir. POMC geni POMC prekursor polipeptidini kodlar ve bundan bir opioid olan beta endorfin ve non-opioid olan ACTH ve alfa-melanin stimüle edici hormon (α -MSH) oluşur. Başlıca opioidler b-endorfin, dinorfin α ve enkefalinlerdir (21).

Melanin Konsantre Edici Hormon (MCH): Oreksijeniktir. Açlık halinde hiotalamustaki MCH genleri eksprese olur.

Melanokortin Reseptörleri ve Aguti Related Protein (AGRP): Melanokortinler, AGRP ve alfa-MSH'yı da içeren bir hormon grubudur. Günümüze kadar tanımlanmış beş melanokortin reseptörü mevcuttur. MC4R ve MC3R vücut ağırlığının düzenlenmesi ile ilgilidir. Alfa-MSH'ın MC4R'ye bağlanmasıyla tokluk hissi oluşur. AGRP'nin varlığında α -MSH MC4R'ye bağlanamaz. Obezlerde en sık görülen genetik defekt MC4R mutasyonlarıdır. Bu mutasyon sıklığının obezlerde % 5 olduğu bildirilmiştir.

İnterlökin 6 ve Tümör Nekrozis Faktör Alfa: Lipolizi aktive, lipogeneziinhibe ederler. Ayrıca adiposit yıkımını sağlarlar. Bu özellikleri ile obeziteyi önleyici etki gösterirler. IL-6 tarafından stimüle edilen CRP obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir (28).

Adiponektin: Ateroskleroza önleyici ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Obezlerde adiponektin düzeyi düşük bulunmuş olup bu insülin direnci ile yakın korelasyon göstermektedir

2.1.4. Risk faktörleri

Obeziteye neden olan etmenler tam olarak açıklanamamakla birlikte aşırı ve yanlış beslenme ve fiziksel aktivite yetersizliği obezitenin en önemli nedenleri olarak kabul edilmektedir. Bu faktörlerin yanısıra genetik, çevresel, nörolojik, fizyolojik, biyokimyasal, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna neden olmaktadır. Tüm dünyada özellikle çocukluk çağı obezitesindeki artışın sadece genetik yapıdaki değişikliklerle açıklanamayacak derecede fazla olması nedeniyle, obezitenin oluşumunda çevresel faktörlerin rolünün ön planda olduğu kabul edilmektedir.

2.1.4.1. Genetik nedenler

Son zamanlarda yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin genetik faktörlerle ilişkisini göstermektedir. Aşırı kilolu ebeveynlerin çocukları da aşırı kilolu olma eğilimindedir. Bu durumun çocuklar biyolojik ebeveynlerinden ayrı yetiştirildiklerinde de geçerli olması obezitenin genetik faktörlerine işaret etmektedir. Bununla birlikte genetik faktörler özel bir çevresel bağlamla işlev görür ve bu şekilde fenotipik sonuçlar ortaya çıkar. İkizler ve evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalarda çekirdek ailede obezite geçişinin %30-50, evlat edinilmiş çocuklarda %10-30, ikizlerde ise %50-80 olduğu gösterilmiştir (145).

Obezite etyolojisindeki en önemli faktörlerden birisi ebeveynlerin obez olmasıdır. Her iki ebeveyni obez olan çocuklarda obezite gelişme sıklığı %80, ebeveynlerden birisi obez olanlarda %40, her iki ebeveyni de obez olmayanlarda ise %7 olarak tespit edilmiştir (145).

Obezitenin ailesel birikim gösterdiği bilinmektedir. Ancak obezitenin eşlik ettiği bazı nadir hastalıklar hariç, obez bireylerin büyük bir çoğunluğu tam bir Mendeliyen kalıtım göstermemektedir. Obezitenin kalıtılabilirlik düzeyi ikiz çalışmaları, evlatlık ve aile çalışmaları ile saptanmıştır. VKİ temel alınarak yapılan çalışmalarda, aynı yumurta ikizleri ve ayrı yumurta ikizleri ya da ayrı yetiştirilmiş aynı yumurta ikizlerinin VKİ varyasyonunda %70 düzeyinde birikme göstererek yüksek kalıtılabilirlik düzeyi oluşturdukları saptanmıştır. Evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalar %30 ve daha az kalıtılabilirlik düzeyi göstermiştir. Aile çalışmaları ise genellikle ikiz ve evlat edinilmiş çocuklarla yapılan çalışmalar arasında orta düzeyde bir kalıtılabilirlik göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise, VKİ için kalıtılabilirlik düzeyi % 25-40 olarak bildirilmiştir (140).

Biyolojik akraba obez olduğunda, diğer bireylerdeki obez olma risk oranı karşılaştırılarak yapılan bir araştırmada, 840 obez bireyin 2349 birinci derece akrabasından elde edilen risk oranlarının toplumdakinden iki kat fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca o bireydeki obezitenin ciddiliğine bağlı olarak da risk artmaktadır. Aşırı obezite riski ($VKİ > 45 \text{ kg/m}^2$), aşırı obez kişilerin ailelerinde 8 kat daha yüksek bulunmuştur. Kanada’da 15245 kişiyle yapılan bir çalışmada, obezitenin

ailesel riskinin obezlerin akrabalarında, genel topluma göre 5 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (144).

İnsanlarda da, fare obezite genleri ile homolog genlerde ya da aynı metabolik yolakda etkili genlerde mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar, leptin ve leptin reseptörü, POMC, MC4R, ve prokonvertaz 1 enzimini kodlayan genlerdir. Bu beş gen tarafından kodlanan bütün proteinler, aynı besin alım regülasyon yolağındadırlar (149).

Bazı çalışmacılar obezite için tek gen hipotezini öne sürmüştür. Belirlenen genlerin haritası çıkarılmış ve bazı mutasyonlar belirlenmiştir. Belirlenen bu kromozomlar 11 (11q21-q22) ve 3 (3p24.2-p22)'tür. Günümüzde edinilen bulgulara göre OB geni 7q31.3 bölgesine yakın bulunmaktadır (151).

2.1.4.2. Yaş

Obezite her yaşta görülebildiği gibi obezitenin gelişiminde özellikle önemli olan üç dönem vardır. Bunlar doğum öncesi, 5-7 yaş ve ergenliktir. Araştırma verileri, VKİ'nin yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermektedir. Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna yağlanmanın tekrarlandığı dönem denmektedir. Bu dönem ergenlik ve yetişkinlikteki şişmanlamada etkilidir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında, VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri 7 yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak erken kilo almaya başlayan çocukların daha uzun süre yağ depoladıkları belirtilmiştir.

Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son derece kritik dönemdir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin şişman kadınların %30'unun ergenliğin erken evrelerinde obez olduklarını göstermektedir (169).

Obez bebeklerin, normal ağırlıktaki bebeklere göre 5 yaşında obez olma olasılığı 2,5 kat fazladır (35). Vücutta yağ dokusunun fizyolojik olarak en yüksek olduğu iki dönem vardır. Ortalama olarak süt çocukluğu döneminde %28 kadar yağ

ve prep bertral dönemde ise %25 kadar yağ vücutta bulunmaktadır. Puberte ile kız çocuğunun yağ dokusunda önemli bir değişiklik oluşmazken erkek çocukta yağ oranı azalmakta, kas oranı ise artmaktadır.

2.1.4.3. Beslenme alışkanlıkları

Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir. Bebeklik döneminde diyetin ( zellikle aşırı beslemenin) ileride obezite riski taşıdığı hipotezi sık olarak düşünülmüştür, ancak erken diyetin çocukluk  ağı sonrasında obezite gelişimine etkisini gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Bu konudaki bir çalışmada Charney ve arkadaşları bebekken 90.persantilin üzerindeki bebeklerin %36'sının erişkin hayatta obez olduğunu, bunun yanında normal ve zayıf bebeklerde bu oranın %14'te kaldığını göstermişlerdir (161).

Anne sütü ile beslenmenin obezite oluşumunu önleyici etkisi iyi bilinmektedir. 134577 çocukta okula başlama yaşında yapılan kesitsel bir araştırmada hiç anne sütü almamış çocuklarda anne sütü alan çocuklara nazaran obezite görülme sıklığının yaklaşık 2 kat olduğu bulunmuştur (98).

Armstrong ve arkadaşları 32200 oyun  ağı çocuğunda yaptıkları bir araştırmada obez olanların süt çocukluğu döneminde %25'inin anne s t yle, %7'sinin anne sütü ve formula ile %68'inin ise sadece formula ile beslenmiş olduklarını tespit etmişlerdir. Süt  ocukluğu döneminde mama ile beslenme zamanından önce ek gıdalara yapay beslenmeye geçilmesi obeziteyi kolaylaştırmaktadır (163).

2.1.4.4. Fiziksel aktivite

Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir. Gelişmiş ülkelerde fiziksel aktivitede azalma ve fast-food türü yeme alışkanlıklarının artması ile yüksek kalorili beslenme, obezite gelişiminde suçlanan en önemli faktörlerdir (100,103).

Tek yumurta ikizlerinde yapılan bir çalışmada, fiziksel aktivitenin kilo almayı önemli bir şekilde etkilediği bildirilmiştir. Çok sayıda çalışmada televizyon seyretmek, internette dolaşmak, bilgisayar oyunları oynamak gibi hareketsiz yapılan aktivitelerle geçirilen süre ile obezite arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir. Üstelik ebeveynlerin de çocuklarının tek başına dışarıda oynaması yerine evde televizyon seyretmesini tercih ettikleri tespit edilmiştir (134).

Ebeveynlerin fiziksel aktivite azlığı ile çocuklarda görülen obezite arasında bağlantısı olduğu görülmüştür (98).

2.1.4.5. Çevresel faktörler

Obezite gelişiminde ailenin eğitim ve gelir düzeyi, çocuğun ve ailesinin beslenme alışkanlıkları, çocuğunun aktivite derecesi ve televizyon seyredilmesine ayrılan süre önemli risk faktörleridir. Araştırmalar annenin eğitim düzeyi düştükçe çocuklarında obezite görülme sıklığının arttığını göstermektedir. Gebelikte annenin sigara içmesi ile çocukluk obezitesi arasında ilişki vardır (98).

Fizik aktivite ve beslenme alışkanlıklarında kültürel faktörlerin önemli rolü olduğu kabul edilmekte ve obezlerin beslenme şeklinin, fazla yeme isteğinin ve sedanter yaşantısının aileden gelen alışkanlıklarının sonucu olabileceği bildirilmektedir (98). Çocukların yiyecek tercihleri, ailelerinin yeme davranışlarından ve yiyecek seçim tercihleri ile şekillenir. Çocuklar için, yeme genellikle sosyal bir durumdur, aileyi, akranlarını ve diğer insanları gözlemleyerek kendi yeme davranışlarını ve tercihlerini oluştururlar (98).

Çocukluk çağında obezite gelişiminde anne, babanın beslenme tarzı, öğün sayısı, günlük aktivite şekli etkili olurken, okul çağı ve adolesan dönemde bireyin gününün büyük bir kısmını geçirdiği eğitim merkezindeki kantin ve yemekhanelerde sunulan besinlerin içerikleri ile eğitim programları, önerilen fizik aktivitenin yeri etiyolojide etkili olmaktadır (100).

Gelişmiş ülkelerde obezitenin düşük sosyoekonomik gruplarda ve kalabalık ailelerde daha sık olması bu kesimde beslenme ve sağlıkla ilgili bilgi eksikliğinin daha yaygın oluşuna, aktivite azlığına, yüksek kalorili gıdaların ucuzluğuna ve uygun

besin bulabilme olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle kişileri tek yönlü beslenmeye yöneltmesine bağlanmaktadır (100). Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde yiyeceğe kolay ulaşılması ve sedanter yaşam obezitenin yüksek oranda görülmesine yol açar.

Uzun süre televizyon izlemek, bilgisayar oyunları oynamak ve bu sırada yüksek kalorili gıdaları tüketmek obezite oluşumunu kolaylaştırır. Televizyon izlemekle geçirilen süre ile obezite arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir (102).

2.1.4.6. İntrauterin etkiler

İntrauterin dönemdeki maternal faktörlerin, postnatal obezitede etkili olduğu bugün de bilinmektedir .Örneğin ikinci dünya savaşı sırasında gebe olan ve gebeliğinin ilk iki trimestrinde ağır açlık yaşayan gebelerden doğan çocuklarda, 18 yaşında obezite sıklığı iki kat fazla bulunmuştur. Düşük doğum tartısının erişkin yaşlarda abdominal yağlanmaya neden olduğu da gösterilmiştir. Diyabetik anne çocuklarında sekiz yaşlarında obezite oranı yüksek bulunmuştur (100).

2.1.4.7. Psikolojik faktörler

Bazı çocuklarda psikolojik sorunlara tepki olarak aşırı iştahsızlık görülebileceği gibi, bazılarında bu tepki fazla yeme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Yaşlı anne baba olma, anne baba ayrılıkları, anne baba ve çocuk arasındaki ilişkiler, ev ortamındaki problemler, arkadaş grupları tarafından kabul edilmeme, derslerdeki başarısızlıklar bireyin ruhsal yapısını etkileyerek beslenme bozukluklarına neden olmaktadır. Obez çocuklarda özellikle puberte döneminde arkadaş edinememe, grup faaliyetlerine katılmama gibi ortaya çıkan psikolojik bozukluklar çocuğun obezite derecesini arttırmaktadır (97,98). Mental retarde çocuklarda da obezite sıklığı yüksek olduğu saptanmıştır (97).

2.1.4.8. İlaçlar

Yüksek doz, kronik glukokortikoid tedavisi visseral dokuda yağ birikimi ile birlikte santral kilo artısına neden olur.

Siproheptadin, progestinler ve valproat da kilo artısına neden olabilir. Yeni antipsikotik ilaçlar da hızlı kilo artışı ile beraber lipidprofilini etkileyebilir ve diyabet

riskini arttırabilir (90). İkinci jenerasyon ilaçlar arasında klonzapin ve olanzapin kilo artısına ek olarak diyabet ve hiperlipidemi için yüksek risk oluşturur. Risperidon ve kuetiapin bu riski orta derecede arttırır. İnsülin ve lipid profili üzerine en az etkiyi ise aripiprazol ve ziprazidon oluşturur (91).

2.1.5. Obezitenin ölçüm yöntemleri

Obeziteyi değerlendirirken vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının belirlenmesi önemlidir. Vücuttaki yağın ölçümü için kullanılan direkt ve indirekt yöntemler vardır.

2.1.5.1. Vücuttaki yağın direkt ölçümü

a. Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması: “Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı tartımı ile belirlenmektedir. Ancak bazı hastalarda, özellikle çocuklarda uygulanması çok zordur.

b. Toplam vücut suyunun izotop dilüsyonu ile saptanması: 2 veya 3 değerlikli hidrojen izotopu kullanılarak izotop dilüsyonu metodu ile total vücut sıvısı saptanabilmektedir. Yağsız doku kitlesindeki su miktarı sabit (%72) kabul edilerek hesaplama yapılır.

c. Toplam vücut potasyumunun ölçülmesi: potasyum vücutta yağsız doku kompartmanında bulunduğu için vücut potasyumunun ölçümü yağsız doku kitlesi hakkında fikir vermektedir.

d. Nötron aktivasyonu

e. Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması

f. Bilgisayarlı tomografi

g. Manyetik rezonans görüntüleme

h. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi

2.1.5.2. Vücuttaki yağın indirekt ölçümü

Antropometrik ölçümler kolay, hızlı, pratik ve ucuz oldukları için obezite tanısında sıklıkla kullanılırlar. Bunlar arasında en sık kullanılanlar boya göre ağırlık (rölatif ağırlık), çevre ölçümleri, cilt kıvrım kalınlıkları ve vücut kitle indeksidir (Quetelet indeksi).

Boya göre ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA): Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. İdeal ağırlığın belirlenmesinde her ülkenin kendi standartlarının kullanılması gerekmektedir. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşı 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık saptanır.

(Rölatif ağırlık= hastanın ölçülen ağırlığı/ aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100)

Rölatif ağırlığın %120 üzerinde olması obezite kabul edilmektedir.

Çevre ölçümleri: Çevre ölçümleri vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi, total vücut

protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. En sık üst orta kol, bel, kalça, uyluk ve baldır çevreleri kullanılır.

Cilt kıvrım kalınlıkları: Obezitede yağın bir kısmı cilt altında toplanır. Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm kaliper denen özel aletlerle yapılır. En sık kullanılanlar “Harpender” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps, biseps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Yaygın olarak kullanılan triseps cilt kıvrım kalınlığı ölçümüdür.

Yaşa göre belirtilen persentillere göre 85 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu yöntem tecrübe gerektirir ve uygulanması zordur.

Vücut kitle indeksi (VKİ): Vücut kitle indeksi obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve günümüzde en kabul gören metot olarak kabul edilmektedir. Ölçülen ağırlığın (kg) boyun (m) karesine oranıdır (93).

VKİ çocuklarda yaşa ve cinse göre değişkenlik gösterir. Yaşa ve cinse göre VKİ persentilleri belirlenmiştir (Tablo 1). Bu tabloya göre 95 persentil üzerinde kalan vakalar obez olarak değerlendirilmektedir. Ancak bu tanım persentillerin elde edildiği topluma özgü olup genel uygulamaya pek elverişli değildir. Örneğin şişmanlık oranının %25'lere vardığı ABD çocuklarının 82 persentil değeri, Brezilya çocuklarının yaklaşık 95 persentil değerine ve İngiliz çocuklarının yaklaşık 90 persentil değerine uymaktadır. Bu yüzden dört kıta (Asya, Avrupa, Kuzey-Güney Amerika) çocuklarından elde edilen veriler birleştirilerek 2-18 yaş arası uluslar arası VKİ değerleri elde edilmiş ve şişmanlık tanımı için bu ölçütlerin kullanılması önerilmiştir (94).

2.2. Leptin

1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından keşfedilen leptin, adını Yunanca leptos (ince) kelimesinden alan, sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren, 16 kilodalton ağırlığında protein yapısında bir hormondur (60). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (52). İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. Leptin ilk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir. Leptin geninde homozigot bir mutasyon saptanan bazı morbid obez bireylerin serumlarında leptin tespit edilememiştir (64).

Leptin serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu

tespit edilmiştir (66). Bu nedenle obez kişilerde serbest leptin formunun artışının tespit edilmesi, obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir. Tıpkı insülin direncinde olduğu gibi obez bireylerde leptin direnci de söz konusudur. Diyet ile kilo veren insanlarda plazma leptin seviyelerinin de azaldığı saptanmıştır (67). Vücut yağ miktarı ile serum leptin seviyesi doğru orantılı olup obez bireylerde leptin seviyeleri artmıştır.

Leptin'in dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (68).

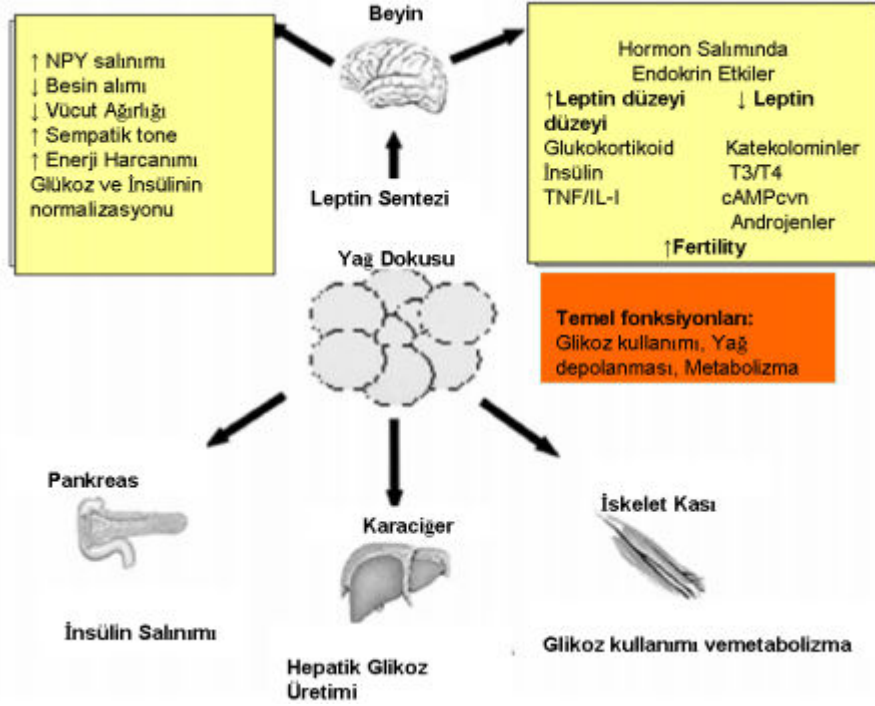
Leptin reseptörleri sitokin klass I reseptör ailesine aittir ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (69). Leptin reseptörlerinin kısa ve uzun formu vardır. Uzun form özellikle hipotalamusta baskındır, kısa form ise vücutta yaygın olarak bulunur. Kısa form leptinin periferik etkilerinden sorumludur.

Tablo 5: Yağ dokusundan leptin üretimini arttıran azaltan faktörler

Arttıranlar	Azaltanlar
Besin alımı	Açlık
İnsülin	Katekolaminler
Glukokortikoidler	Androjenler
Endotosin, TNF-alfa, IL-1	Soğuk maruziyet
Böbrek fonksiyon bozukluğu	cAMP
Kısa dönem somatotropin	Uzun dönem somatostatin
Ateş	Noradrenalin

Leptin, yağ hücrelerinde üretilip kan dolaşımına salgılanır. Yağ hücrelerindeki üretimini IL-6 artırırken, TNF-alfa azaltmaktadır. Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve VKİ olsa da, bir çok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin

sentezini stimüle ederken, tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (Tablo 5).



Şekil 2: Leptinin hipotalamus ve periferal organlar (pankreas, karaciğer ve iskelet kasları) üzerindeki etkileri (179)

Leptinin temel etkisi yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmasıdır. Bu etkilerini santral yolla gerçekleştirir. NPY bu açıdan leptin için major hedeftir. NRY yiyecek alımı için bir stimülatördür. Leptin, hipotalamusun arkuat nükleusunda NPY sentezini inhibe eder. Leptin lipolizi uyarır. İnsülin düzeylerinde değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü artırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır. Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederek çizgili kasta yağ oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır. Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve betaoksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını arttırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller. Buna karşın, hiperleptinemi tip 2 diyabetiklerde ve insülin direnci durumunda gözlenen bir durumdur.

Düşük leptin kilo alımını uyarıcı bir etkidir. Belki de sadece diyet ile kilo vermeye çalışmanın sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanması bu nedenledir. Anoreksia nevroza tanılı hastalar incelendiğinde leptin seviyelerinin düşük olduğu saptanmıştır (57). Bu hastaların normal beslenmeye başlamasıyla leptin seviyeleri artmaktadır. Leptin hipotalamustaki reseptörüne bağlanarak NRY ve agouti ilişkili protein aktivitelerini azaltır. Böylece proopiomelanokortin ve kokain-amfetamin ilişkili protein nöronal aktivitesi artarak iştah azalmış olur (56). Hipotalamustaki leptin sinyalinde veya fonksiyonlarında bir defekt oluşması obeziteye yol açabilir. Leptin eksikliği bulunan farelerde obezite, insülin direnci ve kısırlık saptanmış, kalori kısıtlaması ile düzelmeyen bu klinik durumlar dışarıdan leptin verilmesiyle düzelmiştir (55).

Leptin enerji dengesine oldukça duyarlıdır. Diyet ve fizik aktivite leptin konsantrasyonunu etkilemektedir. Vücut yağ dokusu miktarı arttıkça leptin miktarı da artar. Obezlerde normale göre yaklaşık iki misli daha fazla leptin düzeyi vardır ve kan leptin miktarı vücut yağ kitlesiyle korelasyon gösterir. Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır. Obez insanlarda vücut ağırlığında %10 luk bir azalma ile serum leptin düzeyinde %53 'lük bir azalma ve vücut ağırlığında %10'luk bir artış ile ise serum leptin düzeyinde %300'lük bir artış görülebilmektedir (53). Bu da leptin salgılanmasının depolanan yağ kütlesinden başka bir faktöre bağlı olarak değiştiğini göstermektedir (54).

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezisde de çok önemli rolleri olduğunu saptanmıştır (52). Leptinin hipotalamus ve periferik organlar (pankreas, karaciğer ve iskelet kasları) üzerindeki etkileri Şekil 2'de özetlenmiştir.

Leptin pankreatik insülin sekresyonunu azaltmakta, yağ dokusu ve iskelet kaslarında lipolizi artırmaktadır. Leptinin insanlarda üreme fonksiyonlarıyla da ilişkisi vardır. Literatürde leptin geninde mutasyon saptanan ileri derecede obez akrabalarda aynı zamanda üreme bozuklukları bulunduğu bildirilmiştir (52). Dört-beş

dekad önce genetik olarak leptin eksikliği olan farelerin obeziteye yatkın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca farelerde leptini veya leptin reseptörünü kodlayan genlerdeki homozigot mutasyonların morbid obeziteye, hiperfajiye ve enerji tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. İnsanlarda tanımlanan leptin eksikliği de erken obeziteyle ilişkilidir (51). Leptin genindeki mutasyonlar ile obezite arasında ortaya konan ilişki, leptinin kilonun düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. İnsan çalışmalarında 4 hafta boyunca günlük uygulanan leptin, anlamlı kilo azalmasına yol açmıştır (49). Ob/ob farelere rekombinant leptin verildiğinde farelerin gıda alımında azalma ve enerji tüketimlerinde artma gözlenmiştir (48). Literatürde ileri derecede obez olan 3 çocuğun rekombinant leptin ile başarıyla tedavi edildiği rapor edilmiştir (47).

Leptin, etkilerini leptin reseptörü adı verilen bir transmembran reseptörüne bağlanarak gösterir . Leptin reseptöründe mutasyon saptanan kemirgenler ve insanlar leptinin iştah azaltıcı etkisine dirençlidir. Literatürde insanlarda morbid obezite ile ilişkili olarak leptin reseptör gen mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyon için homozigot olan bireylerde obezitenin yanında pubertal gelişimin olmadığı ve büyüme hormonu ve tirotropin salgılarının azaldığı gösterilmiştir (52).

İnsülin direnci, hem leptin direnci hem de leptin eksikliği olan kemirgenlerde tespit edilmiştir. Leptin eksikliği olan farelere leptin uygulandığında kilo azalmasından bile önce insülin direncinin azaldığı gözlenir. Leptin yağ asitlerinin yıkımını artırmak ve yağ dokusu dışındaki dokularda yağ birikimini önlemek suretiyle insülin duyarlılığını artırmaktadır. Leptine dirençli obez bireyler dışında leptin uygulanması ile insülin direncinin hafifletilebildiği bildirilmektedir (44).

Leptin de tıpkı CRP gibi NO sentetaz enziminin üretimini artırır ve endotelde reaktif oksijen radikallerinin artmasına neden olur. Vasküler düz kas ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle eder. Platelet agregasyonunu artırıcı ve monosit koloni stimulan faktör salınımını artırmak suretiyle makrofajlar üzerine de etkileri mevcuttur .Bunlardan başka yüksek glukoz seviyeleri varlığında makrofaj içi kolesterol birikimini ve anjiogenezi uyarır (42,52). Leptin, sempatik tonusu artırmaktadır. Bazı hayvan çalışmalarında leptin eksikliği olan hayvanlar daha düşük kan basıncına sahiptir (43).

Özetle; leptin sadece vücut yağ depoları ile santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranarak obezite gelişimini önleyen bir sigorta değil, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi pek çok alanda da rolü olan multifonksiyonel bir hormondur (52).

2.3. Sitokinler

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttıırırlar (87).

Çok önemli bir grup mediatörü temsil eden ve başlıca lökositler arasında etkileşim yapan IL'ler, TNF- α ve hematopoetik büyüme faktörleri topluca sitokin adı altında toplanmışlardır. İnterlökinler ve immunostimulanlar; IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF- α olarak, antiinflamatuvar sitokinler ise; TNF- α bağlayıcı protein, IL-4, IL-10, TNF- α TNF- β , IL-1, IL-13 olarak adlandırılır.

Son yıllarda sitokinleri kodlayan genlerin çoğu klonlandığı için, bugün birbirinden farklı ve genetik yapı olarak birbiriyle ilişkisiz sitokinler tanımlanmaktadır. İmmünolojik, inflamatuvar, hematopoetik, embriyonik büyüme ve gelişme, kemik yapılanması ve vücut hemostazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik etkileri olan sitokinler üzerindeki çalışmalar sürdürölmektedir. Etki şekilleri son derece kompleks olup, herhangi bir stimulasyonu takiben izole sitokin aktivasyonu değil, bir sitokin kaskadının aktivasyonu söz konusudur (154).

Organizmada endokrin (sistemik), parakrin (salındıkları hücre çevresindeki hücrelere), otokrin (salındıkları hücre üzerine) etki gösterirler. Karşılıklı etkileşerek ve pozitif-negatif feedback mekanizmaları ile birbirlerini regüle ederler. Bazı sitokinler ise kendi sentezini indükleyebilir. İhtiyaç halinde salınıp daha sonra kaybolurlar. Antijene spesifik olmamakla birlikte salgılanmaları ve hedef hücreleri

etkilemeleri için antijenik stimölasyon gerekir. Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu bağlanma reseptör moleküllerde konformasyonel değişiklik yapar. mRNA transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur (159).

Reseptör molekülleri membrana bağlı veya serbest (soluble) halde de bulunabilirler. Reseptör antagonistleri spesifik sitokinlerin etkisini bloke edebilirler. Reseptör moleküllerinin sentezi sitokinlerin kontrolü altında bulunur. Fonksiyonlarına göre IL'ler, CSF, IFN- γ , TNF- α , büyüme faktörleri ve kemokinler olarak alt gruplara ayrılırlar.

2.3.1. İnterlökin-6

İlk olarak 1986 yılında klonlanan ancak son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokindir. Gerek doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkisi gerekse sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Molekül ağırlığı 20 kilodalton olan, dörtlü alfa heliks yapıda küçük bir polipeptit şeklindedir. Yapısal stabilizasyonu moleküller arası disülfat bağlarıyla sağlanır. Hücre zarına bağlı IL-6 reseptörü (IL-6R) veya çözünür şekildeki IL-6R'e bağlanarak etki gösterir. IL-6 molekölü reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletiminde membrana bağlı glikoprotein 130 (gp130) molekölü önemli bir rol oynar. Hücre içine sinyal iletimi sadece gp130 eksprese eden hücrelerde olur (130). Bu hücre içi sinyalizasyon gen aktivasyonu ve geniş bir biyolojik aktivitenin gerçekleşmesinden sorumludur.

Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (8).

IL-6, immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar.

TNF- α , IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar beyin omurilik

sıvısındaki IL-6 yapımını indükler. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler (129).

IL-4 ve IL-13, IL-6 sentezini inhibe eder. Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF- α 'ya yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür. IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir (129). Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler. Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır. Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF- α ; IL-6'nın, TNF- α ; IL-1'in, IL-1 de kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF- α 'nın yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur (40).

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram (-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNF- α seviyeleri yüksek bulunmuştur (132).

IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir. IL-6 fibrinojen, α -1 asit glikoprotein, α -1 antitripsin, haptogloblin, α -1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve Tf gibi proteinlerin yapımını engeller. Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar.

IL-6 sağlıklı gönüllülere uygulandığında 24 saat içerisinde total kolesterol, apolipoprotein B ve trigliserid seviyeleri düşmektedir. Bu etkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber IL-6'nın hepatik yağ asidi sentezini ve yağ dokusunda lipolizi arttırdığı, kolesterol sentezini arttırmasına rağmen kolesterol sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir (86).

IL-6 serum hepsidin düzeylerini arttırarak obez hastalarda kronik hastalık anemisine neden olur. Hepsidin karaciğer kaynaklı, vücut demir dengesini düzenleyen ve inflamasyondaki düşük demir seviyelerine neden olan bir peptiddir. Hepsidin artışı barsaklardan demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını negatif yönde etkilemektedir. Sonuç olarak; IL-6'ya bağlı olarak gerçekleşen hepsidin artışı, inflamatuvar olaylarda görülen kronik hastalık anemisinin en önde gelen nedenidir (144).

2.4. Demir

Demir, önemli bir mikronutrienttir, eksikliği ve fazlalığı ile önemli klinik patolojilere yol açabilir. Dünyada en sık nütrisyonel eksiklik oluşturan demir, oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir (99). Elektron alıp verme özelliğinden dolayı; oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır (99). Bir çok enzimin yapısına katılır ve fonksiyonu için gereklidir. Demir insan vücudunda ferrik (Fe^{+3}) veya ferroz (Fe^{+2}) demir olarak iki formda bulunur.

Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde, %10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde bulunur. Kalan %20-30'u başlıca karaciğer ve makrofajlarda depolanır. Organizmadan demiri atan fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitelial hücreleri ve kanamalar dışında demir kaybı olmaz.

Demir ayrıca aldehid oksidaz, NADH dehidrogenaz, akonitaz, ribonükleotid redüktaz, tirozin hidroksilaz, süksinat dehidrogenaz ve ksantin oksidaz gibi enzimlerin

yapısında bulunur. Büyüme, kognitif fonksiyonlar, endokrin sistem, nörotransmitter sentezi için önemlidir.

Organizmada demir dengesini sağlamak, emilimini, plazmada taşınmasını, depolanmasını zararsız halde ve gerektiğinde bulunacak şekilde tutmak için pek çok protein vardır. Bu proteinler özellikle son yıllarda ayrıntılı şekilde çalışılmış, genetik lokusları belirlenmiş, özellikle de hepsidin ve hemojuvelinin keşfinden sonra moleküler düzeyde birbiri ile ilişkileri, yeniden çok yoğun çalışmaları başlatmıştır. Aşağıda demirle ilgili proteinler ve gen lokusları görülmektedir (99).

1. Transferrin 3q21
2. TfR1 (transferin reseptör 1) 3q 26.2
3. TfR2 (transferin reseptör 2) HFE3) 7q22
4. H Ferritin, L Ferritin 1q13, 19q13
5. IRP1, IRP2 9p13, 15
6. DMT1 (Nramp2) 12q13
7. Ferroportin 1 (HFE4) 2q32
8. Hephaestin Xq11
9. Seruloplasmin 3q25
10. b2 Mikroglobülin 15q21
11. Hemojuvelin (HFE2) 1q
12. Hpcidin (Hamp) 19
13. Hem oksijenaz (1,2) 22q16-16p13
14. Mitokondriel akonitaz

15. Frataksin (mitokondri içinde demir bağlayıcı ve depolayıcı protein, eksikliğinde FeII ile zararlı reaktif oksijen türevleri oluşur. Friedreich's atakside eksikliği söz konusu) 9q13

2.4.1. Demir metabolizması

Toplam vücut demir miktarı yaklaşık 3-4 gramdır. Miadında doğan bebeklerin organizmasında yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. Erişkinlerde bu miktarlar daha düşüktür. Erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35 mg/kg demir bulunur. Bunun %65'i (30 mg/kg) Hb içinde, %25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde, %3-4'ü miyoglobinde, %0,1'i sitokromlarda, %0,1'i demir-enzim komplekslerinde, %2'si hücreler arası sıvıda (labil havuz), %0,1'i plazmada transferrine (Tf) bağlı olarak bulunur (32).

2.4.2. Demir emilimi

Demir emilimi primer olarak duodenum ve proksimal jejunumda olur. Gıdalarla günlük 20-25 mg demir alındığında, öncelikle duodenumdan olmak üzere 1-2 mg demir emilir ve 1-2 mg demir dışkı ile atılır. Diyetteki demir, Hb (hemoglobin) ve miyoglobinden elde edilen, et kaynaklı organik hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demir olmak üzere iki şekilde bulunur. Non-hem demirin %5'i emilirken, hem demirin %35'i emilir. Demir depolarının tükendiği veya eritrosit yapımının hızlandığı durumlarda gıda içindeki demir absorpsiyonu %40 oranına kadar yükselebilir. Diyetteki demirin emilimini, demirin emilebilir formda olup olmaması, miktarı, diyetin bileşimi, sindirim sistemi etmenleri, bireyin demir ihtiyacı ve sağlık durumu etkiler (31).

Hem demiri ve non-hem demirinin ince barsaktan emilim yolları birbirinden farklıdır.

2.4.2.1. Hem demirinin emilimi

Diyetteki demirin %10'u hem demiri şeklindedir. Hb ve miyoglobin hem proteini olup ette bulunur. Et tüketiminin fazla miktarda olduğu Avrupa ve Kuzey Amerika gibi ülkelerde hem demiri diyetteki demirin 1/3'ünü oluşturmaktadır ve DEA daha

düşüktür (31). Ette bulunan Hb barsakta enzimlerle hem ve globüline ayrılmakta; globülin yıkım ürünleri hem ve non-hem demirini çözünür halde tutarak emilimi kolaylaştırmaktadır. Hem demirinin emilimi için, non-hem demiri için gerekli olan düşük duodenal pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Hem demiri besinlerde bulunan demir bağlayıcılarından da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (30).

Hem duodenal enterosite hem taşıyıcı protein denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Demir metabolizmasında ve demir eksikliğinde önemli yeri olan bu proteinin en çok duodenumda üretildiği ve hipoksiye duyarlı olduğu ve sadece kalsiyumun emilimi etkilediği gösterilmiştir (99).

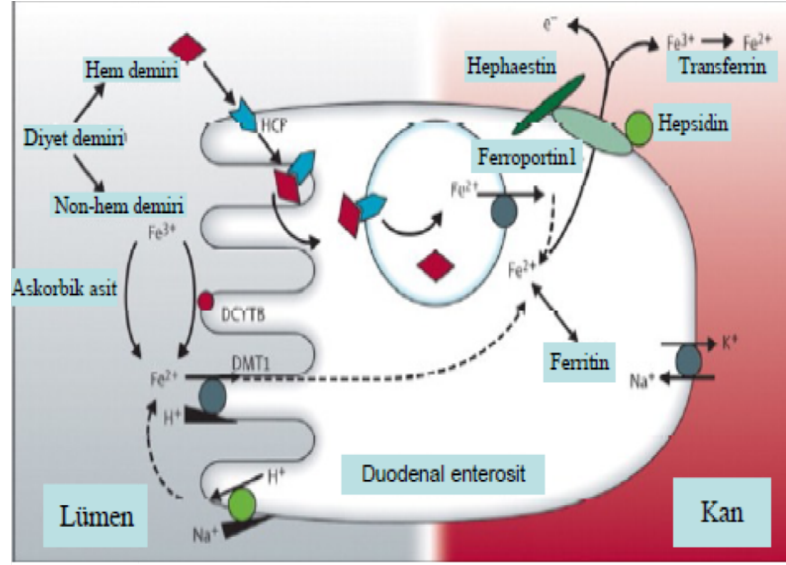
2.4.2.2. Non-hem demirinin emilimi

Diyetteki demirin %90'ı non-hem demiri olup sebze, tahıl ve bitkilerde bulunur. Non-hem demiri diyetle ferrik (Fe^{+3}) bileşimler şeklinde bulunur. Besinin içerdiği fitat, fosfat, oksalat ve tannat ferrik (Fe^{+3}) demir ile bağlanarak çökmesine ve emilmeyecek makromoleküller oluşmasına yol açar. Enterosite alınımlı için lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinim vardır. Emilim için önce ferrik (Fe^{+3}) demirin epitelyal yüzeyde redüktazlar tarafından ferröz şekle indirgenmesi gerekmektedir. Bunların en iyi bilineni membrana bağlı bir redüktaz olan askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DcytB)'dir. Ferröz hale gelen demir, olgun enterositin lümene bakan yüzeyinde bulunan divalan metal taşıyıcı 1 (DMT-1) yoluyla enterosit içine alınır (171). Bu yapı, non-hem demirin enterosite alınımlı sağlayan en önemli proteindir ve emilim için proton gradiyenti gerektirir. DMT-1 sadece düşük pH da etkili olup; nötral pH da çok az veya hiç etkisi yoktur. Antiasitler veya H_2 histamin blokörleri asidik pH yı ortadan kaldırarak demir absorpsiyonunun azalmasına yol açmaları bu mekanizma ile açıklamaktadır. DMT-1 yaygın olarak bulunur. Demir eksikliği olan hayvanlarda duodenal seviyeleri dramatik olarak artmaktadır (172). DMT-1 in sadece intestinal demir emilimi değil diğer divalan metal katyonları olan manganez (Mn^{+2}), çinko (Zn^{+2}), kobalt (Co^{+2}), bakır (Cu^{+2}) ve kurşun (Pb^{+2}) nun emiliminde de rolü vardır (173). Gerek DcytB'in gerekse DMT-1'in sentezi demir eksikliğinde artmaktadır. Bunların sentezi IRP (demir düzenleyici protein) ve IRE (demir düzenleyici element) sistemi ile düzenlenmektedir (99).

Hem ve non-hem demir, enterosite alındıktan sonra organizmanın demir gereksinimine göre en az iki şekilde kullanılır. Hücre içinde kalır ve daha sonra enterositin ölümüyle birlikte intestinal lümene atılarak kaybedilir veya bazolateral membrandan vücuda transfer edilir. Hücre içinde kalan demir ya ferritin şeklinde depolanır ya da hücresel metabolizmada kullanılır. Bazolateral membranda çok önemli bir demir taşıyıcısı olan ferroportin ile plazmaya verilir (174). Bu işlem sırasında seruloplazmin benzeri bir transmembran proteini olan hefaestin, ferröz demiri yeniden ferrik hale çevirerek plazma Tf'ine yüklenmeye hazır hale getirir. Bunun nedeni kandaki demir taşıyıcısı olan Tf'in ferrik demire afinitesinin çok daha fazla olmasıdır.

İntestinal demir emiliminde negatif düzenleyici, hepatositlerde sentezlenip plazmaya salınan bir antimikrobial protein olan hepsidin önemlidir. Hepsidin 25 aminoasitlik disülfidden zengin bir peptiddir, demirin barsaktan emilimi ve demirin depolanmasında görev alır. Antimikrobiyal özellikleri vardır. Demir miktarı arttığında karaciğerde hepsidin sentezi artar. Plazmada bulunan hepsidin böbreklerden filtrasyona uğrar ve idrarla atılır. Hepsidin barsak epiteli yan yüzeyinde ferroportin reseptörüne bağlanarak reseptörlerin yıkımına neden olup ferroportin düzeyini azaltır. Hipokside, demirden fakir diyetle hepsidin miktarı azalır makrofajdan demir salınımı artar demirin barsaktan plazmaya geçişi azalır (175). Dolaşıma geçen demir miktarının artmasını sağlayan hepsidinin yokluğu demirin ağır birikimine ve şiddetli DEA oluşumuna neden olur. Hepsidindeki mutasyonlar erken dönemde demir yüklenmesine ve juvenil hemakromatozise neden olur (99).

Hem ve non-hemdemirin enterositte emilimi Şekil 3'de görülmektedir.



Şekil 3: Hem ve non-hem demirin enterositten emilimi

2.4.2.3. Demir emilimini etkileyen faktörler

Demir emilimini etkileyen faktörler Tablo 6’ gösterilmiştir.

Lümen içi ve lümen dışı olarak sınıflandırılabilir;

Lümen içi faktörler

1- Demir Miktarı: Bağırsaktaki demir miktarının artması emilimin artmasına neden olur. Demirden zengin diyetle beslenmeden sonra birkaç gün içinde intestinal yüzeydeki enterositler, demir absorpsiyonuna dirençli hale gelirler ki buna mukozal blok denir (176).

2- Demirin Şekli: Ferröz demir, ferrik demirden daha iyi emilir. Hem demiri yüksek oranda emilir ve emilim oranı, iyonik demiri etkileyen demir depoları, demir ihtiyacı ya da askorbik asit, fitat gibi faktörlerle değişmez.

3- Gıdalarla İlişki: Besinlerdeki demirin emilim oranı % 1-22 arasında değişir. Hayvansal gıdalardaki demir absorpsiyonu, bitkisel gıdalardaki demir absorpsiyonundan daha fazladır. Tavuk ve balık gibi beyaz etlerde ise demir oranı yeterli değildir. Balık ve hayvan eti, muhtemelen içerdikleri lizin, sistin ve histidin aminoasitleri nedeni ile bitkisel kaynaklı demir emilimini artırır. Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda (+2) değerli hem demiri bulunmaktadır ve kolaylıkla

emilmektedir. 100 gr kırmızı ette 2,6 mg, tavuk etinde 1,5 mg, balık etinde 1,1 mgr Fe bulunur. Fasulye, kabak ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda demir olmasına karşın (+3) değerli oldukları için emilim son derece az olmaktadır. Mide asidi, C vitamini, sistein, laktat ve fruktoz demir emilimini artırmaktadır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı Fe+3 demiri, Fe+2 demire indirgeyerek yapmaktadır.

Bir bardak portakal suyu içilmesi non-hem demirinin emilimini 2 kat artırırken, çay %75 azaltmaktadır (177). Besinlerde bulunan fosfatlar, oksalatlar, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluştururlar ve emilimi azaltırlar. Demir emiliminde, besinlerdeki miktarından çok diyetin kompozisyonu da önemlidir (178).

4- Gastrointestinal Traktusun Rolü: Gastrik sıvısının asiditesi demirin solübl hale gelmesi ve redüksiyonunda rol oynar. C vitamini, kalsiyum ve asit pH, demir emilimini kolaylaştırır. Antiasitler, fosfatlar ve fitatlar ise emilimi azaltır. Safra demir emilimini kolaylaştırır (176).

Tablo 6: Demir emilimini etkileyen faktörler

Demir Emilimini Arttıranlar	Demir Emilimini Azaltanlar
C Vitamini (turunçgiller, yeşil yapraklı sebzeler)	Fitatlar (Kepekli un, kurubaklagiller)
Midenin asit salgısı (HCl)	Tanenler (çay, kahve, kakao) emilimi % 40–60 azaltırlar
Et, balık, tavuk	Emilim bozukluğu
Gereksinimin artması, demir depolarının azalması	Antiasitler (Fe’i bağlarlar) Gazlı içecekler
Hipoksemi	Diyetle aşırı posa alınması
Artmış eritropoez	Okzalatlara
Demirin, hem demir yapısında olması	Proteinden fakir diyetler Alınan doz arttıkça emilim oranı azalır

Lümen Dışı Faktörler

1- Demir Depoları: Demir depoları arttığında absorpsiyon kısmen azalır. Ancak depoları azaldığında demir absorpsiyonu 2 ya da 3 kat artar (176). Çocuklarda erişkinlere göre oldukça yüksek olan emilim oranı, anemi gibi hastalıklarda normalin

2-10 katına çıkabilmektedir. Gebelik, laktasyon, büyüme dönemleri ve demir eksikliğinde demir absorpsiyonu artar (131).

2- Eritropoetik Aktivite: Kemik iliğinde eritropoetik aktivitenin artması (örneğin hemoraji, hemoliz, yüksek irtifa) durumunda demir depoları azalmış olmasa bile emilimde artış görülür (176).

3- Büyüme: Süt çocukluğunda yüksek olan demir emilimi yaş ilerledikçe hızla erişkin düzeyine düşer. Demir emilim oranı yaşa direkt bağlı olmadan tartı artışı ile ilişkilidir (131,146). Yenidoğanın vücut ağırlığı arasında direk ilişki vardır. Gebeliğin ilk iki trimesterinde fetusa demir transferi önemsenecek seviyededir. 3. trimesterde 4 mg/gün'e çıkar. Doğumda term bebekte yaklaşık 75 mg/kg demir bulunmaktadır. Doğumdaki vücut demir miktarı total kan hacmi ve Hb konsantrasyonuna bağlıdır.

Kan hacmi; doğum ağırlığı, umbilikal kordonun bağlanma zamanı ve fetomaternal kanama ile ilgilidir. Normalde yenidoğanda polistemiye yatkınlık vardır. Bu intrauterin hipoksik ortama bağlı olabilir. Doğumdan hemen sonra intrauterin hayattaki %45'lik arteriyel oksijen saturasyonu %95'e yükselir ve eritropoetik aktivite baskılanır. Yenidoğan eritrositlerinin ömrünün 60-90 gün gibi daha kısa oluşu ve hızlı büyüme nedeniyle kan hacminin artıp, eritrosit kütlelerinin dilüe olması nedeniyle Hb konsantrasyonunda önemli bir düşüş olur. Bu değerler prematürelde 7. haftada, miadında doğanda 2-3 ayda minimum değerlere iner. Bu faza süt çocuğunun fizyolojik anemisi denir. En düşük değere indikten sonra eritropoetik aktivite tekrar artar.

Hb dışında miyogloblin ve enzim sentezinde de demir kullanımı demir depolarının azalmasına neden olur. Yıkılan eritrositlerdeki demirin kullanılması, anne sütü ile beslenme nedeni ile bu dönemde nadiren demir eksikliği gelişir. Anne sütündeki demirin özelliği, inek sütüne göre biyoyararlanımının fazla olmasıdır. Anne sütündeki demirin %49'u emilirken inek sütündeki demirin %10'u emilebilmektedir. Buna neden olarak anne sütündeki düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile içerdiği laktoferrinin etkisi gösterilmiştir. Ayrıca inek sütü ile beslenme

intestinal mikro kanamalara neden olabildiğinden demir kaybı sık görülmektedir (146).

Süt çocukluğu döneminde demir kaybı 20 µg/kg ile erişkinden daha fazladır. Bu dönemde 0,8 mg/gün demir ihtiyacı vardır ve bunun % 75'i büyüme için, geri kalanı kayıpları telafi için gereklidir. Term bebeklerde ilk 4 aya kadar normalde eksojen demire gereksinim yoktur. Bu dönemden sonra ek besinleri iyi alamayan süt çocuklarına demir desteği yapılmazsa demir eksikliği sıklıkla gelişmektedir (169). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılından itibaren bu dönemdeki tüm bebeklere demir desteği başlatılmıştır.

Prematüre, ikiz veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bu sorun daha büyüktür. Çünkü hem demir depoları az, hem de büyüme hızları fazladır. Bu bebeklerde demir ilavesi yapılmazsa, demir depoları 2-3 aylıkken tükenip 4-5. aylarda DEA gelişir (182). Son yıllarda prematürelere demir verilmesi 15. günden sonra sıklıkla önerilmektedir (160).

2.4.3. Demir döngüsü ve depolanması

Demir, enterositin bazolateral tarafından ferroportin ile dışarı verilen ve HFA ile okside edilerek ferrik hale getirildikten sonra Tf'e yüklenir (99). Demirin emilimi, depolanması ve kullanımında, plazma proteini olan Tf başlıca rol alır. Tf diğer metal iyonları olan Al, Mn ve Cu taşınmasında da fonksiyon görür. Fakat demire karşı affinitesi daha yüksektir. Primer olarak hepatositlerde sentezlenen, lokal olarak beyin, testis ve fetal dokularda sentezlendiği gösterilen, 80000 dalton ağırlığında bir proteindir. Yarı ömrü 7-10 gündür. Tf geni 3.kromozomda lokalizedir. Jel elektroforezi ile 21 farklı genetik varyant belirlenmiş olup aralarında en yaygını Tf C'dir. Serumda 200 mg/dl düzeyinde bulunur. Her Tf molekülünde iki ferrik demir bağlanma kısmı vardır. Depo demiri eksikliğinde sentezi artar, artmış depo demiri varlığında ise sentezi azalır. Dolaşımında Tf 3 formda bulunur. Bunlar, demirden serbest form (apo), monoferrik (tek demir bağlayan form) ve diferrik (iki demir bağlayan form) formlardır. Tf-demir kompleksi reseptöre bağlanır ve endositoz ile hücre içine alınır. Di-ferrik transferin en yüksek affiniteye sahipken apotransferrin affinitesi en düşüktür. Normal koşullarda Tf'in 1/3'ü demir ile bağlıdır. Yaklaşım 200

mg Tf 100 mcg demir taşır. Serum demirinin Tf'e bağlanma bölgesine oranı Tf saturasyonunu gösterir ki bu oran %15-40 arasındadır. Tf'in üzerindeki bütün bölgelerin toplamı TDBK verir. Plazmadaki Tf konsantrasyonu genellikle TDBK ölçümü ile hesaplanır.

Dolaşımdaki demirin Tf'e bağlanmasının önemi şudur:

- Fizyolojik durumlarda çözünebilir demir sağlar.
- Demir aracılı serbest radikal toksisitesini önler.
- Demirin hücre içi transportunu kolaylaştırır.

2.4.3.1. Transferrin reseptörü (TfR)

Hücrelerin kanda demiri taşıyan protein olan Tf'i almasına izin veren, hücre zarlarına yerleşmiş bir proteindir. Matur ve diferansiye hücrelerin çoğunda TfR bulunmazken özellikle eritroid öncülleri, tümör hücreleri ve aktive lenfositler gibi demir gereksinimi yüksek olan hücrelerde yüksek oranda bulunur. İki çeşit TfR vardır. Birbirlerinden bağımsız hücrelerde yer alır ve ekspresyonları doku spesifiktir.

Transferrin reseptörü -1 (TfR1)

TfR-1 in protein yapısı üç bölümden oluşur:

- a) Sitoplazmik bölüm (61 aminoasitlik amino terminal ucu)
- b) Transmembran bölüm (28 aminoasitlik)
- c) Ekstrasellüler karboksi-terminal bölüm (67 aminoasitlik)

Ekstrasellüler karboksi-terminal bölüme Tf bağlanır. TfR-1 özellikle immatür eritrositlerden, plasental dokulardan, karaciğer ve hızlı bölünen hücrelerden eksprese edilir.

Transferrin reseptörü-2 (TfR2)

TfR-2 bir transmembran glikoproteinidir. Ekstrasellüler bölümü TfR-1 ile %66 oranında benzerlik taşır. Özellikle karaciğerde yüksek düzeydedir. Demiri bağlar ve hücrel demir alımında rol oynar. Tf'in, TfR-2 ye affinitesi TfR-1 den fazladır.

Hücre içi demir düzeyleri düşük olduğu zaman TfR'nün sentezi artar ve hücrenin daha fazla demir alması sağlanır. TfR sayısında aplastik anemi, myelodisplastik sendrom ve sekonder hemokromatoziste serum demir düzeyleri yükselmesine rağmen azalma olmadığı gösterilmiştir (162).

2.4.3.2. Ferritin

Kandaki fazla demir, hemosiderin ve ferritin şeklinde vücudun tüm hücrelerinde özellikle karaciğer, retikuloendotelyal hücreler ve kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerinde depolanır. Karaciğerde apoferritin denilen büyük molekül ağırlıklı proteinle demirin birleşmesi depo demiri ferritini oluşturur. Plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarının bir göstergesidir. Ferritinin molekül ağırlığı 440 kD dur ve H (ağır) ve L (hafif) zincirlerinden oluşur. L zinciri 15 adet demir bağlayan hidrofilik rezidü içerirken H zinciri 7 adet hidrofilik rezidü içerir. H alt grubu 182 aminoasit içerir ve geni 11 nolu kromozom üzerindedir. L alt grubu ise 174 aminoasit içerir ve geni 19 nolu kromozom üzerindedir. Sadece H zincirinin ferrooksidaz aktivitesi vardır. Böylece ferröz demir ferrik forma dönüşür. Farklı organlar değişik oranlarda H ve L izoferritini içerir. Karaciğer ve dalak daha çok L zinciri içerirken, kalpte H zinciri daha fazladır. H zinciri daha çok demir kullanımı için, L zinciri daha çok depo demiri için kullanılır.

Yaklaşık her 1 mikrogram plazma ferritini 8 mg depo demiri içerir ve yaş, cinsiyete göre düzeyi değişir. Serum ferritin düzeyi vücuttaki toplam demir depo düzeyiyle doğru orantılıdır. DSÖ'ne göre ferritin 15 ng/ml'den yüksek olmalıdır (164).

Demir eksikliğine işaret eden ferritin değeri < 10–12 ng/ml'dir (165). Serum ferritin düzeyi 10 ng/ml veya daha düşük düzeyde ise bu DEA için karakteristiktir. Fairbanks ve arkadaşlarının 73 hastada yaptığı bir çalışmada serum ferritin düzeyi 70

g/L altına düştüğünde kemik iliğindeki demir depolarının azaldığı gösterilmiştir. 50 yaşından büyük erişkinlerde serum ferritin düzeyi 50 g/L altına düştüğünde, demir eksikliği lehine düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (166).

Ferritin ölçümünün, hem demir metabolizması bozukluklarında, hem de inflamasyon sürecini içeren pek çok durumda, akut faz reaktanı olarak klinik değeri vardır. Serum düzeyleri, birçok durumda artabilir. Enfeksiyonlar, inflamasyonla seyreden hastalıklar, böbrek hastalıkları, karaciğerin parankimal hastalıkları ve maligniteler yüksek serum ferritin seviyelerinin başlıca nedenleridir.

Yüksek ferritin düzeyleri, sitokinlerden kaynaklanan akut faz reaksiyonlarından da kaynaklanabilmektedir. Rogers ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-1'in ferritin transkripsiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (167). Ayrıca, yüksek ferritin düzeyleri bazı malign hastalıkların prognoz ve progresyonunu, demir metabolizmasından bağımsız olarak ifade edebilmektedir. Bu yönden, yüksek ferritin düzeylerinin Hodgkin's hastalığı, nöroblastoma, lösemi ve meme kanseri gibi malign hastalıklarda hastalığın aktivasyonu ile pozitif korelasyonu, önceki çalışmalarda gösterilmiştir (168).

Retiküloendotelial sistemde hücre içerisinde ferritin birikimi gerçekleşirse, proteinler agregre olarak hemosiderin formunu oluştururlar. Hemosiderin, ferritinin kısmen deproteinize olmuş agregatıdır. Retiküloendotelial sistem hücrelerinde, hem ferritinden hem de hemosiderinden demir salınımı gerçekleşmektedir fakat hemosiderinden gerçekleşen salınım oldukça yavaştır (190).

Hücrel demir metabolizmasından sorumlu iki protein olan TfR ve ferritin ekspresyonları, intrasellüler demir tarafından post-transkripsiyonel düzeyde düzenlenir. Ferritin sentezi demir düzeyleri arttığı zaman gerçekleşir. Ferritine ait mRNA'nın 5-ucu yakınında IRE bulunur ve IRE-BP adlı düzenleyici bir proteine bağlanabilmektedir. IRE-BP demir taşımadığı zaman IRE'ye bağlanır ve translasyonun başlamasını önler. Ayrıca hidrojen peroksit ve nitrik oksit de IRE-BP'ye bağlanmasını arttırarak ferritin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Demir düzeylerinin artıp IRE-BP'nin demir bağladığı zamanlarda bunun yapısı değişir ve

ferritin mRNA'sı üzerindeki IRE'ye bağlanamaz, dolayısı ile mRNA translasyona uğratılır ve ferritin üretilir (99).

2.5. Anemi

Dünyada en sık görülen kan hastalığıdır. Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri etkilenmektedir. En sık neden de nütrisyonel demir eksikliği ve artmış demir ihtiyacıdır. Süt çocukluğu dönemindeki çocuklar ve üreme çağındaki kadınlar en çok etkilenen gruptur.

Hemoglobin, hemotokrit veya eritrosit değerinin yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır. Aneminin varlığı sıklıkla hastanın hemoglobininin yaşa ve cinse özgü normal değerlerle karşılaştırılması ile belirlenir (170) (Tablo 7).

Normal hemoglobin konsantrasyonu yüksek rakımlarda (Solunan O₂ içeriği daha düşüktür) deniz yüzeyine göre daha yüksektir. Erkeklerde puberteden sonra yüksek androjen düzeyleri eritrosit yapımını arttırdığı için Hb düzeyleri daha yüksek bulunur (131).

Hemoglobin düzeyinin düşüşü kanda O₂ taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 gr/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değer altında ise deri ve mukozaların solukluğu belirgindir. Taşikardi, kalp atım hacminde artış, dokulara daha kolay oksijen sağlamak üzere disosiasyon eğrisinde sağa kayış ve kan akımında vital organlara yönelik anemiye uyum sağlayan fizyolojik değişikliklerdir. Anemi eritrosit metabolizmasını da etkiler ve eritrosit içi 2,3 difosfat gliserat (2,3 DPG) artar. Hemoglobin düzeyindeki azalışın yanısıra 2,3 DPG artışı O₂ eğrisinin sağa kaymasına neden olur. Böylece O₂ Hb'den daha kolay ayrılarak dokulara geçebilir. Nedeni ne olursa olsun uzun süre devam eden ağır anemi tasipne, taşikardi, kalp büyümesi ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır (131). Akut gelişen anemi sıklıkla iyi kompanse edilemez ve nabızın hızlanması, kan akım üfürümü, azalmış egzersiz toleransı, baş ağrısı, aşırı uyku, iştahsızlık ve senkop ile kendini gösterebilir. Transfüzyon kararını verirken kardiyovasküler ya da fonksiyonel bozulmanın boyutları değerlendirilmelidir (131).

Tablo 7: Çocuklarda yaşa göre normal ortalama hematolojik değerler (170)

Yaş	Hemoglobin (gr/dl)		Hematokrit (%)		MCV (fl)	
	ortalama	alt sınır	ortalama	alt sınır	ortalama	alt sınır
6 ay - 2 yaş	12,5	11,0	37,0	33,0	77,0	70,0
2 - 4 yaş	12,5	11,0	38,0	34,0	79,0	73,0
5 - 7 yaş	13,0	11,5	39,0	35,0	81,0	75,0
8 - 11 yaş	13,5	12,0	40,0	36,0	83,0	76,0
12 -14 yaş - Kız	13,5	12,0	41,0	36,0	85,0	78,0
Erkek	14,0	12,5	43,0	37,0	84,0	77,0
15 -17 yaş - Kız	14,0	12,0	41,0	36,0	87,0	79,0
Erkek	15,0	13,0	46,0	37,0	86,0	78,0

2.5.1. Demir eksikliği anemisi

Demir eksikliği anemisi, kemik iliğinde eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır (59). Hemoglobin değeri normal fizyolojik sınırlar içinde fakat vücut demirinin yetersiz olduğu durumlarda demir eksikliğinden söz edilir (Tablo 7). Yaşa göre normal ferritin, TSI, demir, TDBK düzeyleri Tablo 8 ve Tablo 9’da yer almaktadır.

Tablo 8: DEA Tanısında Yaşa Göre Serum Ferritin, TSI değerleri (27)

Yaş(yıl)	Ferritin (ng/dl)	TSI(%)
0-4	<10	<12
5-10	<10	<14
11-14	<10	<16
>15	<12	<16

Tablo 9: Yaşa Göre Serum Demir, TDBK değerleri (40)

Yaş Grubu	Demir (ug/dl)	TDBK(ug/dl)
Yenidoğan	100-250	-
Süt çocuğu	40-100	100-400
Çocuk	50-120	250-400

2.5.1.1. Demir eksikliği anemisinin sıklığı

Demir eksikliği, ülkemizde ve dünyada en sık rastlanan nutrisyonel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebe kadınlar ve düşük sosyoekonomik koşulda yaşayanlar için önemli bir sağlık sorunudur. DEA toplum sağlığı problemi olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen, henüz insidansında önemli bir düşüş sağlanamamıştır. Dünyada 500 milyondan fazla kişide DEA olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ'nün verilerine göre, DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir (63).

Çocukluk yaş grubunda DEA en sık yaşamın ilk iki yılında özellikle 6-24 aylar arasında görülmektedir. Düzenli beslenme, büyüme hızında ve dolayısıyla demir gereksiniminde azalma nedeniyle 24 aydan sonra DEA riski azalmaktadır.

Ülkemizde demir eksikliği ve DEA gelişmiş ülkelere göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. İzmir'de 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı %30.1 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada bu oran, yaşları 13-24 ay arasındaki çocuklarda en yüksek olup % 44.4 olarak tespit edilmiştir. İstanbul'da çocuk ve adolesanlardan oluşan bir grupta yapılan çalışmada DEA sıklığı %40 bulunurken, Erzurum bölgesinde 10-13 yaşları arasındaki çocuklarda % 15.2 bulunmuştur (65). Yine Adana'da yapılan başka bir çalışmada süt çocuklarında demir eksikliği % 78, DEA ise % 62.5 olarak bulunmuştur (61).

DSÖ'nün araştırmasına göre demir eksikliği bebeklerin %20-25'ini, dört yaşına kadar olan çocukların %43'unu ve 5-12 yaş arasındaki çocukların %37'sini etkilemektedir.

DEA prevalansı; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye katıldığı yaş ve demirden zengin formül sütlerin kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkeler arası ve ülke içinde bölgeler arasında değişik olarak saptanabilir. Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi DEA ülkemizde dikkat çekecek kadar sık ve yaygın görülmektedir.

2.5.1.2. Demir eksikliği anemisinin nedenleri

Çocuklarda demir eksikliği yapan en önemli üç neden; demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı ve kan kaybıdır.

1. Diyetle yetersiz demir alımı: Diyetle alınan demirin ortalama % 10 emildiği göz önüne alınarak, hayatın ilk yılında günlük demir ihtiyacının miadında doğanlar için 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün), prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler için ise 2 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün) olması hesaplanmaktadır. Bir yaşından sonra 10 mg/gün, adolesan çağda ise büyümenin hızlanması ve kızlarda menstruel kayıp nedeni ile 15-20 mg/gün demir ihtiyacı vardır (72, 76). Anne sütü 0.5 mg/L ve inek sütü 1.5 mg/L demir içerir. Anne sütünün inek sütüne üstünlüğü, fazla demir içerdiğinden değil, emilim oranının yüksek olmasındandır (72).

2. Hızlı büyüme: Büyüme, süt çocukluğu ve pubertede hızlanır. Buna paralel olarak bu yaşlarda DEA insidansı artar. Vücut ağırlığında 1 kg'lık artış, vücut demirinde 35-45 mg'lık bir artış gerektirir. Hızlı büyüme kan hacminin artmasına ve Hb kitlesinin dilüsyonuna neden olur. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir depoları yetersiz olduğu için kolayca demir eksikliği gelişebilir (75). Amerika Pediatri Akademisi Komitesi, term yenidoğanların 9-12. ayda, prematürelerin 6. ayda demir eksikliği açısından taranmasını önermektedir (82). Süt çocuğunun demir ihtiyacı, uygun beslenme ile sağlanamazsa hızla DEA gelişir. Süt çocuklarının 6 aydan daha uzun süre tek başına anne sütü ile beslenmesi, sadece inek sütü veya demir içermeyen formula mama alması gibi yanlış beslenme alışkanlıkları demir eksikliğini kolaylaştıran en önemli faktörlerdir.

3. Kan kaybı: Kan kaybı; prenatal (ikizden ikize, fetomaternal, transplasental), natal (ablasyo plasenta, plasenta previa) ya da postnatal (göbek, GIS) olabilir. Kan kaybı, inek sütüne aşırı duyarlılık ve fazla miktarda inek sütü tüketimine bağlı gelişen intestinal inflamasyon sonucu da gelişebilir. Oyun çocukluğu (1-3 yaş) döneminde ana problem günde 500 mL 'den fazla süt tüketimidir. İnek sütüne karşı hipersensitiviteye; inek sütündeki ısıya duyarlı bir protein olan beta laktoglobulin sebep olur ve ısı ile denatüre edilerek etkisiz hale

getirilebilir. Kronik kan kaybı parazitoz, polip, peptik ülser, meckel divertikülü, hiatus hernisi, özofagus varisi, gastroözofageal reflü, intestinal duplikasyon, hemorajik telenjiyektazi, malabsorpsiyon sendromu, giardiazis, postenfeksiyöz enterit, kronik diare ve enflamatuvar barsak hastalıklarından da kaynaklanabilir (76).

2.5.1.3. Demir eksikliğinin evreleri

Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişebilir (89).

1. Prelatent dönem: Anemi görülmez. Eritrositler normal büyüklük, görünüm ve sayıdadır. Ancak demir depolarında azalma sonucunda serum ferritin değerleri düşük bulunmaktadır.

2. Latent dönem: Eritropoezde demir eksikliği ortaya çıktığı için düşük ferritin düzeylerinin yanında eritrosit protoporfirinde artış görülmektedir. Transferrin saturasyonu düşmüştür. Ayrıca sTfR de artmış, kemik iliğinde demir deposu tükenmiştir. Retikülosit hemoglobin miktarı azalmıştır. Hematokrit değerleri normaldir.

3. Demir eksikliği anemisi: Hemoglobin, MCV, ferritin, serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmış; RDW ve serbest eritrosit protoporfirini artmış bulunmaktadır. Periferik kan yaymasında hipokrom mikrositer anemi vardır (83).

Türk Hematoloji Derneğine Göre DEA'nde kullanılacak biyokim-yasal testler Tablo 10'da gösterilmiştir.

2.5.1.4. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları

Demir eksikliği yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur. Demir eksikliği anemisinde tüm anemilere sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Demir eksikliği anemisinde birçok sistemle ilgili bulgular olabilir.

Tablo 10: Türk Hematoloji Derneğine Göre DEA’nde kullanılacak biyokimyasal testler (48)

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Ferritin	*Düşüklüğü demir eksikliği için tanısasal bir testtir. *Çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 mikrogram/l’nin altında olması DE olarak kabul edilir.	*Enfeksiyon, yangı, kanser ve karaciğer hastalıklarında yüksek bulunur. Bu durumlarda CRP ve/veya ESH bakılması önerilir. *Ferritin, yukarıda belirtilen durumların varlığında, demir eksikliği tanısı için güvenilmeyen bir tetkik olarak kabul edilir.
Serum demir Serum demir bağlama kapasitesi	* Düşük serum demiri *Yüksek serum demir bağlama kapasitesi	*Enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarda bu test sonuçları güvenilir değildir. * Serum demiri için, tercihen sabah aç karına alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçların değerlendirmesi önerilir.
Transferrin saturasyonu (TS) yüzdesi	*Düşük TS (<%15)	*TS=serum demiri/demir bağlama kapasitesi x100 formülü ile hesaplanır.

Kanda Hb azalınca cilt altında 1 cm² alana düşen Hb kırmızılığının yoğunluğu azalır. Derinin kırmızı renk tonunda azalma olur. Aneminin en sık bulgusu olarak solukluk görülür. Soluk denilen çocukta kansızlık en kolay kılcal dolaşımın çok, melaninin az olduğu dudaklardan anlaşılabilir (139). Hafif ve orta şiddetli demir eksikliğinde artmış 2,3 difosfogliserat seviyeleri ile oksijen ayrışma eğrisindeki kayma gibi telafi mekanizmaları o kadar çok etkili olabilirler ki etkilenen çocuklar huzursuz olsalar bile anemi belirtileri çok aza inebilir (142). DEA için spesifik semptom ve bulgular olarak kabul edilen pika, kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden bir veya daha fazlası olabilir. Aneminin derinleşmesiyle bebeklerde iştahsızlık, huzursuzluk, daha büyük çocuklarda, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı,

tinnitus, baş ağrısı, egzersiz performansında azalma en belirgin bulgular olmaya başlar. Bu klinik semptomlar aneminin meydana geliş süresine ve derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kalp ve akciğer sistemi normal ve Hb yapısı normal olan bireyler Hb 7 g/dl'ye kadar anemiye iyi dengelerler. Hb seviyesi 5 gr/dl'nin altına düştüğünde huzursuzluk ve anoreksi belirgin hale gelir. Taşikardi ve kardiyak dilatasyon olur ve sistolik üfürümler sıkça duyulabilir.

Kronik demir eksikliği anemisinde dokulardaki fonksiyonel demirin azlığına bağlı epitelyal hücrelerin yapım ve yıkımına bağlı olarak oluşan angular stomatit, dil papillalarında silinme, glossit, gastrik atrofi, özefageal striktür gibi bulgular daha çok erişkinlerin DEA' nde görülür.

Kronik demir eksikliği olan süt çocuklarında boya göre daha düşük tartılı oldukları demir ilavesi ile büyümenin normale döndüğü gösterilmiştir. Hepatosplenomegali %10-15 vakada olabilir.

2.5.1.5. Demir eksikliği anemisinde tedavi

DEA'nde tedavinin seçimi öncelikle hastanın klinik durumu ile yakından ilişkilidir. Hastada hemodinamik bozukluk yoksa anemiye düzeltmek için tercih edilen yol, demir preparatları ile tedavidir. Anemiye bağlı hemodinamik bozukluk varsa acil olarak eritrosit transfüzyonu yapılır, sonrasında demir tedavisine başlanır (84,90).

Demir tedavisi oral veya parenteral yapılabilir. Tedavide oral kullanılan demir, ferröz (sulfat, glukonat ve fumorat tuzları) ve ferrik (polimaltoz tuzu) demirdir. En sık ferröz sulfat ve ferrik polimaltoz kullanılır. Ferröz sulfat sık kullanılır ve yan etkileri daha fazladır.

Hastalarda bulantı, epigastrik rahatsızlık, ishal ve kabızlık görülebilmektedir. Yan etki görülen hastalarda doz azaltılması, doz sayısının artırılması ve yemeklerle verilmesi yan etkileri azaltabilir. Likit demir preparatları dişlerde kalıcı olmayan boyamalara neden olabilir. İlaç dil üstüne verilmekle dişlerdeki boyama azaltılabilir. Demir preparatlarının aç karnına verilmesi yan etkileri artırsa da, emilim daha iyi olduğundan tolere eden hastalarda tercih edilmelidir (90).

DEA'nin önemli noktalarından birisi de tedaviye cevabı izlemektir. Tedaviye cevap yeterli değilse, tedaviye uyum ve demiri düzenli kullanıp kullanmadığı, doz yetersizliği, kullanılan demir preparatının uygunluğu, demir kaybının veya kanamanın devam etmesi, tanının doğruluğu, demirin emilim ve vücutta kullanımını etkileyen hastalık varlığı (enfeksiyon, malign hastalık, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, tiroid yetmezliği, kurşun intoksikasyonu) demir eksikliğine ek olarak vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin bulunması, antasit gibi intestinal demir emilimini azaltan maddeleri alıp almadığı değerlendirilmelidir. Enfeksiyon varsa veya tedavi sırasında enfeksiyon gelişirse tedaviye enfeksiyon düzelene kadar ara verilebilir (90).

2.5.1.6. Demir yetersizliği anemisinin önlenmesi

DEA'nin önlenmesinde beş temel uygulama önem taşımaktadır. Bu uygulamalar sırasıyla (90);

- Anemi prevalansının saptanması
- Beslenme eğitimi
- Demir desteği verilmesi
- Viral, bakteriyel ve parazit hastalıklarının kontrolü
- Demirle besinlerin zenginleştirilmesi

Demir desteğinin sağlanması sorunun önlenmesinde ve kontrolünde etkin bir yoldur ve bu nedenle DSÖ önerilerine uygun olarak ülkemizde doğan tüm 1 yaş altındaki bebeklere ücretsiz demir desteği verilmesine karar verilmiştir. “Demir Gibi Türkiye Programı” ile Nisan 2004 tarihinde başlatılmış ve ülke genelinde sürdürülmektedir (90).

2.6. Hepsidin

2.6.1. Hepsidinin yapısı ve işlevi

Hepsidin (liver-expressed antimikrobiyal peptid, LEAP-1) intrinsik antimikrobiyal aktiviteli karaciğerde üretilen akut faz reaktanıdır (71). İlk olarak 2001 yılında Park isimli araştırmacı tarafından insan idrarında katyonik antimikrobiyal peptid araştırma çalışmasında keşfedilmiş. Karaciğerde sentez edilmesi nedeni ile “hep” adını, in vitro antimikrobiyal özelliği nedeniyle de “cidin” tanımı yapılmıştır.

Biyoaktif formu 25 aminoasitten oluşan, 2-3 kDa molekül ağırlığında, sistein içeriği yüksek, disülfid köprüleri içeren, saç tokası şeklinde yapısında küçük katyonik bir peptid hormondur (74).

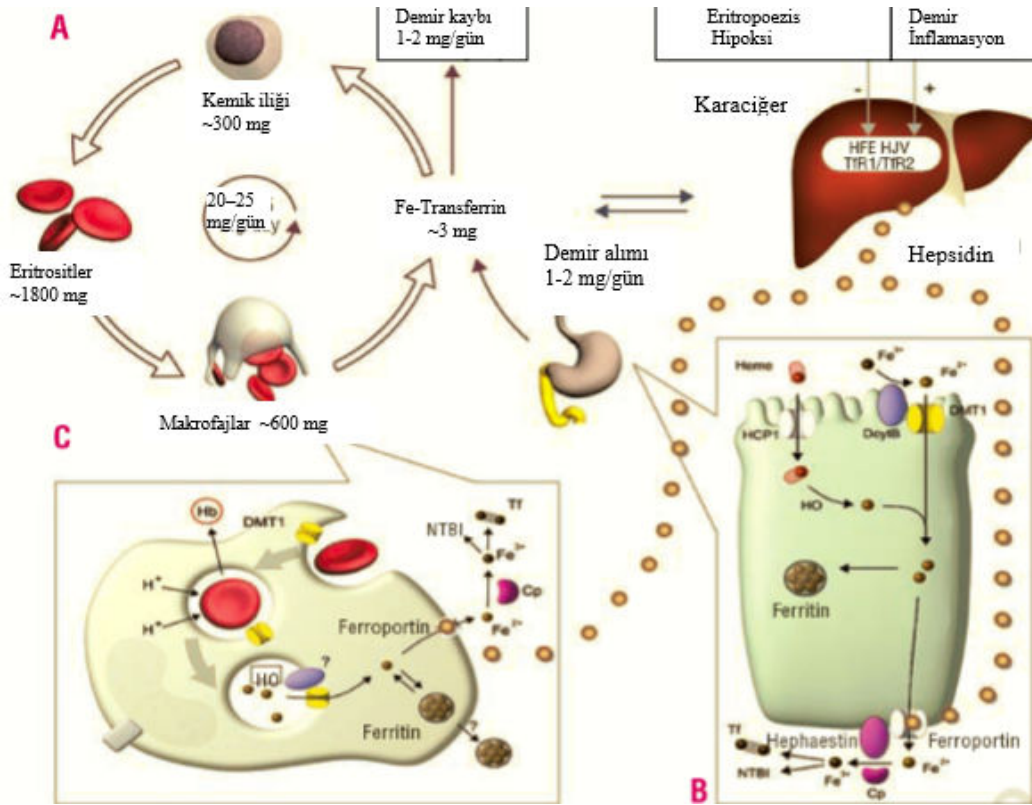
Hepatositlerde 84 aminoasitlik pre-propeptid (pre-prohepsidin) şeklinde sentezlenir. Pre-prohepsidinin N-terminalinden bir parça ayrılarak hepsidin oluşmaktadır. Geni, kromozom 19q13.1 bölgesinde bulunan HAMP (hepsidin antimikrobiyal peptid) genidir (85). Hepsidin karaciğer dışında azda olsa böbreklerden, kalpten, iskelet kasından ve beyinden de sentez edildiği gösterilmiştir. Kulaksız ve arkadaşları, karaciğerde yüksek hepsidin konsantrasyonunun sinüzoidlere ve merkezi venlere doğru azaldığını, hepatositlerin periportal bölgesinde yoğunlaştığını göstermişlerdir (73). Hepsidinin adipoz dokudan da sentez edildiği bilinmektedir (124,152).

Demir metabolizmasıyla hepsidinin bağlantısını Nicolas ve arkadaşları ile Pigeon ve arkadaşları omurgalılarda göstermişlerdir. Nicolas ve arkadaşları tamamen şans eseri farelerde hepsidin geninin demir metabolizmasında rol oynadığını bulmuşlardır. Hepsidin genini deneysel olarak demir yüklenmiş farelerin karaciğerinde aşırı yapıldığını göstermişlerdir (77). Farelere sentetik hepsidin enjekte edildiğinde 1 saat içinde hipoferremi meydana geldiğini görmüşlerdir (78).

Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden alınan demirin plazmaya çıkışını ve karaciğerdeki depolardan demir hareketini engeller. Hepsidinin eksikliği ve aşırı salınımı durumlarında meydana gelen değişiklikler transgenik fare modellerinde ve insanlardaki hastalıklarda

araştırılmıştır (80,81). Hepsidin tam eksikliği demir emiliminde artış ve aşırı demir depolanması görülen juvenil hemakromatozis hastalığına yol açmaktadır. Hepsidin aşırı salınımı durumlarında ise yüksek ya da normal demir içeren diyet alınmasına rağmen demir emilimi azaldığı için ağır DEA meydana gelmektedir.

Hepsidin vücuttan atılımı idrarla olur. İdrarda ağırlıklı olarak 25 aminoasitlik biyoaktif formunun yanında inaktif 20 ve 22 aminoasitlik formu ile çok az miktarda aktif yıkılım ürünleri saptanmaktadır (74). Hepsidin vücuttan atılımı böbrek yetmezliğinde azalır. Çok küçük yapıda olduğu için hemodiyalizle etkili biçimde temizlenebilir (79).



Şekil 4: Hepsidin sistematik demir metabolizmasındaki işlevleri (85, 198)

Hepsidin vücutta iki farklı işlevi vardır.

-Sistematik demir metabolizmasındaki işlevini barsaktan demir emilimi ve makrofajların demir salınımının düzenlenmesi yoluyla yapmaktadır.

-Antimikrobiyal etkisini ise mikroorganizma membranında hasar yaparak ve inflamasyonda serum demirini düşürüp mikroorganizmalara uygunsuz bir çevre oluşturarak göstermektedir.

Hepsidinin sistemik demir metabolizmasındaki işlevleri Şekil 4’de özetlenmiştir.

2.6.2. Hepsidin ve organizmanın demir dengesi

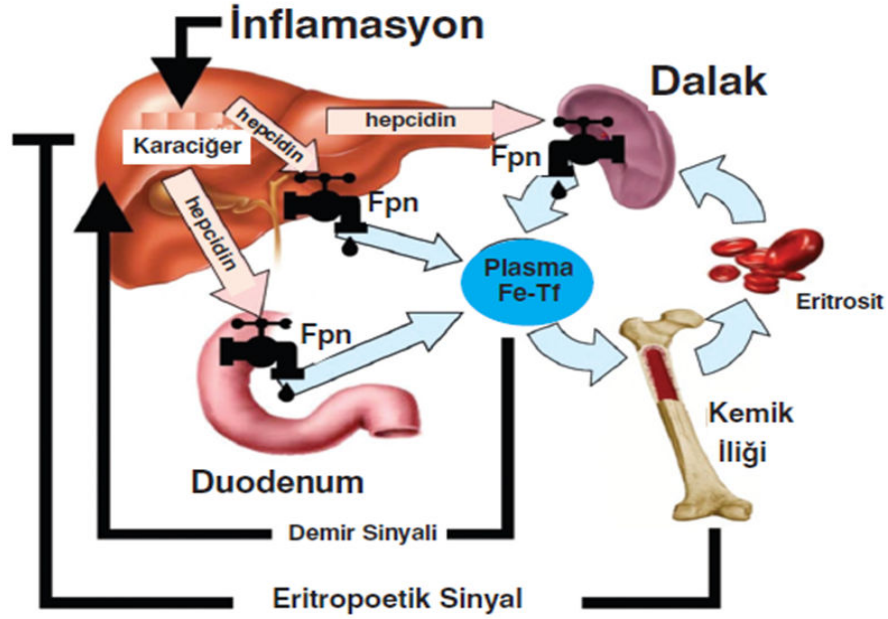
Tüm memelilerde demire belli bir miktar gereksinim vardır. Hem hücresel demir eksikliği, hem demir fazlalığı patolojik ve zararlıdır. Bu nedenle biyolojik sıvılardaki demirin yoğunluğu gerektiği zaman kullanılmak ve toksisitesinden sakınmak için çok sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Memelilerde demir dengesi başlıca intestinal emilim düzeyinde denetlenerek sağlanmaktadır.

Hepsidinin fazla yapımı ile doğan hayvanlar çok kısa sürede demir eksikliğinden ölürken, hepsidin yapan tümörlerde demir kullanımı bozulduğu için ciddi demir eksikliği ortaya çıkar. HAMP geni mutasyonu ile hepsidin eksikliği olduğunda da ağır demir birikimi olur. Hepsidin bu düzenlemeyi demirin kullanımı ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır.

Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatik depolardan mobilizasyonunu engeller. Eritropoetik aktivite artışı hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumlarında hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmaya demir yüklenmesi, inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır.

Hepsidinin reseptörü bir bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Ferroportin (FPN) demirin hücreden plazmaya atılmasını ve bir ferrioksidaz olan hefastinin yardımı ile plazma transferinine yüklenerek taşınmasını sağlar. FPN plesentada, barsakta, retiküloendotelial makrofajlarda ve hepatositlerde bulunur. Hepsidinin ferroportine bağlanması, onun internalizasyonuna ve lizozomal

degredasyonuna sonuç olarak da FPN'in membrandan kaybına yol açmaktadır. FPN'in hücre yüzeyinden kaybı demirin plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucunda intestinal demir Emilimi azalır, makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artar, plazmaya daha az demir çıkar, transferrin saturasyonunda azalma olur eritropoeze giden demir miktarı azalır (92,95) (Şekil 5, Şekil 6).

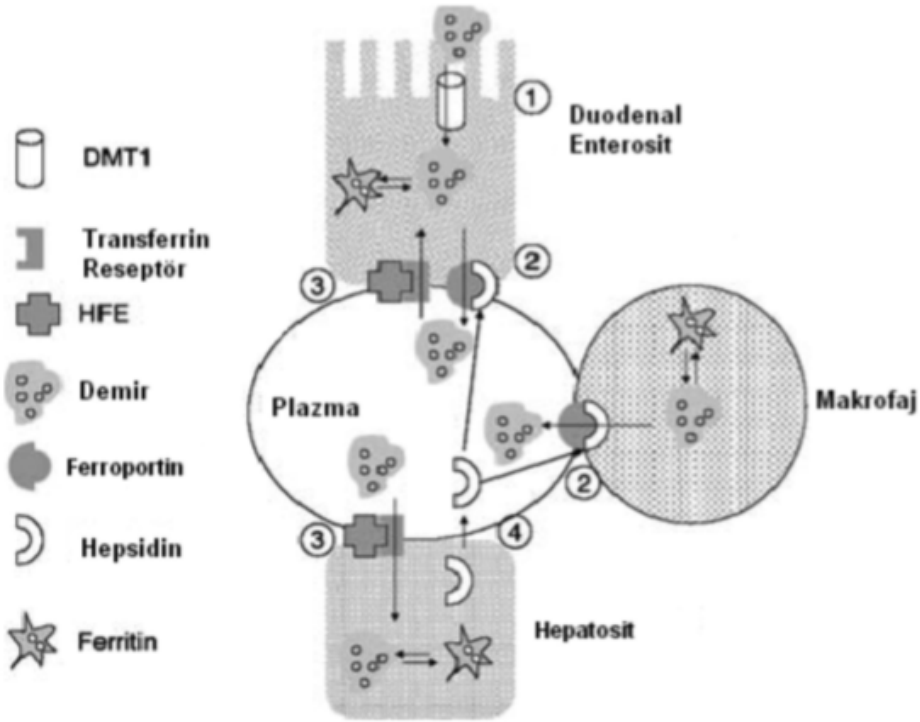


Şekil 5: Hepsidin demir metabolizmasında rolü (92)

Ferroportin mutasyonları otozomal dominant kalıtmıli hemakromatozis tip 4'e yol açar. İki farklı tip sonuca yol açan mutasyon tanımlanmıştır. Birinci grupta FPN'in makrofaj membranında eksikliği olmakta ve hepsidin rezistansı oluşmaktadır. Makrofaj tipi demir birikimi olur. İkinci tip mutasyonda hepsidin bağlanması olur. Fakat FPN hücre içine alınıp degrade edilemez. Görülen demir birikimi ise parankimaldır.

Hepsidin/FPN sistemi patojenlerin demiri almalarını engelliyerek konakçı savunmasına katkı sağlamaktadır. Sow ve arkadaşları tarafından hepsidin mikobakterium tüberkülozide yapısal hasar oluşturarak çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Bu invitro çalışma hepsidin mikroorganizmaların kullanacağı demiri azaltarak antimikrobial özelliği yanında, direkt antimikrobiyal özelliğini de kanıtlamaktadır (96).

Hepsidin ayrıca diyetle fazla demir alındığında duodenal enterositlerden plazmaya fazla demir çıkışını da kısıtlamaktadır. Anemi ve hipokside ise tersine hepsidin sentezi azalır, hücre yüzeyinde FPN artar. Bunun sonucunda demir emilimi ve makrofajlardan dolaşıma tekrar verilen demir miktarı artar.



Şekil 6: Vücutta demir dengesi: Birinci Basamak: DMT1 aracılığıyla demirin matür enterositlerin içine alınışı. İkinci Basamak: FPN aracılığıyla demirin enterosit ve makrofajlardan sirkülasyona geçişi. Üçüncü Basamak: Duodenal enterositlerde ve hepatositlerde transferin reseptör-2 ve HFE kompleksi aracılığıyla sirkülasyondaki demirin transferrine yüklenmesi. Dördüncü Basamak: Hepatositte hepsidin üretilmesi ve sirkülasyona salınımı.

2.6.3. Hepsidin üretiminin düzenlenmesi

2.6.3.1. Tfr2 ve HFE/Tfr1 kompleksi

Fizyolojik koşullarda karaciğerden hepsidin salınımı , hepatositlerden salınan proteinler; hereditör hemokromatozis proteini olarak bilinen HFE, transferin reseptör

2 (TfR2), hemojuvelin (HJV) , kemik morfogenetik protein-2 (BMP-2), matritaz-2 ve transferin tarafından düzenlenir. Hepsidin aynı zamanda hipoksi, inflamasyon gibi vücuttaki demir salınımını etkileyen faktörlerden de etkilenir.

Plazma demir yüksekliği ve dokulardaki demir depolarının artışı hepsidin sentezini arttırmaktadır. Artan hepsidin düzeyi ile demirin enterosit ve makrofajlardan plazmaya salınımını azaltmaktadır. Son çalışmalar plazma Fe2-Tf yoğunluğunun hepsidini düzenlemede önemli rolü olduğunu göstermektedir. İn vitro ortamda Fe2-Tf, hepatositlerde hepsidin mRNA'sını doza bağımlı olarak arttırmaktadır. Sistemik demir durumundaki değişiklikler serum Tf saturasyonunda değişikliğe neden olmakta, bu da hepatositlere Fe2-Tf tarafından yansıtılmakta ve demir durumunun algılanması TfR2 ve HFE/TfR1 kompleksi ile sağlamaktadır (Şekil 8) (106). Bu kompleksin başrolünde ise HFE bulunmaktadır. HFE'deki mutasyonların farelerde demir birikimine neden olduğu ve bununda Tip-1 HH(herediter hemokramatozis)'den sorumlu olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde TfR2'de olan mutasyonlarında ağır demir birikimine neden olduğu Tip-3 HH'dan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

HFE mutasyonunun demir birikimine nasıl neden olduğunu açıklamak üzere hipotezler üretilmiştir. Kabul gören hipotez; hepsidin demirin negatif bir regülatörüdür ve bu proteinin ekspresyonu demir deposuyla ters ilişkilidir. Günümüzde sebebi tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte mutasyona uğramış HFE proteini olanlarda uygunsuz olarak daha az eksprese edilir ve olasılıkla HFE proteini, hepatositlerde demir depo algılayıcı sisteminin önemli bir parçasıdır.

2.6.3.2. Kemik morfogenetik protein (BMP), Hemojuvelin (HJV)

Hepsidin üretimi ve düzenlenmesinde diğer bir kritik yol kemik morfogenetik protein (BMP) yoludur .Kemik morfogenetik proteinler transforming growth faktör beta (TGF- β) ailesinden otokrin hormonlardır. Hücre çoğalmasında, farklılaşmasında, apoptoziste ve dokulara migrasyonda önemli düzenleyici rol oynarlar. Özellikle de kalp, nöron ve kıkırdak farklılaşmasında kritik rol alırlar. Kemik morfogenetik protein 2, 4, 5, 6, 7 ve 9'un in vitro karaciğer hücrelerinde hepsidin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (99).

Kemik morfogenetik proteinler, tip I ve tip II BMP reseptörlerine bağlandığında R-Smad denilen hücre içi proteininin fosforilasyonu gerçekleşir. Ardından Smad4 aktive olarak hücrenin çekirdeğine girer ve oradaki hedef geni olan HAMP genini aktive eder (Şekil 7, Şekil 9). Karaciğere özgü Smad4 inaktivasyonu yapılan farelerde tıpkı hepsidin geni çıkarılmış farelerde olduğu gibi hepsidin mRNA'sı dramatik olarak azalmakta ve ağır demir birikimi görülmektedir (114). Bu farelerde demir yüklenmesi ve IL-6 injeksiyonuna hepsidin cevabının yetersiz olduğu da gösterilmiştir. Bununla birlikte IL-6-/-, HFE -/- ve TfR2 mutant farelerin karaciğerlerinde BMP yoluyla gerçekleşen hepsidin uyarısı normaldir. Bu da BMP'nin hepsidini etkilemesi için bu yollara gereksinimi olmadığını göstermektedir (115).

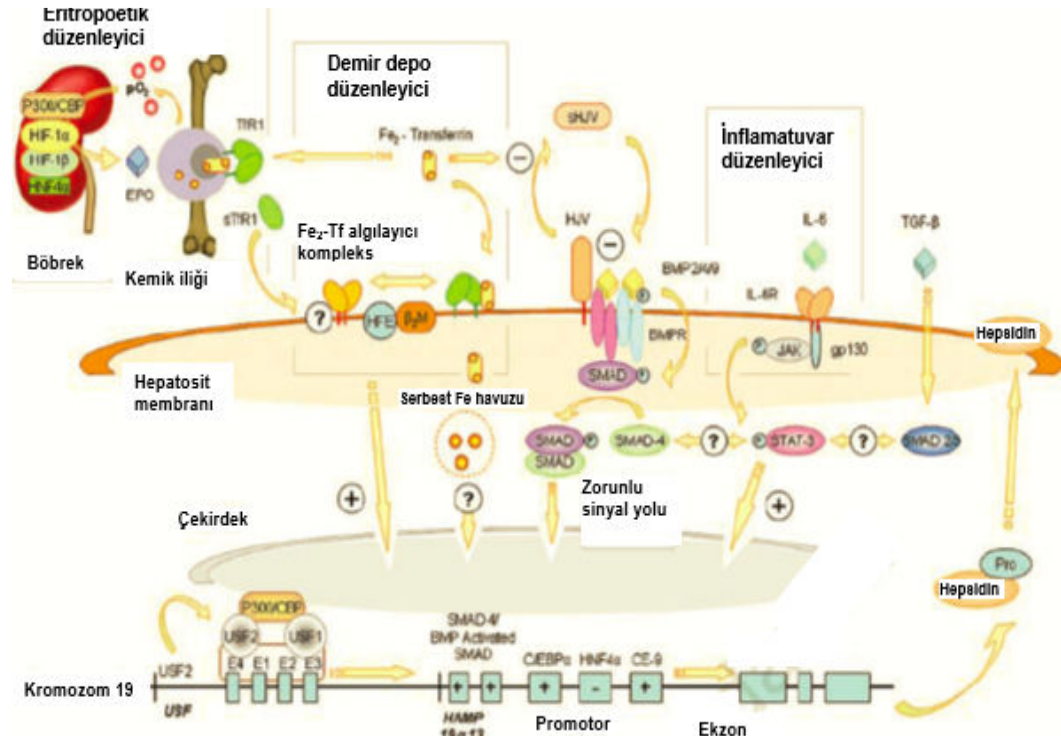
Kemik morfogenetik proteinlerin hücrede etkisini gösterebilmesi için koreseptörlere gereksinimi vardır. İskelet kası, kalp kası ve karaciğerde sentezlenen hemojuvelin (HJV) (HFE2 olarak da bilinir), BMP'nin demire özgül koreseptörüdür. Sisteinden zengindir. Nöronal farklılaşma, migrasyon ve apoptoziste rol alırlar. Babitt ve arkadaşları önce, hemojuvelinin BMP sinyalinin koreseptörü olduğunu, BMP sinyalinin karaciğerde in vitro olarak hepsidin ekspresyonunu düzenlediğini, sonrada in vivo olarak BMP-2 verilmesinin hepsidin ekspresyonunu artırdığını ve serum demir düzeyini düşürdüğünü göstermişler (107).

HJV iki şekilde bulunmaktadır: Birincisi hücre membranına bağlı şekil olup BMP'yi uyararak hepsidin yapımını artırırken, ikincisi solubl (sHJV) şekil olup BMP'yi baskılar ve hepsidin yapımını azaltır (Şekil 7, Şekil 8) (105). Solubl HJV düzeyi organizma demir durumundan etkilenmektedir. Plazma demir düzeyinin yüksek oluşu sHJV'yi azaltırken, demir eksikliği sHJV düzeylerini arttırmaktadır (105).

Çözünür formdaki HJV membrana bağlı HJV ile yarışarak hepatositlerde BMP seviyesini sınırlar ve hepsidin salınımını negatif etkiler. Çözünür formdaki HJV, BMP tarafından karaciğerden hepsidin salınımını baskılar. Farelerde yapılan bir çalışmada membran HJV mutasyonunda da BMP sinyalinin azaldığı ve erken yaşta başlayan hemakromatozise neden olduğu gösterilmiştir (112). Çalışmalarda HJV ile hepsidin düzeylerinin paralellik göstermesi, HJV'nin demir yüklenmesine

cevapta hepsidin kadar kuvvetli bir aracı olduğunu düşündürmektedir. Rekombinant sHJV verilmesinin in vivo ve in vitro olarak hepsidin sentezini azalttığı, bunun sonucunda ferroportinin arttığı, dalak demir depolarının mobilize olduğu ve serum demir düzeyinin arttığı gözlenmiştir.

Hepsidin üretiminin kontrolü ve düzenlenmesi Şekil 7’de özetlenmiştir (106).

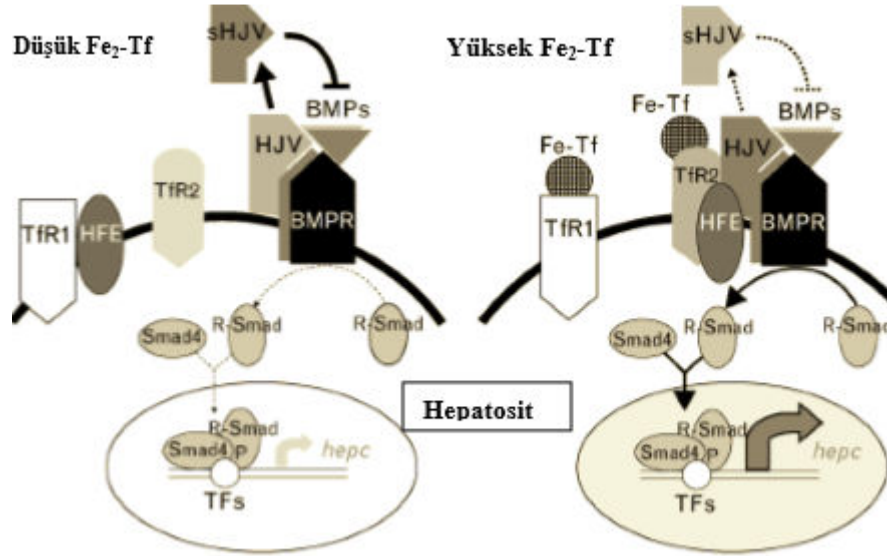


Şekil 7: Hepsidin üretiminin kontrolü ve düzenlenmesi (106)

2.6.3.3. Matriptaz-2

Matripaz-2, TMPRSS6 geni tarafından kopyalanan bir serin proteazdır. Karaciğerden salınır tip 2 transmembran proteinidir. HJV, matriptaz-2 ile etkileşim halindedir. Demir metabolizmasındaki rolü ilk kez 2008 yılında Du ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Farelerde eksikliğinde karaciğer hepsidin salınımının arttığını göstermişlerdir (109). Klinik çalışmalar homozigot ve heterozigot TMPRSS6 mutasyonlarında demir refrakter DEA olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda anemiye açıklayan idrarda yüksek hepsidin bulunmuştur (110). Matriptaz-2, HJV ile

reaksiyona girer ve membrandaki HJV'yi parçalayarak hepsidin aktivasyonunu inhibe eder. HJV salınımı Tf tarafından negatif olarak düzenlenir.



Şekil 8: Hepsidin üretiminin demir miktarıyla düzenlenmesi (105)

Özetle ; demir miktarı algılayıcısı olan HFE demir eksikliği durumunda TfR1 ile etkileşmekte, ancak bu komplekse Fe₂-Tf bağlandığında HFE serbestleşmektedir. Plazma Fe₂-Tf miktarı arttığında, HFE TfR1'den ayrılarak TfR2 ile etkileşime girmektedir (104). HFE ve TfR2 kompleksi membrandaki HJV'yi sabitleştirmekte ve sHJV miktarı azalmaktadır. Böylece sHJV'in BMP üzerindeki inhibisyonu oluşamamakta ve BMP yolağı aktif hale gelerek hepsidin üretimini arttırmaktadır. Dolayısıyla artmış plazma Fe₂-Tf yoğunluğunun HFE, TfR2, HJV, BMP'ler ve BMP reseptörlerinden oluşan kompleksi uyarak BMP sinyalizasyonunu ve hepsidin mRNA üretimini arttırdığı kuvvetle düşünülmektedir (Şekil 8) (105).

2.6.3.4. Eritroid faktörler

Vücutta en çok demir tüketiciler olgun olmayan eritroid hücrelerdir. Eritropoezin artmasıyla demir emiliminin artmasına rağmen vücutta demir birikimi uzun zaman alır. Bu süreci etkileyen üç protein vardır:

-Eritropoetin (EPO)

-Büyüme farklılaşma faktörü 15 (GDF15)

-İkili gastrulasyon (TWSG1)

Eritropoetin ve hepatositlerden hepsidin salınımının baskılanması arasında direk ilişki vardır. Bu baskılama EPO'nun sinyal transducer ve transkripsiyon aktivator 3 fosforilasyonunun demir tarafından lipopolisakkarit ve Smad 1/5/8 fosforilasyonunu stimule etmesiyle olur.

Pak ve arkadaşları, kanama sonrası ve EPO verilmesiyle hepsidin baskılanma mekanizmasını çeşitli ajanlarla eritropoezisi inhibe ederek incelemişlerdir. Eritropoezisin inhibe edilmesinin, kanama ve EPO verilmesiyle oluşan hepsidin baskılanmasını önlediği, çelişkili olarak anemiye rağmen hepsidin arttığı tespit edilmiştir (117). Bu çalışmanın sonuçları hepsidin üretiminin, anemi ve hipoksiden bağımsız olarak direk eritropoetik aktivite tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Benzer şekilde başka bir çalışmada radyasyon ve eritrosit transfüzyonuna ikincil polisitemi ile eritropoezisin inhibe edilmesi sonrasında hepsidin dramatik olarak arttığı görülmüştür (116).

GDF15, TGF-alfa alt grubundadır ve eritropoezin son basamağında hemoglobine eritroblast tarafından salınır. Yüksek serum GDF15 düzeyleri hepsidin azalmasıyla koreledir. β -talasemi, konjenital diseritropoetik anemi tip-1, pirüvat kinaz eksikliği ve refrakter sideroblastik anemide demir emilimini artırır (111). Bütün bu hastalarda defektif eritroid salınımı vardır. İn vitro çalışmalarda hepsidine negatif etkisi gösterilmiştir. β -talasemili hastaların serumlarında çok yüksek düzeyde bulunan GDF15'in talasemideki hepsidin baskılanmasına aracılık ettiği bildirilmiştir (118).

TWSTG1 hepsidin salınımının en yeni düzenleyicisidir. GDF15'e zıt olarak eritropoezin erken basamağında matür olmayan eritroid prekürsörleri tarafından üretilir. TWSTG1, BMP stümülasyonu yaparak hepsidin salınımını baskılar. Talasemi hastalarında karaciğer, dalak, kemik iliğinde TWSTG1 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (108).

2.6.3.5. Hepsidin ve inflamasyon

Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. IL-6 infüzyonu yapılan gönüllü kişilerde saatler içerisinde idrarda hepsidin atılımının 7.5 kat arttığı, bu artışa serum demiri ve transferrin saturasyonunda %30 azalmanın eşlik ettiği görülmüştür (119,120).

Nemeth ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir çalışmada, transfüzyona bağlı demir yüklenmesi, enfeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, in vitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının belirgin olarak indüklendiği gözlenmiştir (119,121). IL-1 ve TNF- α ile hepsidin mRNA'sının indüklenmediği gözlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan biri de, insan hepsidinin bir akut faz proteini olduğunu gösterilmiş olmasıdır.

Kemna ve arkadaşlarının 2005 yılında 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid enjeksiyonu yaparak oluşturdukları in vivo insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3. saatte IL-6 düzeylerinin, 6. saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığı, bunu takiben serum demir düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir (121,123).

IL6, hepsidinin geni olan HAMP transkripsiyonunu STAT3 aktivasyonu ile yapmaktadır. STAT3, HAMP genin başlangıç bölgesindeki düzenleyici elemente bağlanması ile hepsidin ekspresyonu uyarılmaktadır. Enflamasyonda hepsidin artışı IL6/STAT yolu ile olmaktadır (122).

İnflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyleri, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde FPN'nin hücre içine alınımını ve yıkımını uarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine sebep olmaktadır. Saatler içerisinde genç eritrositler tarafından demirin sürekli kullanılması plazma demirini azaltarak hipoferremiye yol açmaktadır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IL-6/hepsidin aksının hipoferremik cevapta kritik bir öneme sahip olduğu ve hepsidinin inflamasyonla ortaya çıkan hipoferremide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir (123,128).

Özellikle IL-6'nın hepsidin yapımını arttırdığı, IL-6'nın bloke edilmesinin ise bu yapımı azalttığı gösterilmiştir. Genetik olarak IL-6 eksikliği oluşturulmuş farelerde endotoksin verilmesi sonucunda hepsidin artışının ve akut hipoferremik cevabın olmadığı görülmüştür (124). IL-6/IL-6 reseptörü ilişkisi sonrası hücre içi sinyal iletim sistemi faaliyete geçmekte, bu sistemde görevli protein tirozin kinazlardan önce janus kinaz (JAK), ardından 'Signal transducer and activator of transcription' (STAT) fosforile olarak aktive olmaktadır. Bunlardan özellikle STAT3, HAMP geninin promotor bölgesini uyararak hepsidin üretimini arttırmaktadır (124-126). STAT3 artışı IL-6 artışı olmadan da hepsidin düzeylerinde artışa yol açmaktadır. Yine STAT3'ün baskılandığı durumlarda hepsidin sentezi gerçekleşmemektedir. Bu da STAT3'ün inflamasyondaki hepsidin artışında önemli rol aldığını göstermektedir. Bazı malign hastalıklarda IL-6 artışı olmadan STAT3 aktivasyonu olmakta ve bu da hepsidini arttırarak bu hastalarda anemiye neden olmaktadır. Fare hepatositlerinde yapılan deneyler, IL-1'in de IL-6 gibi direk hepsidin düzenleyicisi olduğunu göstermiştir (127).

2.6.3.6. Hepsidin üretiminin düzenlenmesinde hipoksi

Hipoksik atmosferde bekletilen hepatik hücrelerde hepsidin yapımı azalmaktadır (137). Hipoksinin hepsidini nasıl baskıladığı tam bilinmemektedir. Transkripsiyonel faktörlerden biri olan 'hipoksi ile indüklenen faktör' (HIF), oksijenle düzenlenen genlerin üretiminde yer alan en önemli araçtır. Peyssonnaud ve arkadaşları, farelerde HIF üretiminin arttırılmasıyla hepsidin mRNA değerlerinin önemli ölçüde düştüğünü göstermişlerdir (138). Bu ve benzeri çalışmalar, HIF'ın in vivo olarak hepsidin üretimini düzenlediğini düşündürmektedir. Karaciğer dokularında ve kültür hücrelerinde yapılan çalışmalarda, HIF fare ve insan hepsidin geni promotorlarına bağlanarak hepsidin üretimini düzenlediği izlenmiştir. İn vitro olarak yapılan bir başka çalışmada ise hipoksik ortamda açığa çıkan reaktif oksijen türlerinin de hepsidin baskılanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Reaktif oksijen türlerinin bu etkisini C/EBP ve STAT3 transkripsiyon faktörlerinin hepsidin promotoruna bağlanmasını düzenleyerek yaptığı tahmin edilmektedir (137). Hepsidin üretiminin kontrolü ve düzenlenmesi Şekil 7'de özetlenmiştir.

2.6.4. Hepsidin ve inflamasyon (kronik hastalık) anemisi

İnflamasyonda normal demir depolarına karşın normokrom normositer anemi ve serum demir seviyesinde düşüklük görülmektedir. Kemik iliği makrofajlarındaki demir deposu da normal olan bu hastalarda, akut faz reaksiyonu nedeniyle serum ferritin değeri normal veya artmış bulunmaktadır. İnflamasyondaki bu serum demir düşüklüğü aslında konakçının mikroorganizmalara karşı bir savunma mekanizmasıdır. Burada ana mekanizma, hepsidin inflamatuvar sitokinlerce (özellikle IL-6) uyarılması sonucunda hepsidin ilişkili ferroportin yıkımının artması, buna ikincil barsaktan demir Emilimi ve makrofajlardan demir salınımının azalması ve demirden fakir eritropoezis olmasıdır (125). Transgenik farelerde aşırı hepsidin yapımı tıpkı inflamasyon anemisindeki gibi demirden fakir eritropoezise ve hipoferremik anemiye neden olmaktadır .Bu durum aşırı hepsidin üretimi yapan karaciğer tümörlü insan ve farelerde de böyledir (133). İnflamasyon anemisi olan hastalarda üriner hepsidin düzeylerinin serum ferritini ile paralel olarak arttığı görülmektedir (125). Yine bu hastalarda inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α , IL-6 ve IFN- γ) hepsidinden bağımsız olarak EPO'yu baskılayarak veya direkt kemik iliği üzerinden eritropoezisi etkileyebildiği gösterilmiştir (135). Bunun yanında hepsidin demir metabolizmasına negatif etkisi yanında in vitro olarak eritroid öncü hücrelerin çoğalmalarını ve yaşam sürelerini azalttığı ve eritropoezi bozduğu da gösterilmiştir. Hepsidinden bağımsız mekanizmalarla inflamatuvar sitokinler, ferroportin mRNA düzeylerini toll-like reseptör üzerinden etkileyebilmektedirler (136). Ayrıca infeksiyonlarda oluşan süperoksit ve hidrojen peroksitin de, IRP/IRE bağlanmasını azaltarak demir metabolizmasına olumsuz etki ettikleri bilinmektedir.

2.6.5. Adiposit hepsidini ve demir metabolizması ilişkisi

Hepsidin karaciğer dışında, adipoz doku da dahil olmak üzere başka dokularda da eksprese olmaktadır. Son veriler adipositlerin muhtemelen inflamatuvar stimülüsün tetiklemesiyle hepsidin sentezleyebileceğini desteklemektedir (124,152). Gerçekten de hepsidin adipoz dokuda hem mRNA hem de protein düzeylerinde (yani bizzat kendisi) eksprese olmaktadır. Hepsidin mRNA ekspresyonu obez kişilerin adipoz dokularında daha yüksektir ve IL-6, CRP gibi inflamatuvar parametrelerde de koreledir. Bunlara ek olarak karaciğer hepsidin ekspresyonu transferrin saturasyonu

ile pozitif ilişki halindeyken; adiposit hepsidin ekspresyonu da VKİ ile pozitif korelasyon göstermekte ve transferrin saturasyonu ile negatif ilişki içinde olma eğilimindedir (124,152).

Akut inflamasyonun hepsidin ekspresyonu üzerindeki etkisi çalışılmıştır ve kardiyak cerrahi sonrası subkutan adipoz dokudaki hepsidin mRNA ekspresyonu ve sitokin düzeylerinin, cerrahi öncesi çıkarılıp saptanan subkutan adipoz dokudaki mRNA ekspresyonuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Vokurka ve çalışma arkadaşları akut inflamatuvar durumların subkutan adipoz dokudaki hepsidin ekspresyonunu arttırdığını ve bunun da en sonunda demir eksikliği ile sonuçlanabilecek eritropoetik bozukluklara yol açabileceğini ortaya atmışlardır. İnflamasyon ve hipoksinin karaciğer hücrelerinde inflamasyon ve demir metabolizmasıyla ilgili genlerin ekspresyonunu tetikleyebileceği gösterilmiş. Aynı stimülüs adipoz hücrelerde ise nükleer faktör (NF)-kB ve hepsidin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiş (153).

Adipositlerin dolaşan kandaki hepsidin düzeylerine katkısı, obezitedeki önemi ve eritropoetik bozukluklarla ilişkisi ile ilgili tartışmalar hala sürmektedir. Sağlıklı kişilerde hepatik hepsidin ekspresyonu adiposit hepsidin ekspresyonundan daha yüksektir. Fakat obezitede adipoz doku kitlesi karaciğer kitlesinden daha fazladır. Bununla ilgili olarak Bekri ve çalışma arkadaşları obez kişilerde subkutan ve visseral adipoz hepsidin mRNA ekspresyonunun zayıf kişilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ama karaciğer mRNA ekspresyonunun değişmediğini göstermişlerdir (152). Bundan dolayı obezitede adipoz doku tarafından sentezlenen hepsidin demir düzeyi ve eritropoez üzerinde etkili olduğu hipotezi kurulabilir.

Son dönemde Tussing-Humphreys ve çalışma arkadaşları subkutan adipoz dokunun in vivo ortamda hepsidin salınımı yapmadığını göstermişlerdir (155).

2.6.6. Adiposit hemojuvelini

Hemojuvelin demiri algılamada ve hepatik hepsidin üretiminde önemli rolü vardır. Membrana bağlı hemojuvelin BMP yolağını indükleyip hepsidin ekspresyonunu stimüle ederken solübl formu üretimini inhibe etmektedir. Ekstrasellüler demir

konsantrasyonundaki değişimlere göre solübl ve hücre ilişkili hemojuvelin karşılıklı olarak hepsidin ekspresyonunu regüle etmektedir (157).

Son dönemlerde hemojuvelinin adipositler tarafından da mRNA ve protein düzeylerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (156). Ek olarak hemojuvelinin mRNA konsantrasyonu obez kişilerin adipoz dokularında yüksek oranda artmıştır ve hepsidin ekspresyon düzeyleri ile pozitif ilişki halindedir. Hücre kültüründeki adipositler hepsidin ekspresyonunu BMP yolağı üzerinden gerçekleştirmektedir. Obez hastalarda kontrol grubuna kıyasla solübl hemojuvelin kan konsantrasyonu anlamlı olarak daha yüksekti ki bu da adipoz dokunun obezitedeki demir homeostazisi ve eritropoezde hemojuvelin üzerinden bir rolü olduğunu desteklemektedir (156).

2.6.7. Hepsidin ve leptinin ilişkisi

Leptin adipoz dokudan salınır ve obezitede kan düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Serum leptin düzeyleri vücut yağ kitlesini yansıtır (141). Leptin pek çok sitokinin salınımını stimüle eder ve aktivitesindeki azalma insülin direnci ve vasküler disfonksiyona neden olur (143). Obezitede yüksek leptin seviyeleri olmasına rağmen leptinin aktivitesi azalmıştır. Obezitedeki bu ters ilişki leptin direnci mekanizmasıyla açıklanmaktadır.

Genetik olarak obez (ob/ob), leptin üretemeyen ve aşırı obez olan fareler zayıf farelerle kıyaslandığında; uygun demir miktarı içeren diyetle beslendiğinde obez farelerde demir eksikliği gelişmediği ve zayıf farelere kıyasla barsaktan artmış demir absorpsiyonu görülmüştür (147).

Chung ve çalışma arkadaşları leptinin hepatik hepsidin ekspresyonunu, IL6'nın hepsidin ekspresyonuna benzer şekilde Jak2/STAT3 sinyal yolağından indükleyebileceğini bulmuşlardır (148). Leptinle muamele edilmiş HuH7 insan hepatom hücrelerinde hepsidin mRNA ekspresyonunun belirgin olarak arttığı ve bu artışın inkübasyon öncesi Jak2 inhibitörü konmasıyla birlikte belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir. Buna ek olarak hepsidin promoterinin aktivitesi leptin varlığında

arttığını ve hepsidin promoterinin STAT3 bağlayıcı kompleksinde bir mutasyon olması halinde ise leptinin bu etkisi azaldığı görülmüş (148).

Del Giudice ve çalışma arkadaşları obez çocuklarda leptin ile hepsidin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Bununla beraber obez çocuklarda VKİ düşmesi aynı zamanda hepsidin ve leptin seviyelerinde de düşüşle ilişkilendirilmiştir (150).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na planlanmıştır. Etik kurul onayı 01/10/2013 tarih ve 2013-111-01/10 protokol no ile Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınmıştır. Bu proje BAPKO tarafından 2014-98790617-01 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Çalışma Populasyonu

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk polikliniklerine Ekim 2013 ve Ekim 2014 tarihleri arasında başvuran ve çalışma için onam veren 54 obez ($VKİ > 95p$) ve 51 normal kiloda ($VKİ = 5p-95p$) olan 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasıdır. İki grupta demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, tam kan sayımı, IL-6, CRP, leptin ve hepsidin çalışıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;

- Hasta grubu 5-16 yaş obez ($VKİ > 95p$) çocuklar, kontrol grubu ise 5-16 yaş normal kilolu çocuklardan oluşacaktır.
- Son 6 ay içinde demir ilacı kullanmamış olması
- Aktif enfeksiyonu olmaması
- Son 2 hafta içinde antibiyotik kullanmaması
- İnflamasyonun eşlik ettiği hastalık olmaması
- Eritrosit fonksiyon bozukluğu olmaması

3.2. Araç-Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmaya alınan tüm hastalardan tam kan sayımı, serum demir, TDBK, ferritin, transferrin saturasyonu, IL-6, leptin, hepsidin incelemeleri için tam kan ve serum örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubuna fizik muayene yapıldı. Tüm olguların

ailelerine yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek izin alındı. Her iki grup için onam ve kayıt formu dolduruldu.

Tüm olguların tam kan sayımları Beckman Coulter LH 780 otomatik sayıcı ile flow sitometrik yöntemle; serum demir düzeyleri end point kolorimetrik test yöntemine dayanan Shenzhen Mindray Bio-Electronics Co Ltd Iron (Fe) (Ref No:FE0104, Hamburg, GERMANY) kiti ile Mindray BS-2000 cihazında ölçüldü. Unsature demir bağlama kapasitesi, end point kolorimetrik test yöntemine dayanan Sentinel Diagnostics UIBC Liquid (Ref No:17639, Milano ITALY) kiti ile Mindray BS-2000 cihazında ölçüldü. TDBK, Unsature Demir Bağlama Kapasitesi ile serum demir konsantrasyonunun toplanmasıyla hesaplandı. Ferritin düzeyi iki bölge immünoenzimatik (“sandviç”) test yöntemi ile Beckman Coulter Access Immunoassay Systems Ferritin (Ref No:33020, Galway, IRELAND) kiti ile UniCel DxI 600 cihazında ölçüldü. Serum IL-6 ile leptin düzeyleri ticari olarak temin edilen Boster (Fremont, CA, USA) markalı ELISA kitleri ile ölçüldü. Serum Hepsidin-25 (bioaktif) düzeyleri ticari olarak temin edilen DRG (Marburg, Germany) markalı ELISA kitleri ile ölçüldü. Çalışmada Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA plaklarının okuması ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir. CRP ölçümü Beckman Coulter image 800 cihazında nefrolometrik yöntemle yapılmıştır.

3.3. Ölçümlerin Değerlendirilmesi

VKİ tartının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile elde edildi.

$$VKİ = \text{Vücut tartısı (kg)} / \text{Boy (m)}^2$$

VKİ/yaş persentil çizelgesinde %95 persentil üzeri hasta grubu, %5-95 persentil arası kontrol grubu olarak değerlendirildi (Tablo 1, Şekil 1)

TSI serum demiri ve serum total demir bağlama kapasitesi kullanılarak belirlendi.

$$TSI: (\text{Serum Demiri} / \text{Serum TDBK}) \times 100$$

Olguların Hb, MCV, ferritin, Fe, TDBK, TSI düzeyi yaş gruplarına göre değerlendirildi (Tablo 7, 8, 9). DEA tanısı Hb, Fe, ferritin, TSI düzeyi düşük; TDBK düzeyi yüksek saptanan olgular kabul edildi. Ferritin haricinde diğer demir parametleri DEA ile uyumlu olan olgular Türk Hematoloji Derneği kılavuzuna göre değerlendirilerek DEA tanısı almıştır (Tablo 10).

Kronik hastalık anemisi tanısı için ise Hb, Fe düşük; TSI, TDBK ve ferritin normal sınırlarda olması kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arası ilişkiler spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

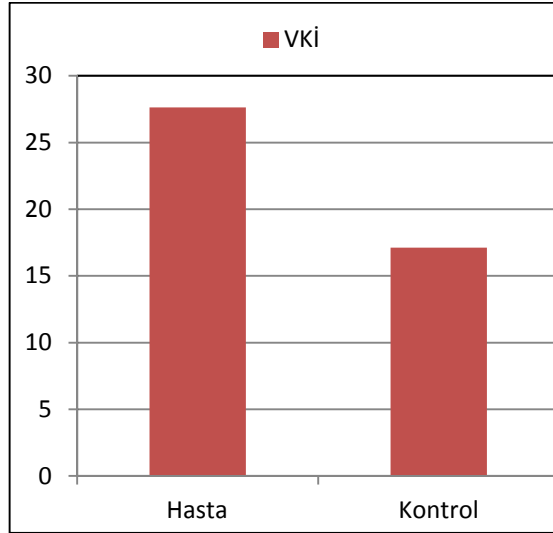
Çalışma Ekim 2013 – Ekim 2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi’nde, yaşları 5 ile 16 yaş arasında değişmekte olan, çocuk polikliniğinde obezite nedeniyle takip edilen 54 hasta olgu ile kilosunu normal sınırlarda olan 51 kontrol olgu olmak üzere toplam 105 olgu üzerinde yapılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ($p=0,394$) ve cinsiyetleri ($p=0,257$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen vakaların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Hasta	Kontrol	Toplam	p
Yaş	9,72±2.64	10,22±3.18	9,98±2.91	0,394
Erkek	27 (%50)	31 (%60,8)	58 (%55.2)	0,267
Kız	27 (%50)	20 (%39,2)	47 (%44.8)	

Hasta grubunun VKİ ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).



Şekil 9: Çalışmaya dahil edilen vakaların VKİ değerleri

Tablo 12: Tüm olgular içinde anemi saptanan olgular

Saptanan anemi çesidi	Hasta grubu (n=54) (%)	Kontrol grubu (n=51) (%)	p
DEA tanısı alan	8 (14.8)	1 (1.96)	0.032
Kronik hastalık anemisi tanısı alan olgular	6 (11.1)	0	
Diğer	4 (7.40)	3 (5.88)	

DEA kabul edilen 6 olguda Hb, Fe, TSI, ferritin düşük; TDBK yüksekti. 2 olguda ise ferritin yüksekliği ile beraber demir eksikliği anemisi parametreleri mevcuttu. Toplamda 8 (%14,8) olguda DEA saptandı.

Kronik hastalık anemisi kabul edilen 6 (%11,1) olguda Hb, Fe düşük; TSI, TDBK ve ferritin normal sınırlarda saptandı.

Anemi saptanan hasta grubunda 4 (%7,40), kontrol grubunda 3 (%5,88) olguda ise nonspesifik demir parametreleri olduğu görüldü.

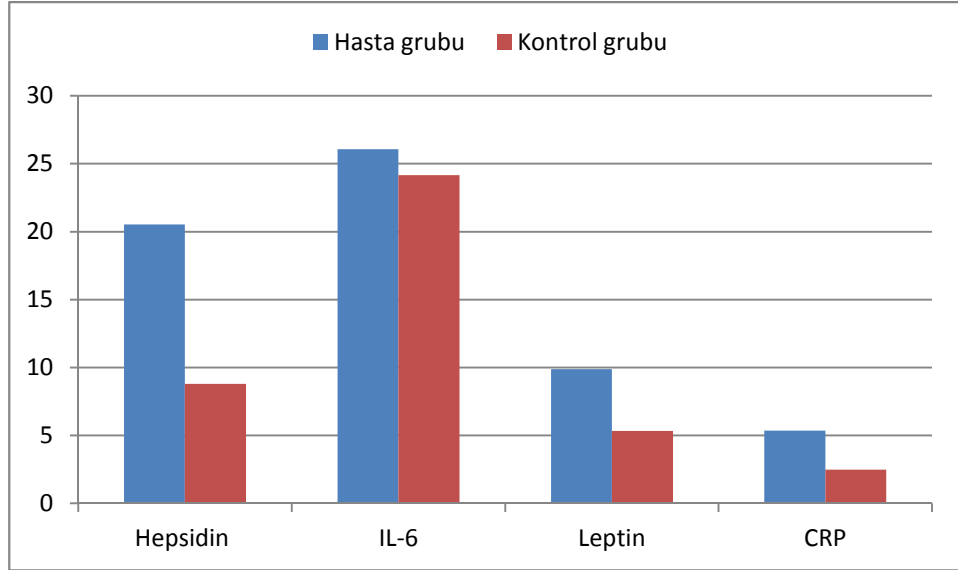
Hasta ve kontrol gruplarında DEA tanısı alan olgu sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,032). Diğer anemi saptanan hastalar ise istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarında Hepsidin, CRP, Leptin, IL-6 değerleri

	Hasta (n=54) Median(min-max) Ort±SD	Kontrol (n=51) Median(min-max) Ort±SD	P
Hepsidin(ng/ml)	20.52 (2.15-39.33) 18.81 ± 9.83	8.80 (1.58-32.61) 11.87 ± 8.64	0.001
IL-6 (pg/ml)	26.08 (4.67-108.61) 35.35 ± 25.1	24.15 (2.61-94.33) 27.64 ± 19.29	0.116
Leptin(ng/ml)	9.87 (4.1-10.22) 9.46 ± 1.17	5.34 (3.49-10.12) 5.87 ± 1.85	0.001
CRP(mg/l)	5.36 (0.9-22.3) 6.69 ± 4.88	2.48 (0.9-6.64) 0.9 ± 1.29	0.001

Hasta grubunun hepsidin ($p=0,001$), CRP ($p=0,001$), leptin ($p=0,001$) değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubunun IL-6 değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,116$).

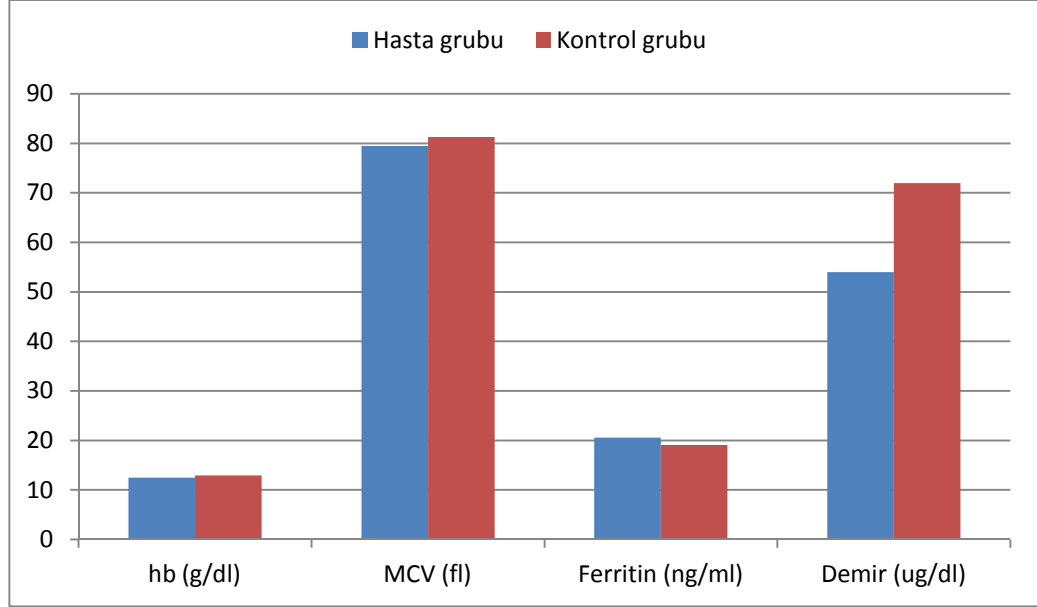


Şekil 10: Çalışmaya dahil edilen vakaların Hepsidin, CRP, Leptin değerleri

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunda Hb, MCV, ferritin, demir, TDBK, TSI değerleri

	Hasta (n=54) Median(min-max) Ort±SD	Kontrol (n=51) Median(min-max) Ort±SD	p
Hb (g/dl)	12.45 (8.90-14.10) 12.45 ± 0.95	12.90 (11.20-15.20) 12.94 ± 0.82	0.010
MCV(fl)	79.5 (59.70-87.50) 79.18 ± 5.28	81,3 (70.10- 88.60) 80.60 ± 4.40	0.105
Ferritin (ng/ml)	20.55 (4.00-69.00) 23.28 ± 12,86	19.1 (3.50- 41.10) 20.17 ± 8.82	0.320
Demir (ug/dl)	54.00 (21.00-129.00) 58.35 ± 30.15	72.00 (5.00-129.00) 73.27±25.92	0.004
TDBK	364 (278-481) 373.88 ± 38.76	357 (261- 450) 357.00±44.36	0.041
TSI (%)	14.15 (1.12-35.58) 15.92 ± 8.46	20.93 (4.67- 40.95) 21.00 ± 7.68	0.001

Hasta grubunun hemoglobin ($p=0,010$), demir ($p=0,004$), TSI düzeyleri ($p=0,001$) ve TDBK ($p=0,041$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, MCV ($p=0,105$) ve ferritin ($p=0,320$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 11: Hasta ve kontrol grubunda Hb, MCV, ferritin, demir dağılımı

Tablo 15: Hasta ve kontrol gruplarında düşük ya da yüksek saptanan demir parametrelerinin sayısı

Yaşa göre düşük ya da yüksek saptanan parametreler	Hasta grubu (n=54) (%)	Kontrol grubu (n=51) (%)	p
Hb ↓	18 (33.3)	4 (7.8)	0.002
MCV ↓	8 (14.8)	9 (17.6)	0.694
Ferritin ↓	6 (11.1)	5 (9.8)	0.827
Fe ↓	26 (48.1)	10 (19.6)	0.002
TSI ↓	31 (57.4)	10 (19.6)	0.001
TDBK ↑	14 (25.9)	7 (13.7)	0.118

Hasta ve kontrol gruplarında yaşa göre düşük ya da yüksek saptanan parametreler her iki grupta değerlendirildiğinde Hb ($p=0,002$) ve Fe ($p=0,002$) ve TSI ($p=0,001$) düşük saptanan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Tablo 16: Hasta grubunun Hb düzeyine göre karşılaştırılması

	Hb düzeyi düşük saptanan hasta grubu(n=18) Median(min-max) Ort±SD	Hb düzeyi normal saptanan hasta grubu(n=36) Median(min-max) Ort±SD	p
VKİ	30.48 (26.28-36.15) 30.71 ± 3.44	25.73 (21.17-44.38) 27.16 ± 4.92	0.001
Hepsidin	14.65 (2.71-24.89) 14.16 ± 7.58	22.51 (2.15-39.33) 21.13 ± 10.09	0.008
IL-6	26.14 (5.52-108.61) 42.6 ± 32.89	26.08 (4.67-95.78) 31.69 ± 19.86	0.463
CRP	5.25 (0.9-18.00) 6.43 ± 4.89	5.43 (1.62-22.30) 6.95 ± 4.97	0.557
Leptin	9.91 (7.14- 10.19) 9.65 ± 0.88	9.86 (4.10-10.22) 9.36 ± 1.29	0.195
Ferritin	16.25 (4.00-39.00) 16.84 ± 9.28	22.35 (7.3-69) 26.51 ± 13.29	0.006

Hasta grubu Hb düzeyine göre karşılaştırıldığında, Hb düzeyi düşük saptanan olguların VKİ'nin artmış (p=0,001), hepsidin (p=0,008) ve ferritin (p=0,006) düzeylerinin ise azalmış olduğu görüldü.

Tablo 17: Hasta grubunda Fe düzeyine göre karşılaştırılması

	Demir düzeyi düşük saptanan hasta grubu (n=26) Median(min-max) Ort±SD	Demir düzeyi normal saptanan hasta grubu (n=28) Median(min-max) Ort±SD	p
VKİ	28.06 (22.22-36.51) 28.68 ± 4.19	26.22 (21.17-44.38) 28.03 ± 5.29	0.363
Hepsidin	18.30 (2.20-36.59) 17.07 ± 10.32	21.98 (2.15-39.39) 20.42 ± 10.32	0.153
IL-6	29.11 (4.67-108.61) 38.24 ± 28.32	25.36 (5.88-97.36) 32.66 ± 22.08	0.568
CRP	5.11 (0.90-22.30) 8.08 ± 6.22	5.43 (1.62-12.30) 5.56 ± 2.85	0.391
Leptin	9.87 (6.32-10.19) 9.48 ± 1.04	9.90 (4.10-10.22) 9.43 ± 1.26	0.938

Hasta grubunda Fe düzeyi 26 (%48,1) olguda, kontrol grubunda ise 10 (%19,6) olguda düşük saptanmıştır. Hasta grubunda Fe düzeyi düşük ve normal

sınırlarda saptanan olgularda bakılan VKİ, hepsidin, IL-6, CRP, leptin arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Fakat her iki grup karşılaştırıldığında ise hasta grubunun Fe düzeyleri ile kontrol grubunun Fe düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,004).

Tablo 18: Hasta grubunda VKİ, hepsidin, leptin, IL-6, CRP' nin demir parametreleriyle korelasyonu

(n=54)		Hb	MCV	Ferritin	Fe	TDBK	TSI
VKİ	r	-0.155	-0.202	-0.138	0.073	0.151	-0.108
	p	0.264	0.143	0.321	0.598	0.275	0.437
Hepsidin	r	0.316	0.099	0.387	0.269	-0.239	0.267
	p	0.020	0.475	0.004	0.050	0.082	0.051
Leptin	r	-0.046	-0.142	0.105	0.054	0.254	-0.005
	p	0.739	0.306	0.451	0.699	0.063	0.973
IL-6	r	0.111	0.081	0.240	0.129	-0.199	0.135
	p	0.423	0.559	0.080	0.351	0.149	0.330
CRP	r	-0.012	0.117	0.293	-0.214	-0.317	-0.152
	p	0.932	0.400	0.031	0.120	0.019	0.271

Hasta grubunda hepsidin ile Hb (r=0,316 p=0,020), ferritin (r=0,387 p=0,004) ve Fe (r=0,269 p=0,050) değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Aynı zamanda CRP ile ferritin (r=0,316 p=0,020) arasında da pozitif yönde anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Kontrol grubunda hepsidin ile Hb (r=0,294 p=0,036), ferritin (r=0,291 p=0,039) değişkenleri arasında, TDBK ile VKİ (r=0,354 p=0,011), leptin (r=0,279 p=0,047) arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. CRP ile MCV (r=-0,296 p=0,035) ve TSI (r=-0,300 p=0,033) arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.

Tablo 19: Kontrol grubunda VKİ, hepsidin, leptin, IL-6, CRP'nin demir parametreleriyle korelasyonu

(n=51)		Hb	MCV	Ferritin	Fe	TDBK	TSI
VKİ	r	0.230	0.038	0,024	0.021	0.354	-0.090
	p	0.105	0.792	0.865	0.883	0.011	0.530
Hepsidin	r	0.294	0.110	0.291	0.218	0.052	0.171
	p	0.036	0.442	0.039	0.124	0.715	0.230
Leptin	r	0.156	0.006	-0.191	-0.125	0.279	-0.228
	p	0.276	0.965	0.179	0.383	0.047	0.107
IL-6	r	0.290	-0.151	-0.071	-0.051	-0.037	-0.062
	p	0.039	0.289	0.619	0.724	0.796	0.666
CRP	r	-0.139	-0.296	0.049	-0.265	0.059	-0.300
	p	0.329	0.035	0,735	0.060	0.682	0.033

Tablo 20: Kontrol grubunda Hepsidin ile IL-6, CRP, leptin ilişkisi

<u>Çalışılan Parametreler</u>	Hepsidin (n=51)	
	r	p
IL-6	0.243	0.086
Ferritin	0.291	0.039
CRP	-0.020	0.890
Leptin	0.078	0.585

Kontrol grubunda hepsidin ile ferritin değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir ($r=0,291$ $p=0,039$). Hepsidin ile IL-6 ($r=0,243$ $p=0,086$), CRP ($r=-0,020$ $p=0,890$), leptin ($r=0,078$ $p=0,585$) değişkenleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 21: Hasta grubunda Hepsidin ile IL-6, ferritin, CRP, leptin ilişkisi

<u>Çalışılan Parametreler</u>	<u>Hepsidin</u> (n=54)	
	r	p
VKİ	-0.146	0.292
IL-6	0.405	0.002
Ferritin	0.387	0.004
CRP	0.287	0.036
Leptin	-0.054	0.700

Hasta grubunda hepsidin ile IL-6 ($r=0,405$ $p=0,002$), ferritin ($r=0,387$ $p=0,004$) ve CRP ($r=0,287$ $p=0,036$) değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Hasta grubunda hepsidin ile leptin değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($r=-0,054$ $p=0,700$).

Tablo 22: Hasta grubunun VKİ ile hepsidin, leptin, IL-6, CRP ve demir parametreleriyle ilişkisi

<u>Çalışılan Parametreler</u>	<u>VKİ</u> (n=54)	
	r	p
Hepsidin	-0.146	0.292
Leptin	0.272	0.046
IL-6	-0.055	0.693
Ferritin	-0.138	-0.138
CRP	0.126	0.365
Hb	-0.155	0.264
MCV	-0.202	0.143
Fe	-0.073	0.598
TDBK	0.151	0.275
TSI	-0.108	0.437

Tablo 23: Kontrol grubunun VKİ ile hepsidin, leptin, IL-6, CRP ve demir parametreleriyle ilişkisi

<u>Çalışılan Parametreler</u>	VKİ (n=51)	
	r	p
Hepsidin	0.118	0.408
Leptin	0.426	0.002
IL-6	-0.045	0.756
Ferritin	0.024	0.865
CRP	0.071	0.618
Hb	0.230	0.105
MCV	0.038	0.792
Fe	-0.021	0.883
TDBK	0.354	0.011
TSI	-0.090	0.530

Kontrol grubunda VKİ ile leptin ($r=0,426$ $p=0,002$) ve TDBK ($r=0,354$ $p=0,011$) arasında, hasta grubunda ise sadece VKİ ile leptin ($r=0,272$ $p=0,046$) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Çocukların sağlıklı gelişimi, genetik özelliklerin yanında beslenme, temiz çevre, sosyal etkileşim gibi dış etkenlere bağlıdır. Yaşam kalitesini artırmak için yeterli ve dengeli beslenmeye ihtiyaç vardır. 21. yüzyılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere teknolojinin esirinde sedanter bir yaşam şekli benimsenmiştir. Kalori alımı ve kullanımı arasındaki dengesizlik sonucu aşırı yağ depolanmasıyla karakterize olan obezite küresel halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. DSÖ'nün 2008 yılı verilerine göre dünyada 20 yaş ve üzeri 1,4 milyarın üzerinde fazla kilolu birey bulunmaktadır (1). Obezite sıklığının artışı ile birçok hastalık kendini göstermektedir. Hipertansiyon, hiperinsülinemi, depresyon, uyku apnesi, tip 2 diyabet gibi hastalıklar çocukluk çağındaki obeziteye eşlik edebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar çocukluk çağındaki obeziteye demir eksikliği anemisi eşlik ettiğini göstermiştir (26).

Dünya üzerinde pek çok insanda mikronütrisyon (Fe, iyot, A vitamini, Zn, D vitamin vb.) eksikliği görülmektedir. Bunların içinde en sık görülen demir eksikliğidir. Demir, önemli bir mikronutrienttir. Eksikliği ve fazlalığı ile önemli klinik patolojilere yol açabilir. Demir eksikliği, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi düşük, az gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmekle birlikte gelişmiş ülkelerde de halen beslenme eksikliği veya bozukluğu nedeniyle en sık görülen anemidir (105). Suboptimal demir düzeylerinin dahi anemi gelişmemiş olmasına rağmen fiziksel performans, mental ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz yönde etkisinin olduğuna dair yayınlar vardır (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda demir eksikliği ile obezite, beslenme spektrumunun zıt iki ucunu (fazla ya da yetersiz beslenme) temsil ediyor olsa da, birbiriyle ilişkili görünmektedir. Bu ilişkiyi açıklayan olası mekanizmalar; dilüsyonel hipoferremi, diyet ile demir alımının az olması, obez bireylerde azalmış demir absorpsiyonu ve/veya artmış demir ihtiyacıdır. Obezite ile hipoferremi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (12,20,26,45,46,58,88). Obezitenin, demir eksikliği gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve çocukluk döneminde görülen demir eksikliği anemisi tedavisine yetersiz yanıtla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (158). Nead ve çalışma arkadaşlarının 9698 çocuk ve

adölesanda yapmış olduğu kesitsel çalışmada fazla kilolu çocuklarda demir eksikliği prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20). İsrail’de yapılan kesitsel bir çalışmada obez çocuklarda demir eksikliği prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur. İran’da 740 çocukta yapılan başka bir çalışmada VKİ artıkça demir eksikliğinin de arttığı gösterilmiştir (12). Çalışmamızda hasta grubunda Fe düzeyi 26 (%48,1) olguda, kontrol grubunda ise 10 (%19,6) olguda düşük saptanmıştır. Hasta grubunda Fe düzeyi düşük ve normal sınırlarda saptanan olgularda VKİ, hepsidin, IL-6, CRP, leptin arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında ise hasta grubunun Fe düzeyleri ile kontrol grubunun Fe düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışmamızda da görüldüğü gibi obezitede demir eksikliğini sık saptandığını söyleyebiliriz.

Pinhas–Hamiel ve çalışma arkadaşlarının 321 çocuk ve adölesanda yapmış olduğu kesitsel çalışmada fazla kilolu ve obez çocuklarda demir eksikliğinin yaygın olduğu, DEA’nin normal kilolu çocuklarla karşılaştırıldığında ise obez çocuklarda daha fazla görüldüğü saptanmışlardır (26). İran’da 2009 yılında 1675 (514 erkek, 1161 kız) üniversite öğrencisi arasında yapılan bir araştırmada VKİ artışıyla birlikte hemoglobin ve MCV değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (141). Bereket ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da obez çocuklarda DEA parametrelerinin anlamlı derece düşük olduğu tespit edilmiştir (58). Morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi uygulanan hastaların kilo kaybı ile birlikte DEA parametrelerinde anlamlı bir düzelme olduğu görülmüştür (36,37). Çalışmamızda her iki grup arasında DEA parametreleriyle korelasyon yapıldığında, hasta grubunun hemoglobin, demir, TSI düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken, MCV ve ferritin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında DEA tanısı alan olgu sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda obezitede DEA’nin sık görüldüğünü söyleyebiliriz.

TNF- α ’nın kronik hastalık anemisi olan hastalarda yüksek olması nedeniyle kronik hastalık anemisi patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. TNF- α ’nın IL-6 dahil olmak üzere farklı sitokinlerin ekspresyonunu da arttırdığı bilinmektedir. Adipoz dokudan da salınabilen TNF- α ve IL-6 akut faz yanıtını tetikleyerek CRP ve

hepsidin gibi birçok hepatik inflamatuvar mediyatörün salınımının artmasına sebep olmaktadır. Obezite, anormal sitokin üretimi, artmış akut faz reaktanları ve proinflamatuvar sinyal yollarının aktive olmasıyla karakterizedir. Bereket ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada obez grubunda IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (58). Çalışmamızda IL-6 düzeyi için hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca VKİ ile IL-6 düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır.

TNF- α makrofajları, hepatositleri ve adipositleri uyararak bir akut faz proteini olan ferritin üretimini arttırır. Ferritinin hem demir metabolizması bozukluklarında, hem de inflamasyon sürecini içeren pek çok durumda, akut faz reaktanı olarak klinik değeri vardır. Obez hastalarda düşük dereceli inflamasyonla oluşan anemide ferritin seviyelerinin yüksek, demir seviyesinin düşük olduğu görülmüştür (158). Kutlutürk ve arkadaşlarının 534 obez kadın hasta ile yapmış olduğu çalışmada hastaları ferritin düzeylerine göre 3 gruba ayırmış. Ferritin düzeyi ortalaması en yüksek olan grupta VKİ, bel çevresi, kolesterol, trigliserit, kan basıncı ölçümleri, glukoz ve insülin düzeyleri ve HOMA değerleri daha yüksek bulunmuştur. Serum ferritin düzeyleri artış ile çeşitli risk faktörleri arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir. İnflamasyon göstergesi olarak da kullanılan ferritin düzeylerinin obezitede kardiyovasküler hastalıklar için risk göstergesi olarak kullanılabileceğini görüşünü desteklemektedir (43). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca hasta VKİ ile ferritin arasında korelasyon yapıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Visser ve arkadaşlarının 17-39 yaş arası 16616 kişiyi kapsayan NHANES III çalışmasının sonuçlarına göre CRP obez olmayanlara göre obez kadınlarda 6, obez erkeklerde 2 kat yüksek bulunmuştur. CRP yüksekliğinin ateroskleroz için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Birçok çalışmada aterosklerozun çocukluk çağından itibaren süregelen bir durum olduğu ortaya konmuştur. Hiura ve arkadaşları yaş ortalaması 11.2 olan 144 çocuğu kapsayan bir araştırmalarında da obezite ile CRP yüksekliği ile ilişkisinin varlığını tespit etmişlerdir (29). Erken yaşlarda başlayan inflamasyonu obezite gibi risk faktörlerini ortadan kaldırarak azaltmanın ileri yaşlarda oluşabilecek metabolik sendrom insidansını azaltabileceği

düşünülmektedir. Tuğba ve arkadaşları obez olmayan, fazla kilolu ve obez grupların hsCRP değerlerinin karşılaştırılması sonucu obezite ile hsCRP arasında anlamlı bir ilişki olduğu, kilo artış ile birlikte hsCRP düzeyinin arttığı göstermişlerdir (33). Çalışmamızda da hasta grubunun CRP değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu sonucun çalışmamızda obezitede görülen kronik hastalık anemisini destekleyen bulgulardan olduğunu söyleyebiliriz.

Vücut savunma mekanizmasının bir parçası olduğu düşünülen inflamasyon anemisi, azalmış demir ve demir bağlama kapasitesi, artmış ferritin ve kemik iliği makrofajlarında demirin varlığı ile karakterizedir. Bu durum depolardan demir mobilizasyonunun bozulmuş olduğunun bir göstergesidir (123). Yapılan çalışmalarla inflamasyonun, sitokin aracılı hepsidin üretimindeki artış ile hipoferrinemiye yol açtığı gösterilmiştir. İnsan karaciğer hücre kültürleri, fareler ve gönüllülerde yapılan bir çalışmada, IL-6'nın inflamasyon sırasında hepsidin üretimi için gerekli bir sitokin olduğu ve IL-6/hepsidin aksının inflamasyondaki hipoferrinemiden sorumlu olduğu gösterilmiştir (70). Çalışmamızda hasta grubunda hepsidin ve IL-6 değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde orta derecede anlamlı korelasyon görülmüştür. Hasta grubunda 6 (%11,1) olguda kronik hastalık anemisi ile uyumlu parametreler saptanmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda tespit edilen kronik hastalık anemisinin, obezitede sık görüldüğü ve obezite görülen inflamasyon anemisinde IL-6/hepsidin aksının yerinin olduğunu söyleyebiliriz.

Morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi yapılan 178 kadında, cerrahi öncesi bakılan inflamasyon göstergelerinde yükseklik olduğu ve bunun demir eksikliği ile anlamlı bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Cerrahi sonrası 6 hafta içinde gelişen kilo kaybını takiben, inflamasyon markerlarında düşüş ve transferrin saturasyonunda artış olduğu tespit edilmiştir (36). Premenopozal kadınlarda yapılan diğer bir çalışmaya göre; bariatrik cerrahi sonrası gelişen kilo kaybı, serum hepsidin düzeyindeki düşüş ve demir parametrelerindeki (sTfR, Hb, ve Htc) artışla ilişkili bulunmuştur (37).

Beyaz yağ dokusunun sentezlediği en önemli adipokin olan leptin vücut yağ kitlesini yansıtır. Chung ve çalışma arkadaşları leptinin hepatik hepsidin ekspresyonunu, IL-6'nın hepsidin ekspresyonuna benzer şekilde Jak2/STAT3 sinyal

yolağından indükleyebileceğini bulmuşlardır (38). Del Giudice ve çalışma arkadaşları obez çocuklarda leptin düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptamışlardır (150). Obez çocuklarda VKİ düşmesi aynı zamanda hepsidin ve leptin seviyelerinde de düşüşle ilişkilendirilmiştir (148). Boyraz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada metabolik sendromlu obez çocuklarda leptin daha yüksek saptanmış. Aynı zamanda metabolik risk faktörleriyle de ilişkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle leptin yüksekliği metabolik sendrom açısından bir risk faktörü olabileceği söylenmiştir (42). Aeberli ve çalışma arkadaşları, 33 normal kilolu, 85 obez çocukta yapılan kesitsel çalışmada obez çocuklarda artmış leptin, IL-6, CRP, hepsidin ve sTfR seviyeleri olduğunu görmüşlerdir (41). Çalışmamızda hasta grubunun hepsidin, CRP, leptin değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmaların aksine hasta grubunda leptinin demir parametreleriyle korelasyonu saptanmamıştır.

Obezite ve demir eksikliği birlikteliğinde son yıllarda demir metabolizmasının aydınlatılması ile birlikte hepsidin ön plana çıkmıştır. Hepsidin başta karaciğer olmak üzere kalp, pankreas, böbrek ve yağ dokusundan sentezlenmekte ve demir metabolizması üzerine negatif etkileri olduğu bilinmektedir (99). Peptid yapıda bir hormon olan hepsidin, bağırsaklardaki demir emiliminin, makrofajlardaki demir döngüsünün ve hepatik depolardan demir salınımının primer düzenleyicisi rolündedir. Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. Hepsidinin demir dengesi ve yağ dokusu arasındaki ilişkisi hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Obez bireylerde hepsidin düzeyi daha yüksektir ve sublinik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur. Fazla kilolu bireylerdeki düşük demir düzeyi besinsel (azalmış emilim) ya da fonksiyonel (artmış sekestrasyon) nedenlerden kaynaklanmaktadır. Adipoz doku tarafından salgılanan IL-6 ve leptin gibi proinflamatuvar sitokinlerin, STAT3 yolağını indükleyerek demir kullanılabilirliğinin ana düzenleyicisi olan hepsidin ekspresyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Bunun yanında adipoz dokunun kendisinin de hem mRNA hem de protein düzeyinde hepsidin sentezlediği bulunmuştur (158). Çalışmamızda hasta grubunun hepsidin değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Fakat hasta

gubu içinde hepsidin ile VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca hasta grubunda önceki çalışmaların aksine hepsidin ile Hb ve Fe düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Hasta grubunda anemisi olan ve olmayan olgular değerlendirildiğinde; anemisi olan hasta grubunda VKİ'nin artmış, hepsidin ve ferritin düzeylerinin ise azalmış olduğu saptandı. Literatürde beklenenin aksine anemisi saptanan obez hastalarda hepsidin değerleri anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Hepsidin ile obezite ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Fakat obezitenin derecesiyle korele olmadığı görülmüştür. Ayrıca obezitede görülen DEA'nın hepsidin ile ilişkisi saptanmamıştır.

Sanad ve çalışma arkadaşları DEA olan 70 çocuk (35 obez / 35 non-obez) ve 30 sağlıklı çocuk ile yapılan vaka kontrol çalışmasında DEA'lı non-obez çocuklarda düşük, DEA'lı obez çocuklarda ise yüksek serum hepsidin düzeyleri bulunmuştur (45). DEA'lı non-obez çocuklarda 3 aylık oral demir tedavisinden sonra hepsidin anlamlı olarak yükseldiği görülmüş. Fakat obez çocuklarda oral demir tedavisinden sonra hepsidin düzeylerinde herhangi anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş. Bu da obezitenin hepsidin düzeylerini yükselttiğini ve çocukluk çağındaki DEA'da oral demir tedavisine azalmış yanıtla ilişkili olduğunu göstermektedir. Baumgartner ve çalışma arkadaşları demir tedavisi verilen ve plasebo kontrollü çalışma 230 normal ağırlıklı çocuk, 91 fazla kilolu veya obez çocuğun katıldığı bir çalışmada VKİ daha yüksek olan çocuklarda oral demir tedavisinden sonra hala demir eksikliği olması riski düşük VKİ'li çocuklara kıyasla 2 kat daha yüksek saptanmıştır (46). Bu bulgu yüksek hepsidin konsantrasyonlarının demir absorpsiyonunu azalttığının bir kanıtı olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda obezitede DEA'nın ve kronik hastalık anemisinin sık görüldüğünü söyleyebiliriz. Aynı şekilde son yıllarda yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi çalışmamızda da demir eksikliği ile obezitenin birbiriyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Her ne kadar hepsidin ile obezitenin birbiriyle ilişkisi saptanmış olsa da hepsidin obezitenin derecesiyle ve obezitede görülen DEA ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Obez çocuklarda demir eksikliğine bağlı oluşabilecek fiziksel performans düşüklüğü, mental ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz yönde

etkilerinin minumuma indirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle obez hastalar tetkik edilirken demir eksikliğinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk polikliniklerine Ekim 2013 - Ekim 2014 tarihleri arasında başvuran ve çalışma için onam veren 54 obez (VKİ>95p) ve 51 normal kiloda (VKİ: 5p-95p) olan 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasıdır.

2. Kontrol ve hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,394$). Aynı zamanda kontrol ve obez gruplarının cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,257$).

3. Hasta grubunun VKİ ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$).

4. Demir eksikliği anemisi kabul edilen 6 olguda Hb, Fe, TSI, ferritin düşük; TDBK yüksekti. 2 olguda ise ferritin yüksekliği ile beraber demir eksikliği anemisi parametreleri mevcuttu. Toplamda 8 (%14,8) olguda DEA saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında DEA tanısı alan olgu sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,032$).

5. Kronik hastalık anemisi kabul edilen 6 (%11,1) olguda Hb, Fe düşük; TSI, TDBK ve ferritin normal sınırlarda saptandı.

6. Hasta grubunda Hb düzeyleri 18 (%33,3) olguda düşük saptanırken bunların 8 (%14,8)'inde DEA ile uyumlu parametreler saptanmıştır. 8 olgunun 2'sinde ferritin düzeyleri normal olması rağmen Hb, Fe, TSI azalmış; TDBK düzeyi artmış olması nedeniyle olgular DEA kabul edildi. Kontrol grubunda ise 4 (%7,8) olguda Hb düzeyi düşüklüğü görülürken bunlardan sadece 1 (%1,96) olguda DEA ile uyumlu parametrelerin olduğu görüldü.

7. Hasta grubunda Hb düzeyi yaşına göre düşük ve normal sınırlarda saptanan olgular arasında korelasyon yapıldığında, Hb düzeyi düşük saptanan olguların VKİ'nin artmış ($p=0.001$), hepsidin ($p=0.008$) ve ferritin ($p=0.006$) düzeylerinin ise azalmış olduğu görüldü.

8. Hasta grubunda Fe düzeyi 26 (%48,1) olguda, kontrol grubunda ise 10 (%19,6) olguda düşük saptanmıştır. Hasta grubunda Fe düzeyi düşük ve normal sınırlarda saptanan olgularda bakılan VKİ, hepsidin, IL-6, CRP, leptin arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Fakat her iki grup karşılaştırıldığında ise hasta grubunun Fe düzeyleri ile kontrol grubunun Fe düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.004$).

9. Hasta ve kontrol gruplarında yaşa göre düşük ya da yüksek saptanan parametreler her iki grupta değerlendirildiğinde Hb ($p=0,002$) ve Fe ($p=0,002$) ve TSI ($p=0,001$) düşük saptanan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

10. Kontrol grubunda hepsidin ile Hb ($r=0,294$ $p=0,036$), ferritin ($r=0,291$ $p=0,039$) değişkenleri arasında, TDBK ile VKİ ($r=0,354$ $p=0,011$), leptin ($r=0,279$ $p=0,047$) arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. CRP ile MCV ($r=-0,296$ $p=0,035$) ve TSI ($r=-0,300$ $p=0,033$) arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.

11. Tüm olgular değerlendirildiğinde leptin ile TDBK ($r= 0,341$ $p=0,001$) değişken-leri arasında pozitif yönde, TSI ($r=-0,300$ $p=0,002$), Fe ($r=-0,226$ $p=0,020$) değişkenleri arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ferritin ile hepsidin ($r=0,376$ $p=0,001$) arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır.

12. CRP ile Hb ($r= -0,210$ $p=0,032$), Fe ($r= -0,364$ $p=0,001$) ve TSI ($r= -0,366$ $p=0,001$) değişkenleri arasında negatif , ferritin ($r= 0,241$ $p=0,013$) ile ise pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir.

13. Hasta grubunda hepsidin ile IL-6 ($r=0,405$ $p=0,002$), ferritin ($r=0,387$ $p=0,004$) ve CRP ($r=0,287$ $p=0,036$) değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki gözlenmiştir.

14. Tüm olgular değerlendirildiğinde hepsidin ile VKİ ($r=0,266$ $p=0,006$), IL-6 ($r=0,376$ $p=0,001$), ferritin ($r=0,376$ $p=0,001$), CRP ($r=0,316$ $p=0,001$) ve leptin

($r=0,202$ $p=0,039$) değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki gözlenmiştir.

15. Tüm olgular değerlendirildiğinde VKİ ile hepsidin ($r=0,226$ $p=0,006$), CRP ($r=0,527$ $p=0,001$), TDBK ($r=0,311$ $p=0,001$) ve leptin ($r=0,768$ $p=0,001$) arasında pozitif yönde, Fe ($r=-0,257$ $p=0,008$), MCV ($r=-0,192$ $p=0,050$) ve TSI ($r=-0,317$ $p=0,001$) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Obesity. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>, Erişim: 10.01.2014
2. World Health Organization, Obesity and Overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, Erişim:10.01.2014.
3. Cheng HL, Bryant CE, Rooney KB, Steinbeck KS, Griffin HJ, et al. (2013) Iron, Hcpidin and Inflammatory Status of Young Healthy Overweight and Obese Women in Australia
4. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 yaş grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu, Aralık 2011 T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
5. Olcay Neyzi, Hülya Günöz,Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14
6. Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obesity. In: Raine JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), Practical Endocrinology and Diabetes in Children, United Kingdom: Blackwell Science, 2001: 161- 171
7. Arslan M. Obezite. Endokrinoloji Temel ve Klinik, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara 1996; 775- 87.
- 8.Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In : Stites DP, Terr AI, ed. Basic and Clinical Immunology 1994:105-123.
9. Dehghan, M., Akhtar-Danesh, N., Merchant, A.T. (2005). Childhood obesity, prevalence and prevention. *Journal of Nutrition*, 2,4,24.
10. Wright, S.M., Aronne, L.J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Imaging Journal*, 37 (5), 730-2.

11. National Child Measurement Programme - England, 2011-2012 school year. <http://www.hscic.gov.uk/searchcatalogue?> December 12, 2012.
12. Moayeri H., Bidad K., Zadhoush S., Gholami N., Anari S.(2006) Increasing prevalence of iron deficiency in overweightand obese children and adolescents (Teheran Adolescent Obesity Study). Eur. J. Pediatr. 165: 813-814.
13. Haidar, Y.M., Cosman, B.C. (2011) Obesity epidemiology. Clinics in Colon and Rectal Surgery, 24(4), 205-10.
14. TURDEP I ve TURDEP II sonuçları (2011). 47. Türkiye Diyabet Kongresi,
15. Türkiye’de Obezite ve Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları Doç.Dr.Emel İrgil 2.Bursa Eğitim Günleri 8-10 ŞUBAT 2013
16. <http://beslenme.gov.tr/> Türkiye Halk Sağlığı Kurumu - Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı
17. Simsek, E., Akpınar, S., Bahcebasi, T., Senses, D.A., Kocabay, K. (2008). The prevalence of overweight and obese children aged 6-17 years in the West Black Sea region of Turkey. International Journal of Clinical Practise, 62 (7), 1033-8.
18. Obezitenin nedenleri. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı 2014
19. Ooi CL, Kennedy JL, Levitan RD. A putative model of over eating and obesity based on brain derived neurotrophifactor: direct and indirect effects. Behavioralneuroscience 2012;126:505-14.
20. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, WeitzmanM.Overweightchildrenandadolescents:ariskgroupforiron deficiency. Pediatrics 2004; 114: 104–108.
21. Goran MI, Treuth MS. Energy expenditure, physical activity, and obesity in children. Pediatr Clin North Am. 2001; 48: 931- 955.

22. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 909- 930.
23. Maffeis C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 35- 44
24. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T. Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immuno reactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(10): 4753- 4758.
25. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377 (6549): 530- 532.
26. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 416–418.
27. Kattamis A, Papassotiriou I, Palaiologou D, Apostolakou F, Galani A, Ladis V, Sakellaropoulos N, Papanikolaou G. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *aematologica*, 2006; 91 (6): 809-12.
28. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (Suppl 2): 51S- 209S.
29. Hiura M, Kikuchi T, Nagasaki K, Uchiyama M. Elevation of serum C-reactive protein levels is associated with obesity in boys. *Hypertens Res* 2003;26:541-6.
30. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2009; 44 (Sup 1): 14-8
31. Avcı Z. Karaciğer Nakli Yapılan Çocuklarda Serum Prohepsidin Düzeyinin Eritrosit Göstergeleri, Serum Demir Değişkenleri ve Karaciğer Demir Yoğunluğu İle İlişkisinin Araştırılması. *Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi*, Ankara, 2008.

32. Sipahi T. Nutrisyonel anemilerde yenilikler. Türk Hematoloji Derneği 9.Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2006;44-50.
33. Tuğba H. ve arkRelation of High Sensitive C-reactive Protein (HSCRP) and Obesity . Türk Klinik Biyokimya Derg 2012; 10(1): 1-7
34. Cheng Hepcidin expression in anemia of chronic disease and concomitant iron-deficiency anemia. Clin Exp Med. 2011 Mar;11(1):33-42. doi: 10.1007/s10238-010-0102-9. Epub 2010 May 25.
35. Woo KS, Chook P,Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS (2004). Effects of diet and exercise in obesity-related vaskular disfonction in children. Circulaton 109: 1981-1986
36. Anty, R., Dahman, M., Iannelli, A. et al. (2008) Bariatric surgery can correct iron depletion in morbidly obese women: A link with chronic infl ammation. Obesity Surgery 18, 709 – 14.
37. Tussing-Humphreys, L.M., Nemeth, E., Fantuzzi, G. et al. (2010) Decreased Serum Hepcidin and Improved Functional Iron Status 6 Months After Restrictive Bariatric Surgery. Obesity AOP January 14, 2010.
- 38- Faruk Kutlutürk, Ayşe Çıkım Sertkaya, Adil Azezli Association of serum ferritin levels and cardiovascular risk factors in obese women Journal of Contemporary Medicine 2012;2(2): 82-86
- 39- Amato A, Santoro N, Calabro P et al. Effect of body mass index reduction on serum hepcidin levels and iron status in obese children. Int J Obes (Lond) 2010; 34: 1772–1774.
40. Olcay Neyzi, Türkan Ertuğrul, Biyokimyasal Değerlerler, Pediatri 2.Cilt 4.Basım 2010
41. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have diet ary iron intake

sandbioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1111– 1117.

42. Mehmet BOYRAZ, ThePrevalenceofMetabolicSyndrome and Its Relationto Leptin Levels in Obese Children and Adolescents *Turkiye Klinikleri J.Med.Sci*2013;33

43. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res.* 2002;90(6):711-8.

44. Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H, Shintani M, Miyanaga F, Aizawa-Abe M, Hayashi T, Hosoda K, Inoue G, Yoshimasa Y, Gavrilova O, Reitman ML, Nakao K. Transgenic overexpression of leptin res-cues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipoatrophic diabetes. (vol 50, pg 1440, 2001). *Diabetes.* 2001;50(7):1675-.

45. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anaemia in children: a case control study. *Ital J Pediatr* 2011; 37: 34.

46. Baumgartner J, Smuts CM, Aeberli I, Malan L, Tjalsma H, ZimmermannMB.Overweightimpairsefficacyofironsupplementation in iron deficient South African children: a randomized controlled intervention. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 24–30.

47. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Ben-eficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendo-crine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110(8):1093-103. Epub 2002/10/24.

48. Türk Hematoloji Derneği,Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Bölüm 2, 2011

49. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763-70. Epub 1998/10/31.
50. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387(6636):903-8.
51. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392(6674):398-401.
52. Kemal Aslan, Zehra Serdar, H. Asuman Tokullugil Multifonksiyonel Hormon: Leptin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 30 (2) 113-118, 2004
53. Considine RV, Sinha MK, Heimen ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-295, 1996.
54. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr* 51-57, 1999
55. Mounzih K, Lu RH, Chehab FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology*. 1997;138(3):1190-3.
56. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305-31.
57. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: Correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocr Metab*. 1997;82(6):1845-51.
- 58- A.Bereket ,D.Helvacioğluve ark. Çocukluk Çağındaki Obezitenin Demir Eksikliği Anemisine Neden Olmasının Araştırılması 2012 Uzmanlık Tezi

- 59- Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 2. 2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993 s: 347-363
60. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse gene and its human homologue (abstract). Nature 1994; 372:425-432.
61. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü. inek sütü ve formül mama ile beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 1996;5:249-259.
- 62- Mehmet Akif Özdemir Demir Metabolizması pediatrik hematoloji derneği pediatrik hematoloji kitabı, sf 213 -223 ,2011)
63. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon HSD. World health organization hemoglobin cutt-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. J Nutr 1999;129(9):1669-1674.
64. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mo-hammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, ORahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature. 1997;387 (6636):903-8.
65. Şakru A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 Ay – 15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi Sıklığı. Ege Pediatri Bülteni 2000;7(4):175-80.
66. Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. Diabetologia 2000; 43; 438-42.
67. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. The New England journal of medicine. 1996;334(5):292-5. Epub 1996/02/01.
68. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3419- 23.

69. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chemistry* 2004; 50: 9 1511-1525.
70. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein B, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein. *Blood*. 2003;101:2461-3.
71. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003;102:783-8.
72. Behrman R: Diseases of the blood, in Kliegman R, Nelson W, Vaughan V (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 14 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2004;1614-1616.
73. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D. Pro-heparin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut*. 2004;53: 735–743.
74. Nemeth E, Preza GC, Jung CL, Kaplan J, Waring AJ, Ganz T. The N-terminus of heparin is essential for its interaction with ferroportin: Structure-function study. *Blood* 107: 328–333, 2006.
75. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Heparin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:199-203.
76. Schwartz E. Iron deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2000; 1469-1471.
77. Pigeon C, Ilyin G, Coursaud B, Leroy P, Turlin B. A new Mouse liver specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide heparin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276:7811– 7819

78. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez MA, Farshidi D, Ganz T. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood* 106: 2196–2199, 2005.
79. Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H, Ishikawa I. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using Protein-Chip System. *Blood* 108: 1381–1387, 2006.
80. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, Vaulont S. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 8780–8785, 2001.
81. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, Sirito M, Sawadogo M, Kahn A, Vaulont S. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 4596–4601, 2002.
82. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:75–83.
83. Wilson DB. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6.thedit. W.B Saunders Company, Philadelphia, 2009; 522-542
84. Ebru Çakır Eren, Çocuklarda Yaş Gruplarına ve Cinslerine Göre Anemi Ve Demir Eksikliği Anemisi Sıklığının İncelenmesi İstanbul 2008
85. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 93: 90–97, 2008.
86. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169–96.

87. Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar-Guotemez A. Cytokines and the immun response. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:597-623
88. Aigner E, Feldman A, Datz C Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. Nutrients. 2014 Sep 11;6(9):3587-600
89. T.C. Sağlık Bakanlığı, 12-23 Aylık Çocuklarda Demir Kullanım Araştırması Raporu Ankara 2009.
90. Phyllis W. Speiser, Mary C, Rudolf J, Anhalt H, Camacho-Hubner C, et al. Consensusstatement: Childhood Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (3):1871-1887, 2005.
91. Consensus development conference on antipsychoticdrugs and obesity and diabetes. *DiabetesCare*27:596-601, 2004.
92. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116:4754-61.
93. Garrow JS, Webster J, Qutelet's Index (W/H2) as a Measure of Fatness*Int. J. Obes.* 1985; 9:147-153.
94. Günöz H. Obezite. Ed: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 1. Nobel Tıp Kitapevi*, 2010; 221- 226.
95. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundguist WI, Ganz T, Musci G, Kaplan J. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell.* 2007
96. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, Schlesinger LS, Zwilling BS, Lafuse WP. Expression and localization of hep- cidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis.*J Leuko Biol* 2007; 82:1-12.
97. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: Ekçi A, Ben Hasta Değilim, Nobel Tıp Kitapevleri, 1999; 441-50

98. Enver Hasanoğlu, Peyami Cinaz Türkiye milli pediatri derneği temel pediatri kitabı obezite güneş tıp kitapevi 2010 sy59-65)
99. Zümrüt UYSAL Demir Metabolizmas ve Demir Eksikliği Anemisi pediatrik hematoloji derneği pediatrik hematoloji kitabı, sf 228 -230 ,2011)
100. Günöz H, Saka N, Darendeliler F, Bundak R (2003) “Büyüme, Gelişme ve Endokrin”. Talat Cantez (Ed.), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, s.111- 114.
- 101.
102. Yalçın S, Tugrul B, Nacar N, Tuncer M, Yurdakök K. Factors that affect television viewing time in preschool and primary school children. *Pediatr Int* 2002; 44: 622- 627
103. Bursa Şevket Yılmaz Eğitim Toplantısı, Obezitede Çevresel Faktörler, Uzm. Dr. Özen Öz Gül 2013
104. Goswami T, Andrews NC. Hereditary hemochromatosis protein, HFE, interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing. *J Biol Chem* 281: 28494–28498, 2006.
105. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr Opin Hematol* 15: 169–175, 2008.
106. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 93: 90–97, 2008.
107. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, Campagna JA, Chung RT, Schneyer AL, Woolf CJ, Andrews NC, Lin HY. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 38: 531–539, 2006.
108. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, Moroney JW, Reed CH, Luban NL, Wang RH, Eling TE, Childs R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S,

Miller JL. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 13: 1096–1101, 2007.

109. Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science*. 2008 May 23;320(5879):1088-92.

110. Finberg KE, Heeney MM, Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008 May;40

111. R amirez JM, Schaad O et al. Growth differentiation factor 15 production is necessary for normal erythroid differentiation and is increased in refractory anaemia with ring-sideroblasts. *Br J Haematol*. 2009 Jan;144(2):251-62.

112. Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. *J Clin Invest* 115: 2180–2186, 2005.

113. Xiao YT, Xiang LX, Shao JZ. Bone morphogenetic protein. *Biochem Biophys Res Commun* 362: 550–553, 2007.

114. Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of HFE, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL–6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 10289–10293, 2006.

115. Wang RH, Li C, Xu X, Zheng Y, Xiao C, Zerfas P, Cooperman S, Eckhaus M, Rouault T, Mishra L, Deng CX. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab* 2: 399–409, 2005.

116. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 55: 667-674, 2006.

117. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, Ganz T, Rivera S. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 108: 3730–3735, 2006.

118. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, Moroney JW, Reed CH, Luban NL, Wang RH, Eling TE, Childs R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S,

Miller JL. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 13: 1096–1101, 2007.

119. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, Paw BH, Drejer A, Barut B, Zapata A, Law TC, Brugnara C, Lux SE, Pinkus GS, Pinkus JL, Kingsley PD, Palis J, Fleming MD, Andrews NC, Zon LI. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 403: 776–781, 2000.

120. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, Sirito M, Sawadogo M, Kahn A, Vaulont S. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 4596–4601, 2002.

121. Viatte L, Lesbordes-Brion JC, Lou DQ, Bennoun M, Nicolas G, Kahn A, Canonne-Hergaux F, Vaulont S. Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice. *Blood* 105: 4861–4864, 2005.

122. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. *J Hepatol* 2011;54:173-81.

123. Güneş Başol, Burcu Barutcuoğlu A. Erkin Bozdemir, Demir Homeostazının Yeni Düzenleyicisi Hepsidin *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2007, Cilt 5, Sayı 3, Sayfa(lar) 117-125

124. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113: 1271–1276, 2004.

125. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der HH, Swinkels D: Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 106: 1864–1866, 2005.

126. Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 132: 294–300, 2007.

127. Lee P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 1906–1910, 2005.
128. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 276: 7811–7819, 2001.
129. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 110: 1037–1044, 2002.
130. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller- Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cyto-kine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374:1-20.
- 131 Behrman R: Diseases of the blood, in Kliegman R, Nelson W, Vaughan V (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 14 th ed. Philadelphia: VV.B.Saunders Co. 2004;1614- 1616.
132. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *The Pediatr Infect Dis J* 1992;11:496-498.
133. Rivera S, Liu L, Nemeth E, Gabayan V, Sorensen OE, Ganz T. Hepcidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia. *Blood* 105: 1797–1802, 2005.
134. Dehghan, M., Akhtar-Danesh, N., Merchant, A.T. (2005). Childhood obesity, prevalence and prevention. *Journal of Nutrition*, 2,4,24.
135. Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G: Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood* 107: 4142–4148, 2006.

136. Liu XB, Nguyen NB, Marquess KD, Yang F, Haile DJ. Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. *Blood Cells Mol Dis* 35: 47–56, 2005. .
137. Choi SO, Cho YS, Kim HL, Park JW. ROS mediate the hypoxic repression of the hepcidin gene by inhibiting C/EBPalpha and STAT–3. *Biochem Biophys Res Commun* 356: 312–317, 2007.
138. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, Nizet V, Johnson RS. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 117: 1926–1932, 2007
139. Albayrak D, Albayrak C. Anemik hastada iyi öngörü-Derleme. *Türk Ped Arş* 2009;44 Özel sayı:1-5.
140. Semerci C.N. Obeziteye Genetik Yatkınlık *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46;353-359.
141. Moafi A, Rahgozar S, Ghias M, Ahar EV, Borumand A, Sabbaghi A, Sameti A, Hashemi M. A Study on Body Mass Index, Blood Pressure, and Red Blood Cell Indices in New Entering Students of the University of Isfahan. *Int J Prev Med*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 280–285.
142. Glader B. Demir eksikliği anemisi. *Nelson Essentials of Pediatrics* 17. Baskı, Cilt 2. Türkçe. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;1614-1616.
143. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(Suppl. 5): 254S–258S.
144. Katzmarzyk, P.T., Perusse, L., Rao, D.C. et al.Familial risk of obesity and central adipose tissue distribution in the general Canadian population.*Amer. J. Epidemiol.* 149: 933-42, 1999.
145. Şarbat G, Demirkol M. Obezite. Ed: Ekşi A. Ben Hasta Değilim, Nobel tıp Kitapevi, 1999:441-450.

146. Gümrük F, Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*.1995;3:265-285.
147. Failla ML, Kennedy ML, Chen ML. Iron metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. *J Nutr* 1988; 118: 46–51.
148. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr* 2007; 137: 2366–2370. *Med Belg* 156(10-12),2001:455-464.
149. Montague, C.T., Farooqi, I.S., Whitehead, J.P. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387: 903-908, 1997.
150. Del Giudice EM, Santoro N, Amato A et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5102– 5107.
151. Green ED, Maffei M, Braden VV, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res*. 1995;5:5-12.
152. Bekri S, Gual P, Anty R et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006; 131: 788–796.
153. Vokurka M, Lacinova Z, Kremen J et al. Hepcidin expression in adipose tissue increases during cardiac surgery. *Physiol Res* 2010; 59: 393–400.
154. Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar- Guotemez. Cytokines and the immun response. *Pediatr Clin North Am*, 1994; 41: 597-623.
155. Tussing-Humphreys L, Frayn KN, Smith SR et al. Subcutaneous adipose tissue from obese and lean adults does not release hepcidin in vivo. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 2197–2206.

156. Luciani N, Brasse-Lagnel C, Poli M et al. Hemojuvelin: a new link between obesity and iron homeostasis. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1545–1551.
157. Lin L, Goldberg YP, Ganz T. Competitive regulation of hepcidin mRNA by soluble and cell-associated hemojuvelin. *Blood* 2005; 106: 2884–2889.
158. S. Coimbra C. Catarino and A. Santos-Silva, Etiology and Pathophysiology The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity ,obesity reviews 10.1111/obr.12057 (2013)
159. Kılıçturgay K. İmmunolojiye Giriş. 3. basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994;72-83.
160. Turker G, Sarper N, Gokalp AS, Usluer H. The effect of early recombinant erythropoietin and enteral iron supplementation on blood transfusion in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2005;22 (8):449-55.
161. Cheyney Charney E, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R. Childhood antecedents of adultobesity. Do chub by infants be come obese adults? *N Engl J Med* 1976; 295: 6-9.
162. Klausner RD, Rouault TA, Harford JB. Regulating the fate of mRNA: Thecontrol of cellular iron metabolism. Elsevier B.V 1993;72: 19- 28
163. Armstrong J,Really J , Child Health Information Team, Breastfeeding And Lovering The Risk Of Childhood Obesity. *Lancet* 2002; 359;2003-4
164. World Health Organization. Iron deficiency anemia: Methods of assessing ironstatus,2001
165. Ulku B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC’si. İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001; 23-32.

166. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In:Beutler E, Lichtman MA, CollierBS,Kipps TJ, Seligsohn U. Williams Hematology, 6th edn.USA:McGraw-Hill,2001:295-30
167. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. (2008) Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. Int J Hematol; 88(1): 7-15.
168. Hazard JT, Drysdale JW. (1977) Ferritinaemia in cancer.Nature; 265: 755-56.
169. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood(5th ed.) Philadelphia: WB Saunders, 1998;430-76.
170. Brugnara C, Oski E, Nathan D.G, Oski's hematology of infancy and childhood ed:7 Philedelphia, 2009 WB Sounders, sayfa 456
171. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005; 289 (6): 981-6.
172. Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Govoni G, Gros P. The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. Proc Assoc Am Physicians, 1999; 111 (4): 283-9.
173. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature. 1997;388:482-488
174. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, e S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. Cell Metab, 2005;1 (3): 191-200.
175. Vatandaş ve ark. Hayatın ilk yılında demir proflaksisi ve anemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50:12-15
176. Ünal S,Yetkin S.Demir Eksikliği Anemisi.Katkı Pediatri Dergisi.2004;16 (3):327-45.

177. Kazal L.A Prevention of iron deficiency in infants and toddlers, American Family Physician 2002;66:1217-24

178. Ünüsan N. Okul öncesi dönem çocuklarında demirin önemi ve bilişsel davranış üzerine etkisi. M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi 2003;17:87-98.

179. Meier, U. and Gressner, A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of epithelial cells and breast milk. The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism, 2004; 83: 1810- 1813.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 01/10/2013
TOPLANTI NO : 2013/16

KARARLAR :

- 3- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖRNEK'in sorumluluğunda yürütülecek olan 2013-111-01/10 Protokol no'lu "Çocukluk Çağı Obezitesinin Demir Eksikliği Anemisine Neden Olması ve Hepsidin, Leptin, IL-6 İle İlişkisi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Sadık TOPRAK
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek 2. Çalışma Anket Formu

Çocukluk çağı obezitesinin demir eksikliği anemisine neden olması ve
hepsidin,leptin,IL-6 ile ilişkisi

ANKET FORMU

Sayın Veli;

Çocuklarda vücut ağırlığı ile demir eksikliği anemisinin ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu ilişkiyi araştırmak için yapılacak olan çalışmaya katılabilmeniz için bazı sorulara cevap vermeniz gerekmektedir. Saygılarımızla...

ADI :.....
SOYADI :

BOY :
KİLO :
VKİ : (doktorunuz tarafından doldurulacaktır.)

Bilinen bir hastalığınız var mı ? Evet Hayır
Cevabınız evet ise belirtiniz :

Son 6 ay içinde demir ilacı kullandınız mı ? Evet Hayır

Daha önce demir eksikliği anemisi tanısı aldınız mı? Evet Hayır

Yakın zamanda herhangi bir enfeksiyon geçirdiniz mi? Evet Hayır

Son 2 hafta içinde antibiyotik kullandınız mı ? Evet Hayır