

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

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE İRİSİN ve FABP4 ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet SELMANOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Saadet AKARSU**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Saadet AKARSU

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, bilgi ve tecrubesinden yararlandığım, her konuda desteklerini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Saadet AKARSU'ya, uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarından dolayı ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a bölüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim ve saygılarımı sunarım. Örneklerin çalışmasındaki ve tezi yazmamdaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a ve tez istatistiklerinin yapılmasında yardımlarından dolayı Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ebru ÖNALAN'a, tez hastalarımın takiplerinde yardımları olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm yaşamım boyunca bana her türlü destek olan, fedakârlıkta bulunan sevgili aileme ayrıca asistanlık dönemimin bana en büyük armağanı olan sevgili kız arkadaşım Aslı'ya çok teşekkür ederim.

ÖZET

Demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan önemli bir sağlık problemidir. Klinik özellikleri arasında büyüme ve gelişme geriliği ile termoregülasyonda bozulma yer alır. İrisin (Ir) bej yağ dokusunu enerji ve ısı sağlayan kahverengi yağ dokusuna dönüştürür. İrisin kas kitlesiyle pozitif korelasyon gösteren bir miyokindir. Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABPs) hücre içi yağ asitlerinin taşınmasında rol oynar Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) olgun adipositlerde bulunur. Demir eksikliği anemisinde kas dokusu azaldığından, Ir düzeyinde azalma, rölatif yağ dokusu arttığından FABP4 düzeyinde artış olması beklenebilir. Çalışmamızla, DEA’nde Ir ve FABP4 düzeylerinin araştırılması ve bu şekilde DEA ve semptomları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya (DA: Demir deposu boş, n: 20], DE: Serum demiri azalan, n: 20], DEA: Demir eksikliği anemisi gelişen, n: 20] ve Kontrol: Demir belirteçleri normal olan, n: 20]) toplam 80 olgu alındı. Hasta ve kontrol grubu olgularından tedaviden hemen önce, tedavinin 3. ayında olmak üzere toplam 2 defa kan ve idrar örnekleri alındı.

Çalışmamızda tüm gruplarda serum Ir düzeyleri tedavi sonrası artış gösterdi. Demir eksikliği anemisinde halsizlik ve fiziksel aktivitede azalma gibi semptomlar Ir düşüklüğüne bağlı olabilir. Demir eksikliği anemisinde termoregülasyonda bozulma ve normal derecelerde bile üşüme hissi gibi semptomlar bildirilmiştir. Termoregülasyon bozukluğunun olası sebebi azalan Ir düzeyi olabilir. Çünkü Ir, UCP-1 (Uncoupling protein 1) proteinlerini arttırarak ATP sentezi yerine; ısı enerjisi üretimine yol açmaktadır.

Serum ve idrar FABP4 değerleri, tedavi öncesi ve sonrası kontrol değerlerinden farklı bulunmamıştır. Serum ve idrar FABP4 değerleri, istatistiksel anlamlı olmasa da DEA’ nde kontrolden daha yüksek seviyelere ulaşmıştır.

Demir eksikliği anemisinde görülen gelişme geriliği insülin düzeyi azalmasıyla ilgilidir. FABP4 insülin direncini arttırmaktadır. Demir eksikliği anemisinde insülin düzeyinde azalma ile FABP4 düzeyinde artmanın neden olduğu insülin direnci gelişme geriliğini açıklayabilir.

Anahtar Sözcükler: Demir eksikliği anemisi, İrisin, FABP4

ABSTRACT

THE RESEARCH ON THE ROLES OF IRISIN AND FABP4 IN

IRON DEFICIENCY ANEMIA

Iron Deficiency Anemia (IDA) is a noteworthy health problem, frequently encountered in developing countries. Among its clinical presentations are growth retardation, developmental delay and disorder of thermoregulation. The irisin transforms the beige adipose tissue into the brown energy and heat dissipating adipose tissue. It is a myokine that exhibits positive correlation with the muscle mass of iris. The fatty acid-binding proteins (FABPs) play a role in facilitation of intracellular fatty acids. The fatty acid-binding protein 4 (FABP4) is found in mature adipose tissues. In the case of iron deficiency anemia, an increase in the FABP4 level can be expected due to the loss of muscle tissue together with a degradation of Ir level and increment of relative adipose tissue. By means of this study, we aim to conduct a research on Ir and FABP4 levels and thus evaluate the effects of the aforementioned on IDA and related symptoms.

A total of 80 cases (DA: Empty iron store, n: 20], DE: Low serum iron, n: 20], DEA: Developing iron deficiency anemia, n: 20] and Control: Normal iron indicators, n: 20]) were included in the study. Blood and urine samples from the abovementioned cases, both the patient and control groups, were taken twice; first, prior to the commencement of the treatment and the latter, on the 3rd month of the ongoing treatment.

Within the scope of our study, both groups exhibited an increase in post-treatment serum Ir levels. Symptoms of iron deficiency anemia such as fatigue and decline in physical activity may be connected with the low Ir levels. Symptoms such as disorder of thermoregulation and cold sensations event at normal body temperatures were also reported in relation with iron deficiency anemia. A possible reason for the disorder of thermoregulation can be the decreasing Ir level. This is due to the fact that Ir conduces to the generation of thermal energy rather than the synthesis of ATP by enhancing UCP-1 (Uncoupling protein 1) proteins.

A difference between the serum and urine FABP4 ratios and pre- and post-treatment control ratios was not reported. Even though statistically insignificant, the

serum and urine FABP4 ratios achieved higher levels in IDA compared to the control group.

The growth retardation, encountered with in iron deficiency anemia, is related with the decreasing insulin levels. FABP4 increases the resistance of insulin. In consideration of IDA, the decrement in insulin levels and the insulin resistance caused by the increasing FABP4 level could explain the growth retardation.

Key Words: Iron deficiency anemia, Irisin, FABP4



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	
ii	
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Anemi:	2
1.1.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı ve Sıklığı	3
1.1.2. Demir Metabolizması	4
1.1.3. Demir Eksikliği Nedenleri	7
1.1.4. Demir Eksikliği Fizyopatoloji	10
1.1.5. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular	13
1.1.6. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları	17
1.1.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi ve Korunma	20
1.1.8. Demir Eksikliği ve Obezite	23
1.1.9. Obezitede Hepsidin ve Demir Eksikliği	23
1.1.10. Demir Eksikliği ve Termoregülasyon	25
1.1.11. Demir Eksikliği ve Kas Dokusu İlişkisi	25
1.2. İrisin:	26
1.2.1. Genel Bilgi	26
1.2.3. İrisinin Metabolik Etkileri	30
1.2.2. İrisin ve Hastalıklarla İlişkisi	32
1.3 FABP:	36
1.3.1. Genel Bilgi	36
1.3.2. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 Tanımı ve Yapısı	40
1.3.3. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 ve Hastalıklarla İlişkisi	46

1.4. Demir Eksikliği, İrisin, FABP4 İlişkisi	48
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. İstatistiksel yöntemler	52
3. BULGULAR	53
4. TARTIŞMA	72
5.KAYNAKLAR	81
6. EKLER	92
7.ÖZGEÇMİŞ	95



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hematolojik değerlerin yaşa göre ortalaması ve normalin alt sınırı	3
Tablo 2. Demir emilimini etkileyen faktörler	7
Tablo 3. Demir Eksikliğinin Başlıca Nedenleri	9
Tablo 4. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulguları	16
Tablo 5. Yaşa göre Hb ve Hct değerlerinin normal dağılımı	18
Tablo 6. Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler	19
Tablo 7. Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıt	23
Tablo 8. FABP Tipleri ve Dokulara Göre Dağılımı	37
Tablo 9. Olguların demografik özellikleri	51
Tablo 10. Olguların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik değerlerinin değişimi	54
Tablo 11. Olguların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik değerlerindeki değişim	58
Tablo 12. Olguların tedavi öncesi ve sonrası demir parametreleri değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 13. Olguların tedavi öncesi ve sonrası İrisin ve FABP4 düzeylerinin karşılaştırılması	64
Tablo 14. İrisin, FABP4 düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu	66
Tablo 15. İrisin, FABP4 düzeylerinin birbirleriyle korelasyonu	67

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İrisin hormonun amino asit dizilimi	27
Şekil 2. İrisin'in sentezlendiği başlıca dokular ve muhtemel biyokimyasal ve fizyolojik etkileri	28
Şekil 3. Ligand-bağlı FABP'ların kristal yapıları	38
Şekil 4. FABP aile üyelerinin bölgesel dağılımı	39
Şekil 5. Hücre içi FABP işlevleri	41
Şekil 6. Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün adipozit hücrelerindeki işlevleri	44
Şekil 7. Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün makrofaj hücresindeki işlevleri	45
Şekil 8. Makrofaj ve adipozitlerden salgılanan FABP4'lerin metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi	47
Şekil 9. Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün olası sirkülasyonu, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon gelişimi	48
Şekil 10. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında antropometrik değerlerin karşılaştırılması	55
Şekil 11. Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerin karşılaştırılması	59
Şekil 12. Tedavi öncesi ve sonrası demir parametrelerinin karşılaştırılması	62
Şekil 13. Tedavi öncesi ve sonrası İrisin ve FABP4 düzeylerinin karşılaştırılması	65

KISALTMALAR LİSTESİ

ABCA1	: ATP bağlayıcı kutu proteini
AP1	: Aktivatör protein 1
BAT	: Kahverengi adipoz doku
CBC	: Tam kan sayımı
CRP	: C reaktif protein
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	: Enzyme-linked immuno sorbent assay
F	: Ferritin
FABP4	: Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (Fatty acid binding protein 4)
FABPs	: Sitoplazmik yağ asidi bağlayıcı proteinler
FEP	: Serbest eritrosit protoporfirini
FRCP2	: Fibronektin tip III tekrar taşıyıcı gen
g	: Gram
HAMP	: İnsan hepsidin geni
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HOMA-IR	: İnsülin direncinde homeostatik model değerlendirmesi
HSL	: Hormon sensitif lipaz
IKK	: Kappa kinaz inhibitörü
ILBP	: Hücre içi lipid bağlayıcı proteinler
IL-6	: İnterlökin 6
IRS	: İnsülin reseptör substrat
Ir	: İrisin
Kg	: Kilogram
kD	: Kilodalton
MetS	: Metabolik sendrom
Mg	: Miligram
mL	: Mililitre
NAFLD	: Alkolik olmayan karaciğer hastalığı

NF	: Nükleer faktör
NHR	: Nükleer hormon reseptörleri
OEH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
OEHC	: Ortalama eritrosit hemoglobini konsantrasyonu
OEV	: Ortalama eritrosit hacmi
PCOS	: Polikistik over sendromu
PPAR	: Peroksizom proliferatör aktivatör
RBC	: Kırmızı kan hücresi
RDW	: Eritrosit dağılım hacmi
SD	: Standart sapma
SDBK	: Serum demir bağlama kapasitesi
sTfR	: Solubl transferin reseptörü
TfR	: Transferin reseptörü
UCP-1	: Uncoupling protein 1
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WAT	: Beyaz adipoz doku

1. GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Hemogloblin (Hb) sentezi için gerekli demirin yetersizliği ile karakterize olup, çocukluk çağında aneminin en sık nedenidir. Ülkemizde bölgeden bölgeye farklılıklar olsa da çeşitli çalışmalarda DEA görülme sıklığı %16-32 arasında değişmektedir (1, 2). Demir vücuttaki kas dokusunda, beyin ve kırmızı kan hücrelerinde hücre solunum, redüksiyon-oksidasyon enzim sistemleri içerisinde görev alır. Demir eksikliği anemisi olanlarda, oksijen transportu ve kaslardaki hücre solunum kapasitesi düştüğünden; kas yapısı ve aerobik çalışma kapasitesi azalır (3). Demir eksikliği anemisinde büyüme ve gelişme olumsuz yönde etkilenir (4). Kas gelişimi için gerekli enzimler demir içerir. Demir eksikliğinde kas yapısı ve çalışma kapasitesi olumsuz yönde etkilenir (5). Demir eksikliği anemisinde kas dokusunun yetersiz olduğu çalışmalarda saptanmıştır (4, 6). Demir eksikliği anemili hastalarda soğuk intoleransı gibi semptomlar olur bunun sebebi anemide termogenez kapasitesinin azalmasıdır (7).

İskelet kasları, fiziksel egzersiz sırasında; metabolik olayları düzenleme kapasitesine sahip miyokinleri salgılar. Miyokinler kaslar ve diğer dokular arası iletişimi sağlar. İrisin (Ir) yeni keşfedilmiş bir adipomiyokindir (8). Fibronektin tip III domain FNDC5'den üretilir (9). Aksiyon mekanizması ve metabolik süreç üzerine etkisi kesin tanımlanmamıştır (8). Egzersizin metabolizma üzerindeki yararlı etkilerini düzenleyen bir hormon olduğu bildirilmiştir. Bej yağ hücreleri içinde; beyaz yağ dokusunu kahverengiye çevirir. Beyaz yağ doku enerji depolar ve proinflamatuvar rol oynar. Kahverengi yağ dokusu yüksek düzeyde mitokondriyal içeriğe sahiptir ve ısı formunda kimyasal enerji yayar (termogenez). Beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokusuna çevirirken ortaya çıkan enerjiyi ısı enerjisine çevirir (10, 11). Obezite ve ilişkili hastalıklara karşı doğal koruyucu olduğu düşünülür (8, 9). Serum seviyesi vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yağ dokusuyla pozitif yönde ilişkilidir (12).

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) asıl olarak yağ hücreleri ve makrofajlarda bulunur. Yağ kitlesi yüksek kişilerde serum düzeyi yüksek bulunmuştur. Lipolizle yağ hücrelerinden salınır. Dolaşımdaki seviyesinin yükselmesi obezite, insülin direnci, diabetes mellitus, hipertansiyon, ateroskleroz ve

kardiyovasküler olaylarla birliktelik gösterir (13).

Bugünlerde yağ hücre biyolojisinin araştırılması en önemli hedeflerdendir. Demir eksikliği anemisinde Ir düzeyi ile ilgili literatürde veri yoktur. Kas dokusu DEA'nde azaldığından, Ir düzeyinde azalma, rölatif yağ dokusu artabileceğinden FABP4 düzeyinde artış olması beklenebilir. Obezitenin DEA'nin sıklığını arttırdığı literatürde bildirilmiştir. Çalışmamızda obezite ilişkili hormonlardan Ir ve FABP4'ün incelenmesi amaçlandı.

Demir eksikliği anemisinde termogenez kapasitesinin bozulması Ir eksikliğine bağlı olabilir. Bu termoregülasyon bozukluğunun olası sebebi DE'nde azalan Ir düzeyi olabileceğini düşündük çünkü Ir UCP-1 (Uncoupling protein 1) proteinlerini arttırarak ATP sentezi yerine ısı enerjisi üretimine yol açmaktadır.

Literatürde, Ir ve FABP4 ile DEA arasında ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, DEA olanlarda Ir ve FABP4 düzeyi hem serumda hem de idrarda belirlenerek birbirleriyle ilişkileri; DEA ve belirtileri üzerine etkileri araştırılmak istenildi. Ayrıca DEA ve tedavisinin uzun sürede obezite üzerine olası etkileri araştırılmak istendi.

1.1. Anemi:

Anemi tanım olarak; milimetre küp kandaki Hb yoğunluğu, Hematokrit (Hct) ya da kırmızı kan hücresi (RBC) sayısının azalmasıdır. Kırmızı kan hücresi ile ilgili hemen tüm değerler yaşla birlikte değişim göstermektedir. Her yaş grubunda normalin alt sınırının belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle çocuklara RBC sayımı ile anemi tanısının koyulması zor olmaktadır. Anemi sınırı her yaş için Hb, Hct ortalama değerlerinin 2 standart sapma (SD) altıdır (14) (Tablo 1).

Anemi nedenleri değerlendirildiğinde, DE küresel bir halk sağlığı sorunudur ve rutinde sıkça karşılaşılan bir problemdir. Demir eksikliği anemisinin çocuklarda çoğunlukla yetersiz beslenmenin sonucu olarak geliştiği bilinmektedir (15).

Demir eksikliği anemisinin prevalansı son zamanlarda azalmaya başlamasına rağmen DE hala dünya çapında başta gelen anemi nedeni olmaya devam etmektedir (16). Ayrıca DEA hem gelişmiş hem de düşük gelirli toplumlarda yaşayan küçük çocuklar ve menopoza girmemiş kadınlar açısından önemli etkilere sahiptir (17).

Tablo 1.Hb, Hct, RBC ve ortalama eritrosit hacminin (OEV) yaşı göre ortalaması ve normalin alt sınırı (-2SD) (14)

Yaş	Hb (g/dL)		Hct (%)		RBC ($10^6/\text{mm}^3$)		OEV (fL)	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kordon Kanı	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98
1-3 gün	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95
1 hafta	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88
2 hafta	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86
1 ay	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85
2 ay	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77
3-6 ay	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74
0,5 – 2 yıl	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70
2-6 yıl	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75
6-12 yıl	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77
12-18 yıl								
Kız	14,0	12,0	41	36	4,6	4,0	90	80
Erkek	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78

1.1.1. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı ve Sıklığı

Demir eksikliği, vücuttaki toplam demir miktarının, normal Hb yapımının yanı sıra demir içeren enzimlerin ve diğer görevlerinin yapılabilmesi için gerekli olan demir miktarından daha az olması durumudur. Demir eksikliği anemisi ise ağır DE sonucu oluşur ve DE'nde son basamaktır. Demir eksikliği anemisi infant ve çocukluk çağı hematolojik hastalıkları içinde en yaygın olanıdır (18).

Demir vücutta tüm hücreler için esansiyel bir elementtir. Demir eksikliği anemisi, Hb sentezi için gerekli demirin yetersizliği ile karakterize olup çocukluk çağında aneminin en sık nedenidir (3).

Dünya geneline bakıldığında en sık anemi sebebi DE olarak tanımlanmıştır (17). Demir eksikliği anemisi tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte sıklıkla 6-24 aylar arasında ve adölesan dönemde, aneminin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (15). 1990 ve 2010 yılları arasında yayınlanan 187 ülkenin hastalık yükü verilerinin raporları değerlendirildiğinde, DE'nin önemli bir yer kapladığı görülmektedir (19). Düşük ve orta gelirli ülkelerde okul öncesi çocuklarda %40,

menopoza girmemiş kadınlarda %30 ve gebe kadınlarda %38 civarında DE prevalansı bildirilmektedir (20). Ülkemizde bölgeden bölgeye farklılıklar olsa da çeşitli çalışmalarda DEA görülme sıklığı %16-32 arasında değişmektedir (1, 2).

2006 yılında Elazığ'da yapılmış ve yayınlanmış bir çalışmada; polikliniğe başvuran 4 ay-18 yaş arasındaki çocuklar DEA açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerde DEA sıklığı %12,7 olarak saptanmıştır. Yaşlara göre dağılımı 2-12 yaş arası %5,1, 2-6 yaş arası %6,1, 4 ay-24 ay aralığındaki çocuklarda ise %26,2 sıklıkta bildirilmiştir (21).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre ülkemizdeki DEA prevalansı orta derecede bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Dünya Sağlık Örgütüne göre anemi prevalansı %5 olduğunda sorun yok iken, %5-19 arasında hafif, %20-39 arasında orta ve %40 iken ağır bir halk sağlığı sorunu olduğu ve önlemler alınması gerektiği bildirilmiştir (1).

1.1.2. Demir Metabolizması

Toplam demir miktarı vücutta dar bir aralıkta sabit tutulur. Demir vücuttan direkt olarak atılmamaktadır. Ancak vücuttan devamlı olarak demir kaybı olmaktadır. Bu kayıp günde yaklaşık 1 miligram (mg) kadardır ve başlıca hücre ölümü sonucu meydana gelmektedir. Fizyolojik koşullarda da bu kayıpta artışlar olabilir. Örneğin kadınlarda adet dönemlerinde iki kat, gebelik ve emzirme dönemlerinde ise üç kat demir kayıpları artabilmektedir. Diyetle emilen demir bu kaybı yerine koymaktadır. Günlük diyetle alınan demir miktarı 10-15 mg kadardır ve bunun yaklaşık %5-10'u absorbe edilerek günlük ihtiyaç karşılanır. Demir depolarında meydana gelebilecek azalma ile emilen bu miktar 3-5 katına çıkabilme, artış durumunda ise emilim azaltılarak kompanze edilebilme özelliğindedir. Sonuç olarak demir miktarı emilim üzerinde meydana gelen değişikliklerle kontrol edilmektedir. Demir, duodenuma ferrik (Fe^{+3}) şekilde gelmekte ve duodenum enterosit yüzeyinde, ferrik redüktaz etkisi ile +2 değerlikli demire indirgenerek enterosit içine alınmaktadır. Enterosit içinden dolaşıma geçebilmek için bazolateral zara ulaşabilmelidir. Demir, zar içinde transferrine bağlanır. Demir-transferrin bileşiği dolaşıma geçerek, demir gereksinimi olan tüm hücrelere, kemik iliğine ve karaciğere giderek transferrin reseptörüne bağlanır. Normal koşullarda transferrinin

yaklaşık 1/3'ü demir ile bağlıdır ve dolaşımında transferrine bağlı olmayan demir bulunmaz. Transferrin üzerindeki demir bağlayan bölgelerin toplamı plazmanın Serum demir bağlama kapasitesini (SDBK) yansıtır. Dolaşımında bulunan transferrine bağlı demirin %80'i yeni eritrosit sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine gider. Transferrin molekülünün yarılanma ömrü sekiz gündür. Her bir transferrin molekülü dolaşımdaki yaşam süresi boyunca yaklaşık 100-200 kez demir taşıma döngüsüne girer (15).

Demirin en önemli özelliği doğada ferrik (Fe^{+3}) ve ferröz (Fe^{+2}) form olmak üzere iki oksidasyon formunda bulunmasıdır. Ferrik haldeki demir nonfonksiyoneldir. Demir serbest halde vücut için zararlıdır ve bu sebeple dolaşımında transferrin ile kompleks yapar. Demir bazı metabolik ve enzimatik tepkimelerde rol oynadığından büyüme için elzemdir. Demir Hb sentezi, myogloblin sentezi, demir içeren enzimlerin sentezi, ferritin (F) ve hemosiderin şeklinde demir depolarının idamesi için gereklidir. Çocuklarda vücuttaki demirin %65'i Hb'de bulunur. Hemoglobindeki demirin fonksiyonu, dokulara oksijen taşınmasıdır. Vücuttaki demirin %10'u myoglobinde bulunur ve kas kontraksiyonu sırasında oksijenasyonu sağlar. İnsan vücudundaki Hb ve myoglobin dışında demir içerikli başlıca proteinler; sitokromlar, sitokrom oksidaz, homogentisik asit oksidaz, peroksidaz ve katalazlardır (22).

Diyetteki demirin %90 kadarı hem olmayan demir, geri kalanı hem demiri formundadır. Hem demirinin emilimi hem olmayan demire göre çok yüksek orandadır ve diyetdeki diğer faktörlerden etkilenmez. Hem olmayan demir gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir. Sindirim sırasında ferröz formuna redükte edilerek emilir. Hem demirinin %30'u, hem olmayan demirin ise ortalama %5'i emilir. Gastrik sıvı, diyetdeki hem olmayan demiri stabilize ederek, ferrik hidroksit halinde çökmesini önler. Fizyolojik pH'da Fe^{+2} hızla çözünür olmayan Fe^{+3} şekline dönüşür. Mide asit salgısı ile duodenumda pH düşer ve Fe^{+3} 'ün çözünürlüğü ve alımı artar. Ortamda $pH < 3$ olduğunda Fe^{+3} stabildir ve musine bağlanır. Musin demirin eriyebilirliğini sağlayan bir şelatör gibi davranarak, demirin intestinal emilime uygun hale gelmesini sağlar.

Demirin fazla miktarda olduğu durumlarda ise hücreyi oksidatif stres ve zedelenmeden korumak için F sentezi uyarılır ve demir, F şeklinde vücutta depolanır.

Transferrin reseptörü (TfR) ise emici hücrelerin bazolateral membranında yer alır ve demirin plazmadan intestinal hücreler ve diğer organlara transportunu sağlar (15).

Yenidoğanda yaklaşık 0,8 gram (g) demir bulunurken, yetişkinlerdeki demirin yaklaşık 5 g olduğu tahmin edilmektedir. Bu farkı karşılayabilmek için hayatın ilk 15 yılında ortalama 0,8 mg/gün demir emilmelidir. Büyüme gereksinimine ek olarak hücre kaybıyla oluşan normal demir kayıplarını dengelemek için küçük bir miktar gereklidir. Bundan dolayı çocukluk çağında pozitif demir dengesini sürdürmek için her gün yaklaşık 1 mg demir emilmelidir (18).

Yaşamın ilk 4 ayında demir depoları yeterli olduğundan diyetle demir eklenmesine gerek yoktur. Dördüncü aydan sonra demir depoları azaldığından ve hızlı büyüme devam ettiği için demir ihtiyacı bu dönemde artar ve diyetle demir eklenmesi gerekebilir. Anne sütündeki demir düzeyi düşüktür, ancak emilimi ve biyoyararlanımı iyidir. İnek sütündeki demir düzeyi fazla olmasına karşın biyoyararlanım oranı düşüktür. Buna neden olarak anne sütündeki düşük kalsiyum ve fosfor düzeylerinin ve içerdiği laktoferrinin rolü olabileceği düşünülmüştür. İnfant döneminde 4-12 ay arasında diyetle emilmesi gereken demir miktarı 0,8 mg/gün olmalıdır. Bunun 0,6 mg/gün kısmı büyüme için, 0,2 mg/gün kısmı ise kayıpları karşılamada kullanılır. Besinlerle sindirim kanalına gelen demirin normal koşullarda sadece %10'luk kısmı emilebilmektedir. Çocuklarda erişkinlere göre oldukça yüksek olan emilim oranı, anemi gibi hastalıklarda normalin 2 ila 10 katına kadar çıkabilmektedir. Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda +2 değerlikli hem demiri bulunmaktadır ve kolaylıkla emilmektedir. Tavuk ve balık gibi beyaz etlerde ise demir oranı yeterli değildir. Kabak, fasulye ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda demir olmasına karşın +3 değerlikli oldukları için emilim miktarı son derece azdır. Demir emilimine etkisi olan gıdalar ve fizyolojik durumlar tablo 2'de belirtilmiştir. Mide asidi, laktat, sistein, C vitamini ve fruktoz demir emilimini arttırmaktadır. Bu etkiyi de bitkisel kaynaklı Fe^{+3} değerlikli demiri Fe^{+2} değerlikli demire indirgeyerek yapmaktadır. Besinlerde bulunan fosfatlar, oksalatlar, fitat ve taninler, demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluştururlar ve demirin emilimini azaltırlar (21).

Tablo 2. Demir emilimini etkileyen faktörler

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

1.1.3. Demir Eksikliği Nedenleri

Fizyolojik olarak ihtiyaç duyulan demir miktarının artmasının karşılanamaması yada demir dengesini olumsuz yönde etkileyen patolojik faktörler varlığında da DE oluşabilmektedir (18).

Düşük doğum ağırlığı ve perinatal kanamalar, neonatal Hb kitlesinde ve demir depolarında azalma ile ilişkilidir. Yenidoğan infantın yüksek Hb yoğunluğu yaşamın ilk 2-3 ayı boyunca düşmeye başlar. Demirin önemli bir bölümü kullanılabilir hale getirilir ve depo edilir. Bu kullanılabilir depolar term infantlarda yaşamın ilk 6-9 ayı içinde kan yapımı için genellikle yeterlidir ancak düşük doğum ağırlıklı infantlarda veya perinatal kan kaybı olanlarda, depo demiri erken tüketilebilir. Bu durumda diyet kaynakları büyük öneme sahip olur. Term infantlarda, anemi nadiren yetersiz diyet ile oluşabilir. Altıncı aydan önce anemi oluşması nadirdir. Genellikle 9-24. aylarda meydana gelir. Yüksek miktarlarda inek sütü [>750 mililitre (mL)] ve demir ile desteklenmemiş besinleri tüketen infantlarda, DEA sıklığı artar. Kan kaybı, özellikle daha büyük çocuklarda DEA nedenidir (18).

Bazı coğrafyalarda, kancalı kurt enfestasyonu DEA' nin önemli nedenlerinden biridir. Gizli kanamalardan oluşan DEA'ne peptik ülser, meckel divertikülü, polip, hemanjioma veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal yolda görülen bir

patoloji neden olabilir. İnek sütünün içerisindeki ısıya dayanıksız beta laktoglobulin proteini de barsaktan kronik kan kaybına yol açar. Ayrıca DE, barsak mukozasının yapısını bozarak gizli kanamaya neden olabilir. Bebeklik ve çocukluk döneminde DE genellikle kan kaybindan çok vücudun hızlı gelişme temposu yanında besinsel demir alımı yetersizliğine bağlıdır (18, 23).

Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla ilişkili kan kaybı, vejetaryen beslenme şekli, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri ve yeme bozuklukları (anoreksiya nevroza) DE'nin daha sık görülmesine neden olmaktadır (24).

Demir eksikliğinin nedeni: yaşa, cinsiyete, içinde bulunduğu sosyokültürel ortama bağlı olarak değişiklik göstermekle beraber erişkinlerdeki en yaygın neden kronik kan kaybıdır ve bu kronik kan kaybının yetişkin erkeklerdeki en sık nedeni gastrointestinal sistem kaynaklı kanamalar; doğurganlık çağındaki kadınlarda ise menstrüasyonla ilişkili kayıplardır. Postmenopozal kadınlarda ise tıpkı yetişkin erkeklerdeki gibi nedenlerin başında gastrointestinal sistem kanamaları gelmektedir. Bunun yanı sıra genel sebeplere bakılacak olunursa demirden fakir diyetle beslenme, demir emilimindeki bozulma, gebelik ve laktasyonda demirin fetal ve yenidoğan eritropoezisinde kullanılması ya da bu faktörlerin kombinasyonu olarak sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Demir eksikliği nedenleri tablo 3'de listelenmektedir (16).

Tablo 3. Demir Eksikliğinin Başlıca Nedenleri

Fizyolojik	
İhtiyacın artması	Bebeklik, hızlı büyüme (adölesan), menstrüel kan kaybı, gebelik (ikinci ve üçüncü trimestr), kan bağıışı
Çevresel	
	Yetersiz alım, yoksulluk, yetersiz beslenme, diyet (vejetaryen, demirden fakir gibi)
Patolojik	
Emilim yetersizliği	Gastrektomi, duodenal bypass, obezite cerrahisi, H. pylori enfeksiyonu, çölyak hastalığı, atrofik gastrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit, chrohn hastalığı gibi)
Kronik kan kaybı	<u>Gastrointestinal sistem;</u> özefajit, eroziv gastrit, peptik ülser, divertikülitler, benign tümörler, intestinal kanserler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, anjiyodisplazi, hemoroid, kancalı kurtlar, nedeni belli olmayan <u>Genitoüriner sistem;</u> şiddetli mens, menoraji, intravasküler hemoliz (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri), soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi <u>Sistemik kanama;</u> hemorajik telenjektazi, kronik şistomiyazis, Munchausen sendromu (kendiliğinden meydana gelen hemorajiler gibi)
İlaç ilişkili	
	Glukokortikoidler, salisilatlar, NSAİD, proton pompa inhibitörleri
Genetik	
	Demir dirençli demir eksikliği anemisi
Sınırlı demirle eritropoezis	
	Eritropoezisi uyarıcı ajanlarla tedavi, kronik hastalık anemisi, kronik böbrek yetmezliği

1.1.4. Demir Eksikliği Fizyopatoloji

Demir kanda transferrin olarak adlandırılan taşıyıcı proteini ile birlikte taşınır ve yoğunlukla Hb şeklinde bulunur. En önemli işlevi vücudun oksijen taşıyan proteini olan “hem” in merkezinde geri dönüşümlü olarak oksijeni bağlamasıdır. Hemoglobinin her bir ünitesi bir “hem” bağlar ve tetramer yapısında olması nedeniyle her bir Hb ünitesi için 4 demir iyonuna ihtiyaç vardır. Demir eksikliği durumunda da Hb oluşumundaki bu son basamak ilerleyemez ve yeterli miktarda “hem” üretilemez. Sonuçta “hem” ile birlikte “globin” sentezinin de baskılanması sonucu DEA’ si gelişir (18). Vücutta demirin büyük kısmı vücutta apoferritin isimli bir proteine bağlanarak F şeklinde depolanır. Demirin bir bölümü hemosiderin olarak depolanırken bir kısmı da kasların oksijen depolayan proteini olan miyogloblin halinde bulunmaktadır. Demir oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır; birçok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Demirin insan organizmasında yaygın olarak kullanılması nedeni ile eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirti ve klinik bulgu ortaya çıkmaktadır. Solukluk, demir eksikliğinin en önemli bulgusudur. Bazı çocuklarda, Hb seviyeleri 5 g/dl altına indiği zaman zayıflık, iştahsızlık ve irritabilite göze çarpar. Taşikardi ve kardiyak dilatasyon görülür ve sistolik üfürümler sıklıkla mevcuttur. İlerlemiş olguların irritabilite ve iştahsızlık durumu dokudaki DE’nin yansıması olabilir. Çünkü demir tedavisi ile hematolojik düzelme görülmesinden önce davranışlarda belirgin düzelme görülür. Demir eksikliği anemisi için özel semptom ve bulgular olarak kabul edilen pika, kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden bir veya daha fazlası bulunabilir. Tinnitus, baş ağrısı, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk ve iştahsızlık gibi tüm anemilerde görülen klinik bulgular olabilir. Tırnak ve saçlar kolay kırılır, kaşık tırnak görünümü olabilir. Dil papillalarında atrofi, angüler stomatit ve glosit görülebilir (25).

Demir eksikliğinin nörolojik ve entelektüel görevler üzerine etkileri vardır. Demir eksikliği anemisi ve anemi olmadan DE’ nin uyanıklık, dikkat süresi ve öğrenme üzerine etkisi vardır. Demir eksikliği olan süt çocuklarında davranışsal ve bilişsel gelişim geriliğinin biyolojik nedeni nörotransmitter metabolizma bozuklukları, azalmış miyelin yapımı ve beyin enerji metabolizmasında değişiklikler şeklinde sıralanabilir. Beyinde Fe konsantrasyonu en yüksek hücreler

oligodendrositlerdir. Demirin besinsel olarak alımı ya da hücre içine alımında kısıtlılık olması durumunda oligodendrosit yaşam süresi ve myelin üretimi azalmaktadır. Bebekte miyelinizasyon için önemli olan 8-15 aylık dönemde DE olması, bilişsel işlevlerde geri dönüşümsüz geriliğe ve ileri dönemde dikkat azlığına, belli ölçüde mental ve motor geriliğe neden olmaktadır (26).

Hemoglobin düzeyinin düşmesinden önce doku demirinin azalması demire bağımlı protein ve enzimlerin fonksiyonunu bozar. Glikolizde yer alan alfa gliserofosfat dehidrojenazın disfonksiyonu iş kapasitesini azaltır. Adenozin trifosfat (ATP) yapımı, protein sentezi, ilaç metabolizması ve elektron transport zincirinde görevli sitokromların disfonksiyonu sonucu egzersiz intoleransı, baş ağrısı, huzursuzluk, anoreksi, parestezi ve dilde uyuşma gibi bulgular ortaya çıkar. Elektron transport zincirinde görevli mitokondriyal dehidrojenaz ve kas kasılması sırasında oksijen deposu olarak işlev gören miyoglobindeki disfonksiyon da egzersiz intoleransına neden olur (27).

Yapılan birçok deneysel çalışmalarda demir seviyesiyle lipid metabolizmasının arasında ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Demir eksikliğine bağlı anemide lipid sentezinin arttığı, atılımının azaldığını ve demir içeren bir enzim olan sitokrom C' nin yokluğunda, enerji substratlarının metabolizmasının lipid sentezine kayarak, serum ve karaciğerde hiperlipidemi ile birlikte düşük karnitin düzeylerinin ortaya çıktığı saptanmıştır. Ayrıca lipidlerin arttığı durumlarda, kan lipid düzeyini düzenleyen lipoprotein lipaz aktivitesi, demir ile arttırılmakta ve hücrelerin lipid kullanımını demir aracılığı ile sağlanmaktadır. Kötü beslenen hastaların serum ferritin ve karnitin düzeylerinin düşük olduğu, uygulanan demir tedavisi ile serum serbest karnitin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Plazma karnitin düzeyi düşüklüğüne bağlı olarak serum lipid değerlerinde değişimler olacağı, özellikle artmış total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ile birlikte azalmış yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinin, erişkinlerdeki koroner kalp hastalığı gelişimine çok küçük yaşlarda zemin hazırlayabileceği bildirilmiştir (28).

Kilolu çocuklarda demir eksikliği prevalansı normal kilolu kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%6-20). İnflamatuvar belirteçlerin (IL-6 ve CRP) yanı sıra hepsidin ve leptin obez çocuklarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hepsidin yağ dokusunda daha yüksek yoğunlukta olması obez

hastalarda daha düşük demir konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (29). Obez çocuklardaki DE'ne hepsidin aracılı, azalmış demir emilimi ve/veya artmış demir sekestrasyonu sebep olmaktadır (30)

Demir birçok termoregülasyon ve enerji metabolizmasında gerekli enzimlere kofaktör olarak katılır. Demir eksikliği ve DEA olanlarda soğuğa maruziyetin hissedilmesinin sebebini norepinefrin ve glukoz metabolizması ile metabolizma hızı arasında ilişkilendirilmiştir. Anemisi ve DE olanlarda vücut ısısını koruma yeteneği azalmıştır. Doku düzeyinde enzimlerde demir azalması, termoregülasyon ve oksidatif metabolizmanın azalmasına yol açar (31).

Demir eksikliği ve DEA'nde apati, halsizlik, letarji yaygın görülen semptomlardandır. Demir eksikliğin düşük fiziksel aktivite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar DEA olanlarda iş performansının düşük olduğunu ve egzersiz toleransında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Birçok redoks enzimi, mitokondriyal sitokromlarda dahil olmak üzere demir içerir. Maguire ve ark. (32) vücutta azalan demir depolarının kas sistemine etkisinin; mitokondri içerisinde demir-sülfür içeriğinin azalması, mitokondriyal sitokromlardaki azalma ve total mitokondriyal oksidatif stresin azalmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Demir eksikliğinde nötrofillerin demir içeren bir enzimi olan miyeloperoksidaz aktivitesinde azalma meydana gelir. Miyeloperoksidaz çoğu reaktif oksijen partikülünün (ROP) oluşumuna yol açarak hücre içi patojenlerin öldürülmesinden sorumludur (27).

Kandaki oksijen taşınımının azalmasından kaynaklanan hipoksi, periferel damarlarda dilatasyona neden olur. Bu da kalbe venöz dönüşü arttırır. Kardiyak çıkış bazen 3-4 kat artabilir. Artmış kardiyak çıkışla organizma, dokulara normal miktarda oksijen dağıtmayı hedefler. Ancak anemili bir kişi egzersiz yaparsa kalp normalde arttırması gereken kardiyak çıkışı daha fazla arttıramaz. Egzersiz sırasında dokuların daha fazla oksijene ihtiyacı olacağı için bu durumda daha fazla doku hipoksisi meydana gelerek kalp yetmezliğine yol açar. Sonuçta kardiyak çıkış ve kalp hızında artış (taşikardi Hb 7-8 arasında iken belirgin), kardiyak hipertrofi, plazma volümünde artış ve kalp yetmezliği ortaya çıkar (33).

1.1.5. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisi birçok sistemi etkileyen bir hastalıktır. Klinik genellikle yavaş gelişmektedir. Çünkü vücut anemiye karşı birçok kompanzasyon mekanizması geliştirmekte, bu fizyolojik mekanizmaların varlığı ile hafif DEA bulunan birçok hasta asemptomatik kalabilmekte, rutin laboratuvar incelemeleri sonucunda tesadüfen ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanında aneminin saptanamaması ve DE'nin devam etmesi ile bazı sistemik bulgular ortaya çıkabilir. Demir eksikliği anemisinin semptomları ve belirtileri dokulardaki hipoksinin şiddetine, süresine ve kardiyovasküler-pulmoner kompanzasyon yanıtlarına bağlıdır. Demir eksikliği anemisinde görülen klinik bulgular tablo 4'te özetlenmiştir (25).

Demir eksikliği anemisinin ortaya çıkışı üç dönemi içerir. Depo demirinde azalmanın olduğu birinci dönem (depo demir tükenmesi) yalnızca F düşüklüğü ile karakterizedir, serum demiri normaldir, anemi gelişmemiştir. İkinci dönemde (DE) anemi gelişmeden F düşüklüğü, serum demir düzeyinde azalma, SDBK'nde artma vardır. Bu dönem vücuda yeterli demir sağlanırsa geçici olabilir. Transferrin saturasyonu (TS) düşer ve Hb düzeyi normalin alt sınırındadır. İkinci dönemde gerekli demir vücuda sağlanamazsa üçüncü döneme geçilir. Üçüncü dönemde DEA'si gelişir ve bu dönemde Hb üretimi sınırlıdır ve Hb düzeyi azalmıştır. Hem oluşumu için gerekli demirdeki azalma nedeniyle eritrosit protoporfirinde artış gözlenir. Anemi geliştiğinde, eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi mevcuttur. Bu dönemde Serum F düzeyi iyice azalmıştır (18).

Demir eksikliği anemisinde Hb düşüklüğü nedeniyle dokulara oksijen taşınması azalmakta ve buna bağlı bulgular meydana gelmektedir. Bu bulgulardan biri solukluktur ki bu en dikkat çeken bulgudur (18). Efor kapasitesinde azalma, anoreksi ve çok derin anemilerde kalp yetmezliği semptomları eşlik edebilir. Demir birçok biyolojik molekülün ya yapısına katılır ya da fonksiyon görmesine yardımcı olur. Bunların bir kısmı hem içeren sitokromlar (b5, P450 vs.), myoglobin, katalaz ve peroksidazdır (23).

Çizgili kaslarda anemi sebebi ile ortaya çıkan en önemli bulgu, efor kapasitesinde düşüş ve egzersiz intoleransıdır. Bunun nedeni kaslara gelen oksijenin azalması ve kaslardaki mitokondrilerin gerçekleştirdiği oksijen metabolizmasındaki bozukluklardır. Bundan elektron transport zincirindeki total bozukluk sorumlu

tutulmaktadır. Ayrıca kalp kasında da elektro fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu bulgulardan en önemlisi elektrokardiyografide ST segment çökmeleridir ve demir tedavisiyle tamamen düzelebilmektedir. Kardiyak outputta artış, taşikardi, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve plazma volümünde artış anemide görülebilen diğer kardiyak bulgulardır (33).

Süt çocukluğu döneminde DE'nin davranış bozukluklarına yol açtığı ve tedaviyle bu bozuklukların hızla düzelmeye gösterdiği bildirilmiştir. Okul çocuklarında yapılan çalışmalar öğrenmenin ve çeşitli gelişimsel testlerin anemi olsun olmasın DE'nde gerilediğini, ancak öğrenme güçlüğünün demir tedavisi ile düzelebileceğini göstermiştir (34).

Son dönemlerde febril konvülsiyonla DEA arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok yayın mevcuttur. Retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında acile ateşli hastalıkla gelen çocuklar incelenmiştir. İncelemede demir statüsünü anlamak için; OEV, RDW ve Hb kullanılmıştır. Sadece ateşli hastalıklarla başvuranlara kıyasla ateşli nöbeti olanlarda DE iki katı sıklıkta bulunmuştur (35).

Demir eksikliğinde çocuklarda bir çok nörolojik semptom görülmektedir. Hastalarda senkop, papil ödemi, psödötümör serebri izlenmektedir. Bu fokal nörolojik değişimler genellikle demir tedavisine yanıt verip düzelmektedir (36).

Yapılan çalışmalarda DEA ile katılma nöbeti birlikteliğinin yüksek olduğu ve demir tedavisinin katılma nöbeti sıklığını azalttığı vurgulanmıştır (37).

Demir eksikliği anemisinin sıklıkla görülen belirtilerinde biri de iştahsızlıktır. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve DEA'de iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (38). Ülkemizde yapılmış olan bir diğer çalışmada DEA olan çocuklarda iştah ve büyümenin negatif etkilenmesi ile ilişkisi olabilecek ghrelin ve diğer hormon düzeyleri çalışılmış, düşük bulunan insülin ve ghrelin düzeylerinin DE'deki iştah kaybını ve büyümede azalmayı açıklayabileceği belirtilmiştir (39).

Uzun dönem DE'de gastrointestinal sistem etkilenmekte olup; mide asit sekresyonu azalmakta, barsak mukoza villuslarında değişiklikler meydana gelmekte, demir de dahil olmak üzere birçok maddenin emilimi bozulup, azalmaktadır. Bu nedenle tedavide başarılı olunması için öncelikle gastrointestinal sistemdeki mukozal lezyonların düzelmesi gerekmektedir. Anemiye sekonder anguler stomatit, atrofik

glossit, dil papillalarındaki atrofiye bağlı olarak dilde düzleşme ve parlaklık, disfaji, tırnak hücrelerinin etkilenmesi sonucu koilonişi ve kaşık tırnak gelişmesi, tırnaklarda yumuşama ve tırnakta konkavite deformitesi gibi bulgular görülebilmektedir (40).

Fizik muayenede soluk cilt ve konjunktivada, mukozalarda görülen solukluk en çarpıcı bulgudur. Mavi sklera, ağız kenarındaki çatlaklar, dil papillalarında gelişen atrofi, taşıkardi, masum üfürüm, tırnaklarda uzunlamasına çizgiler, tırnak ayrılmaları, kaşık tırnak, splenomegali muayenede tespit edilebilen diğer bulgulardır. Demir eksikliği bunların dışında immünite bozukluğu ve enfeksiyonlara karşı dirençte azalma gibi hematolojik problemlere yol açabilmektedir (25).

Demir eksikliğinde görülen bulgulardan biri de pikadır. Pika kelimesi Latin kökenli olup pick up (toplamak)'tan gelmektedir. Pika tanım olarak en az 1 ay süreyle yiyecek olmayan maddeleri gelişimsel düzeye ve kültürel pratiğe uymayan şekilde yenilmesidir. Pika bir yeme bozukluğu olarak küçük bir grupta sınırlı değildir. Normal gelişim gösteren oyun çocukluğu döneminde de görülebilir. Pika 2-3 yaşlarında başlar ve çocukluk çağı boyunca devam edebilir. Pika dünya çapında sıkça rastlanılan bir problemdir ve bütün ırklarda, coğrafi bölgelerde, her iki cinste de görülebilir. Patofizyolojisi bilinmeyen bu durumda hastalar kil ve buz gibi besin özelliği olmayan maddeler yerler. Bunlar gastrointestinal sistemde demiri bağlar ve demirin emilimini azaltırlar (18).

Tablo 4. Demir Eksikliği Anemisinde Görülen Klinik Bulguları

Cilt	Solukluk
Tırnaklar	Kaşık tırnak
Kas ve iskelet sistemi	Efor kapasitesinde azalma Egzersiz kısıtlılığı
Kalp ve damar sistemi	Kalp debisinde artış Taşikardi Kardiyomegali Kalp yetmezliği
Gastrointestinal sistem	İştahsızlık Anguler stomatit Atrofik glosit Yutma güçlüğü Pika Glutene duyarlı enteropati Plummer-Vinson sendromu
İmmün sistem	Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu
Merkezi sinir sistemi	İrritabilite-halsizlik Senkop Papil ödemi Psödötümör serebri Huzursuz bacak sendromu Katılma nöbeti Uyku bozukluğu Dikkat eksikliği Öğrenme güçlüğü Davranış bozukluğu Algılama işlevlerinde azalma Motor ve mental gelişme testlerinde gerilik

1.1.6. Demir Eksikliği Anemisinin Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği anemisinde Hb ve Hct, yaş ve cinse göre olması gereken değerinin 2 SD'sinden düşüktür (Tablo 5) (16). İlerleyen DE'de bir dizi biyokimyasal ve hematolojik olaylar meydana gelir (41).

Kanamaya bağlı DEA'nde retikülosit sayısında (%3-4) artış görülür. Plazma F düzeyi düşüklüğü depo demirindeki azlığın göstergesidir. Ferritin düzeyi enfeksiyöz, enflamatuvar, kanser gibi durumlarda ve karaciğer hastalıklarında yükselebilmektedir. Yani F değeri DE'ni göstermede bağımsız bir parametre değildir. Ferritin cut off değeri erişkinlerde <20 ng/mL olarak kabul edilirken çocuklarda ise alt sınır 12 ng/mL'dir (42). Serum demiri ve SDBK plazma demirini belirlemede kullanılan iki göstergedir. Plazma demirindeki düşüklük, SDBK'deki artma ve TS'ndeki azalma (<%16) plazma demir konsantrasyonundaki azlığı yansıtmaktadır. Eritrosit sayısı, DEA gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda azalır (<5 milyon/mm³). Ortalama eritrosit volümü DE gelişim sürecinde en son bozulan ve tedavi sonrası en geç düzelen göstergedir. Mikrositoz göstergesidir. Erişkinlerde normal OEV 80-90 fL arasındadır. 2 yaşın altındaki çocuklarda <75 fL sınır kabul edilebilir. Eritrosit dağılım genişliği anizositozu yansıtan parametredir. Eritrosit dağılım hacminin normali yaklaşık %12 olup, %14 üzeri DEA lehinedir. Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli laboratuvar testleri tablo 6'da verilmiştir (43).

Tablo 5. Yaşa göre Hb ve Hct değerlerinin normal dağılımı (41)

	Hb (g/dL)		Hct (%)	
	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır
Kord kanı	16,8	13,7	55	45
0-2 hafta	16,5	13,0	50	42
2 hafta-3ay	12,0	9,5	36	31
4 ay-5 ay	11,5	9,5	35	29
6 ay-2 yaş	12,5	11,0	37	33
2-4 yaş	12,5	11,0	38	34
5-7 yaş	13,0	11,5	39	35
8-11 yaş	13,5	12,0	40	36
12-14 yaş				
Kız	13,5	12,0	41	36
Erkek	14,0	12,5	43	37
15-17 yaş				
Kız	14,0	12,0	41	36
Erkek	15,0	13,0	46	37
18-49 yaş				
Kız	14,0	12,0	42	37
Erkek	16,0	14,0	47	40

Tablo 6. Demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler (43)

-
1. Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)
 2. Hiperkromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
 - a. OEV’nde azalma
 - b. Ortalama eritrosit hemoglobini (OEH)’nin 27 pg altında olması
 - c. Ortalama eritrosit hemoglobini konsantrasyonu (OEHC)’nun %30’un altına düşmesi
 - d. Eritrosit dağılım genişliği (RDW)’nin %14’ün üstünde olması
 3. Serbest eritrosit protoporfirini (FEP)’nde artma (>40 mg/dl)
 4. Serum ferritin düzeyinde azalma (<12 ng/ml)
 5. Serum demirinde azalma
 - a. SDBK’nde artma
 - b. TS (%16’nın altında)’nda azalma
 6. Demir tedavisine cevap
 - a. Tedaviyi takiben 5-10 gün arası retikülositoz
 - b. Retikülositozu takiben günde 0,25-0,4 g/dl/gün ve Hct ’de %1/gün artış
 7. Kemik İliği: Demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk
-

Eritrosit protoporfirini hücre içi demir durumunu yansıtmaları açısından değerlidir. Ancak kurşun zehirlenmesinde ve Hb sentezindeki bazı edinsel kusurlarda da patolojik olması nedeniyle spesifik bir test değildir. Kronik hastalık anemisinden etkilenmektedir. Günlük pratikte tercih edilmeyen bir testtir (42).

Kemik iliği incelemesi çocuklar için gerekli olmayan invaziv bir işlemdir. Buradaki yaklaşım kemik iliği yaymasının prusya mavisiyle boyanarak hücrelerdeki F ve hemosiderin varlığının gösterilmesidir (24, 42).

Solubl TfR (sTfR)’nün, son yıllarda DE’nin saptanmasında en güncel testlerden biri olduğu söylenebilir. Ancak Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) yöntemi ile bakılan zor ve pahalı bir test olması rutinde kullanılmasını engellemektedir. Özellikle erişkinlerde DE’nin diğer ciddi tablolardan ve enfeksiyon anemisinden ayırt edilebilmesi için sTfR testi önem arz etmektedir. Ancak hemolitik anemilerde de artış gösterdiği için çocukluk çağındaki ayırıcı tanı değeri düşüktür.

Demirin emilim sonrası transferrin ile taşınarak Hb sentezi için gerekli olan yere yani intrasellüler ortama erişmesi için bu reseptörler gereklidir (42).

1.1.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi ve Korunma

Çocuklarda DE ya da DEA tedavisi; altta yatan nedenin ortadan kaldırılması, eksikliğin yerine konması, beslenmenin düzenlenmesi ve ailenin eğitimi olarak dört başlık altında toplanabilir. Bunlar (44);

1. Demir eksikliğine sebep olan nedenin araştırılması: Tedavide eksikliğe neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması amaçlanmazsa tedavinin etkinliği azalacaktır.

2. Eksikliğin yerine konması: Demir eksikliği ya da DEA tedavisinde demir, oral veya paranteral yoldan verilmekle birlikte oral tedavi daha ekonomik ve yan etkilerinin az olmasından dolayı daha fazla tercih edilmektedir. Oral demir tedavisinde Ferröz sülfat en sık kullanılmakla birlikte glukonat, fumarat gibi diğer ferröz demir tuzları da kullanılabilir. Emilim açısından ise iki değerlikli (ferröz) demir tuzları, üç değerlikli (ferrik) demir tuzlarına göre daha fazla emilir. Oral demir preparatları aç karnına veya öğünler arasında, günde 4-6 mg/kg' dan 2-3 bölünmüş dozda ve toplam 6-12 hafta süre ile kullanılmalıdır.

Çocuklarda Hb konsantrasyonu normal düzeye gelince demir depolarının dolması için tedaviye 4-8 hafta daha devam edilir. Tedavi süresince DE'ne yanıt tablo 7'de verilmiştir.

Paranteral tedavide demir sukroz, demir glukonat veya demir dekstran verilebilir. Paranteral demir tedavisi; oral tedaviyi tolere edemeyenlerde, aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlarda, gastrointestinal sistemde emilim bozukluğunda ve akut diyare durumlarında kullanılır

Toplam demir dozu (mg)= (olması gereken Hb-hasta Hb) x 80 ml x vücut ağırlığı (kg) x 0.034

IV demirin toplam dozu (mg) = Toplam demir dozu + 20% (Toplam demir dozu).

Miligram cinsinden çıkan toplam miktar bölünerek, günlük maksimum doz 100 mg'ı geçmemek koşuluyla intravenöz uygulanır. Normalde kan transfüzyonu DEA'nin tedavisinde kullanılmaz.

Kullanıldığı acil durumlar;

Ani kan kayıpları,

Hb seviyesinin hızla yükseltilmesi gereken kalp yetmezliği,

Angina,

Hipoksinin eşlik ettiği ciddi pulmoner hastalık ve

Serebral iskemidir

3. Beslenmenin düzeltilmesi: Demir eksikliği ve DEA'ne sebep olan beslenme şeklinin değiştirilmesi.

4. Ailenin eğitimi: Çocuğun tedavisi sırasında veya sonrasında çocuğun ailesi DE ve DEA konusunda bilgilendirilmeli ve korunma yolları anlatılmalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi, DSÖ ve diğer bilinen pediatri örgütleri tüm dünyada en sık görülen nutrisyonel eksiklik olan DE'nin önlenmesi için birçok öneride bulunmuştur. Bunlardan bazıları (1, 25) ;

Besinlerin demirden zenginleştirilmesi,

Anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zenginleştirilmiş formüla besinlerin verilmesi,

İlk bir yıl inek sütünün verilmemesi,

Bebeklerin DE açısından taranması

Bebeklere demir profilaksisi verilmesidir.

Demir eksikliğini önlemek için demir takviyesi kullanımına ilişkin yapılacak olan taramaların zamanlaması ve yöntemi ile ilgili tartışmalar devam ederken eldeki kanıtlarla bazı öneriler geliştirilmiştir.

Term sağlıklı bebeklerde yaşamın ilk dört ayında vücutta yeterli demir düzeyi vardır. Anne sütü çok az demir içermektedir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde dördüncü ayın sonunda DE riski artmaktadır. Bu yüzden sadece anne sütüyle beslenen bebeklere dördüncü ayda anne sütüne ek olarak günde 1 mg/kg oral demir alacak şekilde demirden zengin gıdalar diyete eklenmelidir. Sadece anne sütüyle beslenmeyen bebeklerin ne kadar anne sütü ne kadar formüla besin aldıkları bilinemediğinden dördüncü aydan sonra bu bebeklerin diyetine de günde 1 mg/kg oral demir alacak şekilde demirden zengin gıdalar eklenmelidir. Formüla ile beslenen bebeklerin yaşamın ilk 12 ayındaki demir ihtiyacı standart term bebek formülası (demir içeriği: litre başına 14,6 mg) ile karşılanabilir ve dört ya da altıncı aydan

sonra demirden zengin gıdalar diyete eklenebilir. 6-12 aylık dönemde günlük demir alımı 11 mg olmalıdır. Bebeklere ek gıdalar verilirken demir içeren kırmızı et ve sebzeler diyete erken eklenmelidir. Eğer demir ihtiyacı formüla besinler ve ek gıdalar ile karşılanmıyorsa demir damlaları verilebilir. Bir yaşından önce inek sütü verilmemelidir. 1-3 yaş aralığındaki çocukların günlük demir alımı 7 mg olmalıdır. Bunu sağlamanın en iyi yolu çocuğun demirden zengin sebze, kırmızı et, demirle zenginleştirilmiş tahıllar ve demir emilimini artıran C vitamini içeren meyveler yemesidir. Besinlerle demir takviyesi alamayan 1-3 yaş aralığındaki çocuklara demir damlaları, üç yaşından büyüklere ise multivitamin desteği verilebilir (45).

Anne sütü alan preterm bebekler ek olarak bir aylıkken günde 2 mg/kg elementer demir almalı ve 12 aylık olana kadar demire devam edilmelidir. Bu demir desteği, demir preparatlarıyla veya demirden zenginleştirilmiş formüla besinler ile sağlanabilir. Standart term bebek formülü (litre başına 14,6 mg) veya standart preterm bebek formülü (litre başına 12 mg) ile beslenen preterm infantlar, günde 150 mL/kg'lık formüla aldığını varsayarak günde yaklaşık 1,8 mg/kg ile 2,2 mg/kg arasında demir alırlar. Demir içeren formüla kullanılmasına rağmen, prematüre bebeklerin %14'ünde DE görülebilmektedir. Bu nedenle, formüla ile beslenen bazı prematüre bebeklerde ek demir takviyesi gerekebilir (17, 46).

Evrensel anemi taraması 12. ayda Hb konsantrasyonuna bakılarak yapılır. Bu taramayla DE ve DEA ile ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu risk faktörleri (46);

- Düşük sosyoekonomik düzey,
- Prematürite veya düşük doğum ağırlığı öyküsü,
- Kurşuna maruz kalma,
- Ek demir almadan ilk dört ay sadece anne sütü alma
- Demirden zengin gıdalarla beslenememesidir.

Bu çocuklarda, beslenme sorunları, özel sağlık ihtiyaçları olan bebeklerde görülen yetersiz beslenme, büyümede gecikme ek risk faktörleridir. 1-3 yaş arası çocuklarda demirden yetersiz beslenme DE ve DEA riski varsa ek tarama herhangi bir zamanda yapılabilir (17, 46).

Tablo 7. Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıt (18)

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

1.1.8. Demir Eksikliği ve Obezite

Obezitede hipoferremi mekanizması net olarak aydınlatılamamıştır ancak çeşitli görüşler bildirilmiştir. Obez bireylerde meydana gelen DE, artmış kan hacmi nedeniyle demir gereksiniminin normale göre artması ve ince bağırsakta demir emiliminin azalması veya düşük demir alımının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ek olarak, obezite kronik düşük dereceli inflamasyon durumu ile ilişkilidir. İnflamasyon aracılığıyla gerçekleşen hepsidin artışı ile ilişkili mekanizmayla demir sekestrasyonunun artması obezitede meydana gelen DE'nin nedenlerinden biri olabilir (29).

1.1.9. Obezitede Hepsidin ve Demir Eksikliği

Hepsidin yakın zamanda tespit edilmiş peptid yapıda bir hormondur. İnsan hepsidin geni (HAMP), insan kromozomu 19q13 üzerinde yer alır ve 84 aminoasitten oluşan bir öncü proteini kodlar. Hepsidin kan dolaşımı içine 20, 22 ya da 25 aminoasit içeren bir peptid olarak salınır. Bu protein esas olarak karaciğerde sentezlenir. Aynı zamanda, kalp, pankreas, böbrek, dalak ve adipoz dokudan da sentezlenebilir. Hepsidin demir metabolizmasının negatif düzenleyicisidir. İnce bağırsakta demir emilimini ve makrofajlardan geri dönüştürülmüş demir salınımını inhibe eder. Bu nedenle, hepsidin eritropoez için uygun demir miktarını etkiler. Hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen pek çok farklı faktör vardır. Karaciğerde hepsidin sentezi; inflamasyon, enfeksiyon, serum demiri ve TS düzeylerinin yükselmesiyle artmaktadır. Hipoksi, eritropoetik etkinlikte artış ve hepsidin geninde

mutasyon hepsidin ekspresyonunu azaltır. Hepsidin gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve hepsidin proteininin sentezi dokuya özgüdür. Hepsidin kronik hastalık anemisi sırasında demir metabolizmasını düzenleyen önemli bir hormondur. Obezitede hepsidin gen ekspresyonu ile IL-6 (interlökin 6) ve C-reaktif protein (CRP) gibi bazı sitokinler arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır (29).

Bir adipogenez olan leptin, hepatik hepsidin gen ekspresyonunun up-regülasyonunda görev almaktadır. Bu durum obez hastalarda artmış leptin düzeylerinin obezitedeki DE'ni açıklamada yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Hepsidin yağ dokusunda daha yüksek yoğunlukta olması obez hastalarda daha düşük demir konsantrasyonu ile ilişkili olabilir (29).

Hepsidin sadece karaciğerde değil yağ dokusunda da sentezlenmektedir. Protein ve mRNA'ya sahiptir. Hepsidin mRNA, obezite cerrahisi için seçilmiş obez hastaların adipoz dokusunda yüksek bulunmuştur. Yağ dokusundaki HAMP geni mRNA'sı, IL-6 ve VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir. Buna karşın karaciğerde sentezlenen HAMP'nin, CRP ile ilişkisi bulunmazken, serum transferrin konsantrasyonu ile pozitif ilişkisi olduğu saptanmıştır. Obez hastaların %68'inde düşük TS ve bunlarında %24'ünde anemi olduğunu gösterilmiştir (47).

Leptin doğrudan JAK2 / STAT3 sinyal yolağı üzerinden hepatik hepsidin gen ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu etkinin doz bağımlıdır (48).

Obez çocuklarda normal kilolulara göre serum demir ve TS'nu anlamlı olarak düşük bulmuş ve şişmanlık ile düşük demir durumu arasındaki bağlantıyı doğrulamışlardır. Obez çocuklarda, normal ağırlıktaki çocuklara göre anlamlı olarak IL-6, leptin ve hepsidin konsantrasyonlarının daha yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir. Serum hepsidin seviyesi, leptin düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu veriler obezitenin, düşük dereceli inflamasyona neden olduğu ve IL-6, leptin gibi birçok sitokin ve adipokinlerin üretimini uyardığı hipotezini güçlendirmektedir. Leptin yağ hücrelerinde hepsidin sentezinin upregülasyonunda görev alıyor olabilir. Bunun sonucu olarak, artan hepsidin düzeyleri obezitede demir emilimini inhibe ederek ve demir biyoyararlanımını kısıtlayarak demir yetersizliğine yol açabilir (49).

Kilolu çocuklarda demir eksikliği prevalansı normal kilolu kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%6-20). İnflamatuvar belirteçlerin (IL-6 ve

CRP) yanı sıra hepsidin ve leptin obez çocuklarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Obez çocuklardaki DE'ne hepsidin aracılı, azalmış demir emilimi ve/veya artmış demir sekestrasyonu sebep olmaktadır (30).

1.1.10. Demir Eksikliği ve Termoregülasyon

Demir sadece dokulara oksijen taşınmasında değil, birçok termoregülasyon ve enerji metabolizmasında gerekli enzimlere kofaktör olarak katılır. Demir eksikliği ve DEA olanlarda soğuğa maruziyetin hissedilmesinin sebebini norepinefrin ve glukoz metabolizması ile metabolizma hızı ilişkilendirilmiştir. Anemisi ve DE olanlarda vücut ısısını koruma yeteneği azalmıştır (31).

Doku düzeyinde enzimlerde demir azalması, termoregülasyon ve oksidatif metabolizmanın azalmasına yol açar (31).

Termoregülasyondaki azalmanın hangi mekanizmayla olduğu net anlaşılmamıştır (SSS kaynaklı, Norepinefrin sekresyonundaki artış, metabolizma hızı, bazal vücut ısısında düşüklük) (27).

Normal demir düzeyi olan; demir eksikliği olan fakat anemik olmayan (DE); DEA olan olgular 1 saat soğuğa (28°C) maruz bırakıldıktan sonra, DEA grubundaki katılımcıların vücut ısısı diğer gruplara göre düşük bulunmuştur. Ek olarak Norepinefrin seviyeleri DE ve DEA grubunda benzerdi ve normal demir statüsü olan grubunun yaklaşık 2 katı kadardı.

Soğuk maruziyetinden sonra oksijen tüketimi, DEA grubunda diğer 2 gruba göre belirgin artış saptandı (27).

1.1.11. Demir Eksikliği ve Kas Dokusu İlişkisi

Demir eksikliği ve DEA'nde apati, halsizlik, letarji yaygın görülen semptomlardandır. Demir eksikliğinin düşük fiziksel aktivite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar DEA olanlarda iş performansının düşük olduğunu ve egzersiz toleransında azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Dallman (50) yapmış oldukları kemirgen çalışmalarında DE olan kemirgenlerde fiziksel aktivitedeki düşüş mekanizmasının düşük oksijen transportu ve oksidatif kapasitedeki azalma olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu mekanizmayı açıklarken de anemik kemirgenlerin myogloblin ve sitokrom c düzeylerinin düşük

olması sonucu düşük oksijen transportu ve oksidatif kapasitedeki azalmayla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Birçok redoks enzimi, mitokondriyal sitokromlarda dahil olmak üzere demir içerir. Maguire ve ark. (32) vücutta azalan demir depolarının kas sistemine etkisinin; mitokondri içerisinde demir-sülfür içeriğinin azalması, mitokondriyal sitokromlardaki azalma ve total mitokondriyal oksidatif stresin azalmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir.

Brenda ve ark. (51) yapmış oldukları bir çalışmada fiziki performans ve kas gücünün anemisi olan ve olmayan bireylerdeki ilişkisini araştırmıştır. Yapmış oldukları bu çalışmada yürüme hızı, gün içinde oturma süresi, izometrik diz egzersizlerindeki kas gücü araştırılmış ve anemisi olan bireylerde düşük performans saptamıştır.

Ohira ve ark. (52) sideropeni durumunda bile, daha anemi gelişmeden aerobik metabolizmada düşüş yaşandığını saptamışlardır. Demir replasmanının anemiyi düzeltmeden bile iş performansına olumlu etkileri olduğunu gösterdi. Yapmış oldukları çalışmada aynı Hb seviyelerine sahip bireylerin, DE olanlarında demir replasmanının iş performansına katkı sağladığını gösterdiler.

1.2. İrisin:

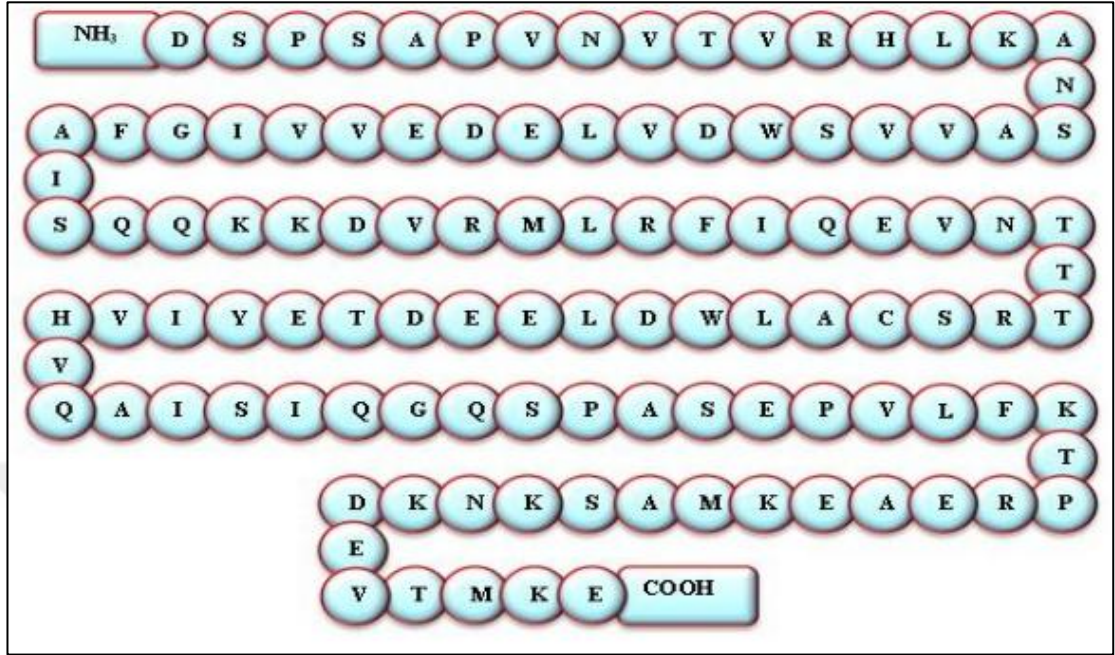
1.2.1. Genel Bilgi:

Adı Yunan mitolojisinde, gökyüzü ve yeryüzü arasında iletişimi sağlayan tanrı olduğuna inanılan İRİS' den gelir (10).

İrisin; 2012 yılında Bostrom ve ark. tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, 10.1 kD olan ağırlığında, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir (Şekil 1) (10).

İskelet kaslarının sadece metabolik açıdan önemli moleküller içermediği, aynı zamanda endokrin bir organ olduğunun farkına varılmıştır. Bu moleküllerin metabolizmayı değiştirdiği aynı zamanda myokin gibi bilinen hormonların salgılanmasını, diğer organlarla ilişkisini, fiziksel aktivite esnasında veya sonrasında sirkülasyonunun artmasında rol oynadığı saptanmıştır (53). Bebeklik döneminde; kahverengi yağ dokusunun, bebeğin vücut ısısının düzenlenmesinde görev aldığı bilinmesine rağmen, İr hormonunun keşfine kadar erişkin dönem fizyolojisinde ne

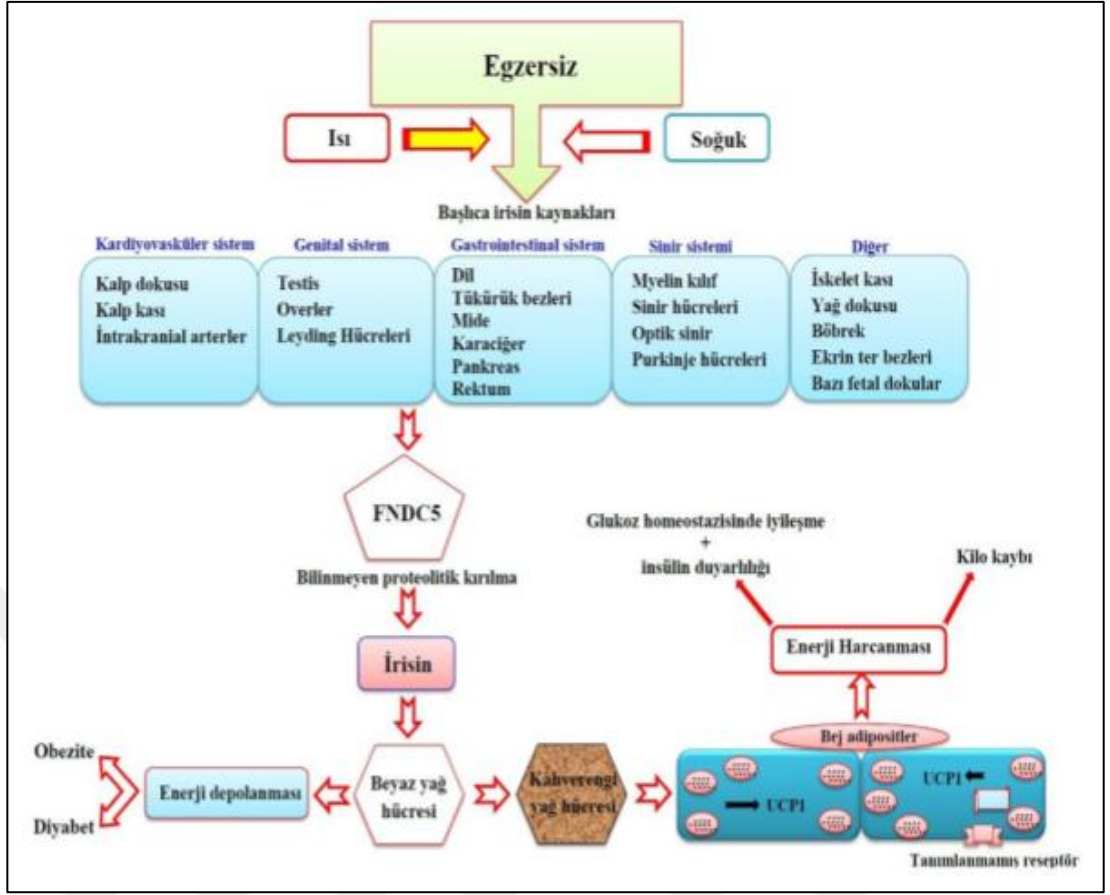
işe yaradığı bilinmiyordu. İrisinin keşfi, yağ doku metabolizmasının aydınlatılmasında rönesans etkisi yaratmıştır (54).



Şekil 1. İrisin hormonun amino asit dizilimi (fare, sıçan ve insanlarda aynı dizilim) (10)

İrisinin prekürsörü olan FNDC5 mRNA'sı en yüksek kas dokusu olmak üzere sırayla, rektum, perikardiyum, intrakraniyal arterler, kalp, dil, optik sinir, beyin, ovaryum, hipofiz, seminal veziküller, adrenal bez, özofagus, vena kava, böbrekler, penis, retina, testis, üretra, mesane, spinal kord, karaciğer, ince bağırsak, tonsil, tiroid ve vajina dokularında gösterilmiştir (10, 55, 56) (Şekil 2).

İrisin fibronektin tip III domain FNDC5'den üretilir. Ana rolü bej yağ dokusunu, mitokondriyal solunumla enerji ve ısı sağlayan kahverengi yağ dokusuna dönüştürmektir (9). Kasla ilişkili bir faktördür. Kaslardan salınan FNDC5 tip I membran proteininin hücre dışı kısmından gelen bir proteindir. Sinyalleri yağ dokusunu kahverengimsi yağ dokusuna değişim yönünde uyarır. İrisin kahverengi yağ dokusu hücrelerinde anahtar görevi göstermektedir (57).



Şekil 2. İrisin'in sentezlendiği başlıca dokular ve muhtemel biyokimyasal ve fizyolojik etkileri (56)

Peroksizom proliferatör-aktivatör reseptör (PPAR)- γ koaktivatör PGC-1 α , iskelet kaslarından salgılanan glukoz, lipid ve enerji homeostazında kritik rolü oynayan önemli metabolik moleküllerdir ve egzersizle salınımlarında artış olur. Mitokondriyal PGC-1 α , UCP-1 salgılanmasını düzenler. Uncoupling protein 1 sıklıkla iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda termogenezde rol oynar. Bu iki doku termogenezde kilit dokulardır (58).

İrisin yeni tanımlanmış bir moleküldür. Myositlerden sekrete edilir. Egzersizin metabolizma üzerindeki yararlı etkilerini düzenler. Bu düzenlemeyi enerji ve glukoz metabolizmasıyla yapan bir hormondur (10). İrisin, fare ve insan dokularında FNDC5'den bir kırılma ürünü olarak oluşmaktadır. FNDC5 aynı zamanda fibronektin tip III repeat (tekrar) containing (taşıyıcı) gen (FRCP2) ve peroksizomal protein (PeP) olarak da bilinmekte ve iki bağımsız grup tarafından 2002 yılında keşif ve karakterize edilmiştir (59). Transmembran FNDC5'in moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 32 kD' dur ve hüresel FNDC5 ile kıyaslandığında

daha büyüktür. Bu farklılık FNDC5'in C terminal bölgesinde kırılarak sekrete olduğunu göstermektedir. Fare FNDC5'i, 29 aminoasitlik bir sinyal peptid bunu takip eden 94 aminoasitlik single fibronektin tip III domain ve bir C-terminal olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (60). İrisin, PPAR- γ koaktivatörü PGC-1 α ile dolaşıma salınımı regüle edilen, FNDC5 gen salınımıyla proteolitik bir süreçle üretilen bir hormondur. İrisin subkutan beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürür ve UCP-1 seviyesini arttırarak termogenezisi sağlar (10). Wu ve ark. çalışmalarında subkutanöz adipoz dokunun bir kısmının kahverengi adipoz dokuya dönüşebildiğini (BAT), bir kısmının ise klasik beyaz (WAT) ve kahverengi adipoz dokudan başka bir forma dönüşemediğini gösterdi ve bu dokuya bej adipoz doku denildi (57).

İrisinin UCP-1 ve diğer kahverengi yağ dokusu ilişkili genlerin salınımını arttırdığı ve kısmen PPAR- γ ekspresyonunu arttırdığı yeni keşfedilmiştir. Kasla ilişkili fonksiyonları, enerji harcanmasında ortaya çıkan sinyallerle, direkt yağ dokusunun kahverengileşmesine sebep olmaktadır. Bu etki metabolik profili geliştirir ve tüm vücudun enerji harcamasını arttırır. İrisin metabolik bozuklukların tedavisinde yeni güvenilir hedef olabilir (11).

İrisin serum seviyesi vücut ağırlığı, VKİ ve yağ dokusuyla pozitif koreledir. Anoreksiyalı hastalar, normal kilolu ve obez kişilerle karşılaştırıldığında Ir seviyesindeki düşüklük kas kitlesiyle pozitif korele saptanmıştır (12). Boström ve ark. Ir'in beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğünü, yapmış olduğu çalışmalarında in-vivo ve in-vitro kültürde ispatladılar (10).

İrisin düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırıldı. Vücut kitle indeksi aralığı (20-48kg/m²) olan bireylerdeki bir çalışmada VKİ arttıkça artan kas dokuya bağlı Ir düzeyinin arttığı raporlanmıştır (56). Vücut kitle indeksi, ölçümdeki yağ kitlesi Ir ile pozitif korelasyon göstermektedir. Muhtemelen obez insanlardaki artan kas-yağ kitlesine ikincil olarak ölçülen vücut hücre kitlesi, Ir ile pozitif korelasyon gösterir. Vücut hücre kitlesi organ, kas kitlesi, serbest yağ kitlesi ve total vücut sıvısını içermektedir. Ayrıca egzersiz sonunda iskelet kaslarında FNDC5 mRNA ekspresyonunda artış saptanmıştır (10). Boström ve çalışma arkadaşları bu verileri ortaya koyduktan hemen sonra Timmons ve ekibi de FNDC5'in gerçekten iskelet kasındaki artışın egzersize bağlı olup olmadığını

ortaya koymak için 24 sedanter genç erkeği 6 haftalık yoğun bir egzersiz programına dahil ettiler, egzersiz sonrasında alınan iskelet kası biyopsilerinde FNDC5 mRNA miktarlarında değişme olmadığını rapor ettiler. Timmons ve ark. ayrıca 10 genç ve 10 yaşlı deneğe bu kez ağır egzersiz yaptırdılar, egzersiz sonrasında yaşlı deneklerin iskelet kası biyopsilerinde FNDC5 mRNA miktarlarının, genç denekler ile kıyaslandığında %30 artış gösterdiğini bildirdiler (61). Başka bir egzersiz çalışmasında fareler üç hafta boyunca serbest teker koşusuna maruz bırakılmış ve Ir miktarlarının egzersiz sonrasında %65 oranda arttığı görülmüştür (62).

Al-Delghri ve ark. (63) 153 Suudi Arabistan'lı çocukla yaptığı kesitsel çalışmada; kız çocuklarında kanda dolaşan Ir seviyesini erkeklere oranla yüksek bulmuştur. İnsülin direnci ile Ir düzeyi arasında kızlarda negatif korelasyon saptamış, erkeklerde korelasyon saptamamıştır.

Obez yetişkinlerde, yapılmış olan bir çalışmada intrahepatik trigliserit içeriği ile de Ir düzeyi ters ilişkili saptanmıştır (64).

Roca Rivalda ve ark. (65) tarafından ileri sürülen bilgiye göre, Ir sadece kas dokusundan sentezlenmeyip aynı zamanda FNDC5 kırılarak adipoz dokudan da sentezlendiği rapor edilmiştir. Diğer bir anlatımla, subkutan yağ dokusunun FNDC5/Ir'i visseral yağ dokusuna göre daha fazla salgıladığı bulundu. Bu durum visseral yağ dokusunun metabolik komplikasyonlarla daha fazla ilişkili olabileceğini yeniden düşündürdü. Aynı çalışmada, kısa periyotlu egzersiz çalışmalarının FNDC5 sekresyonunu beyaz yağ dokusunda arttırdığını bildirmişlerdir. Ek olarak Ir salınımı, belirgin bir biçimde aç bırakılan hayvanlarda azalırken şişmanlatılmış hayvanlarda ise arttığı ileri sürülmüş ve bunun da insülin direnci ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.

1.2.3. İrisinin Metabolik Etkileri

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar doğrultusunda Ir'in fizyolojik ve patolojik durumlardaki görevi araştırılmıştır. Boström ve ark. sağlıklı yetişkinlerde 10 haftalık dayanıklılık egzersizlerinin, bazal düzeye kıyasla, plazma Ir düzeyini arttırdığını göstermiştir (10).

Transgenik PGC-1 α salınımı fazla olan farelerde FNDC5 seviyesi kontrol grubundaki farelere oranla daha yüksek saptanmıştır. FNDC5 bir transmembran

proteinidir. FNDC5 geni tarafından kodlanır ve Ir prekürsörüdür. İrisin salgılanması ve yıkımı, epidermal büyüme faktörü ve TGF- α içeren transmembran polipeptid hormonlarıyla ilişkili bulunmuştur (10). Başka bir çalışmada diyetlerinin içine FNDC5 içeren adenoviral vektörler enjekte edilen farelerdeki plazma Ir düzeyleri kontrol grubuna göre 3-4 kat artmış olduğu saptanmıştır (56).

Diğer çalışmalar, diğer miyokinlerin ve Ir'ın farklı fizyolojik durumlardaki rolünü aydınlatmaya çalışmıştır. Erkek farelere kalori kısıtlaması uygulandığında, diyet ile ilişkili olarak, plazma miyonektin, miyostatin veya Ir düzeyinde belirgin değişiklik görülmemiştir. Buna rağmen yağlı ve yağlı olmayan kitlede ve aynı zamanda insülin direncinde belirgin değişiklikler gözlenmiştir (66).

İrisinin görevinin tam olarak bilinmemesi sonucunda çelişkili bilgiler ortaya çıkmaktadır. Buna rağmen Ir'nin kilo kaybı, insülin direncinde azalma, şişmanlık ile ilişkili olması, glukoz düzenlemesi ve lipid metabolizmasına etkisi gibi birçok fizyolojik özelliğinin olduğu bildirilmiştir (67).

İrisin temel olarak kalp ve iskelet kasından üretilmektedir. Özellikle kalp kası Ir'ın en önemli kaynağıdır. Bu nedenle kalp kasının toplam hacmi Ir düzeyini doğrudan etkilemektedir (10). Yousefi ve ark. (68) miyokart enfarktüsünün Ir düzeyi ile ilişkisini değerlendirdikleri bir çalışmada; bir beta agonist olan isoproterenolün oksijen yetersizliğine sekonder miyokart enfarktüsü ile sonuçlanan şiddetli miyokart stresine neden olduğu bildirilmiştir. İrisin seviyesinde meydana gelen artış sonucunda ATP kaybının artması miyokart enfarktüsü sonrasında meydana gelen enerji eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Fizyolojik koşullara bağlı olarak, egzersiz Ir düzeyini etkileyebilmektedir. Moraes ve ark. (69) yaptığı bir çalışmada; hemodiyaliz uygulanan hastaların plazma Ir düzeylerinin, sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda diyaliz hastalarının egzersiz çalışmalarına verdikleri Ir yanıtında direnç olduğu bu yüzden kas kitlelerinde meydana gelen artışa rağmen, daha yüksek Ir düzeylerine ulaşamadıkları bildirilmiştir. Ayrıca obezite cerrahisinin neden olduğu kilo kaybının, VKİ'den bağımsız olarak Ir düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (56).

Dolaşımdaki Ir, kas kütlesi, estradiol düzeyleri ile direkt olarak ilişkilidir. İrisin düzeyleri, orta yaşlı kadınlarda yaş ile ters ilişkili olarak değişmektedir. İrisin düzeyinin yaş haricinde, insülin düzeyi, kolesterol düzeyi, adinopektin düzeyleri ve

intrahepatik trigliserit ile de ters ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (64, 70).

Huh ve ark. (56) yüksek kardiyovasküler riskli vakalarda Ir'in HDL kolesterol ve geniş HDL partikülleri ile negatif ilişkili bulmuşlardır. Zihang ve ark. (64) NAFLD'li obez hastalarda Ir düzeyini düşük buldular. Serum Ir seviyeleri intrahepatik trigliserit içeriğindeki artış derecesinde düşüş gösterir. Yüksek serum Ir seviyeleri tercih edilebilir trigliserit seviyeleriyle ilişkilidir.

1.2.2. İrisin ve Hastalıklarla İlişkisi:

İrisin molekülünün 2012 yılında keşfinden sonra hastalıklarla ilişkisi araştırılmış olup, özellikle eksikliğinde metabolizma ile ilgili hastalıklara yol açabileceği düşünülmüştür.

İrisin PGC1- α aktivasyonu ile üretilen orijinal bir miyokindir. Çalışmalar, PGC1- α 'nın mitokondriyal homeostaz, mitokondriyal biyosentez düzenlenmesi ve oksidatif metabolizma üzerinde Ir faktörünün önemli bir rolü olduğunu düşündürür. Bunun yanı sıra PGC1- α 'nın salınımı ve aktivitesi tip II diyabeti olan hastalarda düşük bulunmuştur (71). Choi ve ark. (72) yeni tanı tip II diyabetli hastalarla normal glukoz tolerans testi olan hastaları karşılaştırdığında serum Ir seviyesinin belirgin bir şekilde yeni tanı tip II diyabeti olan hastalarda düşük saptamışlardır. Choi ve ark. serum Ir düzeyiyle açlık plazma glukozu, HgbA1c arasında negatif korelasyon saptamışlardır.

İrisin farmakolojik konsantrasyonlarda farelerde H 19-7 hipokampal nöronal hücreler ile STAT3 düzeyini artırır. Düşük Ir seviyeleri fare embriyonik kök hücrelerinde nöronal fonksiyonlarda farklılaşmayı azaltır. İnsan beyinde Ir öncüsü olan FNDC5'in azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca Ir'in hipokampal nörogenezde direkt ilişkisi olduğu gösterilmiştir (73). İmmünohistokimyasal çalışmalar, son günlerde sıçanlarda ve farelerde purkinje hücrelerinin Ir ve aynı zamanda FNDC5 ekspresyon ettiklerini gösterdi (74).

Obezite, enerji harcanmasına karşılık kronik fazla kalori alımının bir sonucudur. Postmenapozal 17 kadının 24 saatlik kalori harcaması indirekt kalorimetre ile 24 saat ölçülmüştür. Serbest yağ kitlesinin %80'lik varyansının enerji harcamasındaki rolü açıklanmamıştır. İrisinin insanlarda kahverengi yağ dokusunu

aktive ederek enerji harcamasındaki artışıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (58). İrisin seviyeleriyle enerji harcaması yüksek oranda korele bulunmuştur. Serbest yağ kitlesi ile bağlantı kurulamayan bireysel enerji ihtiyaçlarının açıklanmasında Ir yardımcı olabilir. Bu yüzden obezite tedavisinde Ir düzeyini arttırıcı yöntemler umut vericidir (75).

İnsanlarda FNDC5 geninin öncülerinin kaslardan eksprese edildiği gösterilmiştir. İrisin seviyeleri VKİ indeksiyle pozitif kolere bulunmuştur (76). Bazı çalışmalarda negatif korele olduğu veya etkisiz olduğu da gösterilmiştir. İrisin seviyesi yaşla ve cinsiyetle kolere saptanmamıştır (77). İrisin seviyeleri ciddi obez kişilere göre anoreksik hastalarda daha düşük seviyede saptanmıştır. Normal ağırlıklı hastaların obez ve anoreksiklerle karşılaştırılmasında fark bulunamamıştır (55). Stengel ve ark. anoreksiya nevrozalı hastaları içeren bir çalışmada normal kilolu kontrol vakaları, morbid obez hastalar olmak üzere geniş kilo spektrumundan vakalar çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışmada obez hastalarda, anoreksiyalı hastalara oranla yüksek Ir seviyeleri bulunmuştur ve Ir düzeyi ile vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir (76). İrisin ve ilişkili olduğu FNDC5 geni egzersizle artış gösterir. İrisin obeziteyi iyileştirmesi, glukoz homeostazını düzenlemesiyle karakterize bir hormondur (10). Yoğun olarak FNDC5 geni kaslardan üretilse de bir miktar böbreklerden, karaciğerden, akciğerden ve yağ dokudan da üretildiği çalışmalarda gösterilmiştir (56). İrisin UCP-1 salınımıyla ısı üretimini arttırır böylece beyaz yağ dokunun kahverengileşmesini sağlar. İrisinin dolaşımda bulunması enerji harcamasını arttırır ve vücut ağırlığını düzenler. Bunun sonucunda insülin rezistansı ve obezite düzenlenir (10).

İrisin seviyesinin Tip II diyabetli hastalarda düşüklüğü rapor edilmiştir (61). Tip II diyabetli hastalarda ve obez hastalarda yağ ve kaslarda azalmış FNDC5 gen ekspresyonu, dolaşımdaki düşük Ir düzeyi, tedavide Ir'i potansiyel hedef haline getirmiştir. Ayrıca Tip II diyabetli hastalarda serum Ir düzeyinin düşüklüğü, yeni teşhis edilmiş Tip II diyabetli hastalarda ve glukoz intoleransında Ir'in önemli rol oynadığı bildirilmiştir (77). İlginç olarak, iskelet kasındaki FNDC5 ekspresyonunun subkutanöz yağ dokusundaki FNDC5 ve UCP-1 salınımıyla ilişkili olduğu, visseral ve adipoz dokuyla ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (61). Akut egzersiz sonrasında Ir düzeyi artmıştır. Alışkanlık haline gelmiş kronik egzersizden sonra artmadığı

bildirilmiştir (77). İrisin seviyesindeki değişimin gayret sonrası kaslarda enerji/ATP dengesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Daha fazla enerjiye ihtiyaç duyulan yerlerde, daha az egzersiz yapan bireylerde veya anaerobik metabolizmalarda Ir seviyesi belirgin bir şekilde artar. İrisin seviyelerindeki artışın iyi antrenman yapan veya düzenli yapan kişilerde daha az artmış olduğu saptanmıştır (76).

İrisin, tip II diyabet gibi hastalıklarla ilişkisi olduğundan vade obeziteyi yenmede bir hedef tedavi olabileceğinden dolayı büyük ilgi kazanmıştır. Bir çalışmada, Tip II diyabetli hastalarda kontrol grubuna ve normal glukoz toleransına sahip hastalara göre Ir düzeyi düşük bulunmuştur (12). Tip II diyabetli hastalarda ve obez hastaların kaslarında FNDC5 ekspresyonu düşük bulunmuştur (61). Boström ve ark. (10) Ir dolaşımının arttırılmasının kontrolüyle, diyet ilişkili kilo alımı, insülin rezistansı gelişimi gibi durumlardan koruyucu olabileceğini raporladı. Birçok çalışmada Ir'in metabolik bozukluklar ile ilişkisi üzerine odaklandı. İrisin diyetle ilişkili kilo alımında, beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesiyle ortaya çıkan enerji artışından dolayı koruyucu olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmayı müteakip çalışmalar dolaşan Ir'in insanlarda obezite ile ilişkisini araştırmıştır. Birçok çalışmada dolaşan Ir ile VKİ ilişkisi araştırılmıştır. Huh ve ark, enine kesitsel bir çalışmada sağlıklı orta yaşlı, (VKİ; 20' den 47,7 kg/m²) olan, 117 kadının dolaşan Ir düzeyini, yağsız vücut kitlesi ve VKİ ile pozitif ilişkili bulmuştur (56).

Yaşlı ve obez hastalarda 10 haftalık dayanıklılık egzersiz protokolünden sonra FNDC5 ekspresyonu artmıştır (78). Ancak genç sedanter erkeklerde 6 haftalık yoğun dayanıklılık bisiklet sürme egzersizinden sonra kas dokusundan FNDC5 ekspresyonunda artış olmamıştır (77). Bunun yanı sıra FNDC5 ekspresyonu, yüksek aerobik performans grubu kaslarında yüksek oranda bulunmuştur (79). De La Iglesia ve ark. (80) 93 yetişkin metabolik sendrom (MetS) tanılı Kafkas vatandaşı hastayı 8 haftalık hipokalorik diyet sonrasında takip etmiş ve Ir seviyelerinde belirgin bir şekilde artış gösterdiğini ve bu artışın kilo kaybıyla ilişkili olduğunu saptadı. Başka bir çalışmada Crujeiras ve ark. (81) 94 obez hastada (VKİ; 35,66±4,5 kg/m²) 8 haftalık kilo kaybı programı (hipokalorik diyet uygulaması) ve bunu takip eden 16 haftayı inceledi. İrisin düzeyleri kilo kaybıyla paralellik gösterdi. 8 haftalık kalori azaltımından sonra ve 24 hafta sonunda kilo kaybı olup geri alanlarda Ir seviyesi bazal değerlerine geri döndü.

Obezite ve Tip II diyabetlilerde, birçok çalışmada Ir'in rolü olduğu gösterildi. Önceki çalışmalarda alkolik olmayan karaciğer yağlanması hastalığı (NAFLD) ve polikistik over sendromu (PCOS) ile MetS komponentlerinin ilişkisi gösterilmiştir (82). Sağlıklı kiloda olanlarda ve MetS risk faktörü olmayanlarda gelişen PCOS'da açlık Ir seviyelerinin belirgin bir şekilde arttığı raporlanmıştır. İrisinin PCOS gelişimi için bağımsız bir belirteç olabileceği ve PCOS gelişimi için orjinal biyomarker olabileceği düşünülmüştür (83). De La Iglesia ve ark. (80) MetS'lu vakalarda, kilo kaybı programıyla Ir'in düşüşü, belirgin korelasyon göstermiştir ve total kolesterol, total kolesterol/HDL kolesterol oranı, LDL kolesterol ve Apolipoprotein B kilo değişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Metabolik Sendrom obeziteye, özelliklede metabolik bozukluklarla ilişkili olan santral obeziteye yol açar. Hee ve ark. bazal Ir düzeylerinin Met S olanlarda olmayanlara oranla belirgin bir şekilde yüksek olduğunu bildirdi (84).

Aydin ve ark. (55) yapmış oldukları bir çalışmada, 47 ± 3 °C'de Türk Hamamı sonrası tükürük ve kan Ir konsantrasyonları araştırmışlardır. Normal kilolularda tükürükteki Ir konsantrasyonunu serumdakinden yüksek bulmuşlardır. Serumdaki Ir konsantrasyonundaki artış sadece Türk Hamamı sonrasında ortaya çıkmıştır. Tükürükteki Ir artışı hem egzersiz sonrası hem de Türk Banyosu sonrası olduğu saptanmıştır. İrisinin ısı ile mi yoksa egzersizle mi daha fazla salındığını anlamak için; 45 dakika egzersiz veya 45 dakika hamamda duş yaptırılmış, egzersiz ve duş sonrası Ir miktarlarında artış olduğu ve hamamda duş alma ile daha fazla Ir' in dolaşıma ve tükürüğe geçtiğini rapor edilmiştir. İrisin artışı obez deneklerde daha fazla olmuştur.

Wen ve ark. (70) Ir seviyelerini evre 5 böbrek yetmezliği olan hastalarda aynı yaş ve cinsiyetteki normal hastalarla karşılaştırıldığında belirgin düşük bulmuşlardır. İrisindeki düşüklük kan üre nitrojeni ve kreatini ile ters ilişkilidir. Ebert ve ark. (85) kronik böbrek yetmezliği evre 1'den 5'e kadar olan bir hasta grubunu inceledi. Serum Ir seviyeleri tüm kronik böbrek yetmezliği evrelerinde düşük saptandı ancak en düşük evre 5' de saptandı. Bu bulgularla Ir ve böbrek yetmezliği arasında ilişki olduğu ve Ir'in böbreklerden ekskresyonu olmadığını raporlamışlardır.

1.3. FABP:

1.3.1. Genel Bilgi:

Baxa (86) tarafından 1989 yılında adipositlerde izole edilmiştir. Sitoplazmik yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABPs) hücre içi yağ asitlerinin taşınmasında rol oynayan şaperonlardır. Özellikle lipolitik aktivite ile ilişkilidirler. Hücre içi lipit şaperonları olarak bilinen FABPs, hücrelerde lipit cevaplarını düzenleyen ve ayrıca metabolik ve inflamatuvar yollarla bağlantısı olan bir grup moleküldür. Yağ asidi bağlayıcı proteinler, doymuş ve doymamış uzun zincirli yağ asitleri, eikazonoidler ve diğer yağlar gibi hidrofobik ligandlara yüksek afinite ile geri dönüşümlü olarak bağlanan, 14-15 kDa molekül ağırlığında proteinlerdir. Bugüne kadar 9 FABP tipi belirlenmiştir (87) (Tablo 8).

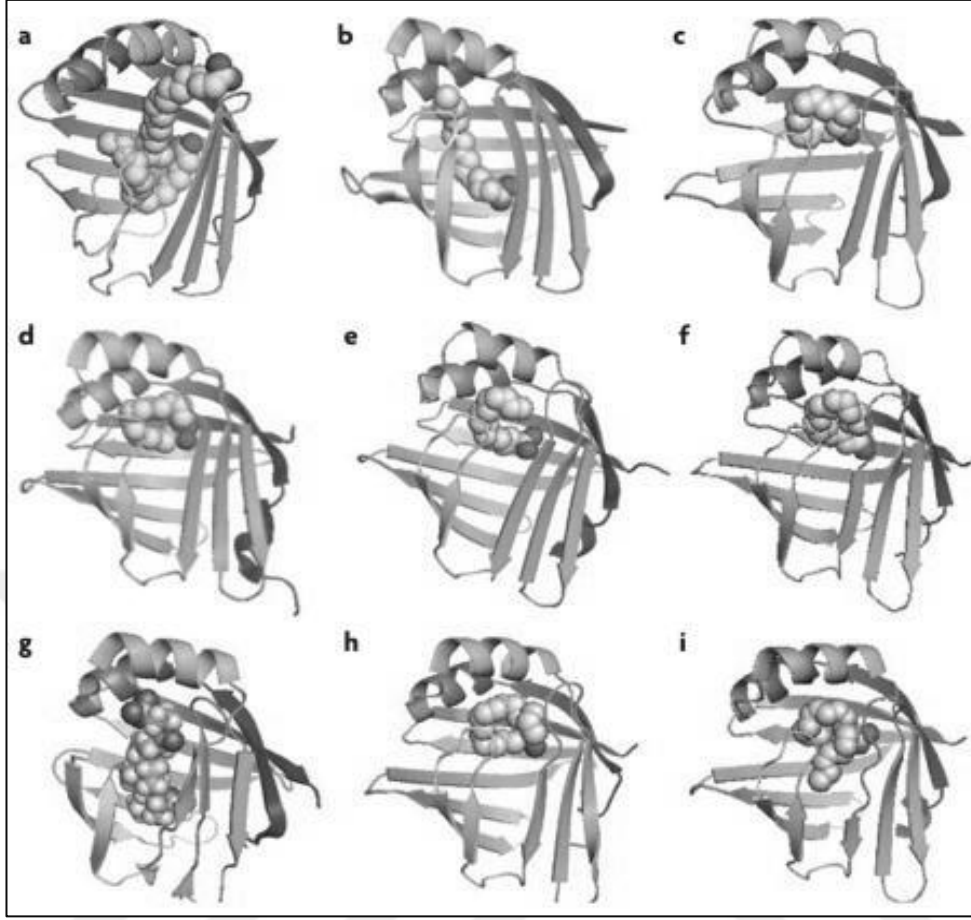
Yağ asidi bağlayıcı protein ailesinin farklı tipleri benzersiz dokuya özgü kodlanma kalıpları gösterirler ve yağ metabolizmasının aktif olduğu dokularda bol miktarda kodlanırlar. Ancak izole edildikleri dokulara göre adlandırılmış olsalar da bir tipi birkaç dokudan salgılanabilmektedir. Tüm FABP'lar, izoformlar arası küçük yapısal farklılıkların bir sonucu olarak oluşan ligand seçiciliği, bağlanma afinitesi ve bağlanma mekanizmasındaki farklarla uzun zincirli yağ asitlerini bağlar. Genel olarak, ligand ne kadar hidrofobikse bağlanma afinitesi o kadar kuvvetlidir. Hedef hücrelerin ihtiyacı, afiniteyi ve farklı bölgelerde var olan ana tipin seçiciliğini belirlemektedir (88).

Çeşitli FABP izoformları; X-ışını kristalografisi, nükleer manyetik rezonans ve diğer biyokimyasal ve biyofiziksel teknikler ile ayrıştırılan rekombinant proteinler olarak yapısal açıdan incelenmiştir (88). FABP'lar; fazla sayı, geniş doku dağılımı ve dizilim çeşitliliğine rağmen bir ana genden köken alır (79).

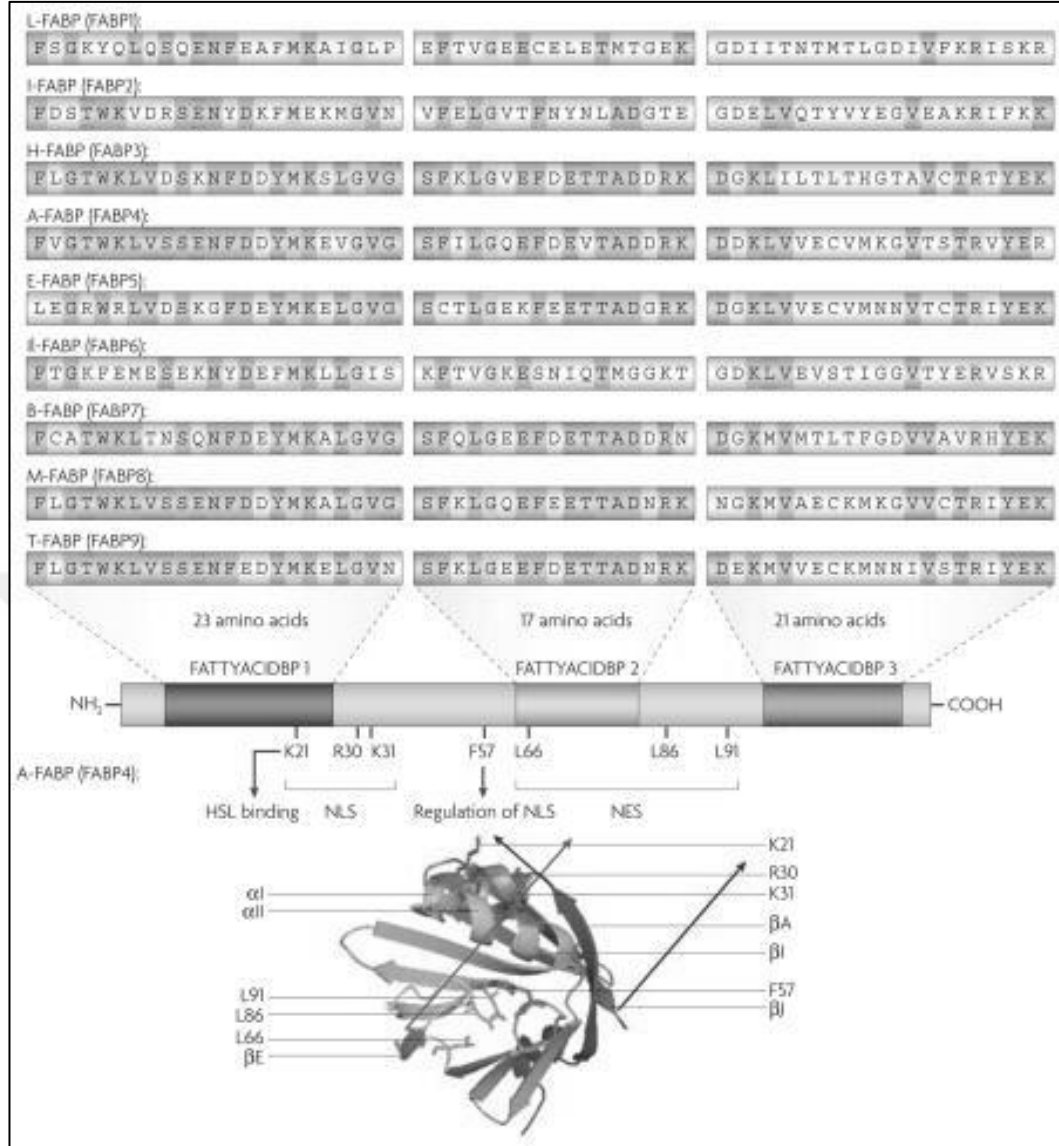
Şekil 3'de ligand bağlı çeşitli FABP'ların kristalografik yapıları gözlenmektedir (88). Şekil 4'de kristalografik yapı, insan FABP4'ünün yapısal ve fonksiyonel aminoasit gruplarını göstermektedir (88).

Tablo 8. FABP Tipleri ve Dokulara Göre Dağılımı

FABP Tipi	Gen Adı	Alternatif İsim	Dağılımı
Karaciğer FABP	FABP1	L-FABP	Karaciğer, ince bağırsak, mide
İnce bağırsak FABP	FABP2	I- FABP	İnce bağırsak, mide
Kalp FABP	FABP3	H- FABP	Kalp, böbrek, iskelet kası, aort, adrenaller, plasenta, beyin, testisler, överler, akciğer, meme bezi
Adipozit FABP	FABP4	A- FABP; aP2; ALBP	Adipozit doku, makrofajlar
Epidermal FABP	FABP5	E- FABP; PAFABP	Cilt, beyin, göz merceği, retina, endotel, adipozit doku, böbrek, karaciğer, ileum, överler
İleal FABP	FABP6	İl- FABP	İleum, överler
Beyin FABP	FABP7	B- FABP	Beyin
Myelin FABP	FABP8	MP2	Periferik sinir sistemi
Testis FABP	FABP9	T- FABP	Testis



Şekil 3. Ligand-bağlı FABP'ların kristal yapıları
a) Sıçan karaciğer FABP; b) Sıçan bağırsak FABP; c) İnsan kalp FABP; d) İnsan adipozit FABP; e) İnsan epidermal FABP; f) Sığır miyelin FABP, g) İnsan ileal FABP; h) İnsan beyin FABP; i) İnsan beyin FABP



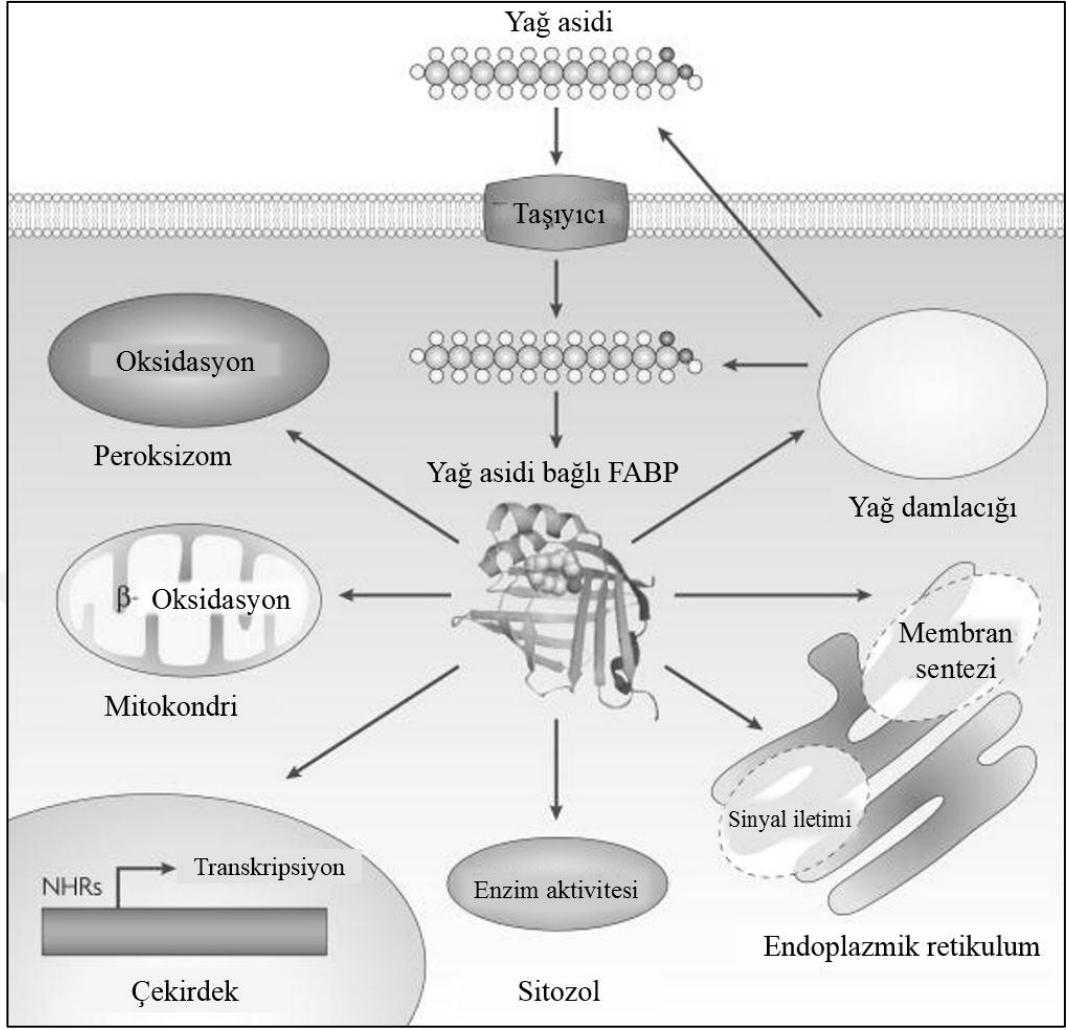
Şekil 4. FABP aile üyelerinin bölgesel dağılımı

1.3.2. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 Tanımı ve Yapısı

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4); hücre içi FABP ailesinin molekül ağırlığı 15 kDa olan bir üyesidir (89).

Hücre içi yağ asidi taşınımında önemli yer tutan sitozolik bir proteindir. Olgun adipozitlerde bol miktarda bulunur. Hücrel farklılaşma, hücre içi lipid birikimi ve makrofaj aktivasyonu sırasında üretilir. Yağ asidi bağlayıcı protein 4, toplam çözünebilir adipozit proteinlerin %1-3'ünü oluşturmaktadır. Yağ asidi bağlayıcı protein 4, öncül hücrelerin olgun adipozitlere dönüşümünde kullanılan gen üretim ürünlerinden bir tanesidir. Bu dönüşüm sırasında 50 kat fazla kodlanır (79). Adipozit yağ asidi bağlayıcı protein A-FABP, AP2 ve FABP4 olarak adlandırılır. Yüksek affiniteli hidrofobik bağlarla reversible olarak yağ asitlerine, eikazonoidlere ve diğer yağlara bağlanır. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 genellikle adipozitlerden ve makrofajlardan salgılanır (89).

Hücre içi lipid bağlayıcı proteinler (İLBP)'in aminoasit dizilim özdeşlikleri %20-30 arası değişse de FABP4'ü içeren tüm bilinen yapılar aynı üç boyutlu yapıya sahiptir. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 geni tek kopya halinde bulunur ve diğer İLBP aile üyelerine benzer şekilde üç intron ile ayrılmış dört ekzondan oluşur (79). Gen ile bağlantılı gen düzenleyici elemanlar aile içinde farklılaşma gösterir. Farklılaşmış adipozitlerdeki FABP kodlanması için bir çoğaltıcı eleman gereklidir. Bu bölge sırasıyla bir dizi metaboliti ve ilaçları bağlayan PPAR heterodimerlerini ve retinoid X reseptörlerini bağlar (79).



Şekil 5. Hücre içi FABP işlevleri

NHR: Nükleer hormon reseptörleri

Şekil 5'te hücre içi FABP'ların eşlik ettiği yağ asidi trafiği gösterilmektedir. Lipit şaperonları olarak FABP'ların, hücre içinde; depolanma için yağ damlacıkları; sinyal iletimi, trafiği ve membran sentezi için endoplazmik retikulum; oksidasyon için mitokondri veya peroksizom; sitozolik veya diğer enzimlere aktivitelerini düzenlemek için enzimler; çekirdeğe ait hormon reseptörleri veya yağlara cevap veren diğer transkripsiyon faktörleri yolu ile yağ aracılıklı transkripsiyonel programların kontrolü için çekirdek ile bağlantılı çalıştıkları ileri sürülmektedir. Ayrıca FABP'ların hücre dışına otokrin veya parakrin sinyal şeklinde yağların taşınımında bir rol oynadıkları öne sürülmektedir (88).

Yağ asitlerinin hücreler içine taşınımı çeşitli basamaklara bölünmektedir. Bu basamaklar:

- Adsorbsiyon; zar membranının dış kısmına bağlanma,
- Plazma zarını geçme
- Desorbsiyon; plazma membranının sitozolik kısmından ayrılma.

Her bir basamak yağ asidi hareketini sağlamak üzere proteinler yolu ile gerçekleşmektedir. Plazma zarında; basit difüzyon ve protein aracılı yer değiştirme olmak üzere iki tip yağ asidi yer değiştirme yolu mevcuttur. Protein aracılıklı yer değiştirmede görev alan ve memeli dokusunda aşırı miktarda kodlanan 43 kDa'lık plazma zarına etkili FABP'nin yağ asidi taşınımını artırıyor olabileceği gösterilmiştir. Yağ asitleri plazma zarından sitoplazma içerisine doğru çekilirler ve sitoplazmik FABP yağ asidi alınımını çeşitli yollarla artırıyor olabilir. Yağ asitlerinin suda çözünürlüklerini arttırarak zarlardan ayrışma oranını yükseltirler veya fosfolipid çift katman ile direkt temas ya da bir suda difüzyon yolu ile alıcı zarlar yağ asidi taşınımını sağlarlar. Sitozolik veya hücre içine etkili FABP proteinleri sadece yağ asidi geri çekilmesini uyarmakla kalmaz ayrıca sitoplazmik difüzyonu da uyarır (90). Bir dizi deneysel çalışma ile hücre içi yağ asidi taşımında FABP'lerin rolü desteklenmiştir (91). Bu nedenle FABP'ler taşıyıcı proteinler olarak tanımlanabilir.

Yağ asidi bağlayıcı proteinlerin çok sayıda işlevinin bulunduğu ve bu nedenle çeşitli dokularda buldukları bildirilmektedir (88). Her dokudaki içerik ve işlev dokudaki yağ asidi metabolizma hızı ile orantılıdır.

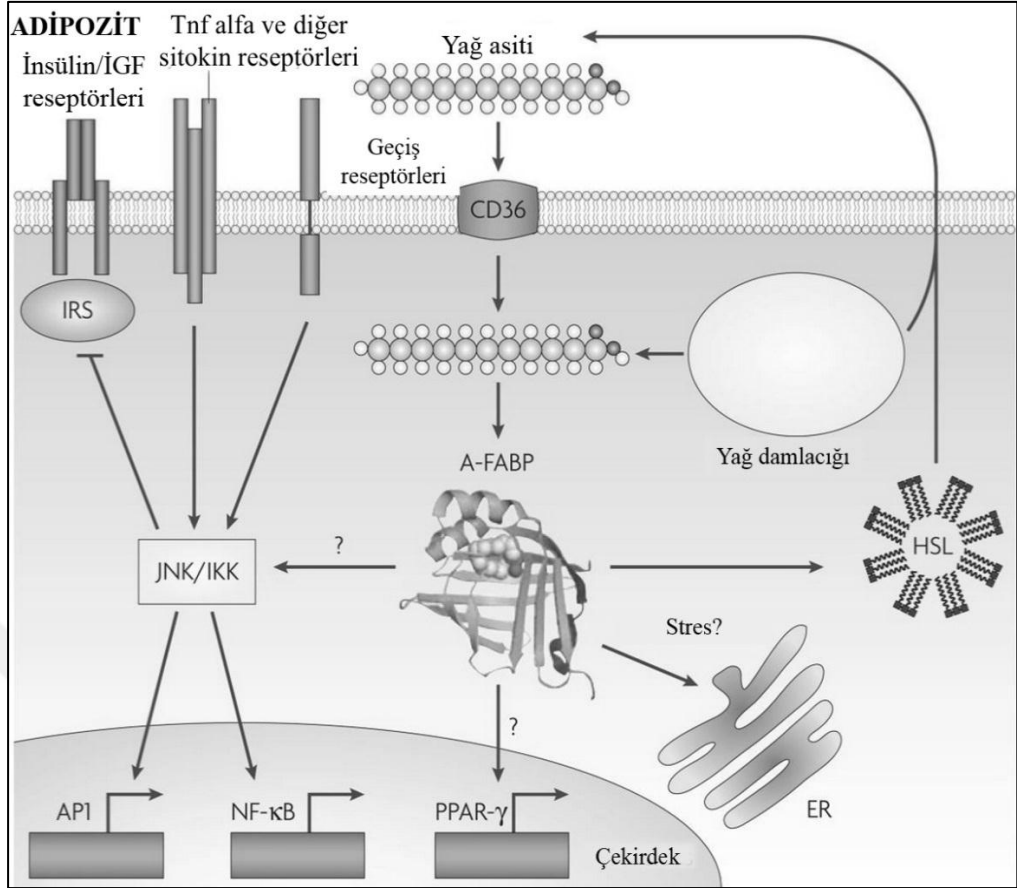
Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün işlevi hücre içi yağ asidi depolanması, hareketliliği ve çözünebilmesi ile ilişkilidir. Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün en yaygın fizyolojik ligandı kesin olarak belli değildir, yine de bir dizi yağ asidini taşıma kapasitesine sahiptir (92).

Adipoz doku için yönlendirilen sindirilmiş lipidler çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) bir parçası olmak üzere işlem görür. Daha sonra adipoz doku yolu ile emilmek üzere kan dolaşımı içerisine taşınırlar. Adipozit hücre zarı boyunca albüminden yağ asidi alınımını inceleyen çalışmalar iki model öne sürmektedir. Bir modele göre konsantrasyon farklı pH ve elektrostatik etkileşim yolu ile basit difüzyon olmaktadır. Diğer modele göre ise zar içerisinde gömülü bir kofaktör veya taşıyıcı protein bulunmaktadır. Zarı geçen yağ asitleri sulu sitoplazmik çevre içerisinde fazla çözünebilir değildir. Bu yüzden FABP4'ün lipidleri sulu çevreden tutarak aldığı ve adipozit hücre zarından hücre organellerine veya diğer proteinlere doğru olacak şekilde ileri ve geri doğru ilettiği düşünülmektedir (92).

Şekil 6'da gözlendiği gibi, FABP4 genel işlevleri dışında, adipozit hücrelerinde FABP4 katalitik aktivitesini düzenlemek için hormon sensitif lipaz (HSL) ile etkileşime girer ve JNK/Kappa kinaz inhibitörü (IKK) ve insülin etkisi boyunca inflamatuvar cevapları kontrol eden çeşitli sinyal ağlarını düzenler. Yağ asidi akışını düzenlemeye ek olarak, FABP4 uzak hedeflere sinyal iletimini düzenleme amaçlı adipozit lipit hormon üretimini kontrol etmede önemlidir (88).

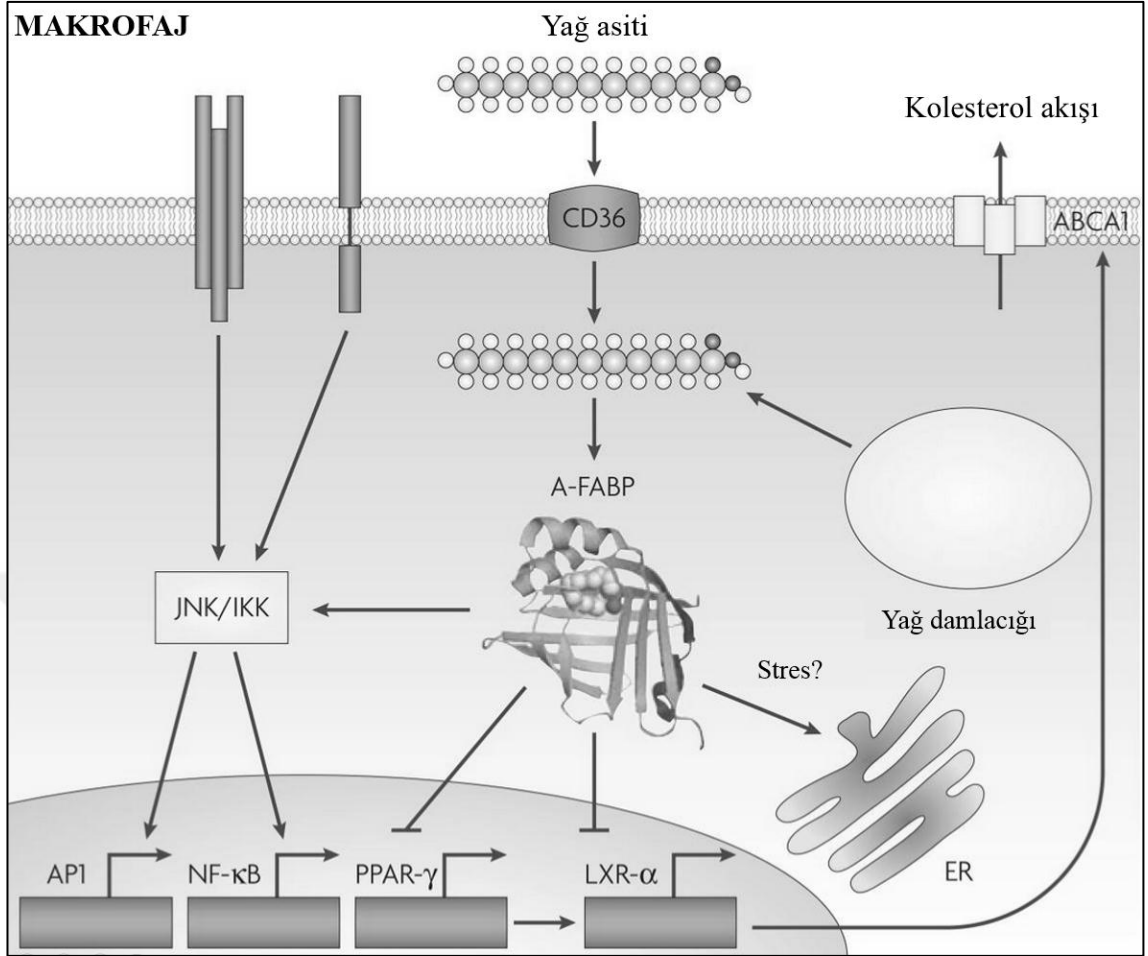
Şekil 7'de ifade edildiği gibi, makrofaj hücrelerinde, FABP4 IKK-nükleer faktör yolu ile inflamatuvar cevapları düzenler ve PPAR- γ ATP bağlayıcı kutu proteini A1 (ABCA1) baskılanması yolu ile kolesterol akışını kolaylaştırır.

Hem makrofajlarda hem de adipozitlerde, FABP4 lipit sinyalleri ile organel cevapları arası bağlantı sağlanmasında, özellikle endoplazmik retikulum kritik rol alır (88).



Şekil 6. Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün adipozit hücrelerindeki işlevleri (88)

TNF: Tümör nekrozis faktör, CD36: Farklılaşma kümesi 36, A-FABP: Adipozit yağ asidi bağlayıcı protein, HSL: Hormon sensitif lipaz, ER: Endoplazmik retikulum, AP1: Aktivatör protein 1, IRS: İnsülin reseptör substrat, NF: Nükleer faktör, PPAR: Peroksizom proliferatör aktivite edilmiş reseptör



Şekil 7. Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün makrofaj hücreindeki işlevleri (88)

ABCA1: ATP bağlayıcı kutu proteini, CD36: Farklılaşma kümesi 36, JNK/IKK: c-JUN N-terminal kinaz, A-FABP: Adipozit yağ asiti bağlayıcı protein, AP1: Aktivatör protein 1, NF: nükleer faktör, PPAR: Peroksizom proliferatör aktive edilmiş reseptör, ER: Endoplazmik retikulum

1.3.3. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 ve Hastalıklarla İlişkisi

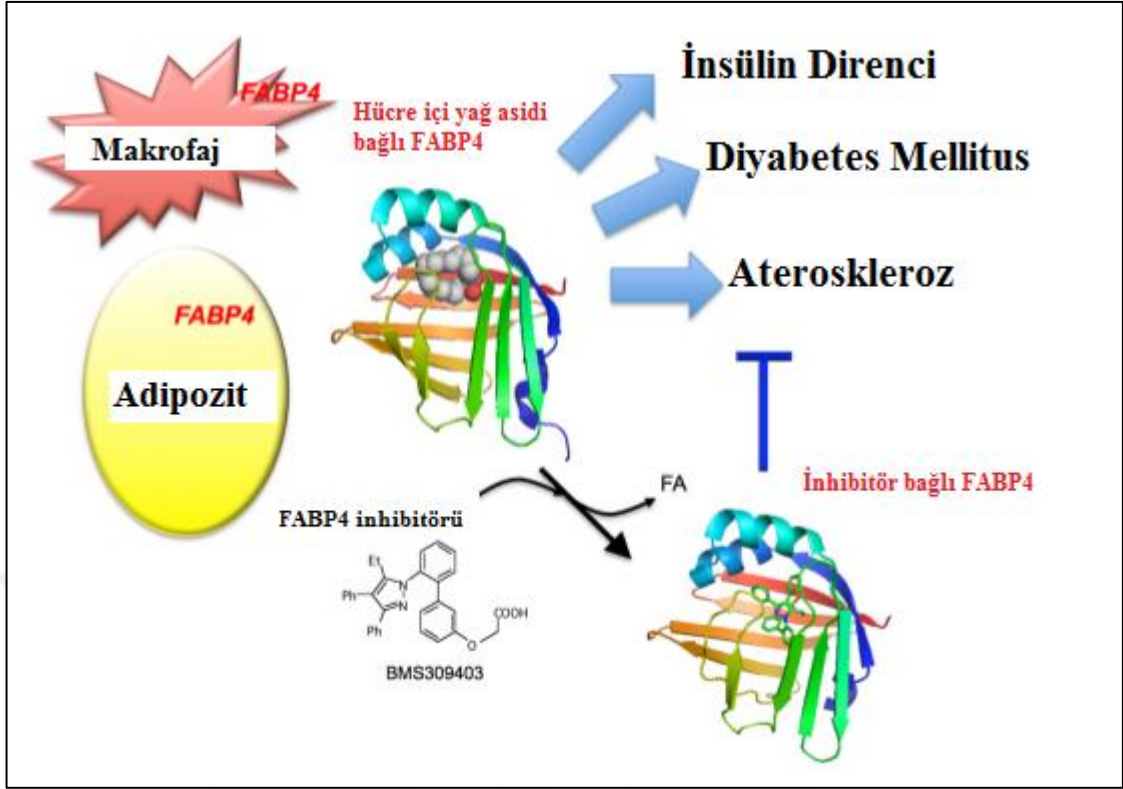
Yağ asidi bağlayıcı protein 4, lipid taşınması ve metabolizmasında önemli bir rolü olduğundan hastalıklarla ilişkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 eksik farelerde adipozit lipoliz etkisi düzelmiştir. Makrofajlarda, FABP4 inflamatuvar sitokin üretimi ve kolesterol birikimini modüle eder (93). Bu sonuçlar adipozit ve makrofaj aktiviteleri ile MetS gelişiminin majör komponenti olarak FABP4'ün rol oynadığını işaret eder. Farelerde total veya makrofaj spesifik FABP4 eksikliği aterosklerozdan dramatik bir şekilde koruyuculuk sağlar (94). İlginç olarak oral FABP4 inhibitörü fare modellerinde terapötik etkili, ateroskleroz/tip II diyabete karşı koruyucu olarak bulunmuştur (95).

Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün dolaşan serum seviyeleri, insanlarda metabolik risk faktörü olan dislipidemi, serum trigliseridi, düşük HDL, açlık glukozu, insülin direnci, santral obezite, kan basıncı ile pozitif ilişkilidir (92) ve MetS, insülin direnci gelişiminde belirteç olabilir (96).

Preterm infantlar ilerleyen dönemde insülin direnci gelişimi ve MetS diğer komponentlerinin gelişmesi açısından risk altında olabilir. Bir çalışmada prepubertal dönemdeki 4 ve 10 yaş arasındaki çocuklar insülin direnci gelişimi açısından değerlendirildiğinde, zamanında doğanlarla, prematüre doğan çocuklar karşılaştırılmış sonuç olarak prematüre doğanlarda insülin direnci gelişimi daha sık saptanmıştır (97). Glukoz metabolizmasındaki yetersizlik, preterm infantlarda doğumda mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada prematürelere adipokin profili, IGF-1, ghrelin seviyesi ve insülin direncinde homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) anlamlı biçimde preterm infantlarda zamanında doğanlara göre yüksek bulunmuştur (98). Bu çalışmada preterm infantlar ve zamanında doğan bebekler karşılaştırıldığında FABP4 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanamamışlardır.

Adipozitlerde ve makrofajlarda hem FABP4, hem FABP5 insülin direnci ve ateroskleroz gelişmesinde önemli rol oynarlar (99) (Şekil 8).

Farelerde FABP4 ve FABP5 birlikte eksikliğinde, diyetle oluşan ve genetik olan obezite modellerinde, insülin direnci gelişimi, tip II diyabet ve yağlı karaciğer hastalığı gelişimi, tek başına FABP4 eksikliği veya FABP5 eksikliğine oranla fazla görülür (100).



Şekil 8. Makrofaj ve adipozitlerden salgılanan FABP4'lerin metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi (101)

Yapılmış bir çalışmada FABP4 seviyeleri anlamlı olarak bayanlarda erkeklerden yüksek bulunmuştur, FABP4 düzeyleri ve adipozit arasında güçlü bir korelasyon vardır bu sebeple bayanlarda vücutta yağ kitlesi fazla olduğundan yükseklik mevcuttur (92). Serum FABP4 seviyelerinin, glomerül filtrasyonu hızı ile negatif korelasyon gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir (102). Buda FABP4'ün eliminasyonunun esas olarak böbreklerden olduğunu düşündürür. Başka bir çalışmada hemodiyalizli hastalarda ve son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda FABP4 düzeylerini kontrol grubuna göre 20 kat yüksek bulunmuş ve %57,2 hemodiyaliz sonrası düşüş saptanmıştır (103).

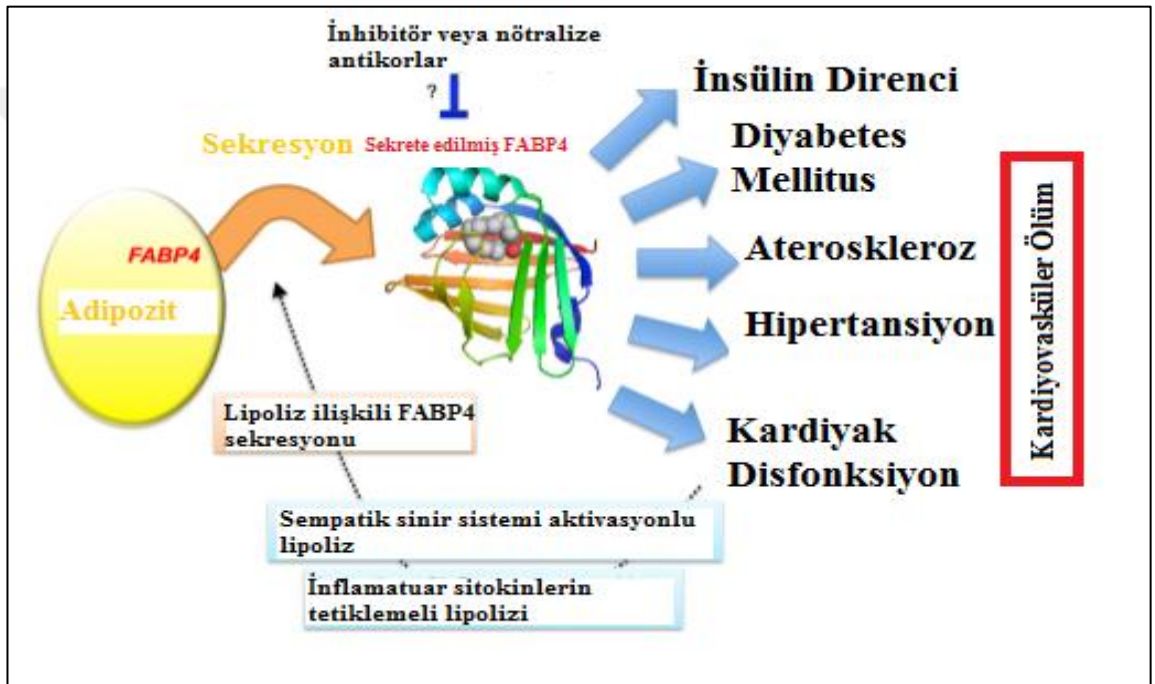
Dolaşımda artmış FABP4 seviyeleri obezite, insülin direnci, tip II diyabet, hipertansiyon, kardiyak disfonksiyonlar ve aterosklerozla ilişkili bulunmuştur (92, 96, 104).

Çin'de yapılmış olan 5 yıllık takip içeren çalışmada, MetS gelişiminde bazal FABP4 düzeyinde yüksek değerler bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (96).

10 yıllık prospektif bir çalışmada bazal FABP4 düzeyi yüksekliğinin Tip II diyabet gelişiminde bağımsız bir belirleyici faktör olduğu saptanmıştır (104).

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 seviyelerinin sol ventrikül hipertrofisi, sistolik ve diyastolik kardiyak disfonksiyon gelişimi ile ilişkili olduğu raporlanmıştır. Bir çalışmada sağlıklı popülasyonda, ilaç kullanmayanlarda sol ventrikül disfonksiyonu ile FABP4 seviyelerinin ilişkisini incelenmiştir. Serum FABP4 seviyeleri, karotid intima-media kalınlığına ateroskleroz kaynaklı ilişkili bulunmuştur (105).

Bu çalışmalar sonucunda dolaşan FABP4 etkili bir biyomarker olmasa bile bir adipokin gibi, MetS ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynar (Şekil 9).



Şekil 9. Yağ asidi bağlayıcı protein 4'ün olası sirkülasyonu, insülin direnci, diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyak disfonksiyon gelişimi (101)

1.4. Demir Eksikliği, İrisin, FABP4 İlişkisi:

İrisin kas dokusundan salınır. FNDC5 tip 1 membran proteininin hücre dışı kısmından gelir. Subkutan beyaz yağ dokusunu, enerji ve ısı sağlayan kahverengi yağ dokusuna dönüştürür. İnsan serumundaki seviyeleri vücut ağırlığı, VKİ ve yağ dokusuyla koreledir (11, 12, 57). Ancak bazı çalışmalarda negatif korele olduğu saptanmıştır (77). Kahverengi yağ dokusunu arttırarak enerji harcanmasını arttırır (11). Akut egzersiz Ir düzeyini arttırır, alışkanlık düzeyindeki egzersiz Ir düzeyini arttırmaz (77).

Demir eksikliği anemisi olanlarda büyüme ve gelişme olumsuz etkilenir (4). Kas gelişimi için gerekli enzimler demir içerir. Demir eksikliğinde kasların yapısı ve çalışma kapasitesini azalır (5).

Demir eksikliği anemisinde soğuk intoleransı vardır. Termogenez kapasitesi azalmıştır (7). İrisin, UCP-1 salınımıyla beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokusuna çevirirken ortaya çıkan enerjiyi ısı enerjisine çevirir. Demir eksikliği anemisinde termogenez kapasitesinin bozulması eşlik eden Ir eksikliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Yağ asidi bağlayıcı protein 4 molekülü adipoz dokulardan salınır ve yağ kitlesi yüksek kişilerde FABP4 yüksek saptanmıştır. İrisin beyaz yağ dokusu üzerindeki reseptörlere etki ederek beyaz yağ dokuyu kahverengi yağ dokuya çevirmektedir (10, 11). Demir eksikliği anemisinde kas doku yetersizdir (4, 6). Kas dokusundan salınan Ir düzeyi ve bunun yağ dokusu üzerine etkisinin FABP4 ile kontrol edildiği düşünülmektedir.

Yağ hücresi biyolojisi önemli bir bilimsel alandır. Demir eksikliği anemisinde Ir düzeyi ile ilgili veri yoktur. Kas dokusu azaldığından, Ir düzeyinde azalma rölatif olarak yağ dokusunu arttığından FABP4 düzeyinin daha yüksek düzeyde olması beklenebilir. Demir eksikliği anemisinde termogenez kapasitesinin bozulması Ir eksikliğine bağlı olabilir. Çalışmamızla, DEA ile azalan kas dokusu, artan yağ dokusu olan bireylerde Ir ve FABP4 düzeyi araştırılacak ve bu şekilde DEA ve belirtileri üzerine etkileri değerlendirilebilecektir.

Literatürde, Ir ve FABP4 ile DEA arasında ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, DE olanlarda Ir ve FABP4 düzeyi hem serumda hem de idrarda belirlenerek birbirleriyle ilişkileri araştırılmak istenildi. Ayrıca DEA ve tedavisinin uzun sürede obezite üzerine etkisi belirlenmek istendi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalı tarafından yürütüldü. Çalışmamızda DE 3 dönemde değerlendirildi. Demir eksikliğinin 3 döneminin tanısı aşağıdaki laboratuvar değerlerine göre konuldu (38).

1. Demir Azalması Dönemi: Anemi görülmez. Demir depoları azalır. Serum demir, Hb, SDBK, TS normaldir. Ferritin <12 ng/mL.

2. Demir Eksikliği Dönemi: Anemi yoktur. Eritropoez etkilenir. Ferritin <12 ng/mL. Demir depoları tükenmiştir. Hb alt sınırdadır. Eritrosit protoporfirini, eritrosit dağılım hacmi ve SDBK düzeyi artar. Serum demir düşer, TS <16, Ferritin <12 ng/mL 'dir.

3. Demir Eksikliği Anemisi: Hipokrom mikrositer anemi gelişmiştir. Hb, Serum demir düşer, TS <16, Ferritin <12 ng/mL 'dir.

Aşağıdaki özelliklere sahip olgular çalışma kapsamından çıkarıldı.

1. Kronik veya geçirilen enfeksiyonu olan, parazitoz tanısı almış ve enfeksiyon tedavisi henüz tamamlanmamış olan hastalar

2. Demir tedavisi ile alerjik reaksiyon gelişen veya bu şekilde öyküsü olanlar

3. Çalışma öncesi herhangi bir demir preparatı kullanmış olan hastalar

4. Vitamin kullanan hastalar

Çalışmamızda bu 3 dönemden (demir azalması (DA) tanılı n: 20 olgu, DE tanılı n: 20 olgu, DEA tanılı n: 20 olgu) toplam n: 60 olgu alındı. Demir parametreleri normal olan kontrol grubundan n: 20 olgu alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 9-10'da verildi. Demir tedavisi başlanan (n=60) olgulardan tedaviden hemen önce, tedavinin 3. ayında olmak üzere toplam 2 defa kan ve idrar örnekleri alındı. Demir parametreleri normal olan kontrol grubundan (n=20) 1 defa kan ve idrar örneği alındı. Demir eksikliği anemisi tanısı için, normalde tanı ve tedavi için başvuran her olguda yapıldığı gibi; tam kan sayımı (CBC), periferik yayma, retikülosit, serum demiri, SDBK ve F düzeyi alındı. Tam kan sayımı ve retikülosit için ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)'li tüpe toplam 2 ml, serum demiri, SDBK ve F için 2 ml (toplam 4 ml) kan alındı. Bu olguların tanı anındaki değerleri aç karnına (sabah 8.00-10.00 arası) plazma örnekleri 2 cc kan içeren aprotininli tüp içine idrar örnekleri 2 cc idrar tüpüne alındı. Aynı olguların tedavileri

yapıldıktan sonraki kan ve idrar örnekleri de aynı şekilde alındı. Bu değerler çalışıldıktan sonra arta kalan miktar üzerinde çalışma yapıldı. Normal olarak takip edilen olgulara göre daha fazla kan alınmadı. Aprotininli kan örnekleri +4 °C’de 30 dakika bekletildikten sonra 2000 devirde 5 dakika santrifüj edilip serum örnekleri alınıp ependorfa yerleştirildi. Aynı olguların tedavileri yapıldıktan sonraki kan ve idrar örnekleri de aynı şekilde alındı. Kontrol grubu olarak Genel Çocuk Polikliniği’ne rutin izlem amacı ile başvuran, kronik hastalığı olmayan; tamamen sağlıklı benzer yaş ve cinsiyet gruplarındaki 20 olgu alındı. Bu grubunda kan ve idrar örnekleri aynı şekilde alındı. Çalışma yapılmaya kadar tüm örnekler -20 °C’de 6 ay saklandı. Tüm örnekler aynı zamanda eritilerek çalışıldı.

Olgular DE ve DEA tanısı konulduktan sonra uygulananların ailesinden yazılı izin alındıktan sonra oral demir tedavisine alındılar. Demir tedavisi ferröz demir formunda (Ferro Sanol ®) 3-6 mg/kg/gün 2-3 dozda 3 ay boyunca verildi. 60 hasta grubu ve 20 kontrol grubunun toplam 260 adet örneğinde (serum ve idrar) Ir ve FABP4 düzeyleri kan serumunda ve idrarda bakıldı.

Tablo 9. Olguların demografik özellikleri

	Kontrol	DA	DE	DEA	<i>p</i>
Yaş	8,76±5,41	8,07±6,39	8,80±6,07	9,53±6,12	>0,05
Cinsiyet					>0,05
Kız	11 (%55)	9 (%45)	9 (%45)	12 (%60)	
Erkek	9 (%45)	11 (%55)	11 (%55)	8 (%40)	

Demir eksikliği anemisi tanısı için alınan tetkikler; CBC, periferik yayma, retikülosit, serum demiri, SDBK ve F düzeyi Fırat Üniversitesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Toplanan serum ve idrar örneklerinin çalışma yönteminin ilkesi; ELISA antijen ile antikorun birleşmesine dayanmaktadır. Human (irisin) intra-assay CV (gün içindeki değişimi <%10 iken), inter-assay CV (günler arası değişimi <%12) olarak üretici firma tarafından belirtilmiştir. İrisin için kitin minimum limiti 0,5 ng/mL olarak belirtilmiştir. Human (FABP4) intra-assay CV (gün içindeki değişimi <%10 iken), inter-assay CV (günler arası değişimi <%12) olarak üretici firma

tarafından belirtilmiştir. Human (FABP4) için kitin minimum limiti 0,1 ng/mL olarak belirtilmiştir. Numuneler üretici firmanın kataloğunda (Human (irisin) katalog no: 201-12-5328, Human (FABP4) katalog no: 201-12-2037 olup Awareness Technology, Inc Palm City, Florida, USA de üretilmiştir) belirtildiği şekilde çalışıldı. Çalışma sonunda numuneler ChroMate mikroplate (ChroMate 4300 Florida, ABD) okuyucusu ile 450 nanometre de okutuldu.

2.1. İstatistiksel yöntemler

Tüm veriler SPSS version 22,0 (IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan verilerde, ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenlerde ortanca değerler verilmiştir. Ortalamaların karşılaştırmasında Student's t test, İki'den fazla olan grupların karşılaştırılmasında One-way ANOVA, yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Araştırmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasındaki DE tanısı alan 60 çocuk ve 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu çalışmaya alındı. Hasta grupları DE'nin 3 döneminde değerlendirildi. Çalışmamızda bu 3 dönemden [demir azalması tanılı (n: 20) olgu, demir eksikliği tanılı (n: 20) olgu, DEA tanılı (n: 20) olgu] toplam n: 60 olgu ve kontrol grubu olarak demir parametreleri normal olan 20 olgu alındı.

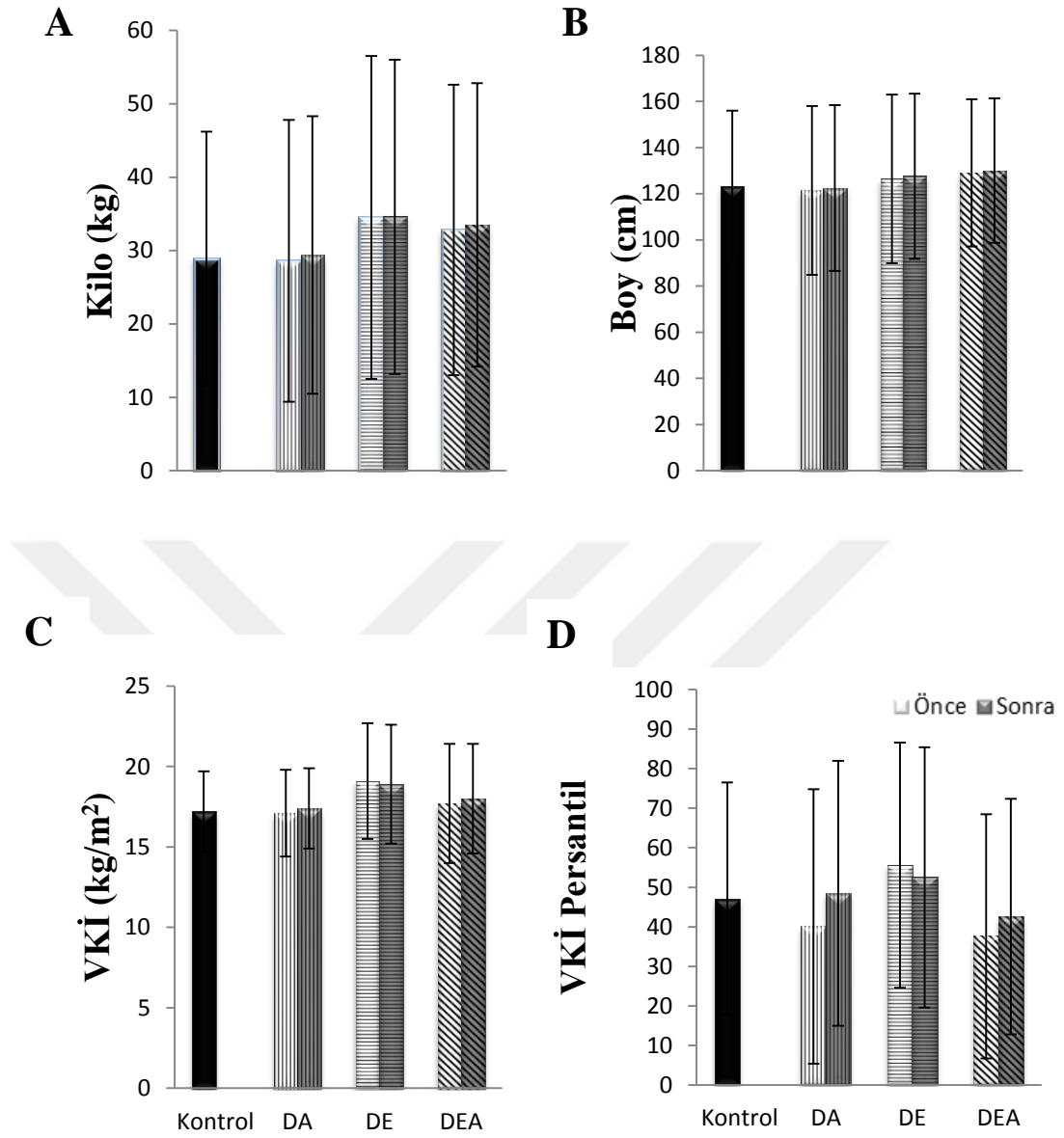
Demir azalması grubundaki 20 hastanın 9'u kız, 11'i erkek olup yaş ortalaması $8,07\pm6,39$ idi. Demir eksikliği grubundaki 20 hastanın 9'u kız, 11'i erkek olup yaş ortalaması $8,80\pm6,07$ idi. Demir eksikliği anemisi grubunda bulunan 20 hastanın ise 12'si kız, 8'i erkek olup, yaş ortalaması $9,53\pm6,12$ olarak bulundu. Kontrol grubunda bulunan 20 hastanın ise 11'i kız, 9'u erkek olup yaş ortalaması $8,76\pm5,41$ olarak rapor edildi. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Demir azalması grubunun ağırlık ortalaması $28,6\pm19,2$ kg, boy ortalaması $121,4\pm36,6$ cm iken, DE grubunun ağırlık ortalaması $34,5\pm22,0$ kg, boy ortalaması $126,4\pm36,5$ cm, DEA grubunun ağırlık ortalaması $32,8\pm19,8$ kg, boy ortalaması $129\pm31,9$ cm olarak ölçüldü. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ortalaması $28,9\pm17,3$ kg olup, boy ortalaması $123,2\pm32,8$ cm olarak saptandı. Hasta grupları kontrol grubu ile ve gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında boy ortalaması ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özellikleri Tablo 9 ve 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Olguların tedavi öncesi ve sonrası demografik özellikleri ve antropometrik değerlerinin değişimi

	Yaş	Vücut ağırlığı (kg)		Boy (cm)		Kilo (Persantil)		VKİ (kg/m ²)	
	Önce	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Kontrol	8,76±5,41	28,9±17,3		123,2±32,8		30,9±25,7		17,2±2,5	
DA	8,07±6,39	28,6±19,2	29,4±18,9 ^a	121,4±36,6	122,5±35,9 ^a	45±33,3	46,3±32,6	17,1±2,7	17,4±2,5 ^a
DE	8,80±6,07	34,5±22,0	34,6±21,4	126,4±36,5	127,6±35,8 ^a	55±29,2 ^{b,c}	53,8±29	19,1±3,6	18,9±3,7
DEA	9,53±6,12	32,8±19,8	33,5±19,3 ^a	129±31,9	130±31,3 ^a	41,9±29,1 ^d	45,1±27,2	17,7±3,7	18±3,4

DA; Demir Azalması, DE; Demir Eksikliği, DEA; Demir Eksikliği Anemisi; ^a: $p < 0,05$; Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında;

^b: $p < 0,05$; Kontrol ile karşılaştırıldığında; ^c: $p < 0,05$; DA ile arasındaki karşılaştırma p değeri, ^d: $p < 0,05$; DA ile arasındaki karşılaştırma



Şekil 10. Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasında ve kontrol grubuyla kilo, boy, VKİ, VKİ persantil (antropometrik) değerlerin karşılaştırılması

Gruplar kilo açısından, birbirleriyle kıyaslandığında tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,005$) (Tablo 10; Şekil 10 A). Ancak DE grubunda tedavi sonrası kilo ölçümleri tedavi öncesi kilo ölçümüne göre yüksek seyretmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$) (Tablo 10; Şekil 10 A). Öte yandan DA ve DEA grubunda tedavi sonrası kilo ölçümü değerleri, tedavi öncesi kilo ölçümü değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p=0,001$, $p=0,037$ sırasıyla) yüksek saptandı (Tablo 10; Şekil 10-A).

Boy ölçümleri gruplar arasında kıyaslandığında tedavi öncesinde ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 10; Şekil 10 B). Fakat hasta grupları kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,003$ sırasıyla) boy uzaması tespit edildi (Tablo 10; Şekil 10-B).

Grupların tedavi öncesi ve sonrası VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 10; Şekil 10 C). DE grubunda tedavi sonrası VKİ ölçümü değerinde düşüş saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). DA ve DEA grubunda tedavi sonrası VKİ ölçümü değerlerinde yükselme saptandı. DA grubunda artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,015$). Ancak DEA grubundaki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 10; Şekil 10-C).

Gruplar kilo persantili açısından kıyaslandığında, DE grubundaki tedavi öncesi kilo persantili ölçümleri, tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$) (Tablo 10). DE grubunda tedavi sonrası kilo persantili ölçümlerinde düşüş saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 10). DA ve DEA grubunda tedavi sonrası kilo persantili değerlerinde yükselme saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Grupların tedavi öncesi ve sonrası VKİ persantil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). DE grubunda tedavi sonrası VKİ persantil ölçümlerinde düşüş saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 10; Şekil 10-D). DA ve DEA grubunda tedavi sonrası VKİ persantil ölçümü değerlerinde artış saptandı. DA grubunda artış

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,015$). Ancak DEA grubundaki artışta istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 10; Şekil 10-D).

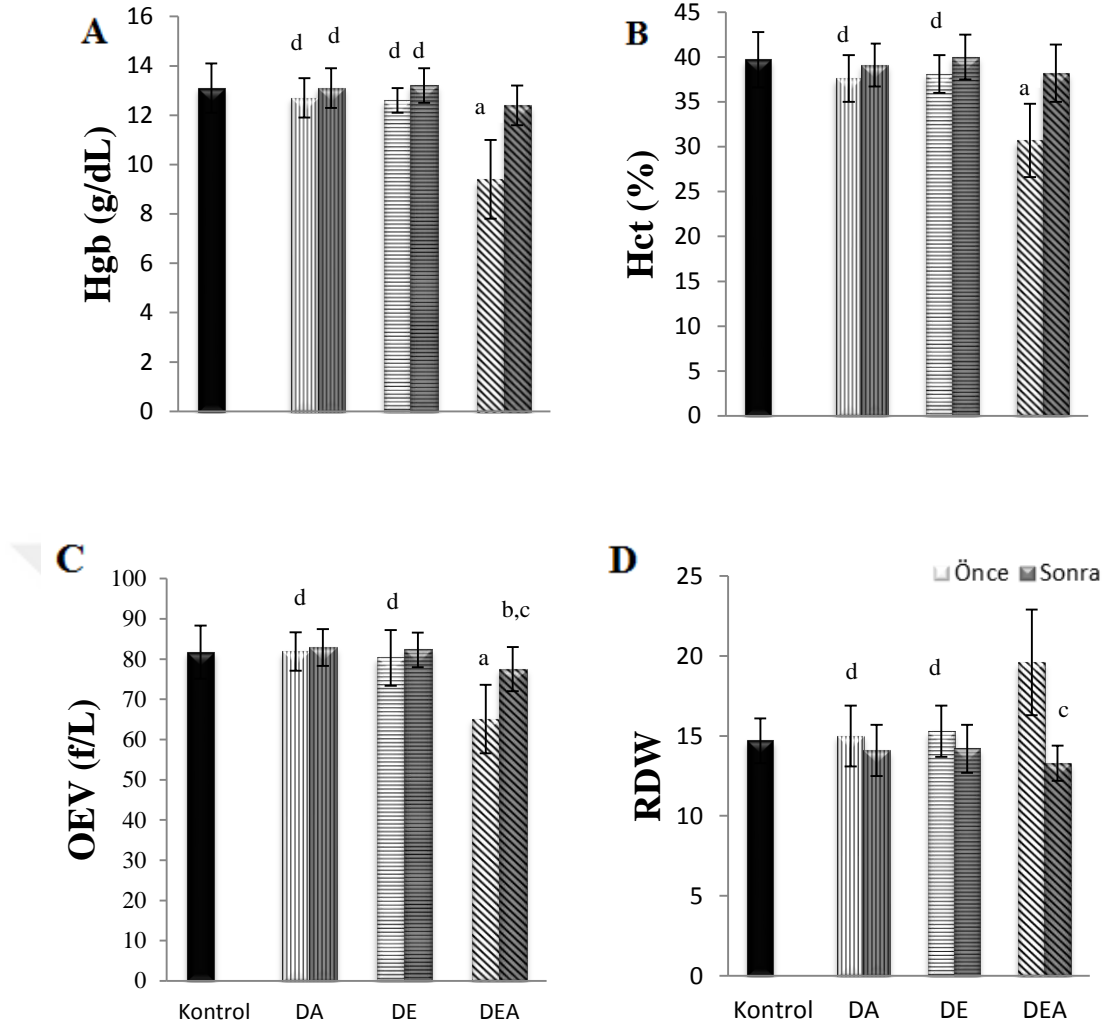


Tablo 11. Olguların tedavi öncesi ve sonrası Hemogloblin, Hematokrit, Ortalama Eritrosit Volümü, RDW değerlerindeki değişim

	Hemogloblin (g/dL)		Hematokrit (%)		OEV (f/L)		RDW	
	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası
Kontrol	13,1±1		39,7±3,1		81,7±6,6		14,7±1,4	
DA	12,7±0,8 ^e	13,1±0,8 ^a	37,6±2,6 ^e	39,1±2,4 ^a	81,9±4,8 ^e	82,9±4,6 ^e	15±1,9 ^e	14,1±1,6
DE	12,6±0,5 ^e	13,2±0,7 ^{a,e}	38,1±2,1 ^e	40±2,5 ^a	80,3±6,9 ^e	82,3±4,3 ^{a,e}	15,3±1,6 ^e	14,2±1,5 ^{a,e}
DEA	9,4±1,6 ^b	12,4±0,8 ^{a,c}	30,7±4,1 ^b	38,2±3,2 ^a	65,1±8,5 ^b	77,5±5,5 ^a	19,6±3,3 ^b	13,3±1,1 ^a

^a: $p < 0,05$; Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında; ^b: $p < 0,05$; Kontrol ile karşılaştırıldığında; ^c: $p < 0,05$; DA ile arasındaki karşılaştırma;

^d: $p < 0,05$; DE ile arasındaki karşılaştırma; ^e: $p < 0,05$; DEA ile arasındaki karşılaştırma



Şekil 11. Olguların tedavi öncesi ve sonrası Hemoglobın, Hematokrit, Ortalama Eritrosit Volümü, RDW değerlerindeki değişim

^a: $p < 0,05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^b: $p < 0,05$; DA grubu ile karşılaştırıldığında;
^c: $p < 0,05$; DE grubu ile karşılaştırıldığında; ^d: $p < 0,05$; DEA grubu ile karşılaştırıldığında

Hb değerleri kıyaslandığında tedavi öncesi DEA grubundaki Hb düzeyleri kontrol grubu, DA ve DEA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük saptandı (Tablo 11; Şekil 11-A). Tedavi sonrası Hb değerleri, tedavi öncesi Hb değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,000$ sırasıyla) saptandı (Tablo 11; Şekil 11-A). Gruplar kendi aralarında tedavi sonrası Hb düzeyleri karşılaştırıldığında DEA grubundaki düşüklük ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı saptandı (Tablo 11; Şekil 11-A).

Hct değerleri kıyaslandığında tedavi öncesi DEA grubundaki Hct düzeyleri kontrol grubu, DA ve DE gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) saptandı (Tablo 11; Şekil 11-B). Tedavi sonrası Hct değerleri, tedavi öncesi Hct değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,044$, $p=0,042$, $p=0,000$ sırasıyla) tespit edildi (Tablo 11; Şekil 11-B).

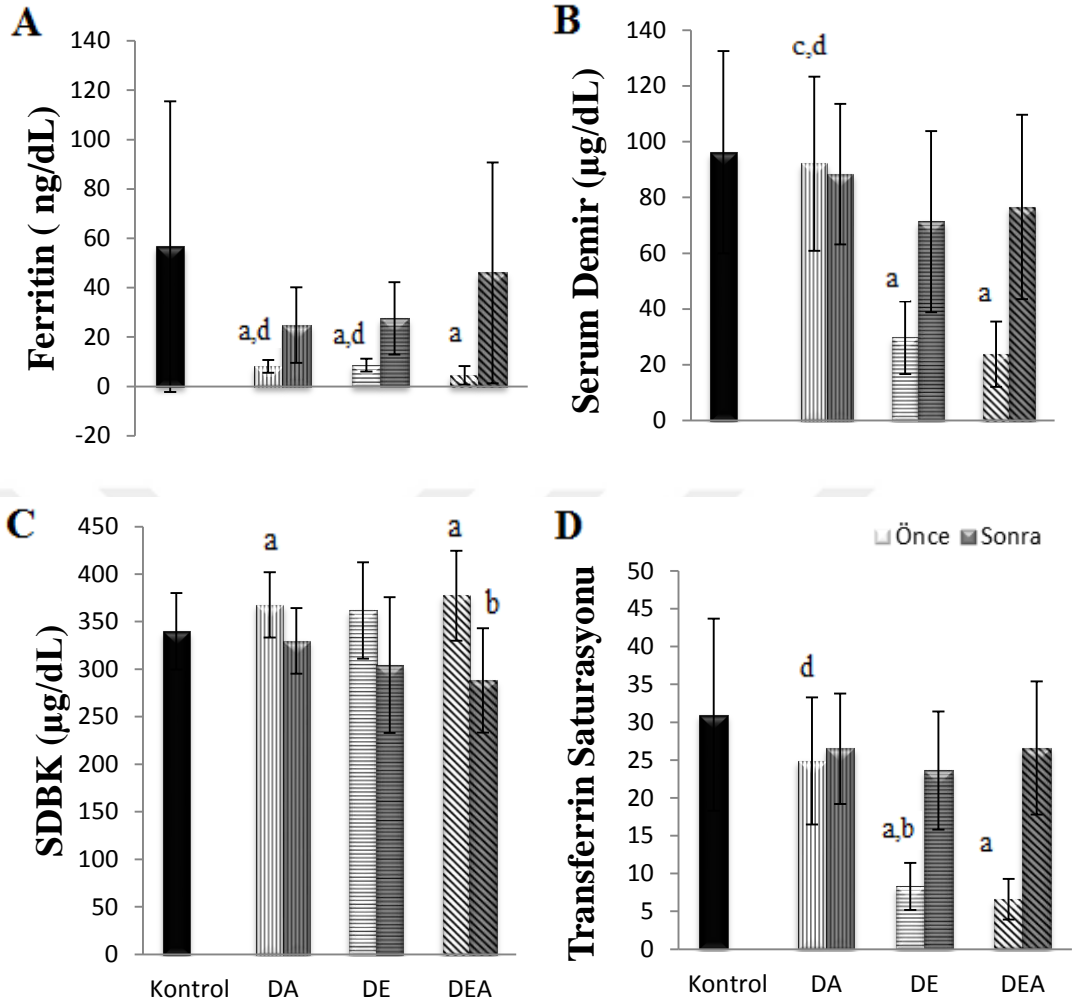
Ortalama eritrosit volüm değerleri kıyaslandığında tedavi öncesi DEA grubundaki OEV düzeyleri, kontrol grubu, DA ve DE gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) düşük rapor edildi (Tablo 11; Şekil 11-C). DA grubunda tedavi sonrası OEV değerinde yükselme saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Ancak DE ve DEA grubunda tedavi sonrası OEV değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,042$, $p=0,000$ sırasıyla) saptandı (Tablo 11; Şekil 11-C) Gruplar kendi aralarında tedavi sonrası OEV düzeyleri karşılaştırıldığında DEA grubundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) saptandı (Tablo 11; Şekil 11-C).

Eritrosit dağılım hacmi değerleri kıyaslandığında tedavi öncesi DEA grubundaki RDW düzeyleri kontrol grubu, DA ve DE gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek saptandı (Tablo 11; Şekil 11-D). DA grubunda tedavi sonrası RDW değerinde azalma saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 11; Şekil 11-D). DE ve DEA grubunda tedavi sonrası RDW değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,008$, $p=0,000$ sırasıyla) rapor edildi (Tablo 11; Şekil 11-D). Gruplar kendi aralarında tedavi sonrası RDW düzeyleri karşılaştırıldığında DE grubunda DEA grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ($p<0,05$) saptandı (Tablo 11; Şekil 11-D).

Tablo 12. Olguların tedavi öncesi ve sonrası Ferritin, serum demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi (SDBK), Transferrin saturasyonu değerlerinin karşılaştırılması

	Ferritin (ng/dL)		Serum Demir ($\mu\text{g/dL}$)		SDBK ($\mu\text{g/dL}$)		Transferrin Saturasyonu	
	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası
Kontrol	56,6 \pm 58,9		96,2 \pm 36,3		339,9 \pm 40,1		31 \pm 12,7	
DA	8,1 \pm 2,6 ^{b,e}	24,9 \pm 15,3 ^a	92,1 \pm 31,2 ^d	88,4 \pm 25,2	367,7 \pm 34,4 ^b	329,7 \pm 34,6 ^{a,e}	24,9 \pm 8,4 ^e	26,5 \pm 7,3
DE	8,7 \pm 2,6 ^b	27,6 \pm 14,7 ^a	29,7 \pm 13 ^b	71,3 \pm 32,5 ^a	361,8 \pm 50,7	304,4 \pm 71,4 ^a	8,3 \pm 3,1 ^{b,c}	23,6 \pm 7,8 ^a
DEA	4,5 \pm 3,7 ^{b,d}	46 \pm 44,8 ^a	23,8 \pm 11,7 ^{b,c}	76,6 \pm 33,1 ^a	377,3 \pm 47,4 ^b	288,1 \pm 54,9 ^a	6,6 \pm 2,7 ^b	26,6 \pm 8,8 ^a

^a: $p < 0,05$; Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında; ^b: $p < 0,05$; Kontrol ile karşılaştırıldığında; ^c: $p < 0,05$; DA grubu ile karşılaştırıldığında
^d: $p < 0,05$; DE grubu ile karşılaştırıldığında; ^e: $p < 0,05$; DEA grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 12. Olguların tedavi öncesi ve sonrası Ferritin, serum demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi (SDBK), Transferrin saturasyonu değerlerinin karşılaştırılması

^a: $p < 0,05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^b: $p < 0,05$; DA grubu ile karşılaştırıldığında; ^c: $p < 0,05$; DE grubu ile karşılaştırıldığında; ^d: $p < 0,05$; DEA grubu ile karşılaştırıldığında

Ferritin değerleri kıyaslandığında tedavi öncesi F düzeyleri tüm hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 12; Şekil 12-A). Gruplar kendi aralarında tedavi öncesi F düzeyleri karşılaştırıldığında DEA grubundaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) saptandı (Tablo 12; Şekil 12-A). Tedavi sonrası F düzeyindeki artış istatistiksel olarak ($p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$ sırasıyla) anlamlı idi (Tablo 12; Şekil 12-A)

Bu çalışmada serum demir değerleri kıyaslandığında tedavi öncesi serum demir düzeyleri DE ve DEA gruplarında, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) rapor edildi (Tablo 12; Şekil 12-B). Gruplar kendi aralarında tedavi öncesi kıyaslamasında; DA grubundaki serum demir düzeyleri hem DE hem de DEA gruplarından istatistiksel olarak yüksek ($p<0,05$) saptandı (Tablo 12; Şekil 12-B). DA grubunda tedavi sonrası serum demir düzeyinde düşüş saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 12; Şekil 12-B). DE ve DEA grubunda tedavi sonrası Serum demir düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,000$, $p=0,000$ sırasıyla) rapor edildi (Tablo 12; Şekil 12-B).

Serum demir bağlama kapasitesi düzeyleri kıyaslandığında tedavi öncesi SDBK düzeyleri DA ve DEA gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek bulundu (Tablo 12; Şekil 12-C). Öte yandan tedavi sonrası SDBK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme ($p=0,000$, $p=0,007$, $p=0,000$ sırasıyla) tespit edildi (Tablo 12; Şekil 12-C). Gruplar kendi aralarında tedavi sonrası SDBK düzeyleri karşılaştırıldığında, DA grubunda DEA grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ($p<0,05$) saptandı (Tablo 12; Şekil 12-C).

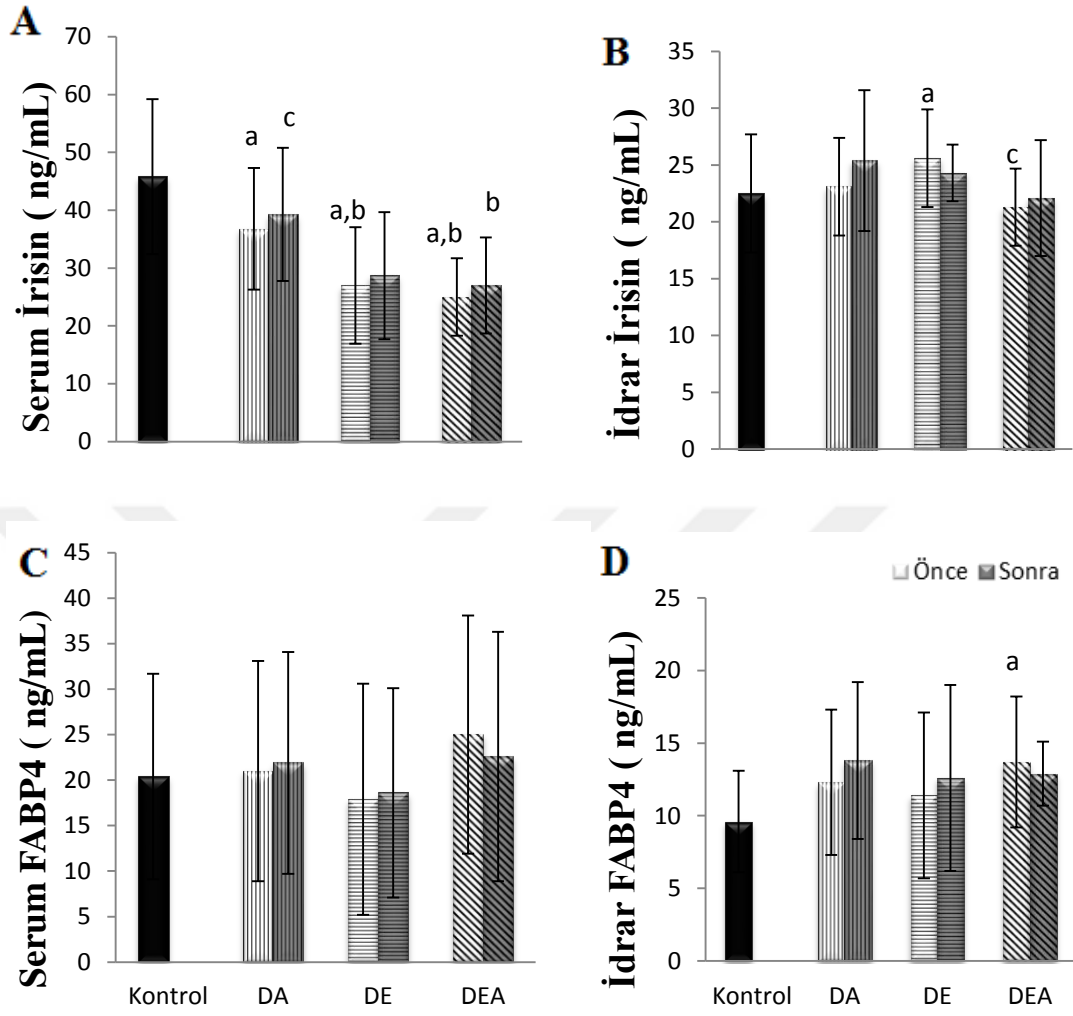
Transferrin saturasyonu değerlerini kıyasladığımızda tedavi öncesi ölçülen TS değerleri DE ve DEA gruplarında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) tespit edildi (12; Şekil 12-D). Gruplar kendi aralarında tedavi öncesi TS değerleri karşılaştırıldığında, DA grubundaki TS değerleri hem DE hem de DEA gruplarından istatistiksel olarak yüksek ($p<0,05$) saptandı (Tablo 12; Şekil 12-D). Tedavi sonrası TS değerlerinde artış ($p<0,05$) saptanmış olup DE ve DEA gruplarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ancak DA grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo 12; Şekil 12-D).

Tablo 13. Olguların tedavi öncesi ve sonrası İr ve FABP4 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Serum		İdrar		Serum		İdrar	
	İr Tedavi Öncesi (ng/dL)	İr Tedavi Sonrası (ng/dL)	İr Tedavi Öncesi (ng/dL)	İr Tedavi Sonrası (ng/dL)	FABP4 Tedavi Öncesi (ng/dL)	FABP4 Tedavi Sonrası (ng/dL)	FABP4 Tedavi Öncesi (ng/dL)	FABP4 Tedavi Sonrası (ng/dL)
Kontrol	45,8±13,4		22,5±5,2		20,4±11,3		9,6±3,5	
DA	36,8±10,5 ^{b,d}	39,3±11,5 ^{a,d}	23,1±4,3	25,4±6,2	21±12,1	21,9±12,2	12,3±5	13,8±5,4 ^b
DE	27±10,1 ^b	28,7±11 ^{a,b}	25,6±4,3 ^b	24,3±2,5	17,9±12,7	18,6±11,5	11,4±5,7	12,6±6,4 ^b
DEA	25±6,7 ^{b,c}	27±8,3 ^{a,c}	21,3±3,4 ^d	22,1±5,1	25±13,1	22,6±13,7	13,7±4,5 ^b	12,9±2,2 ^b

^a: $p < 0,05$; Tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında; ^b: $p < 0,05$; Kontrol ile karşılaştırıldığında; ^c: $p < 0,05$; DA grubu ile karşılaştırıldığında

^d: $p < 0,05$; DE grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 13. Olguların tedavi öncesi ve sonrası İr ve FABP4 düzeylerinin karşılaştırılması

^a: $p < 0,05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ^b: $p < 0,05$; DA grubu ile karşılaştırıldığında;

^c: $p < 0,05$; DE grubu ile karşılaştırıldığında; ^d: $p < 0,05$; DEA grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 14. Serum ve idrar Ir, FABP4 düzeylerinin diğer parametrelerle korelasyonu (Pearson's test)

	İrisin Serum (ng/dL)		İrisin İdrar (ng/dL)		FABP4 Serum (ng/dL)		FABP4 İdrar (ng/dL)	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Kilo Öncesi	r=0,470	r=0,533	r=0,503	r=0,554	r=0,296	r=0,310	r=0,606	r=0,461
Kilo Sonrası		r=0,534		r=0,560		r=0,314		r=0,459
Boy Öncesi	r=0,506	r=0,529	r=0,538	r=0,620	r=0,295	r=0,300	r=0,613	r=0,530
Boy Sonrası		r=0,524		r=0,617		r=0,299		r=0,529
Yaş	r=0,525	r=0,534	r=0,573	r=0,595	r=0,295	r=0,289	r=0,601	r=0,505
VKİ Öncesi		r=0,302	r=0,317		r=0,269	r=0,289	r=0,485	
VKİ Sonrası		r=0,316				r=0,299		
VKİ Persantil Öncesi					r=0,269			
Hb Öncesi	r=0,524	r=0,315	r=0,301					
Hb Sonrası		r=0,324						
Hct Öncesi	r=0,523	r=0,259	r=0,330					
Hct Sonrası				r=0,264				
Mcv Öncesi	r=0,476	r=0,378	r=0,332	r=0,335				
Mcv Sonrası		r=0,321		r=0,272				
Ferritin Öncesi							r=-0,264	
Serum Demir Öncesi	r=0,624	r=0,484		r=0,333				
TS Öncesi	r=0,641	r=0,498		r=0,322				

Tablo 15. Serum ve idrar Ir, FABP4 düzeylerinin birbirleriyle korelasyonu (Pearson's test)

	İrisin Serum (ng/dL)		İrisin İdrar (ng/dL)		FABP4 Serum (ng/dL)		FABP4 İdrar (ng/dL)	
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Serum İrisin Öncesi		r=0,941	r=0,369	r=0,644				
Serum İrisin Sonrası			r=0,342	r=0,677				
İdrar İrisin Öncesi				r=0,545				
İdrar İrisin Sonrası								
Serum FABP4 Öncesi						r=0,666	r=0,470	
Serum FABP4 Sonrası								
İdrar FABP4 Öncesi		r=0,391	r=0,350		r=0,470	r=0,406		r=0,640
İdrar FABP4 Sonrası	r=0,474	r=0,456		r=0,467				

Çalışmamızda serum Ir düzeylerini kıyasladığımızda tedavi öncesi ölçülen hasta gruplarındaki serum Ir düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 13; Şekil 13-A). Gruplar kendi aralarında tedavi öncesinde ve sonrasında karşılaştırıldığında, DA grubundaki serum Ir düzeyleri hem DE hem de DEA gruplarından istatistiksel olarak yüksek ($p<0,05$) saptandı (Tablo 13; Şekil 13-A). Tedavi sonrası serum Ir düzeylerinde tüm hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 13; Şekil 13-A). Tedavi sonrası DA grubundaki serum Ir düzeyi DE ve DEA gruplarından yüksek saptandı (Tablo 13; Şekil 13-A). Tedavi öncesi ve sonrası serum Ir düzeyi kontrol grubunda en yüksek saptanmış olup ondan sonra en yüksek değer DA grubunda saptandı öte yandan en düşük değer DEA grubunda tespit edildi (Tablo 13; Şekil 13-A).

Korelasyon testlerinde tedavi öncesi serum Ir düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Tüm gruplar (DA, DE, DEA, Kontrol) incelendiğinde tedavi öncesi serum Ir düzeyi ile yaş, tedavi öncesi kilo, boy, Hb, Hct, MCV, serum demir, TS, idrar Ir, düzeyi ile pozitif korelasyon, tedavi öncesi RDW düzeyi ile negatif korelasyon saptandı (Tablo14-15). Ek olarak DE grubunda tedavi öncesi kilo persantili; DEA grubunda tedavi öncesi VKİ ile pozitif korelasyon saptandı. Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi öncesi serum Ir arasında korelasyon saptanmadı.

Korelasyon testlerinde serum Ir tedavi sonrası düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Demir azalması, DE, DEA grupları incelendiğinde bakılan tedavi sonrası serum Ir düzeyi ile yaş, tedavi öncesi ve sonrası kilo, boy, VKİ, Hb, MCV, idrar Ir, idrar FABP4, tedavi öncesi Hct, serum demir, TS, serum Ir düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı. Ek olarak DA grubunda tedavi sonrası kilo persantili ile negatif korelasyon; DE ve DEA grubunda tedavi sonrası serum FABP4, DEA grubunda tedavi sonrası serum demir düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14-15). Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi sonrası serum Ir arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda idrar Ir düzeylerini kıyasladığımızda tedavi öncesi ölçülen idrar Ir düzeyleri kontrol grubuna göre DE grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 13; Şekil 13-B). Gruplar kendi aralarında tedavi öncesi karşılaştırıldığında, DE grubundaki idrar Ir düzeyleri DEA

grubundan istatistiksel olarak yüksek ($p<0,05$) saptandı (Tablo 13; Şekil 13-B). DA ve DEA grubunda tedavi sonrası idrar Ir düzeyinde artış, DE grubunda azalma saptandı ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi öncesi ve sonrası en yüksek değer DE grubunda, en düşük değer DEA grubunda saptandı (Tablo 13; Şekil 13-B).

Korelasyon testlerinde idrar Ir tedavi öncesi düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Tüm gruplar (DA, DE, DEA, Kontrol) incelendiğinde bakılan tedavi öncesi idrar Ir düzeyi ile yaş, tedavi öncesi kilo, boy, Hb, Hct, MCV, serum Ir, idrar FABP4 düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14-15). Ek olarak kontrol grubunda VKİ, TS, serum FABP4 düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı. Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi öncesi idrar Ir arasında korelasyon saptanmadı.

Korelasyon testlerinde tedavi sonrası idrar Ir düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Demir azalması, DE, DEA grupları incelendiğinde bakılan tedavi sonrası idrar Ir düzeyi ile yaş, tedavi öncesi ve sonrası kilo, boy, MCV, serum Ir düzeyi, idrar FABP4 düzeyi, tedavi öncesi serum demir, TS, idrar Ir, tedavi sonrası Hb düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14-15). Ek olarak DA grubunda tedavi öncesi Hb, tedavi öncesi ve sonrası Hct ile pozitif, tedavi sonrası kilo persantili, tedavi öncesi ve sonrası VKİ persantili değerleri ile negatif korelasyon saptandı; DE grubunda tedavi öncesi ve sonrası VKİ ve VKİ persantili ile pozitif korelasyon saptandı; DEA grubunda tedavi sonrası serum demir, TS, serum FABP4 düzeyi ile pozitif korelasyon, RDW değeri ile negatif korelasyon saptandı. Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi sonrası idrar Ir arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum FABP4 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 13; Şekil 13-C). Tedavi sonrası DA ve DE grubunda serum FABP4 düzeyinde artış saptandı öte yandan DEA grubunda düşüş saptandı ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı rapor edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 13; Şekil 13-C). Tedavi öncesi ve sonrası en yüksek serum FABP4 düzeyi DEA grubunda, en düşük değer DE grubunda saptandı (Tablo 13; Şekil 13-C).

Hastalar tedavi öncesi kilolarına göre normal kilolu veya aşırı kilolu-obeze olmalarına göre sınıflandırılıp karşılaştırıldığında; hastaların tedavi öncesi ve sonrası

serum FABP4 düzeyleri aşırı kilolu-obez olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (tedavi öncesi; $p=0,02$, tedavi sonrası; $p=0,005$).

Korelasyon testlerinde serum FABP4 tedavi öncesi düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Tüm gruplar (DA, DE, DEA, Kontrol) incelendiğinde bakılan tedavi öncesi serum FABP4 düzeyi ile tedavi öncesi VKİ, VKİ persantili, idrar FABP4 düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı.(Tablo 14-15). Ek olarak kontrol grubunda kilo, boy, yaş, MCV, idrar Ir düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı. Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi öncesi serum FABP4 arasında korelasyon saptanmadı.

Korelasyon testlerinde serum FABP4 tedavi sonrası düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Demir azalması, DE, DEA grupları incelendiğinde bakılan tedavi sonrası serum FABP4 düzeyi ile yaş, tedavi öncesi ve sonrası kilo, boy, VKİ, tedavi öncesi serum FABP4, idrar FABP4 düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14-15). Ek olarak DA grubunda tedavi öncesi ve sonrası kilo persantili, tedavi sonrası RDW değerleri ile pozitif korelasyon; DE grubunda yaş, tedavi öncesi ve sonrası VKİ persantili, tedavi sonrası serum Ir ile pozitif korelasyon; DEA grubunda tedavi sonrası serum ve idrar Ir düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı. Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi sonrası serum FABP4 arasında korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi ve sonrası idrar FABP4 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 13; Şekil 13-D). Tedavi öncesi idrar FABP4 düzeyleri DEA grubunda, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) tespit edildi (Tablo 13; Şekil 13-D). Tedavi sonrası DA ve DE grubunda idrar FABP4 düzeyinde artış saptandı öte yandan DEA grubunda düşüş saptandı ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13; Şekil 13-D). Tedavi öncesi en yüksek idrar FABP4 düzeyi DEA grubunda, en düşük değer kontrol grubunda saptandı. Tedavi sonrası en yüksek idrar FABP4 düzeyi DA grubunda, en düşük değer DE grubunda saptandı (Tablo 13; Şekil 13-D).

Hastalar tedavi öncesi kilolarına göre normal kilolu veya aşırı kilolu-obez olmalarına göre sınıflandırılıp karşılaştırıldığında; hastaların tedavi öncesi ve sonrası

idrar FABP4 düzeyleri aşırı kilolu-obeze olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (tedavi öncesi; $p=0,019$, tedavi sonrası; $p=0,02$ sırasıyla).

Korelasyon testlerinde idrar FABP4 tedavi öncesi düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Tüm gruplar (DA, DE, DEA, Kontrol) incelendiğinde bakılan tedavi öncesi idrar FABP4 düzeyi ile yaş, tedavi öncesi kilo, boy, VKİ, VKİ persantili, idrar Ir, serum FABP4 düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14-15). Ek olarak DE grubunda tedavi öncesi Hb ile pozitif korelasyon; DEA grubunda tedavi öncesi kilo persantili ile pozitif korelasyon saptandı. Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi öncesi idrar FABP4 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

Korelasyon testlerinde tedavi sonrası idrar FABP4 düzeyleriyle ilişkisi olan parametreler değerlendirildi. Demir azalması, DE, DEA grupları incelendiğinde bakılan tedavi sonrası idrar FABP4 düzeyi ile yaş, tedavi öncesi ve sonrası kilo, boy, serum Ir, idrar Ir, tedavi öncesi idrar FABP4 düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14-15) Ek olarak DA grubunda tedavi öncesi Hb ile pozitif korelasyon; DE grubunda tedavi öncesi ve sonrası MCV düzeyi ile pozitif korelasyon; DEA grubunda tedavi öncesi ve sonrası VKİ, tedavi sonrası Hct ile pozitif korelasyon saptandı. Gruplar arasında cinsiyet ile tedavi sonrası idrar FABP4 düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.

4. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya geneline bakıldığında en sık anemi sebebi DE olarak tanımlanmıştır (17). 1990 ve 2010 yılları arasında yayınlanan 187 ülkenin hastalık yükü verilerinin raporları değerlendirildiğinde, DE'nin önemli bir yer kapladığı görülmektedir (19). Düşük ve orta gelirli ülkelerde okul öncesi çocuklarda %40, menopoza girmemiş kadınlarda %30 ve gebe kadınlarda %38 civarında demir eksikliği prevalansı bildirilmektedir (20). Ülkemizde bölgeden bölgeye farklılıklar olsa da çeşitli çalışmalarda DEA görülme sıklığı %16-32 arasında değişmektedir (1, 2). Demir eksikliği dünya genelinde prevalansı %30-40 arasında değişen hem yetişkin hemde çocuklarda, çabuk yorulma, sık hastalanma, öğrenme güçlüğü, çarpıntı, normalden fazla üşüme, halsizlik gibi belirtilerle ortaya çıkan önemli bir patolojidir. Anemi erişkin erkeklerde Hb miktarının 13g/dL, kadınlarda 12 g/dL altına düşmesiyle karakterizedir. Çocuklarda ise söz gelimi 6 ay ile 6 yaş arasında Hb miktarının 10,5 g/dL, 6 yaş ile 12 yaş arasındaki çocuklarda 11,5 g/dL, 12 yaş sonrası ise erişkinlerdeki Hb değerlerinin altına düşmesiyle patolojik olaylar ortaya çıkmaktadır. Hemogloblin miktarındaki bu düşüşlerin nedeni olarak çocukluk ve adölesan döneminde kanama, paraziter hastalıklar veya çölyak hastalıkları gibi bir takım emilim bozukluklarına ek olarak peptid yapılı (ghrelin) hormonların etkisi olduğu bildirilmiştir (49).

Dolayısıyla bizde bu çalışmayı peptid yapılı hormonlardan olan Ir ve FABP4 ile DEA arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak maksadıyla dizayn edildi.

Öncelikle çalışmamızda diğer çalışmalarda bildirildiği gibi Ir ve FABP4 serum ve idrar düzeylerinin antropometrik ölçümlerle değişimleri incelenmiştir.. Lecker ve ark. (12) yapmış oldukları çalışmada serum Ir seviyesi ile vücut ağırlığını pozitif korele saptamışlardır. Stengel ve ark. (76) anoreksiya nevrozalı hastaları inceleyen bir çalışmada, normal kilolu kontrol vakaları, morbid obez hastalar olmak üzere geniş kilo spektrumundan vakalar çalışmaya dahil etmişler ve benzer şekilde çalışmada obez hastaların, anoreksiyalı hastalara oranla yüksek Ir seviyeleri bulunmuştur ve Ir düzeyinin vücut ağırlığı, VKİ ile pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Huh ve ark. (56) enine kesitsel bir çalışmada 117 sağlıklı orta yaşlı

kadın, (VKİ; 20' den 47,7 kg/m²) olan, dolaşan Ir düzeyi, yağsız vücut kitlesi ve VKİ ile pozitif ilişkili bulunmuştur (56). Ek olarak Crujeiras ve ark. (81) ve Park ve ark. (106) Ir seviyesini kilo, VKİ, bel çevresi ve yağ dokusu ile korele saptadı. Crujeiras ve ark. 94 obez hastada (VKİ; 35,66±4,5 kg/m²) 8 haftalık kilo kaybı programı (hipokalorik diyet uygulaması) ve bunu takip eden 16 haftayı inceledi. İrisin düzeyleri kilo kaybıyla paralellik gösterdi. 8 haftalık kalori azaltımından sonra ve 24 hafta sonunda kilo kaybı olup geri alanlarda Ir seviyesi bazal değerlerine geri döndü (81). Bizim araştırmamızda da tedavi öncesi ve sonrasında kilo ile hem serum hemde idrar İrisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.. Buda bize vücut kitlesini oluşturan kas dokusu, yağ dokusu, kemik dokusu gibi tüm biyolojik dokulardan salınan Ir düzeyinin kilo ile pozitif korelasyonu olduğunu göstermiştir. Ayrıca bizim verilerimize göre serum ve idrar FABP4 düzeyleri ile kilo arasında pozitif korelasyon saptandı. Xu ve ark. (92) tarafından yapılan çalışmada bizim araştırmamıza benzer bir şekilde serum FABP4 düzeyleri fazla kilolu ve obez bireylerde anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve serum FABP4 düzeyleri ile kilo, kan basıncı ve insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon rapor edilmiştir.

Araştırmamıza göre kiloya benzer şekilde boy, VKİ ve yaş ile de tedavi öncesi ve sonrası serum-idrar Ir ve FABP4 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda serum ve idrar Ir, FABP4 düzeyleri ve cinsiyet arasında korelasyon saptanılmadı. Benzer bir şekilde Moreno ve ark, (107) Ir konsantrasyonları ile cinsiyet arasında ilişki saptanılmamıştır. Liuliu ve ark. (77) Ir seviyesi ile yaş ve cinsiyet arasında korelasyon bulmamıştır. Ancak Al-Delghri ve ark. (63) 153 Suudi Arabistan'lı çocukla yaptığı kohort çalışmasında kız çocuklarında kanda dolaşan Ir seviyesini erkeklere oranla yüksek bulmuştur. Siahaidou ve ark. (108) tarafından yapılan bir çalışmada FABP4 düzeyleri ile cinsiyet, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, boy ve VKİ ile arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır ancak başka bir çalışmada Ibarretxe ve ark. (109) bayanlarda FABP4 düzeylerini yüksek saptamışlardır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda Ir ve FABP4 serum ve idrar düzeyleri ile tam kan sayımı ve demir parametrelerini inceleyen bir çalışmaya literatür taranmasında rastlanılmadı. Bizim araştırmamızda hem tam kan sayımı parametreleri

hemde demir parametreleri ile bu iki hormonun ilişkilerini serumda ve idrarda incelenildi. Hb, Htc, OEV, serum demir düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası serum Ir değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı ayrıca TS değerleri ile tedavi öncesi serum Ir düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanılmıştır. Çalışmamızda tedavi öncesi Hb, Hct düzeyi ile tedavi sonrası OEV düzeyi ile idrar Ir düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak FABP4 ile bir korelasyon saptanılmamıştır.

Bu iki peptid yapılı hormon enerji metabolizmasında rol aldığı gibi termoregülasyondada görevleri bulunmaktadır (31). Bilindiği gibi demir termoregülasyona ve enerji metabolizmasında gerekli olan enzimlere kofaktör olarak katılmaktadır, dolayısıyla demir ve bu iki hormon arasında bağlantı olması kaçınılmazdır.

Bu çalışmada gerek depo demiri düşük olanlarda gerekse de serum demiri azalmış ve DEA gelişmiş olanlarda bazal serum Ir düzeylerinin kontrol ile kıyaslandığında düşük olduğunu tespit ettik. Bilindiği gibi hemen hemen bütün biyolojik dokularda sentezlendiği bilinen Ir, UCP-1 proteinlerini arttırarak ATP sentezi yerine ısı enerjisi üretimine yol açmaktadır (10). Diğer bir anlatımla biyolojik sıvılarda ne kadar Ir, o kadar ısı üretildiği anlamına gelmektedir. Çalışmamızda hasta gruplarında serum Ir düşmüş olup bununda soğuk intoleransıyla bağlantısı olduğunu ileri sürülmüştür. Çünkü ısının regülasyonunda sorumlu olan hipotalamus, dokularda yeterince ısı üreten moleküller de (örn. HSP 70) olduğu gibi Ir yetersiz olduğu durumlardada ısı regülasyonunu sağlayamamaktadır. Çocuklarda gözlemlediğimiz soğuğa karşı intoleransın giderilmesi için gelecekte Ir preparatlarının kullanılmasının faydalı olabileceğini düşünülmüştür.

Demir eksikliğinde ve DEA'de apati, halsizlik, letarji yaygın görülen semptomlardandır. Demir eksikliğinin düşük fiziksel aktivite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Vücuttaki demirin %10'u myoglobinde bulunur ve kas kontraksiyonu sırasında oksijenasyonu sağlar (22). Araştırmacılar DEA olanlarda iş performansının düşük olduğunu ve egzersiz toleransında azalma olduğunu bildirmişlerdir (50). Maguire ve ark. (32) vücutta azalan demir depolarının kas sistemine etkisinin; mitokondri içerisinde demir-sülfür içeriğinin azalması, mitokondriyal sitokromlardaki azalma ve total mitokondriyal oksidatif stresin azalmasına bağlı

olabileceğini bildirmişlerdir. Bizde DE olan çocuklarda halsizlik ve güçsüzlük bir arada olduğundan bu çocuklarda spora fazla meyil göstermediğinden dolayı Ir sentezinin de aksadığını ve bu semptomların Ir azalmasına bağlı ortaya çıktığı düşünülmüştür. Boström ve ark. sağlıklı yetişkinlerde 10 haftalık dayanıklılık egzersizlerinin, bazal düzeye kıyasla, plazma Ir düzeyini arttırdığını göstermiştir (10). Fiziksel aktivite esnasında veya sonrasında Ir sirkülasyonunu arttırdığı bulunmuştur (53). Timmons ve ark. (61) egzersiz sonrası İrisin artışı olduğunu saptamışlardır. Eğer çocuklarda halsizlik ve güçsüzlük olmasaydı sağlıklı gruplar gibi yeterince hareket edeceklerinden dolayı Ir sentezinde bir aksamada olmayacaktı. Dolayısıyla fiziksel aktiviteye bağlı olarak Ir artmış olacak, bizde normal seviyelerde bulmuş olacaktık.

Burada rapor ettiğimiz gibi demir suplementasyonu ile Ir düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu artışın muhtemel sebebi olarak çocuklarda DE'ne bağlı ortaya çıkan halsizlik ve güçsüzlüğün ortadan kalkmasıyla, çocuklarda fiziksel aktivitenin normale dönmesi ve kaslardan salınan Ir'ın düzeyini bu mekanizmayla arttırdığını düşünmekteyiz. Burada belirtildiği gibi demirin verilmesiyle bu patolojilerde belirgin bir iyileşme olsa da tam olarak ortadan kalkmamaktadır. Dolayısıyla demir supplementasyonuna ek olarak yukarıda belirttiğimiz gibi Ir preparatlarının verilmesinin gelecekte bu tedaviye katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Biz çalışmamızda Ir ve DE bağlantısını daha kolay ve invaziv olmayan bir yöntemle ortaya koyabilmek için idrarda da çalıştık ancak serum düzeyleriyle idrar düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Bizim verilerimize göre serum demir düşük olan ve demir deposu boş olan gruplarda kontrol grubu ile kıyasladığımızda serumun aksine idrar Ir düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bunun muhtemel sebebi her ne kadar Ebert ve ark. (110) yapmış olduğu bir çalışmada böbrekten Ir ekskresyonunun olmadığından bahsedilmiş olsa da biz böbrek yoluyla Ir'ın metabolize edilip elimine edildiğini düşünmekteyiz. Çünkü dolaşımda Ir düzeyi yüksekliğinin Ir'ın böbrek yoluyla eliminasyonunun engellenerek sağlandığını düşünmekteyiz. Şu ana kadar geniş literatür taramasında Ir'ın hangi yollarla elimine edildiğine dair bir bilgiye rastlanılmadı. Ancak temel biyokimyasal mekanizmalara göre moleküller 2 yolla elimine edilmektedir bunlardan birisi karaciğer bir diğeri ise böbreklere dendir. Diğer bir deyişle metabolize edilecek ajanlar tek bir yolla elimine

(karaciğer veya böbrek) edildiği gibi her iki organla birlikte de elimine edilmektedir. Yukarıdaki çalışmanın aksine, biz sonuçlarımıza göre Ir'in bir diğer eliminasyon organının böbrekler olduğunu düşünmekteyiz çünkü dolaşımında yüksek bulduğumuz Ir'in eliminasyonunun böbreklerden kontrol edildiğinden dolayı idrarda düşük saptadığımız ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda istisnai grup olan anemi gelişen grupta idrar Ir düzeyleri kontrol ve diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Bunun muhtemel sebebi olarak serumdaki Ir'in düzeyi belli bir seviyeye düştükten sonra kompansatuar mekanizmayla Ir'in eliminasyonunun azaldığı düşünülmüştür.

Öte yandan tedaviye bağlı olarak idrardaki değişimlerde bir fark görülmedi bununda muhtemel sebebinin gerek demirin gerekse Ir'in dolaşımında belli bir doyuma ulaşmadığı için grupların idrar konsantrasyonlarına yansımadağı düşünüldü.

Bilindiği gibi DE'de dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, davranış bozukluğu, algılama işlevlerinde azalma, motor ve mental gelişme testlerinde gerilik gibi nörokognitif fonksiyonlardada azalmalar görülmektedir. Okul çocuklarında yapılan çalışmalar, öğrenmenin ve çeşitli gelişimsel testlerin anemi olsun olmasın DE'de gerilediğini, ancak öğrenme güçlüğünün demir tedavisi ile düzelebileceğini göstermiştir (34). Çalışmamızda bilişsel fonksiyonlardaki gerilemenin, tüm biyolojik dokulardan salınımı olduğu bilinen Ir ile ilişkisi olabileceği düşünüldü. Moon ve ark. (73) tarafından yapılan çalışmalarda Ir'in farmakolojik konsantrasyonlarda farelerde H 19-7 hipokampal nöronal hücreler ile STAT3 düzeyini arttırdığını saptamışlardır ve Ir'in düşük seviyelerinin fare embriyonik kök hücrelerinde nöronal fonksiyonlarda farklılaşmayı azalttığını saptamışlardır. Serumdaki düşük Ir düzeylerinin, insan beyninde Ir öncüsü olan FNDC5 düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Hipokampal nörogenezde direkt ilişkisi gösterilmiştir. Dun ve ark. (74) yapmış olduğu başka bir immünohistokimyasal çalışmada, son günlerde sıçanlarda ve farelerde purkinje hücrelerinin Ir ve aynı zamanda FNDC5 eksprese ettiklerinin gösterdi. Hipokampus; lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanan, yaklaşık 5-8 cm uzunluğunda bir gri cevher tabakasıdır. Hipokampusun hafıza, özellikle de kısa süreli hafıza ile ilgili olduğu bilinmektedir. Kısa süreli hafıza, yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade etmektedir. Bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hipokampus olmadan verbal veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir

(111). Öğrenme de özellikle Ir ve hipokampus ilişkili olduğundan DE'de azalan Ir düzeyiyle DE'de görülen bilişsel fonksiyonlardaki azalmanın ilişkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu semptomların demir suplementasyonu ile reversible olması, demir tedavisinden sonra artan Ir seviyesiyle direkt ilişkili olabileceği tezimizi kuvvetlendirdi.

Daha önce yapılan birçok çalışmada demir eksikliğiyle obezite arasında bağlantı olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada da aynı zamanda bir obezite hormonu olan Ir ile DE arasında ilişki olduğunu saptadık. Ancak bizim çalışmamızın yürüyebilmesi için VKİ değerleri birbirine benzer gruplar oluşturduğumuzdan dolayı obezite ile bağlantısının olup olmadığının ortaya koyamamaktayız. Gelecekte obez çocuklarda görülen DE ile Ir arasında bağlantının ortaya konması önemli bir çalışma olarak geride kalmaktadır.

Yukarıda belirttiğimiz gibi DE ile obezite arasında bir bağlantı olduğu ileri sürülmüştür ve bizde bir obezite hormonu olan FABP4'ü çalışmamızda inceledik. Bu çalışmada VKİ değerleri birbirine benzeyen bireylerde FABP4'ün serum ve idrar düzeylerinin DE'de nasıl değiştiğini ayrıca idrar ve serum Ir düzeyi ile bir ilişkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Daha önce yapılmış çalışmalarda Ir ve FABP4 düzeylerini araştıran bir çalışmaya literatürde rastlanılmadı. Önceki çalışmalarda mikro besinlerin yetmezliklerinin yağ depolanmasına ve kronik inflamasyona yol açtığı rapor edilmiştir (112). Demir, çinko, a, e ve c vitamini obez olan ve normal kiloda olan çocuk ve adölesanlarla karşılaştırıldığında, obezlerdeki düzeyler düşük bulunmuştur (30). Bu mikro besinlerin eksikliği obezite gelişme riskini artırır. Demir eksikliği anemisi obezite arasındaki ilişkide çeşitli görüşler ortaya atılmaktadır, ancak yaygın kabul gören görüş; kronik düşük derecede inflamasyonun, obezitede tipik olan inflamatuvar sitokinleri uyardığı ve bununda hepatik hepsidin üretimini stimüle ettiğidir. Ayrıca adipoz dokunun düşük düzeyde hepsidin üretimini arttırdığı ve hepsidinin de enterositlerden demir absorpsiyonunu azalttığı ayrıca hepsidin dalak ve hepatik makrofajlardan demir salınımını azaltığıdır (30, 49).

Bizde DE'yle bir obezite göstergesi olan FABP4' ün ilişkili olabileceğini düşündüğümüz için bu çalışma dizayn edildi ancak çalışmamızda DE olan hastalar benzer VKİ değerlerinden oluştuğundan obezite ile ilişkisini net olarak saptanılmadı.

FABP4 serum düzeylerini en yüksek olarak DEA grubunda saptanılmıştır ancak en yüksek VKİ persantilleri DE grubunda saptandı. Sonuçların bu yönde çıkmasında FABP4 düzeyinin belli bir eşik VKİ persantil değerine ulaşmadan FABP4 artışına etkisi olmadığını düşündürdü. Diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da obez ve aşırı kilolu olan hastalarda normal kilolulara göre serum ve idrar FABP4 düzeyleri yüksek saptandı. FABP4 düzeyinin en yüksek değerleri DEA olan grupta saptandığından dolayı pozitif demir parametreleri ile FABP4 arasında ters ilişki olduğunu düşündürdü. Demir eksikliğinde FABP4 düzeylerinin artmış olması obezite oluşmadan da artan FABP4 düzeylerinin anemiyi tetiklediğini düşündürdü. Birçok çalışma ve review de yüksek hemoglobin ve ferritin konsantrasyonları ve TS, VKİ arttıkça düşmüştür. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 düzeyleri diğer çalışmalarda VKİ ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda da tüm gruplar ve FABP4 serum ve idrar düzeylerinin ilişkisi araştırıldığında VKİ ile hem serum hemde idrar FABP4 düzeyleri ile pozitif korelasyon saptanmıştır. Yapılmış olan çalışmalar artmış demir parametreleriyle VKİ arasında negatif korelasyon saptamıştır. Bizde bu çalışmamızda VKİ ile yakın ilişkili olan FABP4 düzeylerini DEA olan grupta en yüksek seviyede saptadık. Diğer bir deyişle bizim çalışmamız, daha önce FABP4 düzeyi ile direk ilişkisi olan VKİ değerleri, demir parametrelerini inceleyen çalışmaların sonuçlarıyla paralellik göstermiştir.

Tedavi sonrası DEA olan grupta FABP4 düzeylerinin düşmesi, demir suplementasyonunun bir MetS göstergesi olan FABP4 düzeylerinde iyileşme sağladığını saptadık. Uzun süreli tedavi edilmeyen DEA hastalarında istenmeyen yan etkiler (obezite, MetS, ateroskleroz, insülin direnci vb.) gelişimi açısından risk oluşturabileceği ve bu artan riskin FABP4 ile ilişkili olabileceği düşünüldü çünkü Uyeda ve ark. (113) Maeda ve ark. (114) farelerde yapmış olduğu çalışmalarda FABP4 eksikliğinde dislipidemi, hiperglisemi, insülin direnci, ateroskleroz ve diyet ilişkili obezite gelişiminden korunmuştur. Bu sebepten ilerleyen dönemlerde FABP4 inhibitörlerinin DE’de kullanılabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda idrar FABP4 düzeyleri serum FABP4 düzeylerine paralellik gösterdi. Demir tedavisi sonrası tüm gruplarda idrarda atılan FABP4 düzeylerinde artış saptandı. Demir tedavisi sonrası idrar FABP4 düzeylerindeki artış MetS gibi bir çok yan etkisi olan FABP4’ün demir suplementasyonu sonrası idrardan atılımındaki

artıřtan dolayı olduđu dūřınıldı. İdrar FABP4 dūzeylerine bakıldıđında en dūřık deęeri kontrol grubunda saptadıđımızdan dolayı demir tedavisinin idrar FABP4 atılımını arttırdıđını dūřınıldı. FABP4' ūn DE'nde potansiyel yan etkilerden sorumlu olabileceęi ve tedavisinde bōbreklerden FABP4 atılımını arttırabilecek tedavilerle mūmkūn olabileceęini çalıřmamız sonucunda dūřınıldı.

Demir eksiklięi anemisi olan çocuklarda iřtah ve būyūmenin negatif etkilenmesi ile iliřkisi olabilecek ghrelin ve dięer hormon dūzeyleri çalıřılmıř, dūřık bulunan insulin dūzeylerinin bu durumdan sorumlu olduđu bildirilmiřtir (39). Yapılmıř birçok alıřma FABP4'ūn insūlin direncini arttırdıđını gōstermiřtir (92). Demir eksiklięinde yukarıda bahsedildięi gibi būyūme negatif etkilenir, biz alıřmamızda DEA olan grupta serum FABP4 dūzeylerini dięer gruplara oranla yūksek saptadıđık. Bizim çalıřmamızın sonuçlarına gōre FABP4'ūn DEA olan gruptaki artıřı insūlin direncini arttırır ve zaten DEA'nde ūretimi aksayan insūlin miktarı hem azalmıř olup hemde direnç artıřı geliřtięinden būyūmenin negatif yōnde etkilenmesi bu řekilde aıklanılabilir.

Demir eksiklięi ile obezite arasında bir baęlantı olduđu ileri sūrūlmüřtū ve bizde çalıřmamızda metabolizma ūzerine etkisi olduđu, ūnceki çalıřmalarda bildirilmiř olan iki hormonun birbiriyle iliřkilerini arařtırıldı. Çalıřmamızda Ir ve FABP4 dūzeylerinin idrar ve serumdaki seviyelerinin birbirleriyle korelasyonunun olup olmadıęı arařtırıldı. Çalıřmaların birçoęunda Ir'in kilo alımından koruyucu olduđu, ısı enerjisi ūreterek yakılan kalori miktarını arttırdıęı, fiziksel aktiviteler sonrasında seviyelerinin arttıęı yōnūnde bilgiler saptanılmıřtır. Aksine FABP4' ūnse birçok çalıřmada metabolizma ūzerine negatif etkileri olduđu, kilo alımını tetikledięini, MetS geliřimi, ateroskleroz ve insūlin direnci geliřimine ūn ayak olduđu bildirilmiřtir. Çalıřmamızda bir kutbu pozitif bir kutbu negatif olan iki metabolizma hormonunu, yani Ir ve FABP4'ūn DE olan hastalardaki dūzeyleri idrarda ve serumda arařtırıldı. Arařtırmamızda serum FABP4 dūzeyleri ile serum Ir dūzeyleri arasında korelasyon saptanılmadı. Bunun sebebi olarak serum Ir dūzeylerinin demir durumundan etkilenmesi ancak FABP4 dūzeylerinin ise anemi geliřmeden etkilenmemiř olduđu dūřınılmüřtūr. Serum Ir dūzeyi DE dūzeyi ne kadar artarsa o derece dūřık saptanılmıřtır ancak FABP4 dūzeylerinin demir dūřmesiyle iliřkili olmayıp anemi geliřene kadar demir parametrelerinden

etkilenmediği çalışmamızda saptanıldı. Bununda olası sebebi Ir'in kaslardan salınması ve kas fonksiyonlarının demir düzeyleriyle direkt ilişkisi olmasından dolayı olabileceği ancak FABP4 düzeylerinin demir ile direkt bir ilişkisi olmadığından dolayı, sadece anemi gelişen grupta ilişkili serum FABP4 düzeyinde artış olduğunu düşünüldü.

Çalışmamızda serum Ir düzeyi ile idrar FABP4 arasında pozitif korelasyon saptanıldı. Ayrıca alışmamızda demir düzeyleri yeterli olanlarda Ir düzeyleri yüksek saptanıldı. FABP4 düzeyiyle Ir arasında istatistiksel olarak saptanmasa da negatif bir korelasyon görülmektedir. Serum Ir düzeyi en düşük grup olan DEA grubunda, en yüksek FABP4 düzeyleri saptanıldı. Ayrıca bugüne kadarki çalışmalarda metabolizma üzerine serum FABP4'n zararlı etkilerinden bahsedilmekte, serum Ir'in ise yararlı etkileri tanımlanmıştır. Serum Ir düzeyleri ne kadar artarsa idrar FABP4 düzeyleri o derece artış göstermektedir. Yani Ir'in bir yararlı etkisinin de FABP4'n eliminasyonunu arttırmak olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak Ir'in kilo verdimeyi sağlamasındaki etkisini, serum FABP4'n idrarla atılımını arttırarak sağlayabildiğini düşünülmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Yalçın S, Tezel B, Yurdakök K, Pekcan G, Özbaş S, Köksal E, et al. A community-based iron supplementation program, "Iron-Like Turkey", and the following prevalence of anemia among infants aged 12-23 months. *Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55:16-28.
2. Keskin Y, Moschonis G, Dimitrou M, Sur H, Kocaoglu B, Hayran O, Manios Y. Prevalence of iron deficiency among schoolchildren of different socio-economic status in urban Turkey. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 64-71.
3. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 374-381.
4. Lannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1261-1276.
5. Stoltzfus RJ, Rebecca J, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anemia. Ezzati M (editor). *Comparative Quantification of Health Risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors* . WHO, 2004; 167-168.
6. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: A Gastroenterological Perspective *Digestive diseases and sciences* 2010; 55: 548–559.
7. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harbor Perspectives Medicine* 2013; 1-10.
8. Pukajlo K, Kolackov K, Laczmanski L, Daroszewski J. Irisin a new mediator of energy homeostasis. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69: 233-242.
9. Kelly DP. Irisin, light my fire. *Science* 2012; 336: 42–43.
10. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Choi JH, et al. A PGC1 α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–468.
11. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech* 2012; 5: 293–295.

12. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 6: 812–818.
13. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol* 2015; 8: 23-33.
14. Dallman PR, Norwalk E. Blood and blood-forming tissues. Rudolph AM (editor) *Pediatrics*. 16.th Edit, New York: Appleton-Century-Croft, 1977: 1111.
15. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, (editors). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5.th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 423-461.
16. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-1843.
17. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12: 444-454.
18. Glader B. Iron-deficiency anemia. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (editor) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17.th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 1614-1616.
19. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Flaxman SR. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123: 615-624.
20. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. *Blood* 2013; 121: 2607-2617.
21. Akarsu S, Kilic M, Yilmaz E, Aydin M, Taskin E, Aygun AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. *Acta Haematol* 2006; 116: 46–50.

22. Brittenham GM, Hoffman R, Benz E. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. *Hematology Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, Inc 1991: 227-240.
23. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984; 39: 437-445.
24. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol* 1999; 106: 270-280.
25. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berwits M. Symptoms and findings iron deficiency anemia. *The Merck Manual*. 18.th edition. USA: Merck and Company, 2006: 1034-1039.
26. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 931-945 .
27. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *The Journal of nutrition* 2001;131: 568-580.
28. Bektaş H, Bahar A, Karademir F, Süleymanoğlu S, Göçmen İ. Demir eksikliği, hiperlipidemi için bir risk faktörü oluşturuyor mu? *Gülhane Tıp Dergisi* 2005: 47; 119-122.
29. Zekanowska E, Boinska J, Giemza-Kucharska P, Kwapisz J. Obesity and iron metabolism. *J Biotechnol* 2011; 92: 147-152.
30. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes* 2009; 33: 1111-1117.
31. Beard JL, Borel MJ, Derr J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia, *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 13–19.
32. Maguire JJ, Davies JK, Dallman PR, Packer L. Effects of dietary deficiency on iron-sulfur proteins and bioenergetic functions of skeletal muscle mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1982; 679: 210–220.

33. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Texas Heart Institute Journal* 2006; 33: 3-6.
34. Grantham MS, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *The Journal of nutrition* 2001; 131: 649-668.
35. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, Rosychuk RJ, Spady D, Haines C, et al. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr* 2009; 48: 420-426.
36. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, Rourk MH, Vedanarayanan V, Chaffee S. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Ped* 1990; 117: 430-432.
37. Kolkiran A, Tutar E, Atalay S, Deda G, Cin Ş. Autonomic nervous system functions in children with breath-holding spells and effects of iron deficiency. *Acta Paediatrica* 2005; 94:1227-1231.
38. Akarsu S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 384-387.
39. Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-I, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J* 2007; 54: 985- 990.
40. De Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2002; 14: 21-26.
41. Oski F. A diagnostic approach to anemic patient. Brugnara C, Nathan D, Nathan DG, Orkin SH (editors). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th Edit, Philadelphia: WB Saunders Company, 2009: 456-463.
42. Lieu P, Heiskala M, Peterson P, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Molecular aspects of medicine* 2001; 22: 1-87.
43. Ralph G. Iron metabolism. Beutler E, Beutler E (editors). *William's Hematology*. 8th Edition, New York: Mc Graw-Hill, 2010: 688-727.

44. Yalçın SS, Pekcan G, Tezel B, Köksal E, Özbaş S, Yurdakök K, et al. 12-23 Aylık Çocuklarda Demir Kullanım Araştırması Raporu. Ankara: Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Matbaası, 2009: 78-94.
45. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126: 1040-1050.
46. McLean E, Egli I, De Benoist B, Wojdyla D, Cogswell M. Worldwide prevalence of anemia in pre-school aged children, pregnant women and non-pregnant women of reproductive age. Kraemer K, Zimmermann MB, (editors) *Nutritional Anemia*. Basel, Switzerland Sight and Life Press; 2007:1–12.
47. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 131: 788-796.
48. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin regulates the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nut* 2007; 137: 2366-2370.
49. Del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabro P, Wiegerinck ET, et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5102-5127.
50. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Anun Rev Nut* 1986; 6: 13–40.
51. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Ferrucci L. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 719-724.
52. Ohira Y, Edgerton VR, Gardner GW. Work capacity after iron treatment as a function of haemoglobin and iron deficiency. *J Nutr Sci Vitaminol* 1981; 27: 87-96.
53. Pedersen BK. A muscular twist on the fate of fat. *N Engl J Med* 2012; 366: 1544-1545.
54. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism* 2013; 62: 1037-1044.

55. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13–18.
56. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss.
57. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366–376.
58. Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism* 2013; 62: 1070-1073.
59. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. *Frcp1* and *Frcp2*, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene* 2002; 297: 79-83.
60. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte* 2013; 2: 289-293.
61. Timmons JA, BaarK, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: 9-11.
62. Colaianni G, Cuscito C, Mongelli T, Oranger A, Mori G, Brunetti G, et al. Irisin enhances osteoblast differentiation in vitro. *Int J Endocrinol* 2014; 902186: 1-8.
63. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 119-124.
64. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557-562.
65. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Crujeiras AB, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013; 1: 8-10.

66. Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. *Nutr Metab* 2012; 9: 90-92.
67. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 208-213.
68. Yousefi K, Soraya H, Fathiazad F, Khorrami A, Hamedeyazdan S, Maleki-Dizaji N, et al. Cardioprotective effect of methanolic extract of *Marrubium vulgare* L. On isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. *Indian J Exp Biol* 2013; 51: 653–660.
69. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT, Mafra D. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45: 900-904.
70. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: e64025.
71. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463-469.
72. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96-101.
73. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism* 2013; 62: 1131-1136.
74. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 2013; 240: 155-162.
75. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 769–778.

76. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity - correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39: 125–130.
77. LiuLiu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 365–369.
78. Roberts MD, Bayless DS, Company JM, Jenkins NT, Padilla J, Childs TE, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism* 2013; 62: 1052–1056.
79. Coe NR, Bernlohr DA. Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1391: 287–306.
80. De la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol* 2014; 81: 306-311.
81. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martinez JA, Casanueva FF. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol* 2014; 26: 198-207.
82. Polotsky AJ, Allshouse A, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, Santoro N, Legro RS. Relative contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic syndrome in midlife women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 868-877.
83. Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating irisin and GIP are associated with the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2539-2548.
84. Hee PK, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin AE, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899-4907.
85. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 501-506.

86. Baxa CA, Sha RS, Buelt MK, Smith AJ, Matarese V, Chinander LL, et al. Human adipocyte lipid-binding protein: purification of the protein and cloning of its complementary DNA. *Biochemistry* 1989; 28: 8693-8690.
87. Krusinova E, Pelikanova T. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis? *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 127-134.
88. Furuhashi M, Hotamisligil GS. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008; 7: 489-503.
89. Chmurzynska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *Journal of Applied Genetics* 2006; 47: 39-48.
90. McArthur MJ, Atshaves BP, Frolov A, Foxworth WD, Kier AB, Schroeder F. Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids. *J Lipid Res* 1999; 40: 1371-1383.
91. Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2000; 1486: 28-44.
92. Xu A, Wang Y, Xu JY, Stejskal D, Tam S, Zhang J, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Chem* 2006; 52: 405-413.
93. Makowski L, Brittingham KC, Reynolds JM, Suttles J, Hotamisligil GS. The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor γ and I κ B kinase activities. *J Biol Chem* 2005; 280: 12888-12895.
94. Makowski L, Boord JB, Maeda K, Babaev VR, Uysal KT, Morgan MA, et al. Lack of macrophage fatty-acid-binding protein aP2 protects mice deficient in apolipoprotein E against atherosclerosis. *Nat Med* 2001; 7: 699-705.
95. Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, Makowski L, Atsumi G, Vaillancourt E, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature* 2007; 447: 959-965.

96. Xu A, Tso A, Cheung B, Wang Y, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome. A 5-year prospective study. *Circulation* 2007; 115: 1537–1543.
97. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; 351: 2179–2186.
98. Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, Pozo J, Dorronsoro I, Martinez Biarge M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 381–389.
99. Maeda K, Uysal KT, Makowski L. Role of the fatty acid binding protein mal1 in obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2003; 52: 300–307.
100. Cao H, Maeda K, Gorgun CZ. Regulation of metabolic responses by adipocyte / macrophage fatty acid-binding proteins in leptin-deficient mice. *Diabetes* 2006; 55: 1915–1922.
101. Furuhashi M, Saitoh S, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol* 2014; 8: 23-25.
102. Yeung DC, Xu A, Tso AW, Chow WS, Wat NM, Fong CH, et al. Circulating levels of adipocyte and epidermal fatty acid-binding proteins in relation to nephropathy staging and macrovascular complications in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 132–134.
103. Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, et al. Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease. *PLoS One*. 2011;6: e27356.
104. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care* 2007; 30: 2667–2672.
105. Yeung DC, Xu A, Cheung CW, Wat NM, Yau MH, Fong CH, Lam KS. Serum adipocyte fatty acid-binding protein levels were independently associated with carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1796–1802.

106. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism* 2014; 63: 233–241.
107. Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Ortega F, Delgado E, Sanchez-Ragnarsson C, et al. Circulating Irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PLoS ONE* 2015; 10: e0124100.
108. Siahianidou T, Margeli A, Davradou M, Apostolakou F, Papassotiriou I, Roma E, et al. Circulating adipocyte fatty acid binding protein levels in healthy preterm infants: positive correlation with weight gain and total-cholesterol levels. *Early Hum Dev* 2010; 86: 197–201.
109. Ibarretxe D, Girona J, Plana N, Cabre A, Heras M, Ferre R, et al. FABP4 plasma concentrations are determined by acquired metabolic derangements rather than genetic determinants. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2015; 25: 875-880.
110. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 501-506.
111. Gonzalo AB, Valery G, Luis P. Editorial: Development of the hypothalamus. *Front Neuroanat* 2015; 9: 83-87.
112. Garcia OP, Ronquillo D, Caamano MC, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutr Metab* 2012; 9: 59-66.
113. Uyeda K, Repa JJ. Carbohydrate response element binding protein, ChREBP, a transcription factor coupling hepatic glucose utilization and lipid synthesis. *Cell Metab* 2006; 4: 107–110.
114. Maeda K, Cao H, Kono K. Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. *Cell Metab* 2005; 1: 107–119.

6. EKLER

EK 1.

HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışmanın amacı; DEA olanlarda Ir ve FABP4 düzeyi belirlenerek birbirleriyle ilişkileri belirlenmek istenildi. Demir eksikliği anemisi veya tedavisinin uzun sürede obezite üzerine etkisi belirlenmek istendi.

Bu çalışmada size/çocuğunuza ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan alınacak kanlarınıza ilaveten 2 cc idrar alınmaktadır. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda demir eksikliği anemisi saptanmasıdır.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız. Fakat sağlıklı çocuklarda da Ir ve FABP4 seviyeleri ilerde gelişebilecek obezite hakkında yönlendirici olmaktadır. Yapılan rutin tetkikleriniz sırasında çocuğunuzdan alınan kan ve idrar örneklerinden Ir ve FABP4 araştırılacak ve böylece sağlıklı gruplardaki normal değerler de tespit edilecektir (kontrol grubuna alınacak hastalar için).

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanısal ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına da sahiptir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ve sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız. Katılımcının/ailesinin Beyanı:

Sayın Prof. Dr. Saadet AKARSU başkanlığında Sayın Ahmet SELMANOĞLU tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Demir Eksikliği Anemisinde İRİSİN ve FABP4 Rolünün Araştırılması" adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ahmet Selmanoğlu'na 05366601058 ve F.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarından arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının

Görüşme tanığı

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adı soyadı, unvanı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

Tel:

İmza:

İmza:

İmza:



7. ÖZGEÇMİŞ

30.08.1986 tarihinde Elâzığ'da doğdum. İlköğrenimimi Dumlupınar İlkokulu, orta ve lise öğrenimimi Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde başladım ve 2010 yılında mezun oldum. 2010-2012 yılları arasında Niğde 1 No'lu Acil Sağlık Hizmetleri 112 istasyonunda hekim olarak çalıştım. 2012 yılında uzmanlık eğitimine, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda göreve başladım.

