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

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİNİN, GHRELİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNE VE İŞTAHA ETKİSİ

Dr. Nuran KÜÇÜK

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Uzmanlık Tezi
ERZURUM-2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER ii
ONAY iii
TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Demir ve Demir Metabolizması 2
2.2. Demir Eksikliği Anemisinin Tanımı ve Önemi 11
2.3. Demir Eksikliği Anemisinin Tarihçesi 12
2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Epidemiyolojisi 12
2.5. Demir Eksikliği Anemisinin Etyolojisi 13
2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik 13
2.7. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı 15
2.8. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı 18
2.9. Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi 19
2.10. Demir Eksikliği Anemisinin Önlenmesi 21
2.11. Demir Eksikliği Anemisi ve Büyüme 22
2.12. Demir Eksikliği Anemisi ve İştah 23
2.13. Ghrelin 24
2.14. Leptin 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 27
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 52
7. KAYNAKLAR 55
Ek 1. Onam Formu
Ek 2. Çalışma Formu

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 11/04/2007 tarih, 4 no'lu kürsü kurulu kararı ile **"**Demir Eksikliği Anemisinde Tedavinin, Ghrelin ve Leptin Düzeylerine ve İştaha Etkisi" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr.Nuran KÜÇÜK tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 14/11/2008 tarih ve 6 no'lu toplantısında ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 26/11/2008 tarih ve 3 no'lu oturumunda 27 karar no'su ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile katkısı büyük olan tez hocam sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'na, tezimin her aşamasında bana destek veren büyük yol göstericim sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK'a, üzerimde ayrı ayrı emeği ve hakkı olan tüm değerli hocalarıma, tüm Pediatri ailesine, laboratuar çalışmalarınıı son derece titizlikle yürüten Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Fatih AKÇAY' ve Arş.Gör.Dr. Çağlar BULUT 'a, benden yardımını ve güler yüzünü esirgemeyen Uzman Diyetisyen Handan ÇİLOĞLU'na, istatistik çalışmalarımda bana yol gösteren sayın Prof. Dr. Ömer AKBULUT'a ve tüm emeği geçen herkese teşekkür ediyorum.

Beni bu günlere getiren ve bu uğurda hiçbir fedakârlığı esirgemeyen canım annem ve babama; tanıdığım ilk günden beri her an desteğim olan ve arkamda dağ gibi duran can dostum Bedriye ŞİŞEN'e, canım arkadaşım Belma BÖREKÇİ'ye, biricik abişim, ablacığım, Abdullah Mete ve Selim Emre'ciğime; tüm sevdiklerime sonsuz şükranlarımı sunuyor ve tezimi onlara armağan ediyorum.

Dr. Nuran KÜÇÜK

ÖZET

Demir eksikliği anemisinin iştahı ve büyümeyi olumsuz etkilediği bilinmektedir. Ghrelin, gastrointestinal sistemden salınan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen bir hormondur. Santral ve/veya periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır. Leptin ise iştahı baskılayan iyi tanımlanmış bir afferent doygunluk faktörüdür.

Bu çalışmanın amacı, yaşları 12-24 ay arasında değişen izole nutrisyonel demir eksikliği anemisi tanılı çocuklarda tedavinin, serum ghrelin ve leptin düzeylerine ve iştaha olan etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya yaşları ortalama 17,09±3,5 ay olan 22 olgu alındı. Demir eksikliği anemisi tanısı klinik ve laboratuvar bulgularla konuldu. Olgulara 3 ay süreyle 5 mg/kg/gün demir tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası antropometrik ölçümleri yapıldı; hemogram, serum demir, transferrin, ferritin, plazma ghrelin ve leptin düzeyleri ölçüldü ve 3 günlük diyet listeleri kaydedilerek günlük kalori, protein ve karbonhidrat miktarları belirlendi. Tedavi sonrasında ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, boy SDS (Standart Deviasyon Skoru) ve ağırlık SDS değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). Olguların tedavi öncesi ortalama plazma ghrelin düzeyi 952,5±398,8 pg/ml iken tedavi sonrası 1248,4±588,6 pg/ml'a ($p<0,001$) yükselmiş olup ortalama leptin düzeyi 3,1±1,57 ng/mL'den 1,8±1,1 ng/mL'ye düştü ($p<0,001$). Tedavinin sonunda günlük kalori, karbonhidrat ve protein miktarları anlamlı derecede arttı ($p<0,001$). Tedavi öncesi ghrelin düzeyi ile tedavi sonrası ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ($r=0,514$, $p=0,014$), tedavi öncesi ghrelin düzeyi ile tedavi sonrası ferritin düzeyi arasında anlamlı pozitif ($r=0,526$, $p=0,012$) korelasyon bulunurken leptin düzeyleri ile korelasyon saptanmadı. Olguların Δ vücut ağırlığı ile tedavi öncesi ($r=0,451$, $p=0,035$) ve sonrası ($r=0,539$, $p=0,010$) ghrelin düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken leptin düzeyleri ile anlamlı korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak, nutrisyonel demir eksikliği anemisi tanılı çocuklarda tedavi ile plazma ghrelin düzeylerinde artma ve leptin düzeylerinde azalma olduğu, iştahın tedaviyle arttığı, bu nedenle günlük kalori, karbonhidrat ve protein alımının arttığı ve büyümenin hızlandığı görüldü. Demir eksikliği anemisi tedavisi ile iştah ve büyümede gözlenen artışın, ghrelin düzeyindeki artışa ve leptin düzeyindeki azalmaya bağlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, ghrelin, leptin, iştah, büyüme

ABSTRACT

The effect of therapy on plasma ghrelin and leptin levels, and appetite in children with iron deficiency anemia

It is known that iron deficiency anemia effects appetite and growth negatively. Ghrelin is a hormone which is secreted from gastrointestinal tract and stimulates starvation. Its application by central or peripheral way increases appetite and nutrition. Leptin is a well-defined afferent satiety factor that supresses appetite.

The aim of this study is to investigate the effect of therapy on plasm ghrelin and leptin levels, and appetite in children aged between 12-24 months with isolated nutritional iron deficiency anemia.

Cases with the mean age of 17,09±3,5 months were admitted to the study. Iron deficiency anemia was diagnosed by clinic and laboratory findings. All cases were given 5 mg/kg/day iron therapy for three months. Before and after therapy, anthropometric measurements were recorded and count blood cell, serum iron, transferrin and ferritin, plasma ghrelin and plasma leptin levels were evaluated. The daily calorie, carbohydrate and protein intakes of cases were calculated from a three day diet recorded before and after therapy. After iron therapy there were significant increases in mean body weight, height, height SDS (Standart Deviation Score) and weight SDS ($p<0,001$). The mean ghrelin level was 952,5±398,8 pg/ml before therapy and it increased to 1248,4±588,6 pg/ml ($p<0,001$) while mean leptin level decreased from 3,1±1,57 ng/mL to 1,8±1,1 ng/mL ($p<0,001$) after therapy. The amounts of daily calorie, carbohydrate and protein were significantly increased after therapy ($p<0,001$). There was a significant correlation between ghrelin levels before and after therapy ($r=0,514$, $p=0,014$) and between ghrelin levels before therapy and ferritin levels after therapy ($r=0,526$, $p=0,012$) while no corelation was found between leptin levels. Δ body weight was correlated significantly with ghrelin levels before ($r=0,451$, $p=0,035$) and after ($r=0,539$, $p=0,010$) therapy, but no correlation was found with leptin levels.

In conclusion, the findings of this study indicate that plasma ghrelin level increases and leptin level decreases and growth accelerates because of increase in appetite and daily calorie, carbohydrate and protein amount in children with nutritional iron deficiency anemia after iron therapy. We concluded that the increase in appetite and acceleration on growth in iron deficiency anemia might result from decreased leptin and increased plasma ghrelin levels

Keywords: Iron deficiency anemia, ghrelin, leptin, appetite, growth

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Vücuttaki demir dağılımı	3
Şekil 2	Transferrin reseptörünün yapısı	7
Şekil 3	Ferritin-transferrin döngüsü	8
Şekil 4	Ferritin molekülünün yapısı	9
Şekil 5	Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri	26
Şekil 6	Olguların cinsiyet dağılımı	30
Şekil 7	TÖ ve TS vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi değerleri ve istatistiksel karşılaştırması	31
Şekil 8	TÖ ve TS vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri ve istatistiksel karşılaştırması	32
Şekil 9	TÖ ve TS hemoglobin, MCV ve RDW değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları	33
Şekil 10	TÖ ve TS demir, ferritin ve transferrin değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları	34
Şekil 11	TÖ ve TS plazma ghrelin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması	35
Şekil 12	TÖ ve TS plazma leptin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması	36
Şekil 13	TÖ ve TS günlük protein, kalori ve karbonhidrat alım değerleri ve istatistiksel karşılaştırması	37
Şekil 14	TÖ ghrelin ve TS ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyon	40
Şekil 15	Δ vücut ağırlığı ve TÖ ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyon	41
Şekil 16	Δ vücut ağırlığı ve TS ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyon	41
Şekil 17	TÖ ghrelin düzeyi ile TS ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon	42

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	Diyetteki demir kaynakları	4
Tablo 2	Demir emilimini etkileyen faktörler	4
Tablo 3	Normal bir insandaki demir kompartmanları	5
Tablo 4	Demir eksikliği anemisinin evreleri ve laboratuar değişiklikleri	15
Tablo 5	Serbest eritrosit protoporfirin düzeyini artıran nedenler	16
Tablo 6	Demir eksikliği anemisi tanısında FEP değerinin transferrin satürasyonuna üstünlüğü	17
Tablo 7	Yaşa ve cinse göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri	17
Tablo 8	Demir eksikliği anemisi tanısında yaşa göre serum ferritin, transferrin saturasyon yüzdesi, FEP değerleri	18
Tablo 9	Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı	19
Tablo 10	Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıt	20
Tablo 11	Oral demire yetersiz yanıt	21
Tablo 12	Olguların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümleri ve istatistiksel karşılaştırması	38
Tablo 13	Olguların tedavi sonrası Δ vücut ağırlığı ve SDS, Δ boy uzunluğu ve SDS değerleri	38
Tablo 14	Olguların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri ve istatistiksel karşılaştırması	39
Tablo 15	Olguların tedavi öncesi ve sonrası günlük alınan besin değerleri ve istatistiksel karşılaştırması	39

KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

dL	**:** Desilitre
FEP	**:** Serbest Eritrosit Protoporfirini
Hb	**:** Hemoglobin
Htc	**:** Hematokrit
İRE	**:** Demire Duyarlı Bölge (İron Responsive Elements)
İREBP	**:** Demire Duyarlı Bölgeyi Bağlayan Protein (Iron Responsive Elements Binding Protein)
kD	**:** KiloDalton
L	**:** Litre
mg	**:** Miligram
mL	**:** Mililitre
MCH	**:** Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	**:** Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	**:** Ortalama Eritrosit Hacmi
Ng	**:** Nanogram
p değeri	**:** Olasılık değeri
pg	**:** Pikogram
r	**:** Spearman bağıntı katsayısı
RBC	**:** Eritrosit (Red Blood Cell)
RDW	**:** Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)
sTfR	**:** Çözünebilir Transferrin Reseptörü
SPSS	**:** Statistical Package for the Social Science
Tf	**:** Transferrin
TfR	**:** Transferrin Reseptörü
TÖ	**:** Tedavi Öncesi
TS	**:** Tedavi Sonrası
WHO	**:** Dünya Sağlık Örgütü
µg	**:** Mikrogram
Δ	**:** Delta

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün raporuna göre demir eksikliği anemisi, gelişmekte olan ülkelerde yaklaşık 3,5 milyar insanı etkilemektedir (1). Dünyada ve ülkemizde en sık süt çocukluğu döneminde, özellikle 6-24 aylar arasında, ikinci ve üçüncü sıklıkta ise okul çağı ve preadölesan dönemde görülmektedir**.** Düzenli diyet, büyüme hızında ve demir gereksiniminde azalma nedeniyle 18 aydan sonra demir eksikliği anemisi görülme riski azalmaktadır (2,3,4,5).

Demir eksikliği anemisi, tüm dünyadaki erkek ve kadınların sağlığına zarar vermekte ve küçük çocukların kognitif gelişimini bozmaktadır. Her populasyonda anemi derecesi hafif olsa bile, azalmış çalışma kapasitesi ve artmış morbidite gibi negatif fonksiyonel sonuçlar gözlenebilir. Çocuklar ve genç erişkinlerde demir eksikliği anemisinin yol açtığı ve genellikle demir eksikliği ortadan kalkınca düzelen düşük okul performansı mevcuttur. Gebe kadınlarda demir eksikliği anemisi, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskini arttırır ve annedeki fakir demir durumu aynı zamanda yenidoğan bebekte daha düşük demir depolarına katkı sağlar (1).

Demir eksikliği anemisinin iştahı ve büyümeyi de olumsuz etkilediği bilinmektedir. Besinlerin alımının kısa dönem kontrolü başta gastrointestinal sistem olmak üzere santral sinir sistemi, adrenaller ve pankreas tarafından sağlanır. Uzun dönem besin alımının kontrolünde ise leptin, adiponektin, rezistin ve tümor nekrozis faktör-alfa gibi endokrin ve parakrin mediatörleri salgılayan yağ dokusu rol oynar (6).

Leptin, insanlarda hipotalamustaki iştahı düzenleyen nukleuslara etki ederek iştahı baskılayan iyi tanımlanmış bir afferent doygunluk faktörüdür (7). Ghrelin ise mide mukozasında bulunan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen bir uyarıdır. Santral veya periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır**.** Demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir (6).

Demir eksikliği olan çocuklara demir desteği verilmesinin büyümeyi arttırdığı gösterilmiştir. Ancak, büyümedeki bu artışın mekanizması hala aşikâr değildir (8). İnsanlarda demir eksikliği ile ilgili semptomlardan bir tanesi de iştah kaybı olup, bazen anoreksiye kadar ilerleyebilir**.** Demir tedavisi ile bu olgularda iştah normale dönmekte ve büyüme hızlanmaktadır (8,9).

Bu çalışmada, nutrisyonel demir eksikliği anemisi olan 1-2 yaş grubu çocuklarda demir tedavisinin iştah durumuna ve kalori alımına etkisi, ağırlık ve boy artışını etkileyip etkilemediği ve ghrelin ve leptin düzeylerindeki değişimin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Demir tüm yaşayan hücreler için gerekli olan ve birçok metabolik olaya katılan esansiyel bir elementtir (10). Demirin fonksiyonları arasında enerji metabolizması, gen regülasyonu, hücre gelişimi ve diferansiyasyonu, oksijen bağlama ve transportu, kaslarda oksijen kullanımı ve depolanması, enzim reaksiyonları, nörotransmitter sentezi ve protein sentezi yer alır (11).

Demir eksikliği anemisinin, beyin gelişimi ile ilgili olarak çocukların davranışları, motor gelişim ve bellek üzerinde olumsuz etkileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu sebeplerden dolayı demirden zengin beslenme şekilleri veya düşük dozda demir desteği WHO ve UNİCEF tarafından önerilmektedir (12).

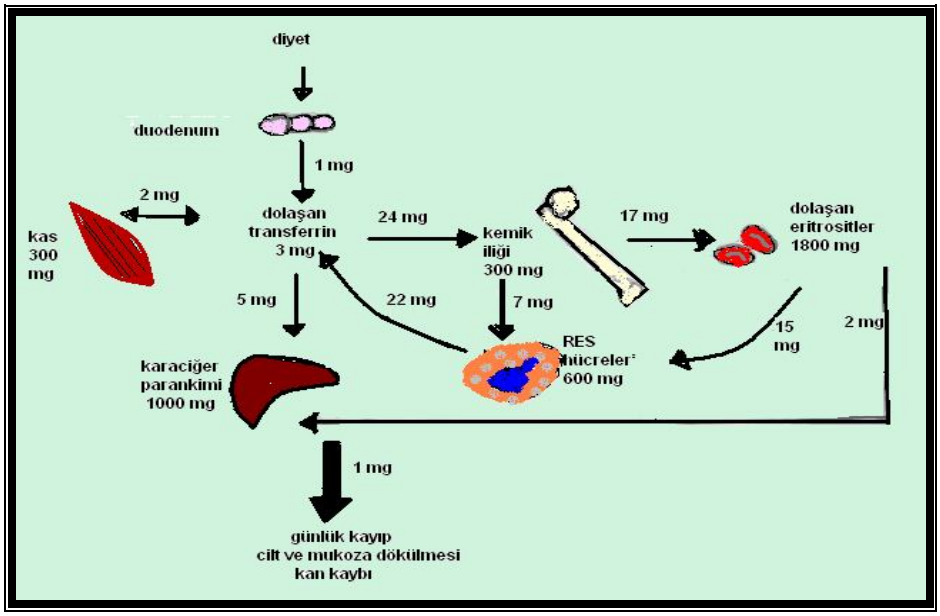
2.1. Demir ve Demir Metabolizması

Demirin organizmadaki en önemli görevi hemoglobin aracılığıyla gerçekleştirdiği oksijen taşıma işlevidir. Fe, Ferröz (Fe^{++}) ve Ferrik (Fe^{+++}) durumları arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenizasyon, hidroksilasyon gibi birçok metabolik olayı katalize eder. Sitokromlarda elektron taşıyıcısı olması, Krebs siklusunda rol oynayan birçok enzimin fonksiyonel grubunda yer alması ve hemoglobinin O_2 ve CO_2 taşımasına aracılık etmesi nedeniyle aerobik metabolizmanın demire bağımlı olduğu söylenebilir (13).

Demir Emilimi

Total vücut demiri, diyetle alınan ve barsaktan emilen demir ile deri veya mukoza hücrelerinin dökülmesi, kanama gibi çeşitli yollarla kaybedilen demir arasındaki denge sağlanarak korunur. Demir ıtrahı ile ilgili fizyolojik bir kontrol mekanizması saptanamamış olması nedeniyle absorbsiyonun vücut demir havuzunu tek başına kontrol ettiği düşünülmektedir. Dengeli beslenme ile gıdalarla ortalama olarak günde 20-25 mg demir alınmasına rağmen bunun 1-2 mg'ı absorbe edilir. Normalde 120 gün olan yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile her gün yaklaşık 20 mg kadar demir açığa çıkar ve 2,5 mg kadar da tekrar hemoglobinin yapısına girer. Hemoglobinin yapısına giren bu demir eritrosit yıkımı, vücut depoları, demir içeren proteinlerin parçalanması yoluyla sağlanır (13).

Demir, duodenum ve jejenumun üst kısmından emilir. Hb sentezinde kullanılmak üzere plazmadan gelişmekte olan eritroblastlara alınır ve dolaşımda dört ay kadar kaldıktan sonra fagositik makrofajlara geçer. Burada Hb'den uzaklaştırılır ve bir kısmı vücuttan atılırken, büyük bir kısmı plazmaya dönerek siklusa yeniden katılır (Şekil 1) (10,14,15).



Şekil 1. Vücuttaki demir dağılımı - Andrews NC ve ark. (14) 'ından alınmıştır.

Diyetten absorbe edilen demirin miktarını saptamada demirin biyoyararlanımı önemlidir. Diyetteki demir 2 şekilde bulunur: Hemoglobin ve miyoglobinden ortaya çıkan organik veya hem demiri ve inorganik veya non-hem demiri. Her iki tip demirin barsak mukoza hücrelerine geçişi için farklı emilim mekanizmaları mevcuttur (16).

1. Hem demiri mukozal membrandan özelleşmiş reseptörler aracılığıyla direk olarak alındıktan sonra değişmeden sitoplazmaya geçer ve porfirin halkası ayrılıp demir açığa çıkar. Hem demir metabolizması rölatif olarak daha etkilidir ve non-hem demirinden farklı olarak emilimi intraluminal faktörlerden çok az etkilenir. Karışık bir diyette toplam demirin % 10 kadarı hem demiri olmasına rağmen toplam absorbe edilen demirin % 25'inden sorumludur (16).

2. Non-hem demiri çoğunlukla çözünmeyen ferrik tuzlar şeklindedir. Ferrik tuzların absorbe edilebilmeleri için öncelikle ferröz forma dönüşmeleri ve ardından barsak mukozasındaki transport proteini olan mukozal apotransferrine bağlanmaları gereklidir. Non-hem demiri apotransferrine bağlandıktan sonra barsak mukoza hücresine girebilir. Hücre içinde demir mukozal transferrinden ayrılır ve hem demiri ile aynı havuza katılır (16).

Diyetteki besinlerle alınan demirin yanı sıra, demirden yapılmış kaplar veya kontamine gıdalarla toz, toprak, su gibi eksojen maddelerin içerdiği demir de vücuda alınabilir. Son yirmi yılda demirden zenginleştirilmiş mamalar da diğer demir kaynaklarıdır (13). Diyetteki demir kaynakları Tablo 1'de gösterilmiştir:

Tablo 1. Diyetteki demir kaynakları. (Kaynak 13)

1- Hem demiri	: Et, balık, kümes hayvanları ve kan ürünlerinde bulunur. Gelişmiş ülkelerde diyetteki demirin %10-15'ini, gelişmemiş ülkelerde ise %10'undan azını oluşturur. Emilimi %20-30 oranındadır.
2- Non-hem demiri	: Tahıllar, sebzeler ve bitkilerde bulunur. Gelişmemiş ülkelerde başlıca demir kaynağıdır. Emilimi çok değişkendir, gıdalardan etkilenir ve %10 civarındadır.
3- Kontamine demir	: Toz, su ve toprak ile alınır. Bu yolla büyük miktarlarda demir alınmasına rağmen emilimi son derece düşüktür.
4- Fortifiye demir	: İnfant mamalarına katılan zenginleştirilmiş demirdir. Emilimi %4 oranındadır

Diyetteki demirin çoğu non-hem şeklindedir ve ferrik kompleksler içerir. Gastrik sıvı, diyetteki non-hem demiri stabilize ederek, ferrik hidroksit halinde çökmesini önler. Gastrik sekresyonu inhibe eden ilaçlar, non-hem demir absorbsiyonunu azaltır. Demir emilimini etkileyen faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir. Fizyolojik pH'da Fe^{+2} hızla çözünür olmayan Fe^{+3} şekline dönüşür. Mide asit salgısı ile duodenumda pH düşerek Fe^{+3} çözünürlüğü ve alımı artar. Ortamda pH<3 olduğunda Fe^{+3} stabildir ve müsine bağlanır. Müsin demiri solubülize edici şelatör gibi davranır ve demiri intestinal absorptif hücreler için emilime uygun hale getirir. Demir, müsinden mukozal epitel hücrelerinin yüzeyindeki reseptör proteini olan β3 integrine aktarılır. Sonra hücre membranından integrinle yakın ilişkisi olan ve 56 kD ağırlığında olan mobilferrin adlı protein ile sitozole geçer. Demir-mobilferrin kompleksi mukozadan kapillerlere geçer ve burada demir transferrine (Tf) bağlanıp hematopoetik doku ve diğer dokulara taşınır. Eğer, demir fazla ise hücreyi oksidatif zedelenmeden korumak için ferritin sentezi uyarılır ve demir ferritin şeklinde depo edilir. Transferrin reseptörü (TfR) ise absorbtif hücrelerin bazolateral membranında yer alır ve demirin plazmadan intestinal hücreler ile diğer organlara girişini sağlar (10,14,17,18).

Tablo 2. Demir emilimini etkileyen faktörler. (Kaynak 13)

1- Diyetle ilgili faktörler:
- a- Emilimi arttıran faktörler;
  - Askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler
  - Et (Kümes hayvanları, balık ve diğer deniz ürünleri)
  - Düşük pH
- b- Emilimi inhibe eden faktörler;
  - Fitatlar
  - Polifenoller (çaydaki tanin)
  - Oksalat (ıspanakta)
  - Fosfat, kalsiyum
  - Yumurta sarısı
  - Kepek

2- Konak faktörleri;
- a- Demir durumu
- b- Sağlık durumu (infeksiyonlar, malabsorbsiyon)

Demir Kompartmanları

Anatomik dağılım, kimyasal karakteristikleri ve fonksiyonlarına göre vücutta altı demir kompartmanı tanımlanmaktadır (Tablo 3) (10).

1. Hemoglobin: Ağırlığı 64500 kD olup, bir molekülü dört hem ve dört globin zincirinden meydana gelmektedir. Bu kompartmanın büyüklüğü anemi ve polistemiye göre değişir. Demirin vücuttaki en önemli görevi, hemoglobin aracılığı ile yaptığı oksijen taşınmasıdır (10).

2. Miyoglobin: Miyoglobin molekülü bir hem grubu ve bunu çevreleyen, 150 aminoasit içeren bir polipeptid zincirinden oluşur. Ağırlığı 170 000 kD'dur. Tüm iskelet ve kalp kasında az miktarlarda vardır ve oksijen azaldığında hücresel zedelenmeyi önlemek için oksijen deposu olarak görev yapar (10).

3. Labil demir havuzu: İntraselüler proteine kısa süreli bağlanma ve ayrılma bu havuzu oluşturur ve 80-90 mg demirden meydana gelir (10).

4. Doku demiri: Parankimal veya doku demiri normalde 6-8 mg dır, sitokromlar ve bazı enzimleri içerir (10).

5. Transport demiri: En küçük kompartmandır (3 mg), fakat kinetik olarak çok aktiftir (10,14,15). Normal şartlarda dolaşımdaki demirin hepsi transferrine bağlıdır. Bu bağlanmanın üç amacı vardır: Fizyolojik şartlarda demirin çözünür olmasının sağlanması, demire bağlı serbest radikal toksisitesinin önlenmesi ve demirin hücreye geçişinin kolaylaştırılması (10).

6. Depo demiri: Depo kompartmanının büyüklüğü değişkendir. Normal erişkin erkekte 800-1000 mg, kadında birkaç 100 mg'dır (10).

Tablo 3. Normal bir insandaki demir kompartmanları. (Kaynak 10, 15)

Kompartman	Demir içeriği (mg)	Toplam vücut demirinin yüzdesi
Hemoglobin	2000	67
Depo (ferritin, hemosiderin)	1000	27
Miyoglobin	130	3.5
Labil havuz	80	2.2
Diğer dokular	8	0.2
Transport demiri (transferrin)	3	0.08

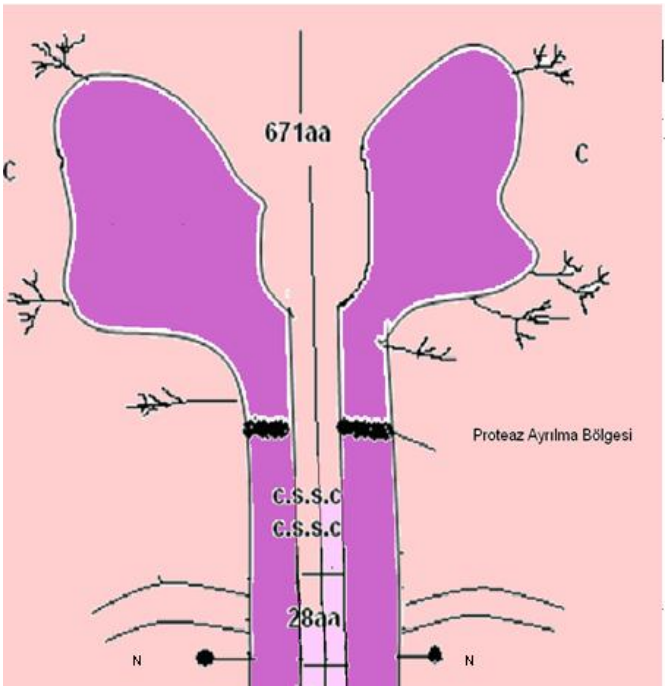
* Vücut ağırlığı 70 kg ve boyu 177 cm olan bir erkek esas alınmıştır.

Transferrin (Tf), metal bağlayıcı transport glikoproteinlerden demir için özgün olanıdır. Serumda, mukozada, gonadlarda (ovotransferrin, testiküler Tf) ve santral sinir sisteminde değişik Tf'ler tanımlanmıştır. Plazma Tf'i birçok dokuya demir taşırken, diğer

Tf'ler yerel olarak üretilirler ve demiri plazmanın ulaşamayacağı bölgelere taşırlar. Tf'ler demiri bağlama ve taşıma fonksiyonlarının yanında vücuttan demir kaybını da önlerler, demire ihtiyaç gösteren bazı mikroorganizmaların invazyonuna engel olurlar. Plazma Tf'nin asıl üretim yeri karaciğerdir, sentezi vücudun büyüklüğü ve metabolik hızına bağlıdır. Tf üretiminin düzenlenmesi demir depolarının durumuyla yakından ilişkilidir. Demir depolarının azalması ile Tf üretimi artar ve artması ile Tf üretimi azalır (10,19).

Transferrin geni 3 nolu kromozomdadır (3q21→3qter), 30 kilobazlık DNA üzerinden 15 ekson içerir. Moleküler ağırlığı 79500 kD olan tek polipeptid zincirden oluşan Tf, iki globüler yapıdan meydana gelir. Bu globüler yapıların kimyasal ve spektroskopik yönden farklı olan demir bağlama bölgeleri vardır (N ve C terminalleri). Demirin Tf'e bağlanması, bikarbonatın arada köprü görevi görmesi ile gerçekleşir. Tf % 6 karbohidrat da içerir, fakat bunun görevi tam olarak bilinmemektedir. Demirin N ve C terminaline bağlanması ve bunun dokulara dağılımı rastlantısal olur (10,20). Demirin transferrine bağlanması pH ile ilişkilidir. pH≤4,5 olması durumunda bağlanma olmamaktadır. Tf'in iki adet demir bağlama alanı vardır; tek demir bağlanırsa monoferrik, iki demir bağlanırsa diferrik olarak isimlendirilir (21). İnsanlarda doku reseptörlerinde daha sferoidal olan diferrik Tf, monoferrik olana göre üç buçuk kat daha fazla tercih edilmektedir. Plazma demirinin dokulara taşınması Tf saturasyonunun artması ile ilgildir (10,20). Transferrinin yarı ömrü 7-10 gündür. Yıkımının karaciğerde asialoglikoprotein reseptörler yoluyla olduğu sanılmaktadır (10).

Transferrin reseptörü (TfR) yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen, 1980'li yıllarda gösterilmiştir. İnsan TfR, her biri 95000 kD ağırlığında olan ve birbirine disülfit bağı ile bağlanmış 760 amino asitlik iki monomerden oluşan, transmembran bir glikoproteindir. Sitoplazmaya bakan N terminali ve hücre dışına bakan C terminali hidrofilik, hücre membranına bağlanmasını sağlayan orta kısmı ise hidrofobik özelliktedir (Şekil 2) (10,14,15). Bu hücre yüzey molekülünün asıl fonksiyonu, transferrine bağlanmak ve endositoz ile demiri hücre içine almaktır. TfR ekspresyonu hücrenin büyüme hızına ve demir ihtiyacına bağlıdır. En fazla, eritroid öncül hücreleri, plasental trofoblast hücreleri ve prolifere olan hücrelerde bulunur (10,20,22,23).

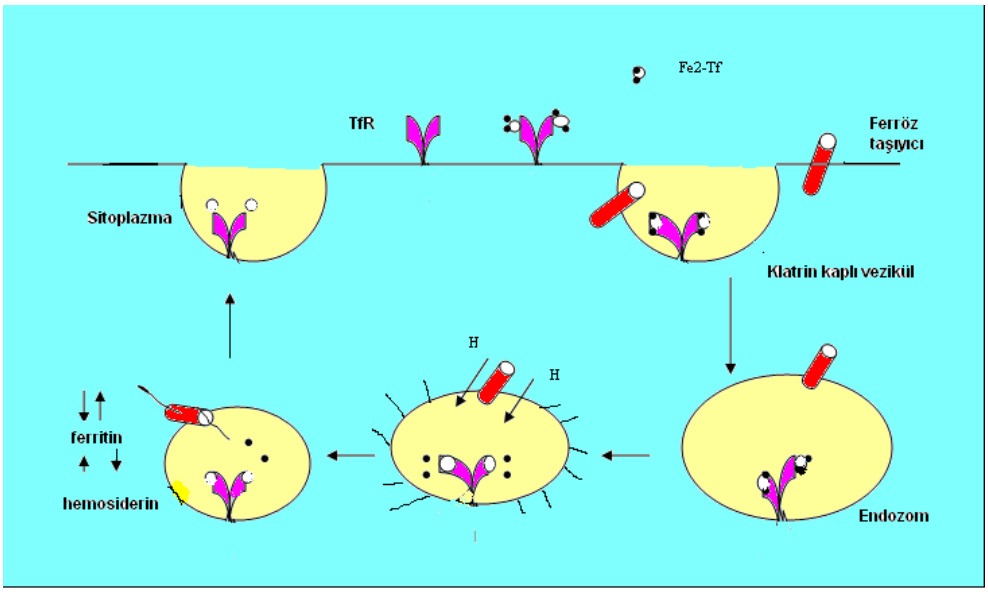


Şekil 2. Transferrin reseptörünün yapısı (Her iki subunitinin N terminali hücre içinde ve C terminali hücre dışındadır, 61 aminoasitlik intraselüler kısım endositozda rol oynar. Transmembran kısım 28 aminoasit uzunluğundadır, 671 aminoasitlik ekstraselüler kısım disülfit bağları ve dört glikolizasyon bölgesi içerir. Proteaz ayrılma bölgesi 100 ve 101. aminoasitler arasında yerleşiktir) - Andrews NC ve ark. (14) 'ından alınmıştır.

Transferrin reseptörünün geni de Tf geni gibi üç nolu kromozomda bulunur (q26.2–qter), 31 kilobazlık DNA üzerinde 19 ekson içerir (10,24,25).

Demir, kendisi için spesifik taşıyıcı protein olan Tf'e bağlanır. Demire ihtiyaç gösteren hücreler yüzeylerinde TfR eksprese ederler. Fizyolojik pH'da TfR en fazla diferrik Tf'e afinite gösterir. Bu afinite, monoferrik Tf ve demir taşımayan Tf'e karşı giderek azalır. Transferrin reseptörü plazma transferrinine bağlanır ve bu kompleks reseptöre bağımlı endositoz ile hücre içine alınır. Transferrin reseptörü–Tf kompleksi sitozolde bir vezikül içinde bulunur ve vezikülün duvarı klatrin içeren proteinlerle kaplıdır. Vezikül endozoma yapışır, ATP bağımlı proton pompası ile endozom pH'sı düşer (pH:5) ve bu asidifikasyon ile demir Tf'den ayrılır, sitoplazmaya geçer. Hücre içindeki demir, hem içeren proteinler, oksidatif enzimler, diğer demir gereksiniminde olan enzimler için kullanılır (Şekil 3) (10,26).

Demir hücre sitoplazmasına girince, düşük molekül ağırlıklı taşıyıcı moleküle bağlanır ve hem biyosentezi için mitokondriye geçer veya depolanmak üzere ferritine gider. Halen vezikülden sitoplazmaya alınan demirin hücre içindeki taşınımı çok iyi bilinmemektedir (10).



Şekil 3. Ferritin - transferrin döngüsü - (Ponka P (26)'dan alınmıştır).

Endozomal asidifikasyon sonucu demirsiz kalan apotransferrinin TfR'ne afinitesi yüksektir. Apotransferrin/reseptör kompleksi endozom ile birlikte tekrar hücre yüzeyine transfer edilir. Hücre yüzeyinde nötral pH ile temas sonucu apotransferrin reseptöre olan afinitesini kaybeder ve membrandan ayrılır. Böylece reseptör yüzeyi tekrar kullanım için hazır olur (13). Transferrin molekülünün yarı ömrü sekiz gündür. Tam bir döngü on dakikadan daha kısa bir sürede tamamlanır (10,14,26,27). Transferrin ve reseptörü endozomda yıkıma uğramaz.

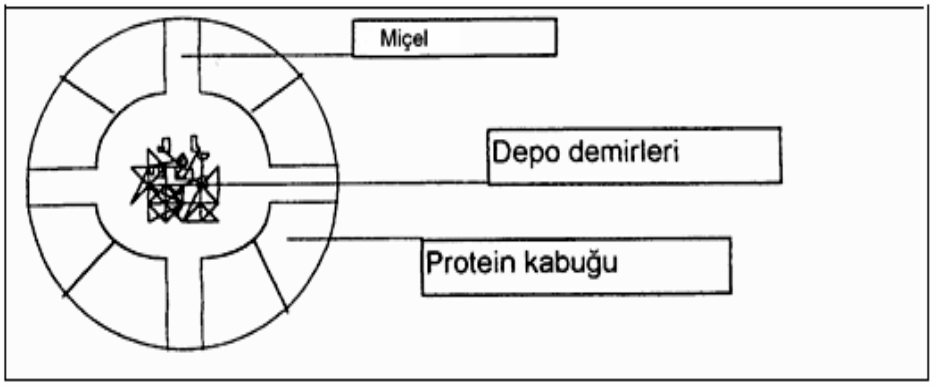
Serum transferrin reseptörü (serum TfR), membrana bağlı reseptörün ekstraselüler kısmının kopması ile oluşur. Retikülositlerin eritrosite kadar olgunlaşması sırasında TfR içeren veziküller dökülür, vezikülden çözünebilir TfR ayrılır. Bu veziküle bağlı reseptörler yanında, TfR'nün ekstraselüler kısmı transmembranöz bölümü olmadan da membrana bağlı proteaz aktivitesi ile 100. ve 101. aminoasitlerden ayrılarak serumda bulunabilir. Bu çözünebilir reseptörün Tf bağlayıcı kısmı sağlamdır ve plazmada Tf ile kompleks yapabilir (10). Serum TfR, total eritropoez ve demir eksikliği için duyarlı bir göstergedir (10,14,28,29). Serumde TfR'ü ölçmek için immünolojik yöntemler kullanılır. "*Enzyme-linked immunosorbent assays*" (ELISA) ve *"radioimmunoassay*" ile intakt TfR veya bunun Tf ile kompleks şekli ölçülür. Çözünebilir TfR'nün çoğu transferrin ile bağlı durumdadır. Dolayısıyla çözünebilir TfR'nün serumda TfR-Tf kompleksi şeklinde ölçülmesi daha güvenilir sonuçlar vermektedir (10,30).

Yüzey transferrin reseptör ekspresyonu, eritroid seri hücrelerinde matürasyonu gösterirken, eritroid dışı hücrelerde de aktivasyon ve proliferasyon ile ilgilidir. Kemik iliği ve periferik kanda yapılan çalışmalar, TfR ekspresyonunun özellikle, eritroid öncül

hücrelerinde, matürasyona giden eritroid hücrelerde ve prolifere olan hücrelerde fazla olduğunu desteklemektedir (10,31). Eritroid hücrelerin olgunlaşma sürecinde hücre yüzeyindeki TfR yoğunluğu değişir. Olgunlaşan eritrositler TfR'lerini plazmaya dökerler ve böylece plazmadaki çözünebilir TfR eritropoezi gösterir. Demir ihtiyacı ile TfR ekspresyonu arasındaki yakın ilişki, yüzey TfR ekspresyonunun eritroid demir alımını saptamada çok önemli olduğunu göstermektedir (10,32,33,34,35).

Transferrin reseptörünün hepatik demir alımı ve Hb sentezinde hücreye demir sağlanması ile ilgili görevleri yanında, hücre büyümesi üzerine de etkisi vardır (10,36). Kültür hücrelerinde Tf azalması veya TfR'nün monoklonal antikor ile bağlanması, mitojen ile stimüle edilmiş lenfositlerin proliferasyonunu inhibe eder ve büyümeyi durdurur. Hücre proliferasyonu için TfR'nün lenfokine bağımlı yüzey ekspresyonu gereklidir (10,22). İmmün sistem hücrelerinde, hücresel aktivasyon ve fonksiyonel durum ile TfR ekspresyonu ve interlökin-2 arasında yakın ilişki vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda mitojen stimülasyonu ile normal T lenfositlerde interlökin-2 reseptör ekspresyonunu TfR'nin izlediği ve TfR, interlökin-2 reseptörü ve ferritinin arttığı gösterilmiştir (10,37,38,39,40,41). Transferrin reseptörünü bloke eden monoklonal antikorlar, hücre büyümesi ve DNA sentezini inhibe eder. Çünkü demir DNA sentezi için gerekli olan ribonükleotid redüktaz enzimi için esansiyel bir komponenttir (10,41,42).

Ferritin, demiri depolama ve işlev dışı demiri, toksik olmayan halde tutma görevi olan bir proteindir. Ortasında depo halinde demir atomları olan bir kor içeren ve etrafı protein kabuğu ile çevrili olup demirin geçişini sağlayan ve miçel çözelti ile dolu kanallardan oluşan ferritin molekülünün yapısı Şekil 4'te gösterilmiştir (21).



Şekil 4. Ferritin molekülünün yapısı. (İmamoğlu ND (21)'den alınmıştır)

Ferritin, demirin vücuttaki esas depo proteinidir, ferrik hidroksit ile apoferritinden oluşan suda eriyebilen bir komplekstir ve 18500 kD ağırlığındadır (10). Bir ferritin molekülü 4500 demir atomu içerir (21). Başlıca "Heavy" (Ağır) (H) ve "Light" (Hafif) (L) olmak üzere iki zinciri vardır. Hafif zinciri demir bağlayan 15 hidrofilik rezidü içerirken, ağır zinciri 7 rezidü içerir. Ağır zinciri 11 no'lu ve hafif zinciri 19 no'lu kromozom üzerinde eksprese edilir. Ağır zinciri 182 amino asitten oluşup 21000 kD, hafif zinciri ise 174 amino asitten oluşup 19700 kD ağırlığındadır. Ağır zinciri, hafif zincirine göre her iki uçta fazladan dört amino asit içerir (10,43,44). İki ferritin zincirinin homolog olmasına rağmen, sadece ağır zinciri ferrooksidaz aktivitesine sahiptir, böylece $Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$'e dönüşür ve ferritine geçer. Farklı hücreler farklı oranlarda ağır veya hafif izoferritinleri içerirler. Karaciğer ve dalak ferritinin hafif zincirinden zengindir, kalpte ise ağır zinciri fazladır. Ağır zincirinin artması demir kullanımındaki artışı, hafif zincirinin artması ise depo demirinin artışını gösterir (10).

Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Hücre içindeki ferritin, düz endoplazmik retikulumda, intraselüler demir azlığı veya çokluğu durumlarına göre sentez edilir. Plazma ferritini ise kaba endoplazmik retikulumda yapılır ve golgi cihazında glikolize edilir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi hücresel ferritin miktarı ile orantılıdır. Serum ferritini *"L-subunit-rich"* (hafif zinciri) doku ferritini olarak ölçülmekte ve depo kompartmanını göstermektedir (10,45). Hepatositler ve muhtemelen diğer hücrelerin membranlarındaki ferritin reseptörleri ferritini bağlayarak plazma ve interstisyel sıvıdan hücre içine alırlar. Ferritin yıkımı sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya hemosiderine dönüşür (10).

Hemosiderin, ferritinden daha fazla miktarlarda demir içeren, amorf, çözünmeyen depo komponentidir. En fazla kemik iliği, karaciğerin Kuppfer hücreleri ve dalakta olmak üzere monosit-makrofaj hücre sisteminde bulunur. Hemosiderin muhtemelen ferritinin apoferritin alt birimlerini kaybetmesi ve daha sonra hemosiderin miçelleri halinde birikerek denatüre olması sonucu meydana gelir. Hemosiderin içindeki demir de hemoglobin yapımı için kullanılabilirse de, demirin hemosiderinden mobilizasyonu ferritindekine oranla çok yavaştır (10,14,15).

Ferritin molekülünün sentezinin düzenlenmesi, ferritin mRNA'sı içinde *"iron-responsive elements"* (IREs) adı verilen mRNA'nın 5' ucunda yer alan 26 nükleotidlik bir kısmı tarafından demire bağımlı olarak kontrol edilmektedir. Ferritinde olduğu gibi,

TfR mRNA'sı içinde de IREs tanımlanmıştır. Transferrin reseptör mRNA'sında 3' *"untranslated"* bölgede IREs bulunur. Ferritin ve TfR mRNA translokasyonunu IREs'e bağlanarak etkileyen *"iron-responsive element binding protein*" (IREBP) adı verilen bir protein tanımlanmıştır. Bu protein hücreye demir alımı ve depolanmasını düzenleyen sitozolik bir faktördür (10).

Transferrin reseptörü ve ferritinin sentezi hücresel demir içeriğine bağlıdır. Hücresel ferritin ve TfR içeriği posttranskripsiyonel düzeyde, IREBP ile IREs'in ferritin ve TfR mRNA'ları ile etkileşimleri sonucu düzenlenir. Hücresel demir azaldığında, demir ile doymamış olan IREBP aktivitesi artar ve TfR mRNA'sındaki IREs bölgelerine bağlanır. Böylece TfR mRNA'sının yıkımını önleyip sentezini arttırır. Demir azlığında aktivite kazanan IREBP ferritin mRNA'sındaki IREs'e bağlanıp translasyonunu önler ve ferritin sentezlenemez. Hücresel demir arttığında yani IREBP demir ile doyduğunda ise IREBP aktivitesindeki azalma ile TfR sentezi azalmakta, ferritin sentezi artmaktadır (10,14,15,46,47). Yaşlı eritrositlerin harabiyeti ve Hb yıkımı monosit-makrofaj sisteminde, esas olarak karaciğer ve dalakta olur. Monosit-makrofaj sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan demir Tf'e bağlanır ve % 80 kadarı yeniden Hb sentezinde kullanılır. Kalan demir, depo havuzuna ferritin veya hemosiderinle girer ve dolaşıma daha yavaş olarak katılır (10).

Demir atılımı

Demir esas olarak dışkı ile atılır. Deri dökülmesi, ter ve idrarla da az miktarda demir atılımı olur. Laktasyon ile 1 mg/gün demir kaybedilir. Demir kaybı, erişkin erkekte ortalama günde 1 mg iken, kadınlarda menstruasyonda 2 mg ve hemakromatoziste 4 mg'dır (10).

2.2. Demir Eksikliği Anemisi Tanımı ve Önemi

Demir eksikliği anemisi, çocukluk çağı kan hastalıkları içinde en sık rastlanılan kan hastalığı olup hemoglobin yapımını sağlayacak vücut demirinin ve metabolik, enzimatik işlevlere yardım eden demir bileşiklerinin azalması olarak tanımlanabilir (48).

Demir eksikliği, nutrisyonel demir eksikliği ve metabolik demir eksikliği olarak iki gruba ayrılır. Diyetin demirden fakir olması sonucu gelişen nutrisyonel eksiklik, demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir. Nutrisyonel demir eksikliği; demir metabolizmasında intrensek bozukluğun olmadığı, demir depolarının azaldığı, hemoglobin sentezinin azalmasına bağlı demir eksikliği anemisinin geliştiği, diyetle yetersiz demir alımı veya aşırı kan kaybı gibi nedenlerle oluşan, demir tedavisine cevap veren gruptur. Metabolik demir eksikliği ise demir depolarının yeterli olduğu ancak

kemik iliğinde demir kullanımının yetersizliği ile karakterize, kronik enflamasyon, eritropoetinin stimüle ettiği eritropoezis, kurşun zehirlenmesi gibi nedenlerle oluşan ve demir tedavisine cevap vermeyen rölatif veya fonksiyonel demir eksikliği grubudur (2).

Demir eksikliğinin sistemik fonksiyonlar üzerine de olumsuz etkileri vardır. Demir eksikliğinin hücresel fonksiyonlar, büyüme, motor gelişim, davranış ve algılama fonksiyonlarında değişiklikler ile bağlantısını gösteren çok sayıda deneysel ve klinik çalışma bulunmaktadır. Demir eksikliği anemisinin üç aydan uzun sürmesi durumunda oluşan psikomotor bozukluğun geri dönüşümünün tedaviye rağmen istenilen düzeyde olmadığının gösterilmesi, profilaksiye yönelik çalışmalara hız kazandırmıştır. Ayrıca demir eksikliğinin infeksiyonlara karşı bağışıklık mekanizmaları, fiziksel çalışma kapasitesi, metabolik strese yanıt mekanizmasında değişikliğe neden olduğu, fetal gelişim ve prematüre doğum üzerine etkileri, gastrointestinal sistem ve diğer sistemler üzerine olan yan etkileri de gösterilmiştir (13).

2.3. Demir Eksikliği Anemisinin Tarihçesi

Demir eksikliği anemisi, daha önceden idiyopatik hipokromik anemi, klorozis, klorotik anemi, gebelik hipokrom anemisi, adölesan hipokromik anemi gibi isimlerle ifade edilmiştir (49).

1928´de Helen Mackay düşük sosyoekonomik düzeye sahip 434 süt çocuğunu izlemiş ve doğumdan sonra başlayıp ikinci aya kadar süren hemoglobindeki ilk düşme ile beşinci aydan sonra başlayan ikinci bir düşme olduğunu ve sadece bu ikinci düşmenin demir tedavisine yanıt verdiğini göstermiştir ve anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü ile beslenenlere oranla daha az demir eksikliği anemisi saptamıştır (50). Saarinen ve arkadaşları 1977´de, anne sütündeki demirin % 49 oranında emildiğini, bu oranın inek sütünde % 10, demirle zenginleştirilmiş mamalarda ise % 4 olduğunu göstermiştir (51).

1980'li yıllarda Oski'nin demir eksikliği anemisi ile motor-mental gelişim arasındaki ilişkiyi ortaya koymasından sonra, dikkatler demir eksikliği ile kognitif fonksiyonlar ve merkezi sinir sistemi arasındaki ilişkiye yoğunlaşmıştır (52).

2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Epidemiyolojisi

Ülkemizde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin sıklığı ile ilgili kesin veriler olmamasına rağmen, sıklığın diğer az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerdekine benzer şekilde çok yüksek olduğu tahmin edilmektedir (13).

WHO'nün 1989 yılında yayınladığı raporda dünya üzerindeki insanların % 30 kadarında demir eksikliği anemisi olduğu, küçük çocuklar ile gebe kadınlarda bu oranın sırasıyla % 43 ve % 51 gibi çok daha yüksek oranlara vardığı, gelişmiş ülkelerde demir eksikliği anemisi sıklığı % 8 iken gelişmemiş ülkelerde % 36 olduğu bildirilmiştir (53).

2.5. Demir Eksikliği Anemisinin Etyolojisi

Yenidoğanda demirin büyük kısmı dolaşımdaki hemoglobinin içindedir. Doğumda vücutta total demir miktarı ortalama 75 mg/kg' dır. Prematürelik, düşük doğum tartısı ve önemli perinatal kanamalarda neonatal hemoglobin kitlesi ve demir depoları azalmıştır. İlk 2-3 ayda yenidoğanın yüksek hemoglobin konsantrasyonu hızla azalırken açığa çıkan demir depolarda toplanır. Miadında doğan sağlıklı bebeklerde depolardaki demir ilk 5-6 ay kan yapımı için yeterlidir. Doğum ağırlığı yaklaşık iki katına çıktığı zaman artık transplasental demir depoları tükenmiştir. Düşük doğum tartılılarda ve perinatal kan kaybı olanlarda depolar daha da erken tükenir ve diyetteki demir büyük önem kazanır. Yenidoğan ve süt çocuğunun temel besini süttür. Gerek anne sütü ve gerekse inek sütünün içerdikleri demir miktarı yetersizdir (0,5-1,5 mg/L). Ancak, anne sütünün önemli bir üstünlüğü içerdiği demirin % 49'unun emilmesidir. İnek sütündeki demirin ise yalnızca % 10'u emilir (9). Anne sütündeki demirin yüksek biyoyararlanımının nedeni bilinmemektedir. İnek sütündeki demirin düşük absorbsiyonunundan düşük askorbik asit içeriği, yüksek Ca, P ve protein konsantrasyonlarının sorumlu olduğu düşünülmektedir (54). Yine de anne sütü alsa bile altıncı aydan itibaren demir içeren ek gıda ile beslenmeyen çocuklarda kaçınılmaz olarak demir eksikliği anemisi ortaya çıkmaktadır (9).

Pek çok çocuk ilk iki yıl yalnızca süt ve ek gıdaların yanı sıra çok fazla sütle beslendiği için demir eksikliği anemisinin en sık görüldüğü dönem, yaşamın 6–24 ayları arasında olmaktadır (9).

Daha büyük çocuklarda sindirim sistemindeki peptik ülser, Meckel divertikülü, polip, hemanjiyom gibi lezyon veya özellikle çengelli solucan enfeksiyonu, kronik gizli kanamayla demir eksikliği anemisine yol açar. İnek sütündeki ısıya dayanıksız bir protein de, bağırsaktan kronik kan kaybı yapar. Ayrıca demir eksikliği de, bağırsak mukozasını bozarak gizli kanamaya neden olabilmektedir (9).

2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik

Demir eksikliği anemisinin semptomları, aneminin oluşum hızıyla ilişkilidir. Kronik, yavaş kan kaybı durumlarında devreye giren adaptasyon mekanizmaları

sayesinde hastalar çok düşük Hb düzeylerini (Hb<7,0 g/dl) bile son derece az semptom vererek tolere edebilir. Demir eksikliği anemisi klinik olarak semptomatik veya asemptomatik olabilir (2).

Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder solukluk, palpitasyon, taşikardi, kardiyomegali, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi genel klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir (13).

İştahsızlığın bir sonucu olarak çocuğun büyümesi geri kalabilir. Demir eksikliği olan süt çocukları ve çocukların boylarına göre düşük tartılı oldukları, demir ilavesi ile büyümenin normalleştiği bildirilmektedir (9).

Gastrointestinal sistemde; anoreksi, disfaji, gastrik asiditede azalma, malabsorbsiyon, sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azlık, disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi, intestinal permeabilite indeksinde artış görülebilir. Kronik demir eksikliği anemisinde ise dokulardaki fonksiyonel demirin azlığına bağlı oluşan angular stomatit, dil papillalarında silinme, glossit, gastrik atrofi, özofageal striktür gibi bulgular daha çok erişkinlerde görülür (13). Pika görülebilir. Demir eksikliği olan çocuk buz (pagofaji), toprak (jeofaji) gibi değişik maddeleri yiyebilir (9).

Kardiyovasküler sistemde; kardiyak debide ve kalp hızında artış, kardiyak hipertrofi, plazma volümünde artış, kalp yetmezliği görülebilir (13).

İmmün sistemde; lenfosit transformasyonunda azalma, lökosit öldürme fonksiyonlarında azalma, lökosit myeloperoksidazında azalma, deride aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma ve enfeksiyonlara artmış yatkınlık görülebilir (13).

Hematolojik sistemde; inefektif eritropoez, eritrosit yarı ömründe azalma, otohemolizde artış, eritrosit rijiditesinde artış, hem yapımında azalma, gama ve alfa globin sentezinde azalma, alfa globin monomerlerinin eritrosit membranında presipitasyonu, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma, glikoliz hızında artış, NADH-methemoglobin redüktazda artış, eritrosit glutamik oksaloasetik transaminazında artış, serbest eritrosit protoporfirininde artış, kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma, hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom oksidaz), demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrogenaz,akonitaz) görülebilir (13).

Demir eksikliğinin anemi dışı bulguları arasında, özellikle psikomotor gelişim, davranış ve bilişsel işlev üzerine olan etkileri sayılabilir. Demir eksikliğinde eritrosit yapımının etkilenmesinden çok önce, merkezi sinir sistemindeki demir azalır. Bu

azalma dopamin, serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmittlerin sentezi, fonksiyonu ve degradasyonu için gerekli demire bağımlı enzimlerin aktivitesini bozar (9). Hızlı beyin büyümesiyle birlikte temel psikomotor becerilerin kazanıldığı sütçocukluğu döneminde demir eksikliği zeka düzeyinde kalıcı geriliğe neden olabilir (9).

Süt çocuklarında sık görülen çabuk ağlama, korku, çekingenlik, anneye aşırı düşkünlük gibi davranış bozuklukları demir tedavisi ile kısa sürede düzelirken kognitif fonksiyon bozukluğunun, anemi düzelmiş olmasına karşın yıllar sonrada devam ettiği bildirilmiştir (9). Adolesanlarda demir eksikliği dikkatsizlik, konsantrasyon güçlüğü, okulda başarısızlık nedeni olmakta, kognitif fonksiyon testlerinden en fazla sözel öğrenme ve hafıza etkilenmekte, demir tedavisinden sonra test sonuçları yükselmektedir. Demir eksikliği anemisi olan erişkinde ise fizik kapasitesinin, dolayısıyla iş gücünün azaldığı iyi bilinir (9).

2.7. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı

Demir eksiliği anemisi depo demirinin azalmasıyla başlayan, hemoglobin sentezinin azalmasına dek çeşitli parametrelerin bozulmasına ve birçok sistemi ilgilendiren klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açan bir takım aşamalardan geçer. Bunlardan fonksiyonel kompartmanda azalma olmaksızın yalnız depo demirinde azalmanın olduğu birinci evre, yani depo demirinin deplesyonu aşaması yalnızca ferritin düşüklüğü ile karakterizedir (13). Serum ferritin düzeyinin düşüklüğü yanında, kemik iliği aspirasyon yaymalarında demir boyası (Prusya mavisi) ile depo demiri gösterilemez (55). İkinci evrede anemi olmaksızın demir eksikliği söz konusudur. Plazma demiri düşük, demir bağlama kapasitesi artmış ve transferrin satürasyonu azalmıştır. Bu evrede demir eksikliğine sekonder gelişen eritropoeze bağlı olarak hemoglobin değeri normal veya alt sınırdadır. Üçüncü evrede ise hem oluşumu için gerekli olan demirdeki azalma nedeniyle serbest eritrosit protoporfirin düzeyinde artma, anemi ve mikrositoz görülür (13). Demir eksikliği anemisinin evrelerine göre laboratuar bulguları Tablo 4 ’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Demir eksikliği anemisinin evreleri ve laboratuar değişiklikleri. (Kaynak 13)

	Ferritin	Serum demiri	TDBK	Tf.Satürasyonu	Hb	MCV	RDW
Evre1	↓	N	N	N	N	N	N
Evre2	↓	↓	↑	↓	N	N	N
Evre3	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↑

↓: Azalmış, N: Normal, ↑: Artmış

Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, yaşa göre normal değerlerin altındadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri de yaşa göre normal değerlerin altındadır. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) artmıştır ve bu bulgu demir eksikliği tarama testleri arasında en değerli olanlardan biridir (13).Yapılan çalışmalarda RDW değerindeki yükselmenin demir eksikliğinin en erken hematolojik bulgusu olduğu ve serum demir düzeyi, transferrin satürasyonu ve serum ferritin değerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (52). Hemoglobin değeri 10 g/dl altına düştüğünde, periferik yaymada eritrositler hipokromik ve mikrositik olarak saptanır. Kanamayla birlikte olan şiddetli demir eksikliği anemilerinde saptanan % 3-4'lere varan artmış retikülosit değerleri haricinde retikülosit sayısı sıklıkla normaldir. Trombositopeni ve trombositoz olabilir. Şiddetli demir eksikliği anemisinde trombositopeniye daha sık rastlanır. Bağırsaklarda kanama ile birlikte olan demir eksikliği anemisinde trombositoz saptanır (56).

Serum demir düzeyi ölçümü; demir emiliminden, hemoglobin sentezinde kullanılan, eritrosit yıkımından açığa çıkan ve depolanan demir miktarından etkilenmesi, hafif infeksiyon varlığında da düşebilmesi ve gün içi değişiklikler göstermesi nedeniyle değerini yitirmektedir. Demir eksikliği anemisi varlığında demir bağlama kapasitesi artarken, transferrin satürasyonu düşer. Serum ferritin düzeyi vücut demir depolarını yansıtan bir göstergedir. Yaşa göre normal sınırların altındaki ferritin değeri demir eksikliğini düşündürür. İnfeksiyon varlığında serum ferritin değeri artar veya normal bulunur (13).

Hem biyosentezi aşamasında, hem molekülünün demirle birleşmesinden bir önceki basamakta protoporfirin yer alır. Hem sentezi için gerekli demir sağlanamadığında, normoblastların içinde kullanılmamış protoporfirin oranı artar ve dolaşıma yüksek miktarda serbest protoporfirin içeren eritrositler salınır. Serbest eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyini artıran nedenler Tablo 5'te ve tanı açısından FEP değeri ölçümünün transferrin satürasyonuna göre üstünlüğü Tablo 6'de gösterilmiştir (13).

Tablo 5 . Serbest eritrosit protoporfirin düzeyini artıran nedenler. (Kaynak13)

1. Demir eksikliği anemisi
2. Hemotolojik anemiler gibi retikülosit yüksekliği ile birlikte olan durumlar
3. Kurşun zehirlenmesi
4. Kronik infeksiyon
5. Eritropoetik protoporfiri
6. Akut miyeloid lösemi
7. Diseritropoetik ve sideroblastik anemilerin bazıları

Tablo 6. Demir eksikliği anemisi tanısında FEP değerinin transferrin satürasyonuna üstünlüğü. (Kaynak 13)

1. FEP düzeyi gün içi değişiklikler göstermez
2. Demir tedavisi sırasında FEP değeri yüksek olarak devam eder.
3. FEP düzeyi α talasemierde ve β talasemi taşıyıcılarında yükselmez

Eritroid proliferasyonun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. Demir eksikliği anemisinde sTfR sayısı artar. Eritropoezisin arttığı; hemolitik anemi, talasemi, polistemia vera ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da sTfR yükselir. Düşük sTfR'nün değeri; aneminin derecesi ile kemik iliği eritropoetik aktivite düşüklüğünün indikatörü olmasından dolayıdır. Demir eksikliği anemisinde sTfR düzeyinin artması özellikle serum ferritin düzeyi ile gösterilebilen vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir. Demir eksikliği anemisinde oral demir tedavisine yanıt olarak TfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır (4). Demir eksikliği anemisinin kemik iliği bulguları arasında hiperselüler kemik iliği ve eritroid hiperplazi, mikronormoblastlar yer alır; demir boyası ile hemosiderin azalmış olarak bulunur, miyeloid seri ise normaldir (57).

Demir eksikliği anemisi tanısının en güvenilir kriterlerinden biri uygun oral demir tedavisine alınan hemoglobin cevabıdır. 5 ve 10. günler arasında beklenen retikülositozun gerçekleşmemesi ve hemoglobin miktarında belirgin artış olmaması demir eksikliği anemisi tanısından uzaklaştırır. Bu durumda demir tedavisi sonlandırılmalı ve gerekli laboratuar tetkikleri yapılmalıdır (13). Yaşa ve cinse göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri Tablo 7'de ve yaşa göre serum ferritin, transferin saturasyon yüzdesi, FEP değerleri Tablo 8'da verilmiştir.

Tablo 7. Yaşa ve cinse göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri. (Kaynak 58)

	Hb (g/dl)		Htc (%)		MCV (fl)	
Yaş (yıl)	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır
0.5 – 1.9	12,5	11	37	33	77	70
2 – 6	12,5	11,5	37	34	81	75
6 – 12	13,5	11,5	40	35	86	77
12–18 K	14	12	41	36	90	78
12-18 E	14,5	13	43	37	88	78

Tablo 8. Demir eksikliği anemisi tanısında yaşa göre serum ferritin, transferin saturasyon yüzdesi, FEP değerleri. (Kaynak 58)

	Serum Ferritin	Transferrin	Eritrosit
Yaş (yıl)	(ng/ml)	Satürasyonu (%)	Protoporfirini
			(µg/dl RBC)
0.5-4	<10	<12	>80
5-10	<10	<14	>70
11-14	<10	<14	>70
≥15	<12	<16	>70

2.8. Demir Eksikliği Anemisinin Ayırıcı Tanısı

Demir eksikliği diğer hipokrom mikrositik anemilerden ayırt edilmelidir. Özellikle α-talasemi, β-talasemi trait ve özellikle hemoglobin E ile ilişkili diğer hemoglobinopatilerden ayırt edilmesi gereklidir. Ayırıcı tanıda en basit kriter hafif bir anemi ve mikrositoza rağmen kırmızı küre sayısındaki normalin üzerindeki artıştır. Aksine demir eksikliğinde azalmış hemoglobin ve MCV'nin yanında RBC sayısı da azalmıştır. α ve β-talasemi trait ile demir eksikliği arasındaki diğer bir fark demir eksikliğinde RDW'nin yüksek olmasıdır (59).

β-talasemi trait Akdeniz, Afrika ve Asya'da yaşayan insanlarda görülür. Karakteristik olarak hemoglobin A2 ve/veya fetal hemoglobin konsantrasyonunda artışın eşlik ettiği hafif mikrositik anemidir; serum demir, demir bağlama kapasitesi (transferrin) ve ferritin normaldir; ve elektroforezde anormal hemoglobin saptanmaz. Homozigot β-talasemi (veya talasemi major) belirgin eritroblastozis ve şiddetli hemolitik komponenti nedeniyle ayırıcı tanıda karışmaz (59).

α-talasemi trait zencilerde, Çin'lilerde ve Güney Asya'lılarda görülür. Bu hafif mikrositik bozukluk α-globin yapımını düzenleyen iki yada dört genin delesyonu ile oluşur. Genel olarak ailesel hipokrom mikrositik anemisi olan bir hastanın demir tetkikleri normal (ferritin dahil), hemoglobin A2 ve F normal α-talasemi trait tanısı akla gelir. Yenidoğan dönemi hariç % 3-10 hemoglobin *Barts* (γ4) varlığında tanı konulur. α-talasemi bozukluklarının spesifik tanısı için ve aynı zamanda prenatal tanı için önemli olan moleküler tanı yöntemleri kullanılabilir. α-talasemi'nin bir başka formu olan HbH hastalığı, dört α-globin geninden üçünün delesyonu ile oluşur. Aynı zamanda hipokrom ve mikrositoz mevcut olup ilaveten α-globin zincirlerinin eksikliğinin sonucu oluşan β-zincir instabilitesinin (HbH) yol açtığı hafif hemolitik komponent vardır (59).

Kronik hastalık anemisi ve enfeksiyon anemisi genellikle hafif mikrositik olabilmelerine rağmen sıklıkla normositiktir. Demir eksikliği anemisinin aksine bu enflamatuar durumlarda serum demir seviyesi ve demir bağlama kapasitesi azalmış,

serum ferritin seviyesi normal veya artmıştır. Serum transferrin reseptör düzeyi kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisini ayırt etmede yardımcıdır, çünkü enflamasyondan etkilenmez. TfR konsantrasyonu demir eksikliği anemisinde yüksek iken kronik hastalık anemisinde normal sınırlardadır. TfR/log ferritin oranındaki bir artış özellikle demir eksikliği anemisi tanısında sensitiftir (59).

Hem kurşun zehirlenmesi hemde demir eksikliği anemisinde serbest eritrosit protoporfirin (FEP) seviyesi yüksektir. Demir eksikliği ile ilişkili kurşun zehirlenmesi durumlarında eritrositler morfolojik olarak benzerdir, ancak kurşun zehirlenmesinde eritrositlerde bazofilik çizgilenme sıklıkla aşikârdır. Kan kurşun düzeyi, FEP ve idrar koproporfirin seviyeleri artmıştır (59). Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısı Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı (Kaynak 13)

1- Hemoglobinopatiler:	- Alfa ve Beta talasemiler	
	- Hemoglobin H	
	- Hemoglobin E	
2- Hem sentez bozukluğuna neden olan hastalıklar:	- Kurşun intoksikasyonu	
	- Pirazinamid ve isoniazid kullanımı	
3- Sideroblastik anemiler:	- İdiyopatik:	- Herediter X'e bağlı
		- Ailesel hipokrom anemiler
		- Piridoksine cevap veren tip
	- Sekonder:	- İlaçlar (isoniazid,kurşun,sikloserin)
		- Sistemik hastalıklar (romatoid artrit, poliarteritis nodoza)
		- Maligniteler (lösemi ve diğer miyeloproliferatif hastalıklar)
4- Kronik infeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar		
5- Herediter orotik asidüri		
6- Hipotransferrinemi, atransferrinemi:	- Konjenital	
	- Edinsel (karaciğer hastalıkları, malign hastalıklar, protein- enerji malnutrisyonu, nefrotik sendrom)	
7-Bakır eksikliği		
8-Demir metabolizmasına ait bozukluklar (Konjenital eritrosit demir transportu defektleri)		

2.9. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde amaç, demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması olmalıdır (2). Demir eksikliği anemisinin yeterli miktarda demire düzenli yanıtı diagnostik ve terapötik önem taşır. Tedavide genellikle iki değerlikli demir tuzlarının (sulfat, glukonat, fumarat) oral yolla kullanımı ucuz olup sonuçları tatmin edicidir. Bir eser element, vitamin yada hematinik bir maddenin tedaviye ilave edilmesinin iki değerlikli demir tuzlarına yanıtı bariz arttırdığına dair kanıtlar yoktur. Küçük çocuklarda oral demir tedavisinde karşılaşılan bir sorun sıvı FeSO4'ın tadının hoş olmamasıdır. Diğer bir sorun ise tadı daha iyi preparatlar olmasına rağmen sıvı FeSO4'tan daha pahalı olmalarıdır. Küçük çocuklarda, daha büyük çocuklar ve adölesanlarda görülen gastrointestinal şikayetlere rağmen hoş olmayan tadın oluşturduğu aside intolerans yaygın değildir. Konstipasyon problemi sıvı

ve lifli gıda alımının arttırılmasıyla minimuma indilir. Bazı çocuklar için, demirin gıdalarla alınması abdominal şikâyetleri azaltabilir, ancak emilimi olumsuz etkileyebileceği akılda tutulmalıdır (9).

Terapötik doz elementer demire göre hesaplanmalıdır. Günlük tedavi dozu 4-6 mg/kg elementer demirdir. Demir sülfatta elementer demir oranı % 20, demir glukonatta % 10-12'dir. Toplam miktar iki yemek arasında, üç doza bölünerek verilmelidir. Beraberinde alınan askorbik asit demir emilimini arttırır, süt ise azaltır (9,59). Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıt süreci Tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıt. (Kaynak 9)

Tedavi başlangıcından geçen süre	Yanıt
12–24 saat	Hücre içi demir enzimleri işlev kazanmaya başlar; irritabilite ve iştahsızlık iyileşmeye başlar
36–48 saat	Kemik iliği yanıtı başlar; eritroid hiperplazi gelişir
48–72 saat	Retikülositoz başlar, 5–7.günler doruğa ulaşır
4–30.günler	Hemoglobin düzeyi yükselir
1–3 aylar	Depolar dolar

Oral tedavide demir tuzu yerine polisakkarit/demir kompleksi de kullanılabilir. Polisakkaridin polar oksijen grupları demir atomlarıyla kompleksler oluşturmuştur. Polisakkarit demir mikrosferleri geniş bir pH dağılımında sıvı olarak kalırlar. Böylece bu form hasta tarafından daha iyi tolere edilir ve emilim daha iyi olur (9).

Demir tedavisi sonrasında kan değerleri normale geldikten sonra tedaviye 8 hafta daha devam edilmelidir. Yeterli demir tedavisi verilmeye başlandıktan sonra aile, hastanın diyeti ve inek sütünün 500 ml/24 saat veya daha az kullanımı ile sınırlanması hakkında eğitilmelidir. Bu sınırlamanın iki etkisi vardır: Demirden zengin gıdaların alımı artar ve inek sütü proteinlerinin yol açtığı intoleransa bağlı kan kaybı azalır (59).

Oral demir tedavisi sırasında dişlerde meydana gelebilen geçici boyanma demir alımından sonra ağzın su ile çalkalanması veya ilacın dil arkasına verilmesi yoluyla azaltılabilir. Ayrıca tedavi sırasında dışkının siyah renk alabileceği konusunda da aile uyarılmalıdır (13). Demir eksikliği anemisinde oral demire yanıtın yetersiz olmasının nedenleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Oral demire yetersiz yanıt. (Kaynak 9)

-Tedaviye uyumsuzluk (ilacı almama)
-Devam eden kan kaybı
-Tedavi süresinin yetersiz oluşu
-Mide pH'sının yüksek oluşu: Antiasitler, H2 blokörleri, süt
-Demir emilimini engelleyen durumlar: Kurşun alımı, alüminyum intoksikasyonu (hemodiyaliz hastaları), kronik enflamasyon, neoplazi
-Yanlış tanı: Talasemi, sideroblastik anemi

Parenteral Demir Tedavisi

Oral demir tedavisi iyi tolere edilemediğinde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorbsiyon sendromları) yada sosyal nedenlerle (oral tedaviye uyumsuzluk) parenteral yoldan demir dekstran, demir sorbitol veya polisakkarit/demir kompleksi kullanılır. İntramuskuler demirin yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı ve renk değişikliğidir. İntravenöz demir dekstran infüzyonu ise anaflaksiye neden olabilir. Parenteral demir dozu aşağıdaki formüle göre hesaplanabilir (9).

$$\frac{\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}}{100} \times \text{KV} \times 3{,}4 \times 1{,}5$$

Hb=Hemoglobin değeri (yaşa göre)

KV= Kan volümü =80 ml/kg vücut tartısı

3,4= gram hemoglobini miligram demire çeviren sabite

1,5= Demir depolarını doldurmak için gerekli miktar

Demir eksikliğinde tedaviye hızla yanıt alındığı için eritrosit transfüzyonu ancak çok ağır anemide (Hb<4 g/dl) veya aneminin infeksiyonla beraber bulunduğu durumda gerekir. Hipervolemi ve kardiyak dilatasyon varsa ağır anemiyi düzeltmek sakıncalıdır; her transfüzyonda yalnızca 2-3 ml/kg eritrosit verilir, gerektiğinde furosemid, nadiren dijital kullanılır. Belirgin konjestif kalp yetersizliğinde parsiyel kan değişimi yapılabilir (9). Ayrıca, ağır serebral iskemi, oral veya parenteral demir tedavisinde anaflaksi, cerrahiye alınacak hastalarda eritrosit transfüzyonu verilebilir (57).

2.10. Demir Eksikliği Anemisinin Önlenmesi

Süt çocukları ilk altı ay tek başına anne sütü ile beslenmelidir. Altı aylık olunca ek besinler verilmeye başlanmalı, bu besinler içinde meyveler, yumurta, karaciğer, et gibi demirden zengin yiyecekler bulunmalıdır. Mümkünse demirle zenginleştirilmiş hazır

mamalar verilebilir. Çocuğun diyetinde demir emilimini kolaylaştıran, C vitamininden zengin besinler de bulunmalı, demir emilimini azaltan çay, fosfat ve fitatlar ise verilmemelidir. İlk 6 ayda, mümkünse ilk 12 ayda inek sütü verilmemeli, bunun yerine demir katkılı süt formülleri kullanılmalıdır. İlk yaştan sonra günlük süt alımı 500 ml'yi geçmemelidir. Özellikle başlangıçtan itibaren anne sütü almayan, yapay beslenen bebekler demir katkılı (12 mg/L) süt formülleriyle beslenmelidir. Uygun beslenme konusunda kuşku duyulan, iştahsızlık, ağırlık artışında yetersizlik saptanan süt çocuklarına 1 mg/kg/gün elementer demir proflaktik olarak verilmelidir (9).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 1976 yılında yayınladığı bir raporda zamanında doğmuş bebeklere dördüncü aydan geç olmamak üzere 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg/gün), düşük doğum tartılı bebeklere ise ikinci aydan geç olmamak üzere 2 mg/kg (maksimum 15 mg/gün) demir verilmeye başlanmasını ve üç yaşa kadar devamını önerilmiştir (60).

1999 yılındaki Amerikan Pediatri Akademisi'nin raporuna göre ise term bebeklere 1 mg/kg/gün, 1500-2500 gram arasındaki preterm infantlara 2 mg/kg/gün, 1500 gramın altındaki bebeklere 4 mg/kg/gün ve eritropoetin tedavisi almakta olan preterm bebeklere ise 6 mg/kg/gün demir verilmesi önerilmiş olup anne sütü almayan yada yetersiz alan bebeklerin 1 yıl boyunca 4-12 mg/litre demir içeren formulalar ile beslenmesi önerilmiştir (61).

Tüm yaş grupları için yaşamsal önem taşıyan demir eksikliği anemisi sorununun çözümü için T.C. Sağlık Bakanlığı, 19 Şubat 2004'te, ülke düzeyinde, toplumun demir yetersizliği konusunda bilinçlendirilmesi, bebeklerin ilk 6 ay anne sütü almasının ve altıncı ayın sonunda uygun ve yeterli miktarda ek besine geçilerek, emzirmenin 2 yaşına kadar sürdürülmesi, 4-12 ay arası her bebeğe proflaktik amaçlı ücretsiz demir desteği sağlanması, 13-24 ay anemisi olan bebeklere demir tedavisi önerilmesi amacıyla "Demir Gibi Türkiye" projesini başlatmış ve uygulamaya koymuştur (62).

2.11. Demir Eksikliği Anemisi ve Büyüme

Demir eksikliği anemisinin demir metabolizması, büyüme ve beslenmeyle yakın ilişkisi vardır. Yenidoğanın vücudunda yaklaşık 0,5 gr, erişkinde ise 5,0 gr demir mevcuttur. Aradaki 4,5 gr farkı kapatmak için yaşamın ilk 15 yılında her gün ortalama 0,8 mg demir emilimi gereklidir. Bu büyüme gereksinimine ek olarak günlük demir kaybını karşılamak üzere az bir miktar daha alınmalıdır. Böylece çocukluk çağında her gün 0,8-1,5 mg demir emilmeli, diyetteki demirin yaklaşık % 10'u emildiği için de diyet günlük 8-15 mg demir içermelidir (9).

Demir eksikliği durumunda görülen yavaşlamış tartı alımı ve büyüme hızı, nükleotid biyosentezi ve mitotik aktivitede azalma, anoreksi ve gastrointestinal fonksiyonlarda değişiklerle açıklanabilir (63,64).

Judisch ve arkadaşlarının 1966'da yaptıkları çalışmada demir eksikliği olan çocuklardan elde edilen antropometrik ölçümlerin analizi, bu çocuklarda boya göre tartının geri olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada düşük büyüme hızı olan anemik çocuklarda demir tedavisinin kilo alımında hızlanmaya yol açtığı bildirilmiştir (65). Daha sonra 1986'da Aukett ve arkadaşları, yaşları 17-19 ay arasında değişen 97 anemik çocukta 2 aylık demir tedavisinden sonra kontrol grubuna göre anlamlı tartı artışı saptamışlardır (66). Bu bulgular demirin büyümede önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

2.12. Demir Eksikliği Anemisi ve İştah

İştah yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanır. İştahsızlığın çocuklar için en önemli sonucu yetersiz beslenmenin büyümeyi olumsuz yönde etkilemesidir (6).

Vücudun harcadığı enerji, diyetle alınan enerji ile dengelenir. Besinlerin alımının kısa dönem kontrolü başta gastrointestinal sistem olmak üzere santral sinir sistemi, adrenaller ve pankreas tarafından sağlanır. Uzun dönem besin alımının kontrolünde ise endokrin ve parakrin mediatörlerin salgılandığı yağ dokusu rol oynar (6).

Enerji dengesinin nöroendokrin kontrolünde üç sistem rol alır. Afferent sistemde; periferal açlık sinyalleri olarak glukoz, kortizol ve ghrelin iken periferal tokluk sinyalleri insülin, leptin, glukagon, bombesin, somatostatin ve kolesistokinindir. Merkezi sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon ünitesinde, periferik sinyallere ek olarak beynin diğer merkezlerinden bilgiler alıp enerji dengesini açlık/tokluk, enerji alımı/harcanımını ayarlayarak koordine eden ventromedial hipotalamus, paraventriküler nukleus ve lateral hipotalamus bulunur. Efferent sistem ise merkezi sinir sisteminden çıkan düzenleyici sinyalleri periferik dokulara ileten sistemdir (67).

Enerji alımını oreksijenik (iştah arttırıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) faktörler etkiler. Noradrenalin, ghrelin, opiatlar (β endorfin, dinorfin, medenkefalin), büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH), nöropeptit-Y (NPY), *agouti-related peptid* (AGRP), melanin konsantre edici hormon, galanin, kortizol, oreksin, gama-aminobutirik asit, glutamat, norepinefrin α-reseptör gibi faktörler oreksijenik iken insülinokortin, leptin, ürokortin, kolesistokinin, glukagon, bombesin, amilin, glukagon benzeri peptit-I, α-melanin stimüle edici hormon, proopiomelanokortin, dopamin, serotonin, nörotensin, kortikotropin salgılatıcı hormon, kokain ve *amfetamin regulated transcript*, norepinefrin

β-reseptör, kalsitonin geni ilişkili peptit ve adrenomedüllin gibi faktörler anoreksijeniktir (67).

Demir eksikliği anemisi çocukluk çağında en sık görülen nütrisyonel anemidir. En belirgin klinik bulgularından biri iştahsızlıktır. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olup, demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir (6).

2.13. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salınan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. Bu hormon mideden başka hipotalamus, hipofiz, tükrük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, santral sinir sistemi, akciğer, plasenta, gonadlar, immün sistem, meme ve dişlerde de sentezlenmektedir (68).

Gastrointestinal sistemden salınan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen tek uyarı mide mukozasında bulunan ghrelindir. Santral ve/veya periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır. Yemek öncesinde plazma ghrelin düzeyi en yüksek düzeyine ulaşmakta ve yemek sonrası düzey düşerek tekrar artmaya başlamaktadır. Ghrelin bu özelliği ile öğün başlatıcı olmaktadır. Etkisini arkuat ve soliter trakt nükleus yoluyla hipotalamusta gösterir (6).

Gastrik ghrelin üretimi nutrisyonel ve hormonal faktörlerle düzenlenir. Somatostatin, interlökin-1β , growth hormon, yüksek yağlı diyet ve vagal tonus inhibe ederken açlık ve düşük protein içeren diyet plazma ghrelin konsantrasyonunu ve ekspresyonunu arttırır. Barsaktan hipotalamusa iletilen ve oreksijenik etkisi olduğu ispatlanan ilk barsak peptid hormonu ghrelindir. Motilin hormonunun santral uygulanımı da besin alımını uyarabilir, ancak periferik uygulamada bu etki minimaldir. Kolesistokinin, glukagon benzeri peptid-1, peptid YY ve PP gibi diğer barsak hormonları doygunluk faktörü özelliğinde olup besin alımını sonlandırırlar ve/veya vücut ağırlığındaki artışın uzun dönem regülasyonunu sağlarlar (68).

Ghrelinin barsak-beyin aksı yoluyla gerçekleşen sekresyonunun ve etkilerinin regülasyonu, growth hormon sekresyonu ve enerji balansında önemli bir düzenleyici olarak kabul edilmiştir. Ghrelin hormonu, oreksijenik ve adipojenik etkili olup açlık ve hipoglisemiye cevap olarak midede üretilip sekrete edilir (69).

Ghrelin uygulanması yemek alımını ve obesiteyi stimüle eder ve plazma growth hormon düzeyi ile adrenokortikotropin hormon konsantrasyonunu arttırır**.** Bu veriler, ghrelin hormonunun büyüme ve metabolizma için besin alımında önemli bir stimulus

olduğunu ve growth hormon düzenleyici sistemin merkezi komponenti olduğunu desteklemektedir (70). Dolaşımdaki ghrelin düzeyi obez kişilerde düşük olup, düzey vücut kitle indeksi ile negatif bir ilişki gösterir (6).

Ghrelin ve leptin, gastrik motilite, iştah ve tartı alımını nöropeptit Y (NPY) ve *agouti-related peptid* (AGRP) gibi hipotalamik sinyalleri zıt şekilde etkileyerek regüle ederler. NPY ve AGRP olağanüstü güçlü oreksijenik etkili peptidler olup aynı zamanda enerji kullanımını azaltırlar. NPY ve AGRP hipotalamusta arkuat nukleusta birlikte sentezlenip paraventriküler nukleus ve oreksin nöronlarının bulunduğu lateral hipotalamik alanda etkilerini gösterirler (69).

Ghrelinin santral sinir sisteminde iştah arttırıcı etkilerini esas olarak bu iki sistem üzerinden yaptığı düşünülmekte olup son yıllarda yapılan çalışmalarda NPY'den yoksun farelerde ghrelinin verilmesinin iştahı arttırdığının gözlenmesi ghrelinin etki mekanizmasında, AGRP sisteminin anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (71). Ayrıca, hipotalamusta lokal olarak da sentezlenen ghrelin, direk olarak arkuat nukleustaki NPY, AGRP ve diğer hücreleri uyarmaktadır (68).

2.14. Leptin

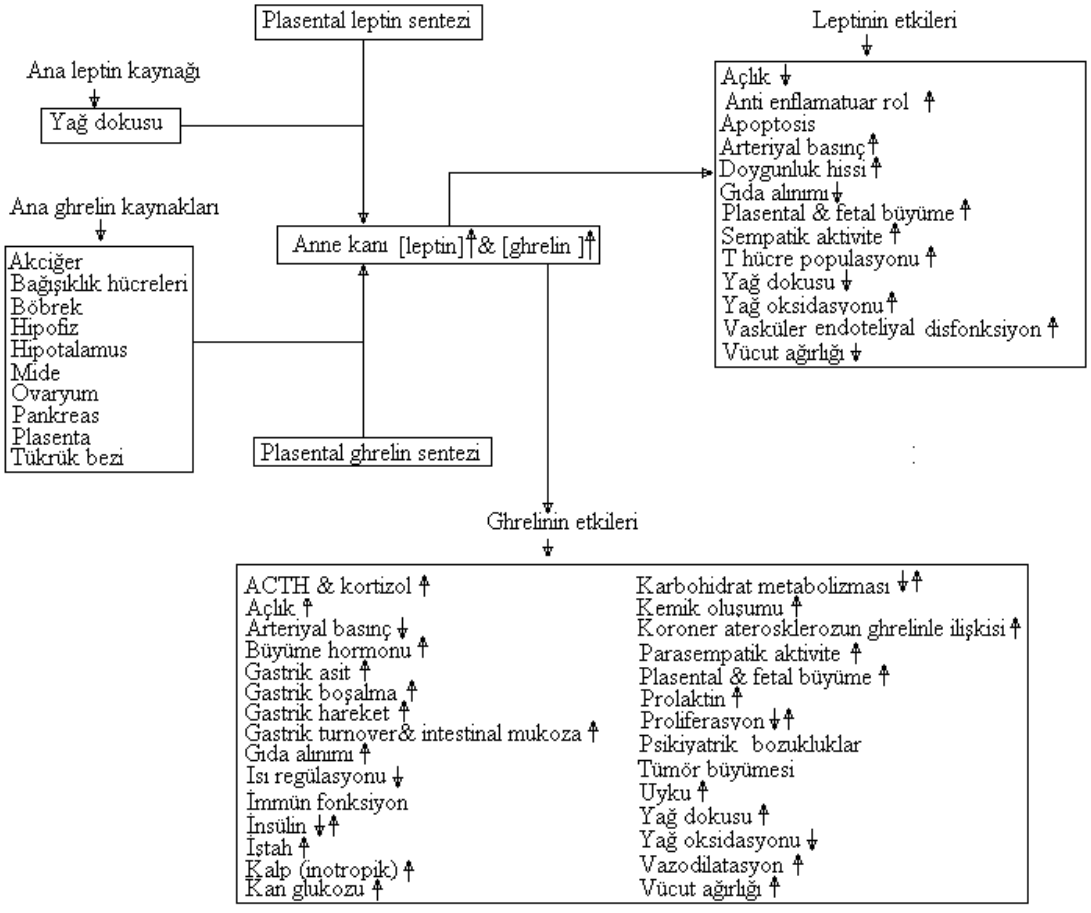
Leptin, başlıca adipoz dokudan salgılanan 167 aminoasitten oluşan sitokin benzeri bir proteindir (7). Hematopoetik sitokinlerin yapısına benzeyen leptin, 4α sarmal yapmakta ve Cys96–Cys146 arasında bir disülfit bağı içermektedir. Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, pituiter bez, gastrik epitelyum, iskelet kası ve sinsityotrofoblast gibi birçok dokuda da sentezlendiği gösterilmiştir (68). Reseptörü hipotalamus ve beynin diğer alanlarında birkaç formda bulunur. İnsanlarda dolaşımda serbest ve yüksek molekül ağırlıklı bağlı formda bulunabilir. Pulsatil bir şekilde salgılanır ve pik noktası gece ve en düşük olduğu nokta da sabah olacak şekilde diurnal ritm gösterir. İnsanlarda hipotalamustaki iştahı düzenleyen nukleuslara etki ederek iştahı baskılayan iyi tanımlanmış bir afferent doygunluk faktörüdür (7).

Anoreksiya nervoza, diyet yada egzersizle uyarılan kilo kaybı veya açlıkta adipoz kitlenin kaybı nedeniyle leptin seviyesinde azalma görülür ve negatif enerji balansı durumunda metabolik adaptasyon için çok önemlidir. Bu metabolik adaptasyon, uzamış sağkalım süresine izin veren metabolik oranda azalma, growth hormon ve tiroid aksının inhibisyonu ve en azından rodentlerde sempatik sinir sistemi aktivasyonunun inhibisyonu ve hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksın aktivasyonunu kapsar (72).

Leptin yemek yemeyi inhibe eder ve metabolizmayı, hipotalamus ve beyin sapındaki ventromedial hipotalamus ve arkuat, dorsomedial ve paraventriküler hipotalamik nukleuslar gibi bazı küçük nukleuslara etki ederek stimüle eder. Bu nöronlarda leptin, proopiomelanokortin ailesinden türeyen α-melanosit stimüle edici hormon, kokain ve *amphetamine-regulated transcript* ve nöromedin U gibi anoreksijenik peptidlerin ekspresyonunu arttırarak ve NPY, AGRP ve melanin konsantre edici hormon gibi oroksijenik hormonların ekspreyonunu azaltarak etki eder (72).

İnsanlarda enerji alımı ve vücut ağırlığı, hipotalamustaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir. Hipotalamik merkezler periferden gelen uyarılar doğrultusunda kontrol mekanizmalarını düzenlerler. Yağ dokusu kökenli leptin, beyine yağ dokuları konusunda bilgi götürerek besin alımını azaltır ve fazla yağ birikimini engeller. Ghrelin ise beyine besin alımını ve yağ dokusunu arttırıcı nitelikte bilgiler iletmektedir (71).

Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Ghrelin ve leptinin sentez yerleri ile biyokimyasal ve fizyolojik etkileri. (Kaynak 68)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne 01/01/2006 ile 01/01/2007 tarihleri arasında başvuran, yaşları 1–2 yaş arasında değişen ve tam kan sayımında anemisi olan, demir, transferrin, ferritin değerleri demir eksikliği anemisi ile uyumlu olan ve kronik yada başka hastalığı olmayan izole nutrisyonel demir eksikliği anemisi olan 22 olgu çalışmaya alındı.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 14/11/2008 tarih ve 6 sayılı toplantısında alınan onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve Ek-1'deki bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

Kronik sistemik hastalığı olan, lokal veya sistemik infeksiyon bulgusu saptanan veya bilgilendirilmiş onam formunu onaylamayan ya da çalışmaya devam etmek istemeyen vakalar çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm vakaların tam fizik muayeneleri, vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı ölçümü, hastalar tamamen çıplak olarak *"Seca 727"* marka, 10 gr'lık hassas elektronik bebek terazisi kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı. Boy ölçümü standartlara uygunluğu kontrol edilmiş olan 1 mm'lik hassas *"harpender"* stadiometre kullanılarak yapıldı. Ölçümler, bebekler sert bir zemin üzerinde yatar pozisyonda iken aynı iki kişi tarafından yapıldı. Baş çevreleri, mezür arkada başın en çıkıntılı noktasından, yanda pariyetal bölgeden ve önde glabelladan geçirilerek ölçüldü. Vücut ağırlığı ve boy SDS (Standart Deviasyon Skoru) değerleri Neyzi standartlarına göre aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı (9).

$$\text{Boy uzunluğu SDS} = \frac{\text{Bireyin boyu (cm)} - \text{yaş ve cinse göre normal ortalama değer (cm)}}{\text{Yaş ve cinse göre normal ortadan sapma (SD) (cm)}}$$

$$\text{Vücut ağırlığı SDS} = \frac{\text{Bireyin ağırlığı (kg)} - \text{yaş ve cinse göre normal ortalama değer (kg)}}{\text{Yaş ve cinse göre normal ortadan sapma (SD) (kg)}}$$

Tüm olgulara tam kan sayımı, demir, transferrin, ferritin, ghrelin ve leptin düzeyleri için kan örneği alındı. Üç günlük diyet listeleri kaydedildikten sonra 3 ay düzenli olarak 5 mg/kg/gün ferröz (Fe^{+2}) demir tedavisi başlandı. Vakalar 3 ay sonra kontrole çağrıldı. Vakaların tekrar fizik muayeneleri ve vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Kontrolde vital bulguları normal olan, sistemik hastalık, lokal veya sistemik infeksiyon bulgusu olmayan olguların üç günlük diyet listeleri kaydedildi ve tekrar tam kan sayımı, demir, transferrin, ferritin, ghrelin ve leptin düzeyleri için kan örneği alındı. Tüm olguların tedavi öncesi ve sonrası iştah durumları kaydedildi.

Tedavi öncesi ve sonrası hastalardan sabah açlıkta alınan venöz kan örnekleri hemogram ve biyokimya tüplerine konuldu. Oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. EDTA'lı olan hemogram tüpüne alınan 2 cc kan örneğine 1000 Ü aprotinin katılıp +4 ºC' de 3000 devirde 15 dk santrifüj edildi Üstteki süpernatant kısımdan 200-250 µL epandorf tüpüne alınıp -80 ºC'de leptin için saklandı. İkinci bir epandorf tüpüne 500 µL alınıp üzerine 50 µL HCL katıldı ve -80 ºC'de ghrelin için saklandı.

Bütün serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80 ºC'de dondurulduu. Analiz öncesinde, tüm örnekler bir gece -20 ºC'de bekletildikten sonra +4 ºC'ye konularak çözülmeleri sağlandı.

Olguların hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit hacim dağılım genişliği (RDW), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) elektriksel impedens yöntemi ile tam otomatik Beckman Coulter LH 750 Analyser Cihazı ile; serum demiri Cobas C 501 (Roche Hitachi, Japan) cihazı ile spektrofotometri yöntemi ile; serum ferritin E170 (Roche Hitachi, Japan) cihazı ile *chemiluminescent immunoassay* yöntemi ile; serum transferrin Date Behting (BN II sistem, German) cihazı ile nefelometrik yöntem ile çalışıldı.

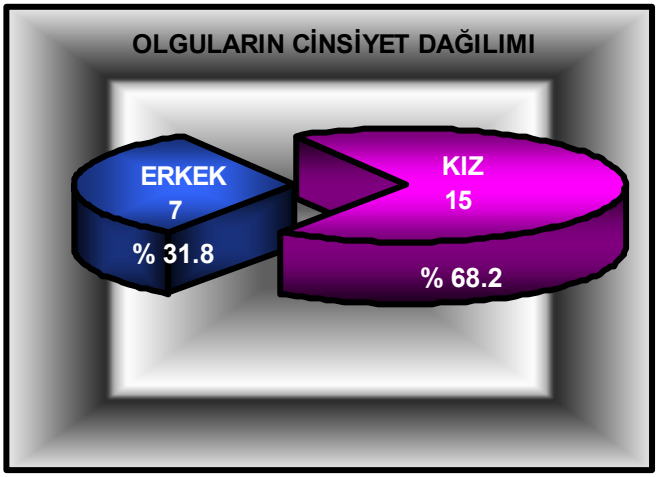
Çözünen serum örneklerinde ghrelin düzeyleri ticari kit kullanılarak *(Linco Human Ghrelin (Total) ELISA Kit, Cat.# EZGRT-89K*) total ghrelin düzeyi olarak ölçüldü. Leptin düzeyleri de yine ticari kit *(Linco Human Leptin ELISA Kit. Cat.# EZGRT-80K*) kullanılarak ölçüldü ve sonuçlar standart grafik yöntemiyle hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi için "*Statistical Package for the Social Science"* (SPSS) 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken öncelikle tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, median, standart sapma, minimum değer, maksimum değer) kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uyup uymadığına

bakıldı. Tüm parametreler normal dağılıma uyuyordu. Sonuçlar arasında fark olup olmadığı "*Wilcoxon"* testi ve parametreler arası ilişki "*Pearson"* korelasyon testi ve varyans analizi kullanılarak araştırıldı. $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

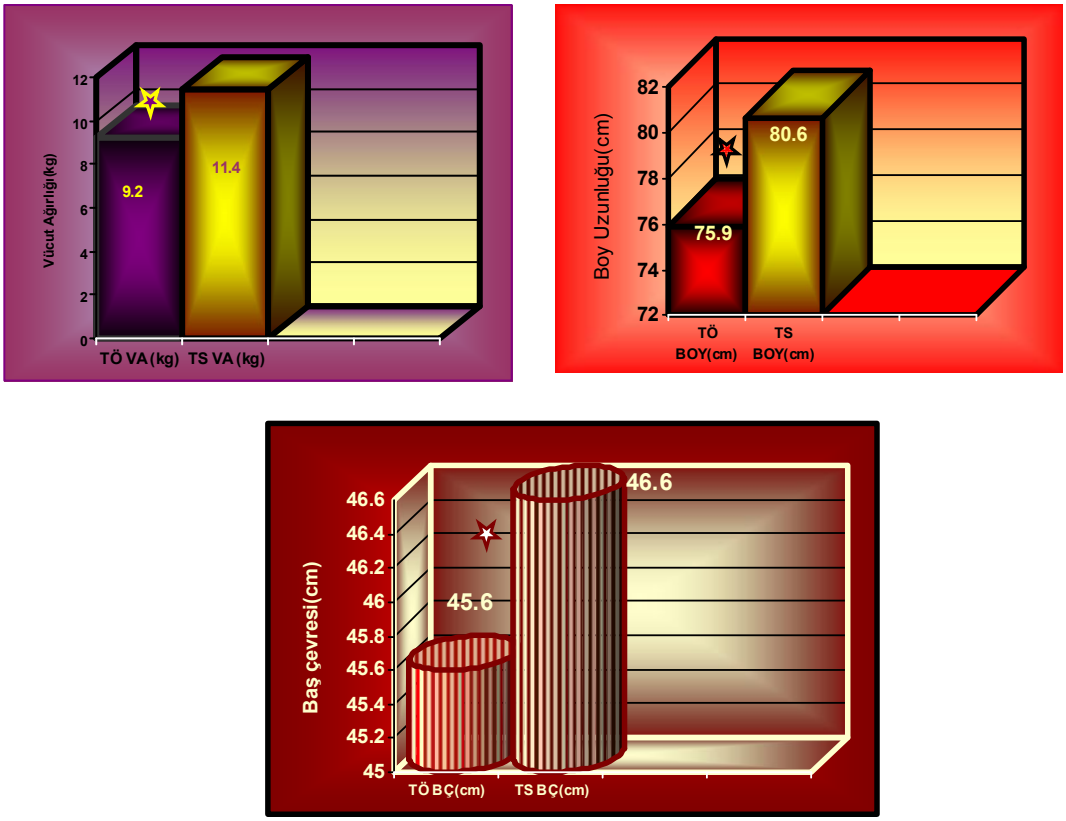
4. BULGULAR

Çalışmaya demir eksikliği anemisi tanısı alan ve yaşları 12-24 ay (ortalama 17,09±3,5 ay) arasında değişen 22 hasta alındı. Vakaların 7'si (% 31,8) erkek, 15'i (% 68,2) kız idi. Olguların cinsiyet dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir. Hastaların tümünün başvuru anındaki yakınmaları değerlendirildiğinde hepsinde (% 100) iştahsızlık ve 4 vakada da (% 18) iştahsızlık ile birlikte solukluk ve halsizlik mevcuttu. Tedavi sonrası olguların tamamında demir eksikliği anemisi düzeldi.



Şekil 6. Olguların cinsiyet dağılımı.

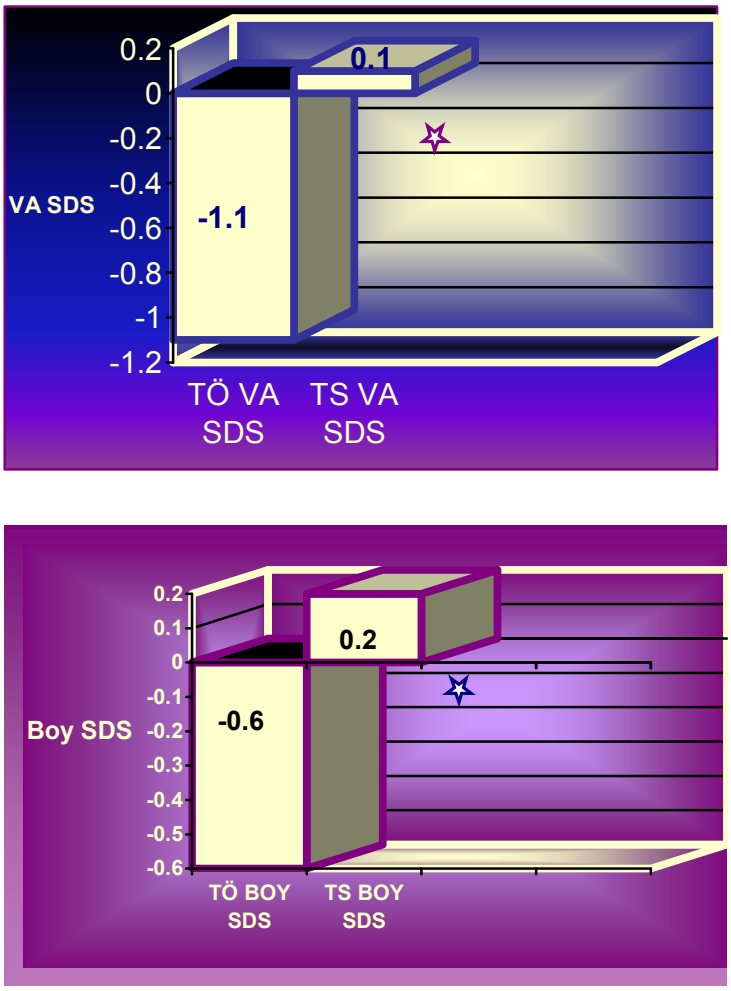
Vakaların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlıkları 9,2±0,8 kg (7,7-11 kg) iken 3 aylık tedavi sonrasında ağırlıkları 11,4±0,9 kg (9,9-13,1 kg)'a ulaştı (Şekil 7). Tedavi öncesinde ortalama boy uzunlukları 75,9±4,2 cm (56-76 cm) iken tedavi sonrasında 80,6±3,7 cm (74,5-87,0 cm)'ye (Şekil 7), tedavi öncesi ortalama baş çevresi 45,6±1 cm (44-47,5 cm) iken tedavi sonrasında 46,6±1 cm (45-48,8 cm)'ye yükseldi (Şekil 7). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p<0,001$). Olguların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi değerleri ile istatistiksel karşılaştırması Tablo 13'te gösterildi.



(*): (p<0,001)

Şekil 7. Tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve baş çevresi değerleri ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

Olguların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlığı Standart Deviasyon Skoru (SDS) değeri -1,1±0,6 [(-2,3)–(-3,3)] olup tedavi sonrasında 0,1±0,6 [(-1,61)-1,15] olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama vücut ağırlığı SDS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,001) (Şekil 8). Tedavi öncesindeki ortalama boy SDS değeri (-0,62)±0,7 [(-1,9)-0,61] iken tedavi sonrasında ortalama boy SDS değeri 0,2±0,6 [(-1,3)-1,36]' a yükseldi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama boy uzunluğu SDS değerleri karşılaştırıldığında da farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001) (Şekil 8). Olguların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı boy uzunluğu SDS değerleri ile istatistiksel karşılaştırması Tablo 13 'te gösterildi.



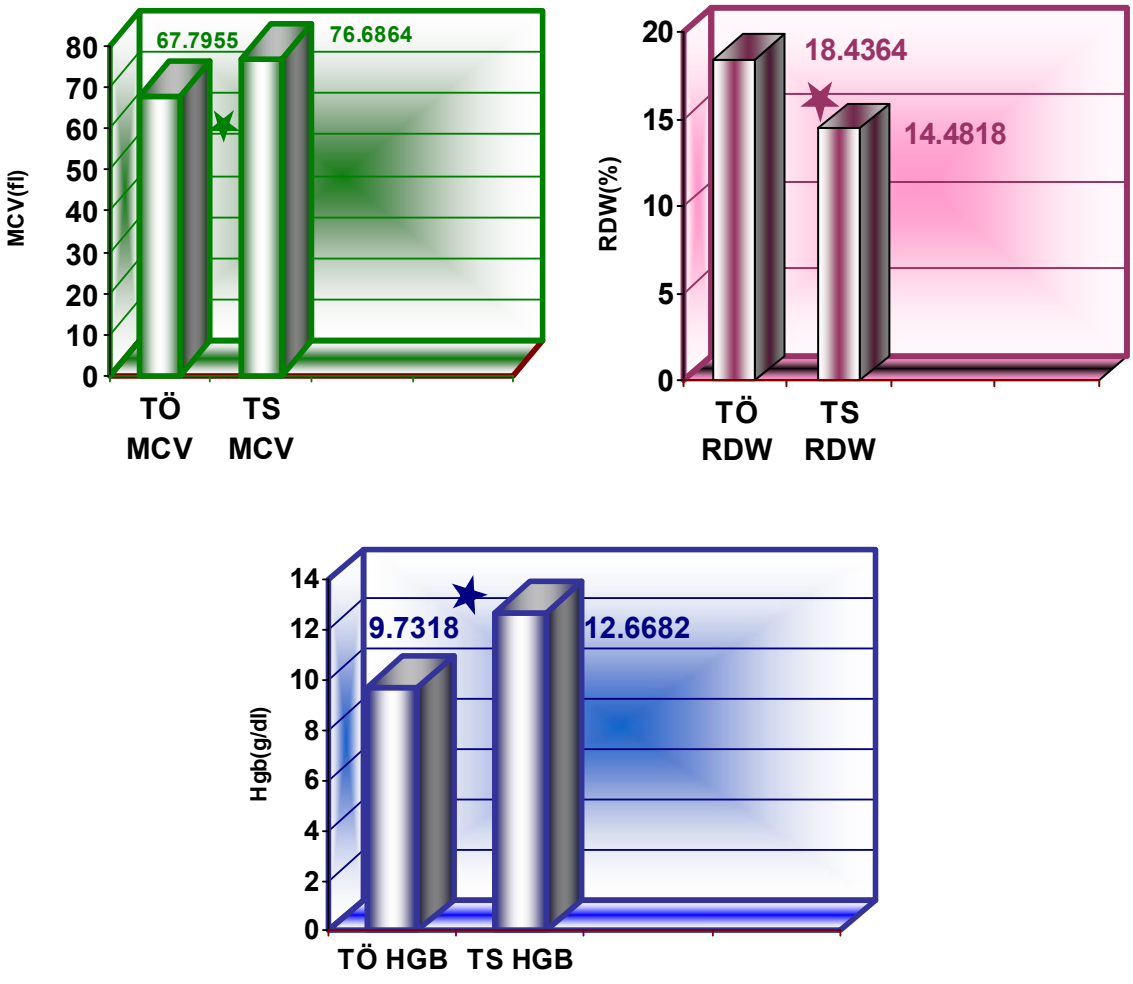
(*): (p<0,001)

Şekil 8. Tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve boy SDS değerleri ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

Olguların delta vücut ağırlıkları ortalama 2,2±0,4 kg olup Δ vücut ağırlığı SDS değeri ortalama 1,2±0,6 olarak hesaplandı. Ayrıca, Δ boy uzunluğu ortalama 4,6±1,4 cm iken Δ boy uzunluğu SDS değeri ortalama 0,8±0,5 olarak bulundu. Olguların Δ vücut ağırlığı, Δ vücut ağırlığı SDS, Δ boy uzunluğu ve Δ boy uzunluğu SDS değerleri Tablo 14 'te gösterildi.

Olguların başlangıçtaki ortalama hematokrit değerleri % 30,5±2,9 (% 23,6-33,9) iken tedavi sonrasında % 37,2±2,2 (% 32,1-40,8) olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Tedavi öncesi hemoglobin değerleri ortalama 9,7±1,4 g/dl (6,6-11,9 g/dl) iken tedavi sonrası 12,6±0,9 g/dl (10,1-13,9 g/dl) idi. Yine tedavi öncesi MCV değerlerinin ortalama 67,7±9,8 fl (46,8-78,7 fl) iken tedavi sonrası 76,6±4,9 fl (63,4-86,1 fl) olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama hemoglobin ve MCV

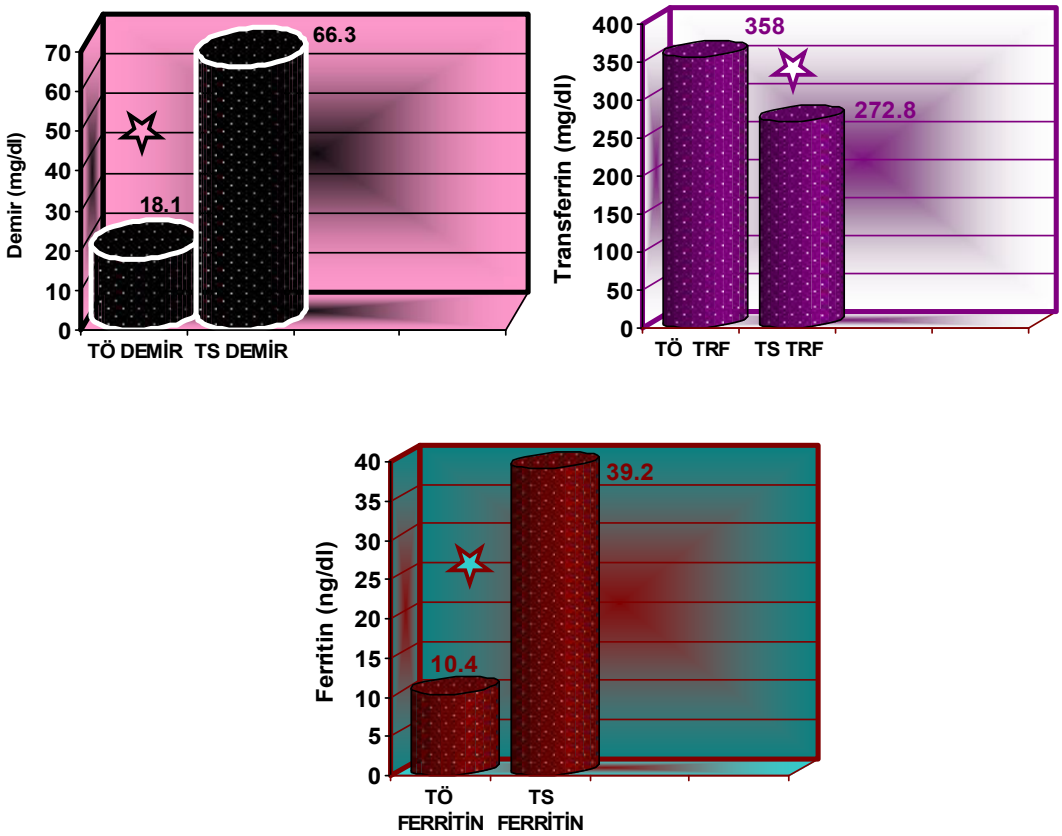
değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Şekil 9). Tedavi başlangıcında ortalama MCH değerleri 21,8±4,1 pg/eritrosit (13,4-26,2 pg/eritrosit) iken tedavi sonrasında 25,6±2 pg/eritrosit (21,2-28,4 pg/eritrosit) olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001). Vakaların RDW değerleri değerlendirildiğinde tedavi öncesi ortalama RDW düzeyi % 18,4±3,5 (%15,7-28,7) iken tedavi sonrasında % 14,4±1,6 (% 12,5-19,1) olarak bulundu ve istatistiksel olarak farklılık anlamlı idi (p<0,001) (Şekil 9). Olguların tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH ve RDW değerleri ile istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 15 'te gösterildi.



(*): (p<0,001)

Şekil 9. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, MCV ve RDW değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları. (n=22)

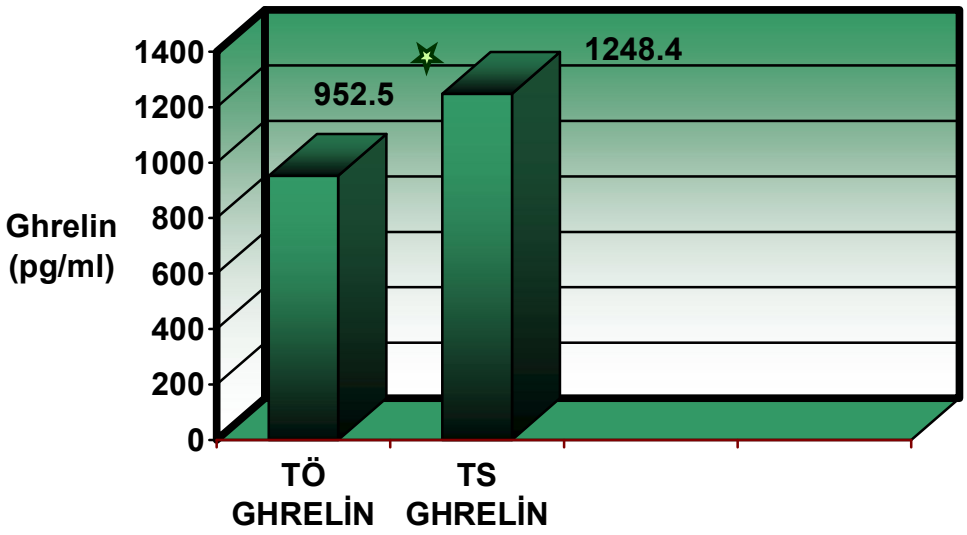
Tedavi öncesi ortalama serum demir düzeyleri, 18,1±10 µg/dl (0-34 µg/dl) iken tedavi sonrasında 66,5±19,8 µg/dl (35-110 µg/dl)'ye yükseldiği görüldü (Şekil 10). Olguların ortalama serum demir bağlama kapasitesi (transferrin) düzeyleri tedavi öncesinde 358,0±89,4 mg/dl (235-594 mg/dl) olup tedavi sonrasında 272,8±53,8 mg/dl (112-394 mg/dl) olarak ölçüldü (Şekil 10). Tedavi öncesi ortalama serum ferritin düzeyleri 10,4±6,3 ng/ml (0-19,6 ng/ml) iken, 3 aylık tedavi ile ortalama ferritin düzeyinin 39,2±17,8 ng/ml (22,4-80,4 ng/ml)'ye yükseldiği görüldü (Şekil 10). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama serum demir, transferrin ve ferritin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu (p<0,001) (Şekil 10). Olguların tedavi öncesi ve sonrası demir, ferritin ve serum demir bağlama kapasitesi (transferrin) değerleri ile istatistiksel karşılaştırması Tablo 15 'te gösterildi. Bütün olgularda demir tedavisi sonrasında ferritin dahil tüm parametreler normale döndü ve demir eksikliği anemisinin tedavisi sonrasında gözlenen normal laboratuar bulguları idi.



(*): (p<0,001)

Şekil 10. Tedavi öncesi ve sonrası demir, ferritin ve transferrin değerleri ve istatistiksel karşılaştırmaları. (n=22)

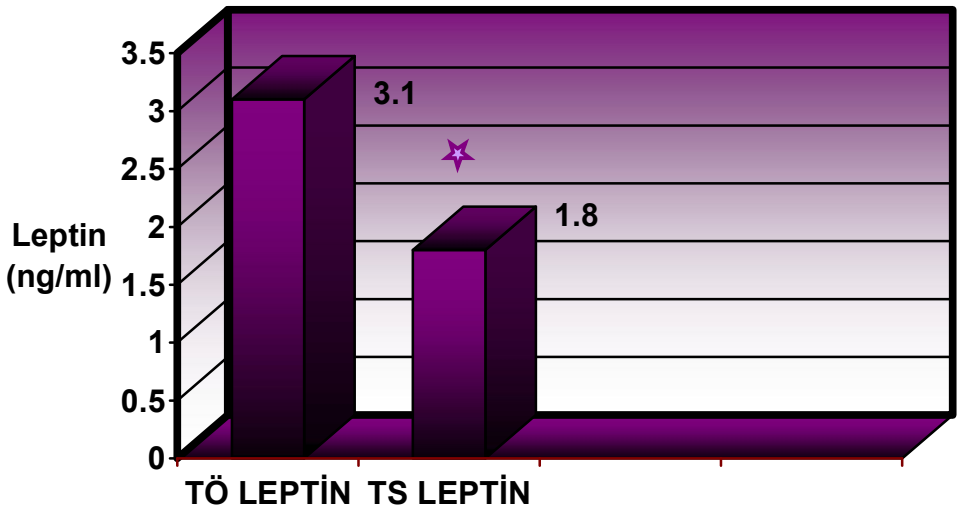
Olguların ortalama plazma ghrelin düzeyleri, çalışmanın başlangıcında 952,5±398,8 pg/ml (346,5-2110,6 pg/ml) iken, tedavi sonrasında 1248,4±588,6 pg/ml (2266,3-2678,1 pg/ml)'ye yükseldiği gözlendi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama plazma ghrelin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Şekil 11). Olguların tedavi öncesi ve sonrası plazma ghrelin düzeyi ile istatistiksel karşılaştırması Tablo 15 'te gösterildi.



(*): (p<0,001)

Şekil 11. Tedavi öncesi ve sonrası plazma ghrelin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

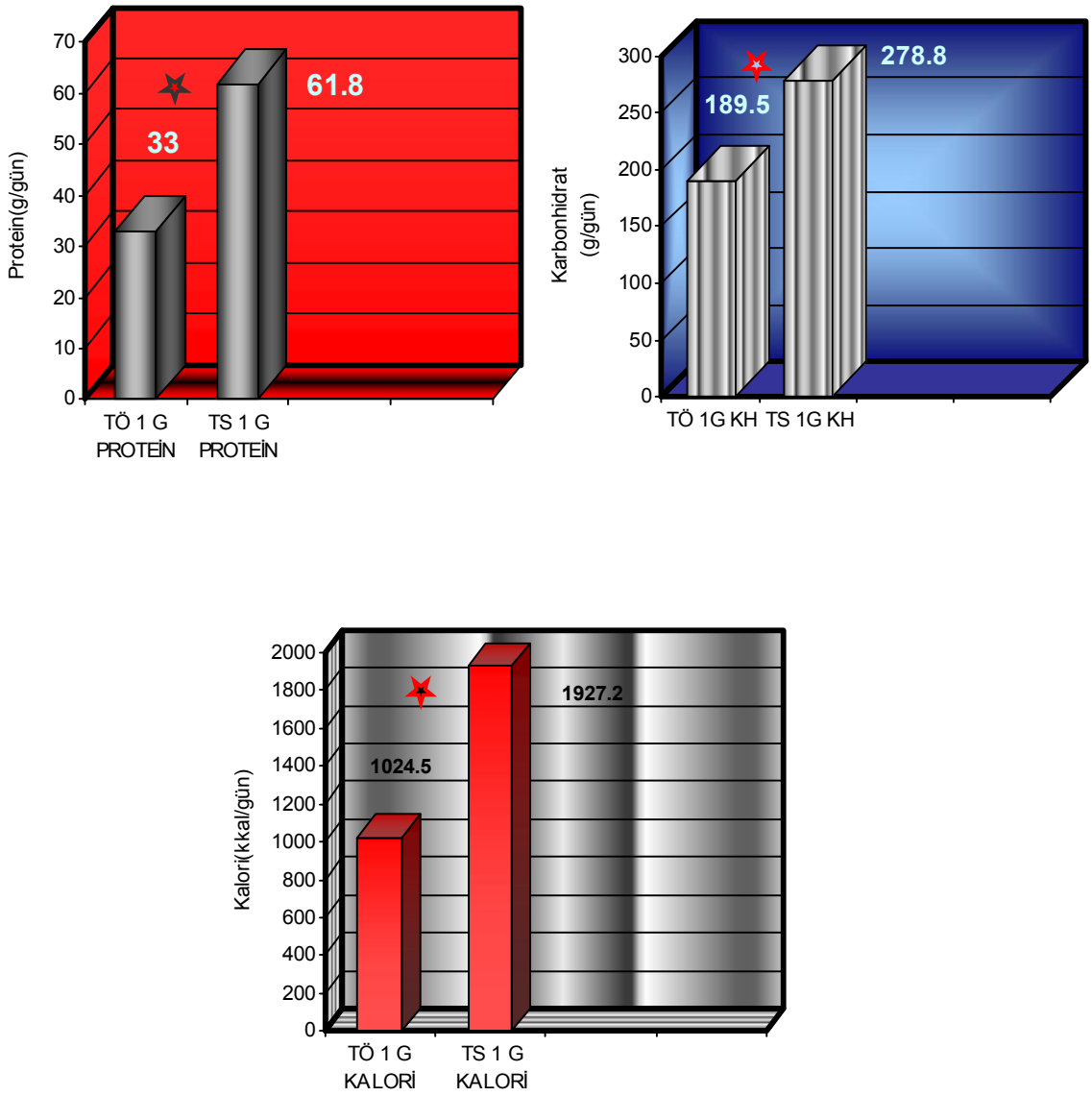
Tedavi öncesi ortalama leptin düzeyleri 3,1±1,57 ng/ml (0,7-6,7 ng/ml) iken 3 aylık tedavinin sonunda 1,8±1,1 ng/ml (0,7-4,3 ng/ml)'ye düştüğü görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama plazma leptin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Şekil 12). Olguların tedavi öncesi ve sonrası plazma leptin değerleri ile istatistiksel karşılaştırması Tablo 15 'te gösterildi.



(*): (p<0,001)

Şekil 12. Tedavi öncesi ve sonrası plazma leptin düzeyleri ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

Vakaların tedavi başlangıcında ve bitiminde 3 gün boyunca aldıkları diyet listelerinden hesaplanan günlük ortalama kalori miktarları 341,5±134,2 kkal/gün (102,0-620,0 kkal/gün) iken tedavi sonrasında 640,7±257,5 kkal/gün (161,1-1093,3 kkal/gün)'e arttığı gözlendi. Tedavi öncesi ve sonrası günlük ortalama kalori miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Şekil 13). Tedavi öncesi günlük ortalama karbonhidrat miktarı 63,1±62,9 g/gün (19,8-328,3 g/gün) olup tedavi sonrası 92,9±35,7 g/gün (22,8-171,3 g/gün)'e; günlük ortalama protein alımları 11±4,6 g/gün (2,3-20,6 g/gün)'den 3 aylık tedavinin bitiminde 20,5±11,0 g/gün (5,0-48,0 g/gün)'e kadar yükseldi ve günlük ortalama karbonhidrat ve protein alım miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Şekil 13). Olguların tedavi öncesi ve sonrası günlük kalori, karbonhidrat ve protein değerleri ile istatistiksel karşılaştırması Tablo 16 'te gösterildi.



(*): (p<0,001)

Şekil 13. Tedavi öncesi ve sonrası günlük protein, kalori ve karbonhidrat alım değerleri ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

Tablo 12. Olguların tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçüm sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
	Ortalama ± SD	**Ortalama ± SD**	**p değeri**
Vücut ağırlığı (kg)	9,2±0,8	11,4±0,9	< 0,001
Boy (cm)	75,9±4,2	80,6±3,7	< 0,001
Ağırlık SDS	(-1,1)±0,6	0,1±0,6	< 0,001
Boy SDS	(-0,62)±0,7	0,2±0,6	< 0,001
Baş çevresi (cm)	45,6±1	46,6±1	< 0,001

Tablo 13. Olguların tedavi sonrası Δ vücut ağırlığı ve SDS, Δ boy uzunluğu ve SDS değerleri. (n=22)

	Ortalama ± SD
Δ Vücut Ağırlığı (kg)	2,2±0,4
Δ Vücut Ağırlığı SDS	1,2±0,6
Δ Boy Uzunluğu (cm)	4,6±1,4
Δ Boy Uzunluğu SDS	0,8±0,5

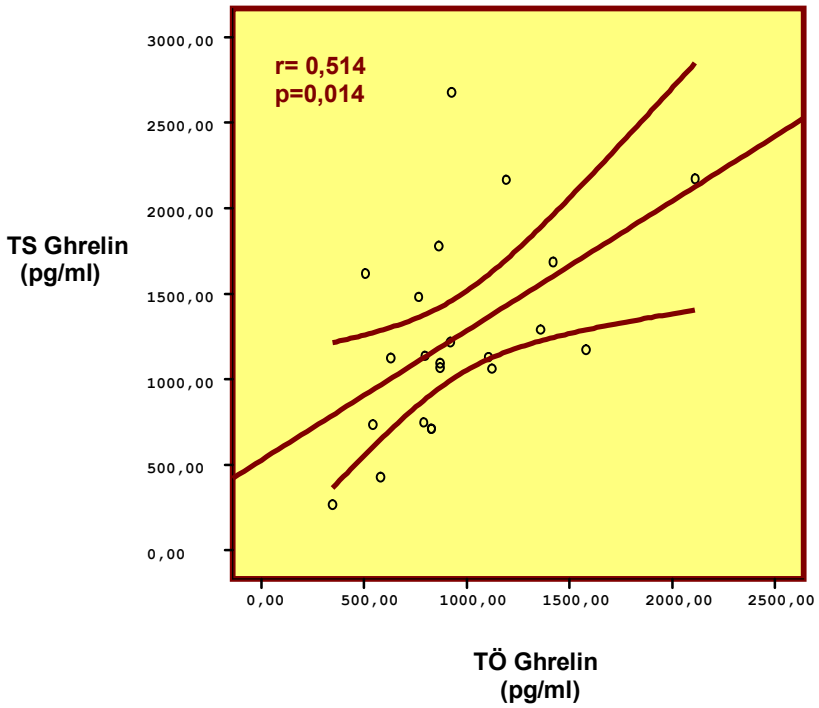
Tablo 14. Olguların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
	Ortalama ± SD	**Ortalama ± SD**	**p değeri**
Hemoglobin (g/dl)	9,7±1,4	12,6±0,9	< 0,001
Hematokrit (%)	30,5±2,9	37,2±2,2	< 0,001
MCV (fl)	67,7±9,8	76,6±4,9	< 0,001
MCH (pg/eritrosit)	21,8±4,1	25,6±2	< 0,001
RDW (%)	18,4±3,5	14,4±1,6	< 0,001
Serum demiri (µg/dl)	18,1±10	66,5±19,8	< 0,001
Serum transferrin (mg/dl)	358±89,4	272,8±53,8	< 0,001
Ferritin (ng/ml)	10,4±6,3	39,2±17,8	< 0,001
Ghrelin (pg/ml)	952,5±398,8	1248,4±588,6	< 0,001
Leptin (ng/ml)	3,1±1,57	1,8±1,1	< 0,001

Tablo 15. Olguların tedavi öncesi ve sonrası günlük besin alım değerleri ve istatistiksel karşılaştırması. (n=22)

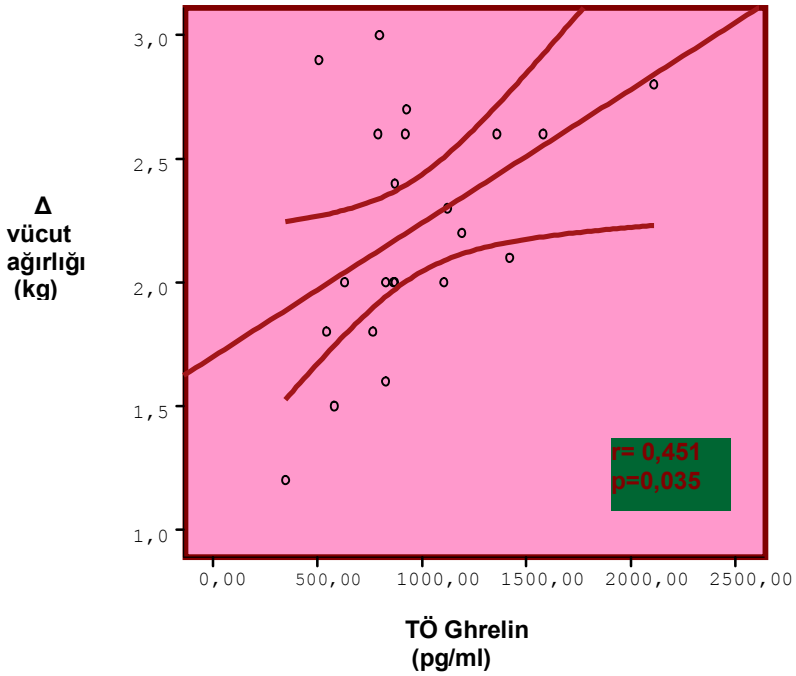
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
	Ortalama ± SD	**Ortalama ± SD**	**p değeri**
Günlük Kalori (kkal/gün)	1024,5±402,3	1927,2±775	< 0,001
Günlük Karbonhidrat (g/gün)	189,5±188,9	2788±107,3	< 0,001
Günlük Protein (g/gün)	33±13,9	61,8±33,2	<0,001

Olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyi ile tedavi sonrası ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (r= 0,514, p = 0,014) (Şekil 14). Tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı.

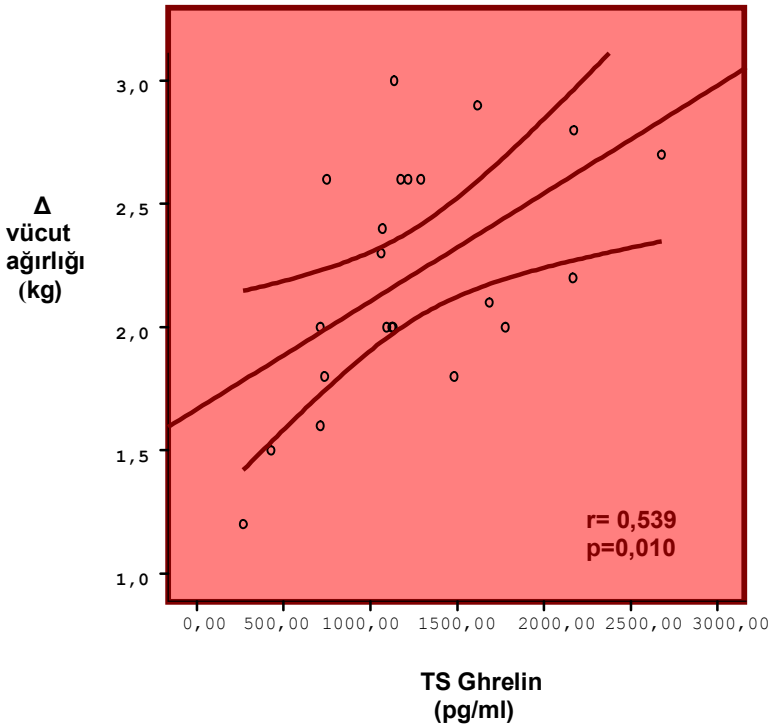


Şekil 14. TÖ ghrelin ve TS ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyon.

Olguların Δ vücut ağırlığı ile tedavi öncesi ghrelin düzeyi (r= 0,451, p= 0,035) (Şekil 15) ve Δ vücut ağırlığı ile tedavi sonrası ghrelin düzeyi (r= 0,539, p= 0,010) (Şekil 16) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

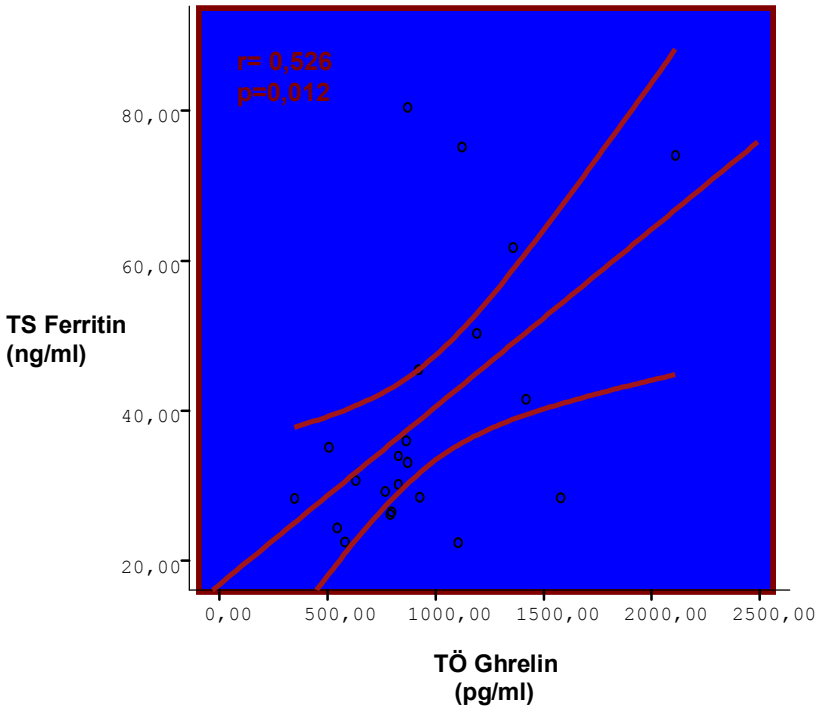


Şekil 15. Δ vücut ağırlığı ve TS ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyon.



Şekil 16. Δ vücut ağırlığı ve TS ghrelin düzeyleri arasındaki korelasyon

Olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyleri ile tedavi sonrası ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon (r=0,526, p=0,012) (Şekil 17) bulundu.



Şekil 17. TÖ ghrelin düzeyi ile TS ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon.

Olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyleri ile tedavi sonrası ferritin düzeyi arasındaki pozitif korelasyon olması tedavi öncesi ghrelin düzeyleri daha yüksek olanlarda demir depolarının daha hızlı dolduğunu düşündürmektedir. Olguların tedavi öncesi hemoglobin düzeyi ile tedavi öncesi demir düzeyi ve tedavi öncesi ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olup tedavi sonrası hemoglobin düzeyi ile tedavi sonrası demir düzeyi ile de anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Bu bulgular, demir eksikliği anemisi tedavisinde, tedavi ile beklenen bulgular idi. Diğer parametreler ile korelasyon bulunmadı.

Olguların tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeylerinin hem büyüme parametreleri ile hem de biyokimyasal parametrelerle korelasyonu yoktu. Olguların hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası leptin ve ghrelin düzeyleri ile günlük kalori, protein ve karbonhidrat alımları arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

5. TARTIŞMA

Nutrisyonel demir eksikliği anemisi, bebeklik ve çocukluk çağında görülen yaşam performansı ve kalitesini önemli derecede etkileyen hastalıklardan en yaygın görülenlerinden birisidir. Türkiye'de de olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde en önemli nedeni demir içeren besinlerin yetersiz alımıdır. Klinik seyrin tipik komponentleri iştah kaybı ile büyüme ve gelişmenin geri kalmasıdır. Birkaç çalışmada demir eksikliği anemisi olan vakalarda hormonal değişiklikler olduğu gösterilmiştir. İştah kaybının hormonal temeli henüz tam açıklığa kavuşmamıştır (73).

Demir eksikliği durumunda görülen yavaşlamış tartı alımı ve büyüme hızı, bu durumun nükleotid biyosentezi ve mitotik aktivitede azalmaya, anoreksiye ve gastrointestinal fonksiyonlarda değişikliğe yol açması ile açıklanabilir (63,64).

Demir eksikliği olan çocuklara demir desteği verilmesinin büyümeyi arttırdığı gösterilmiştir (8). Ancak, büyümedeki bu artışın mekanizması hala aşikâr değildir. Demir tedavisi ile iştah normale dönmekte ve büyüme hızlanmaktadır (8,9).

Çalışmaya yaşları 12-24 ay (ortalama 17,09±3,5 ay) arasında değişen ve tam kan sayımında anemi bulguları olan ve demir, demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin değerleri demir eksikliği anemisi ile uyumlu olan 22 olgu alındı. Vakaların 7'si (% 31,8) erkek, 15'i (% 68,2) kız idi.

Hastaların başvuru anındaki yakınmaları tüm vakalarda iştahsızlık (% 100, n=22), 4 vakada (% 18, n=22) ilaveten solukluk ve halsizlik idi. Daha önce Evliyaoğlu ve arkadaşları (74) tarafından 1995 yılında Çukurova Üniversitesinde yapılan bir çalışmada aynı yaş grubunda en sık başvuru nedeni solukluk olup, aynı üniversitede 2005 yılında Kırmızıtaş ve arkadaşları (13) tarafından yapılan başka çalışmada en sık yakınma iştahsızlık (% 53), daha sonra irritabilite (% 39) ve solukluk (% 25) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Hb değeri<8 g/dl olan 4 hastada halsizlik ve solukluğun eşlik ettiği iştahsızlık mevcut olup diğer 18 hastada sadece iştahsızlık mevcut idi. Bunun nedeni, olguların annelerinin genel olarak okuryazar olmaları, çocuklarına ilgili anneler olmaları ve olguların erken safhada doktora getirilmiş olmaları olabilir.

İlk bir yaş içinde annenin bildirdiği iştahın çocuğun kalori ve kilo alımı ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (6). Okul çağındaki Koreli çocuklarda yapılan çalışmada ailenin bildirdiği iştah durumu ile kalori alımı ve ağırlık değişiminin ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Bu nedenle ailenin özellikle annenin, çocuğun iştah durumu hakkındaki

saptamalarına güvenmek ve buna göre beslenme durumunun düzenlenmesi uygun görünmektedir (6).

Çalışmamızda, olguların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlıkları 9,2±0,8 kg (7,7-11 kg) iken 3 aylık tedavi sonrasında 11,4±0,9 kg(9,9-13,1 kg)'a ulaştı. Tedavi öncesinde ortalama boy uzunlukları 75,9±4,2 cm (56-76 cm) iken tedavi sonrasında 80,6±3,7 cm (74,5-87,0 cm)' ye yükseldi. Tedavi öncesi ortalama baş çevresi 45,6±1 cm (44-47,5 cm) iken tedavi sonrasında 46,6±1 cm (45-48,8 cm) olarak ölçüldü.

Olguların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlığı SDS (-1,1)±0,6 [(-2,3)-(-3,3)] ve ortalama boy SDS (-0,62)±0,7 [(-1,9)-0,61] olup tedavi sonrasında 0,1±0,6 [(-1,61)-15] ve 0,2±0,6 [(-1,3)-1,36] olarak bulundu.

Olguların ortalama Δ vücut ağırlığı 2,2±0,4 kg olup Δ vücut ağırlığı SDS değeri 1,2±0,6 olarak hesaplandı. Ayrıca, ortalama Δ boy uzunluğu 4,6±1,4 cm iken Δ boy uzunluğu SDS değeri 0,8±0,5 olarak bulundu.

Olguların tedavi başlangıcında 3 gün boyunca aldıkları diyet listelerinden hesaplanan günlük ortalama kalori miktarları 341,5±134,2 kkal/gün (102,0-620,0 kkal/gün), karbonhidrat miktarı 63,1±62,9 g/gün (19,8-328,3 g/gün) ve protein miktarları 11±4,6 g/gün (2,3-20,6 g/gün) iken tedavi sonrasında sırasıyla 640,7±257,5 kkal/gün (161,1-1093,3 kkal/gün), 92,9±35,7 g/gün (22,8-171,3 g/gün) ve 20,5±11,0 g/gün (5,0-48,0 g/gün) düzeyine yükseldiği tespit edildi.

1966 yılı öncesinde demir eksikliği anemisi olan çocukların şişman, soluk renkli ve güçsüz çocuklar olduğu yönünde görüşler hakim olup Schubert ve Lahey (75), tarafından 1959'da yapılan bir çalışmada demir eksikliği olan 68 çocuk incelenmiş ve 38 (% 56)' çocuğun vücut ağırlığının 10. persentilin altında olduğu bildirilmiştir. Daha sonra 1964 yılında Naiman ve arkadaşlarının (76), yaptığı 14 hastadan oluşan bir çalışmada vücut ağırlığı persentili benzer şekilde düşük saptanmış ve bu hastaların 13'ü demir ile tedavi edilip tekrar değerlendirildiğinde 7'sinin vücut ağırlığında artış olduğu ve bir üst persentile yükseldiği gözlenmiştir (65).

Judisch ve arkadaşlarının 1966'da yaptıkları çalışmada demir eksikliği olan 3 yaş altı 156 çocuk incelenmiş; hemoglobin değeri normale geldikten sonra tedaviye 2 ay daha devam edilmiş ve tedavi sonrasında elde edilen antropometrik ölçümlerin analizinde, demir eksikliği anemisi tanılı çocukların eskiden bilindiği gibi obez değil aksine, daha çok düşük ağırlıklı oldukları ve boya göre tartılarının geri olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada demir eksikliği anemisi tedavisi sonrasında çocuklarda kilo alımında hızlanma gözlenmiştir. Bu çalışmada, demir eksikliği anemisi tanılı çocuklardaki düşük vücut ağırlığının demir eksikliği anemisinin direk bir etkisi mi yoksa

demir eksikliği anemisinin sonucu olarak sıklıkla görülen anoreksiye sekonder olarak mı geliştiği saptanamamıştır (65).

1986'da Aukett ve arkadaşları, yaşları 17-19 ay arasında değişen demir eksikliği anemisi tanılı 97 çocukta 2 aylık demir tedavisi sonrasında tartı alımını ve psikomotor gelişimi değerlendirmiş, demir eksikliği anemisi tedavisi verilen grupta, plasebo alan kontrol grubuna göre hemoglobin konsantrasyonlarında en azından 2 g/dl'lik artış olanların olmayanlara oranla anlamlı tartı artışı olduğunu ve psikomotor gelişimlerinin hızlandığını saptamış ve çocuklarda yavaş büyümenin tek nedeninin demir eksikliği anemisi olmamakla beraber kolayca tanı konulup tedavi edilebilecek bir nedeni olduğunu vurgulamışlardır (66).

Demir eksikliğinin zihinsel fonksiyonlar ve okul başarısına etkisi ile ilgili olarak Paç ve arkadaşları tarafından 1989'da, Erzurum'da sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerdeki ilkokullarda yapılan bir çalışmada da, 440'ı başarısız ve 60'ı başarılı toplam 500 öğrenciden kan alındıktan sonra demir eksikliğine uyan 98 başarısız ve 14 başarılı öğrenciye 3 ay süre ile oral demir tedavisi uygulanmış ve 98 kişilik başarısız grupta görsel algılama zeka testinde ve hematolojik kritelerde anlamlı artış bulunmuş olup demir eksikliğinin zihinsel fonksiyonlar ve başarı üzerinde olumsuz etkisi olduğu ve demir tedavisi ile bu durumun düzelebileceği sonucuna varılmıştır (77).

Jeanne ve arkadaşları tarafından 1994'te Kenya'da ilkokul çağındaki 6-11 yaş arasındaki 87 çocukta yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada 150 mg ferröz sülfat günde 1 kez 14 hafta boyunca verilen grupta, 3 indikatörün (yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy ve boya göre ağırlık) z-skorlarındaki ve orta kol çevresi ile triseps ve subskapuler katlantı ortalama değerleri plasebo gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun zayıf iştaha bağlı gıda alımındaki azalmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir. Aynı çalışmada çocukların iştahlarında ve gıda alımlarında plaseboya oranla artış olduğu gözlenmiştir. Bunun da, hemoglobin ve ferritin değerlerindeki düzelmenin desteklediği besinsel demir durumundaki iyileşmeye bağlı olduğu düşünülmüştür (8).

Bizim çalışmamızda da olguların tedavi öncesinde mevcut olan iştahsızlık 3 aylık tedavi sonrasında düzeldi, yemek yeme isteği ve kalori alım oranları arttı. Yapılan tedavi öncesi ve sonrası antropometrik ölçümlerde, özellikle SDS değerlerinde artış olduğu gözlendi. Demir tedavisi ile Δ ağırlık SDS değerindeki artışın Δ boy uzunluğu SDS değerindeki artıştan daha fazla olması, demir eksikliği anemisinde demir tedavisinin öncelikle ağırlık artışına yol açtığını ancak hem boy hem de baş çevresi ölçümlerini anlamlı olarak artırdığını göstermektedir. Annelerin gözlemi ve 3 günlük

diyet listelerinden hesaplanan günlük kalori, karbonhidrat ve kalori alımlarındaki artış da bu durumu desteklemektedir. Olguların büyümelerindeki artışa, iştahlarının ve kalori alımındaki artışın da katkısı olduğu düşünüldü. Tedavi sonrası artan günlük kalori, protein ve karbonhidrat düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası ghrelin ve leptin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Ancak, olguların iştahlarındaki ve büyümelerindeki artıştan tedavi sonrasında artan ghrelinin iştah arttırıcı etkisinin yanısıra büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin de rolü olabileceği düşünüldü. Wren ve arkadaşları tarafından 2001'de yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye verilen ghrelin infüzyonunun arttırılması ile beraber büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak artması bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (78).

Hiperfaji ile giden Prader Willi sendromunda anlamlı derecede yüksek ghrelin düzeyleri bildirilmiştir (67). Ayrıca hızlı büyüyen SGA'lı yenidoğanlarda, iyi büyümeyenlere oranla IV glukoz sonrası ghrelin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da iştah arttırıcı etkisi ile gıda alımını arttırdığını ve büyümeyi hızlandırıcı etki gösterdiğini düşündürmektedir (67).

Olguların tedavi öncesi ortalama hemoglobin değerleri 9,7±1,4 g/dl (6,6-11,9 g/dl) iken 3 aylık tedavi sonrasında 12,6±0,9 g/dl (10,1-13,9 g/dl) olarak saptandı. Tedavi öncesi ortalama MCV değeri 67,7±9,8 fl (46,8-78,7 fl) iken tedavi sonrasında 76,6±4,9 fl (63,4-86,1 fl) olarak ölçüldü. Vakaların tedavi öncesindeki ortalama RDW değerleri %18,4±3,5 (%15,7-28,7) olup tedavi sonrasında %14,4±1,6 (%12,5-19,1) idi. Olguların tedavi öncesi ortalama serum demir düzeyi 18,1±10 µg/dl (0-34 µg/dl), transferin düzeyi 358,0±89,4 mg/dl (235-594 mg/dl) iken tedavi sonrasında 66,5±19,8 µg/dl (35-110 µg/dl) ve 272,8±53,8 mg/dl (112-394 mg/dl) olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ortalama serum ferritin düzeyleri 10,4±6,3 ng/ml (0-19,6 ng/ml) iken, 3 aylık tedavi ile 39,2±17,8 ng/ml (22,4-80,4 ng/ml) düzeylerine yükseldiği görüldü.

Bütün olgularda demir tedavisi sonrasında ferritin dahil tüm parametreler normale döndü ve demir eksikliği anemisinin tedavisi sonrasında gözlenen normal laboratuvar bulguları idi. Tedavi öncesi hemoglobin düzeyi ile tedavi öncesi demir düzeyi ve tedavi öncesi ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olup tedavi sonrası hemoglobin düzeyi ile tedavi sonrası demir düzeyi ile de anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Bu bulgular, demir eksikliği anemisi tedavisinde tedavivi ile beklenen bulgular idi. Olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyleri ile tedavi sonrası ferritin düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ($r=0,526$, $p=0,012$) olması tedavi

öncesi ghrelin düzeyleri daha yüksek olanlarda demir depolarının daha hızlı dolduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın başlangıcında, olguların ortalama plazma ghrelin düzeyleri, 952,5±398,8 pg/ml (346,5-2110,6 pg/ml) iken, tedavi sonrasında 1248,4±588,6 pg/ml (2266,3-2678,1 pg/ml)'ye yükselirken tedavi öncesi ortalama leptin düzeyleri 3,1±1,57 ng/ml (0,7-6,7 ng/ml) iken 3 aylık tedavinin sonunda 1,8±1,1 ng/ml (0,7-4,3 ng/ml)'ye düştü.

Olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyi ile tedavi sonrası ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif (r= 0,514, p = 0,014) korelasyon saptandı. Δ vücut ağırlığı ile tedavi öncesi ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif (r= 0,451, p= 0,035) ve tedavi sonrası ghrelin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif (r= 0,539, p= 0,010) korelasyonlar bulundu.

Açlık ve açlığın motor komponentleri, otonom sinir sistemi ve enerji harcanımını düzenleyen faktörlerden meydana gelir. Otonom sinir sisteminin başlıca komponentleri olan sempatik sinir sistemi enerji harcanımında, parasempatik sinir sistemi ise depolanmasında rol alır. Sempatik sistem aktivasyonu sonucunda termogenez artar ve dolayısıyla enerji harcanımı gerçekleşir. Parasempatik sistem ise nervus vagus yolu ili insülin salınımını artırarak enerji depolanmasına neden olur (67).

Ghrelin büyüme, iştah, yağ birikimi ve glukoneogenezisi arttırması gibi etkileri ile beyin ve periferal dokularda enerjinin harcanması ve depolanmasında görevli olan ve en son keşfedilen anabolik hormon olarak kabul edilmektedir (68).

Leptin' in periferik veya merkezi yolla uygulanımı sonucu enerji harcanımı artar ve iştah azalır. Ghrelin, leptin' in bu anoreksijenik etkisini hipotalamik nöropeptid Y/Y1 reseptör yoluyla antagonize eder. Dolayısıyla ghrelin ve leptin arasında, vücuttaki işlevleri açısından metabolik bir antagonizma bulunmaktadır (79).

Ghrelinin iştah üzerine etkisi deneysel olarak gözlemlenmiştir. Örneğin ratlarda beynin 3. ventrikülüne intraserebroventriküler veya direk olarak arkuat nukleusa 30 pmol ghrelin enjeksiyonu, ghrelin antikor tedavisi ile önlenebilen gıda alımında bir artışa neden olmuştur (68).

Ekzojen ghrelin, farelerde besin alımını arttırmakta, yağ kullanımını azaltmakta ve sonuçta yağ dokusu artışına neden olmaktadır. Ghrelinin yağ dokusunu ve iştahı arttırıcı etkilerinin büyüme hormonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bunun, leptinin de aracı olduğu santral sinir sistemindeki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (71,80). İnsanlarda ghrelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda artmaktadır (81,82).

Buradan yola çıkarak ghrelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (83). Farelerde açlığın ghrelin salınımını uyardığı, karbonhidrat alımının ise ghrelin düzeyini azalttığı gösterilmiştir (84).

Wren ve arkadaşları tarafından 2001'de yapılan bir çalışmada yaşları 21-32 arasında değişen dokuz sağlıklı bireye ghrelin infüzyonu yapılarak serum fizyolojik infüzyonu yapılan kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve ghrelin infüzyonu yapılan grupta enerji alımının % 28 oranında arttığı bildirilmiştir. Ghrelin infüzyonu yapılan bireylerde kalori alımı kontrol grubuna göre % 9-40 oranında artmıştır (78). Aynı çalışmada karbonhidrat, yağ ve proteinden alınan kalori dağılımında ise farklılık saptanmamıştır. Ayrıca bu bireylerde, günün ilerleyen saatlerinde kompansatuvar olarak kalori alımında azalma gözlenmemiştir**.** Bu çalışmada ghrelin infüzyonunun arttırılması ile büyüme hormonu salınımının da doza bağımlı olarak arttığı gözlenmiştir (78). Erişkinlerde besin alımı ve glukoz infüzyonu ile ghrelin düzeyleri baskılanmasına rağmen, çocukluk çağında bu etki gözlenmemiştir (71,78). Çalışmamızda da tedavi sonrası ghrelin düzeyleri kalori, protein ve karbonhidrat alımı artmasına rağmen yükselmişti.

Ghrelin, ön hipofiz hücrelerinden potent büyüme hormonu salgılatıcı (Growth Hormone Sekretogog, GHS) bir hormon olup aynı zamanda diğer hipofizer hormonların salınımına da neden olur (73). GHS 1a ve GHS 1b olarak iki izoformu olan ghrelinin büyüme hormonu salgılatıcı etkisini oluşturan esas reseptörü GHS 1a'dır (67).

Ghrelin, büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salınımını arttırırken, somatostatin salınımını azaltmaktadır (73). Farelere periferal veya intraventriküler olarak verildikten sonra büyüme hormonu düzeyleri 15-20 dakika içinde zirveye çıkmakta, 60 dakika içinde normale dönmektedir. İnsanlara sentetik ghrelin verilmesi sonrasında ise büyüme hormonu düzeyleri 30. dakikada zirveye çıkmakta, 180. dakikada normal düzeylere inmektedir. GHRH ghrelinin büyüme homonu üzerine etkisini göstermesi için gereklidir. Ghrelin ve GHRH'nun birlikte verilmesi sinerjistik olarak büyüme hormonu salınımını arttırmakta, GHRH antiserumu ile beraber ghrelin verildiğinde ise büyüme hormonu düzeylerinde artış gözlenmemektedir (85).

Ghrelin ve leptin, "Ying-Yang" prensibi mekanizması dahilinde organizmada görev yapmaktadırlar. Diğer bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılığı ile ghrelin/leptin derişimleri "feed back" mekanizma ile kontrol edilmekte, vücut ağırlığı da bu yolla kontrol altında tutulmaktadır (68).

Bizim çalışmamızda, demir eksikliği anemisi tedavisi sonrasında olguların iştahlarının arttığı, antropometrik ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluştuğu,

plazma ghrelin düzeylerinde artış ve leptin düzeylerinde azalma olduğu, günlük kalori, karbonhidrat ve protein alımlarının belirgin şekilde arttığı gözlendi. Hastaların iştahlarındaki artıştan, dolayısıyla günlük kalori, karbonhidrat ve protein alımlarında ve büyümelerinde gözlenen artıştan plazma ghrelin seviyelerindeki artış ve leptin düzeylerindeki azalmanın rolü olabileceği düşünüldü. .

Olguların antropometrik ölçümlerinde görülen ağırlık SDS'deki artışa, ghrelinin direk olarak iştah ve kilo alımını arttırıcı etkisinin neden olabileceği ve boy SDS değerlerindeki artışa da büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile büyümeyi hızlandırmasının neden olabileceği düşünülmektedir.

İşgüven ve arkadaşları tarafından 2007'de yapılan bir çalışmada, 25 prepubertel demir eksikliği anemisi bulguları olan grup ile 25 kontrol grubu serum ghrelin, leptin, IGF-1, IGF-BP3, insülin, troid hormonları ve c-peptid değerleri yönünden karşılaştırılmış ve demir eksikliği anemisi olan grupta insülin, IGF-1 ve ghrelin seviyelerinin kontrol grubundan daha düşük; T3 değerinin ise daha yüksek olduğu ghrelin düzeyindeki düşüklüğün demir eksikliği anemisinde görülen iştah kaybının nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada çalışmamızın aksine leptin düzeylerinin anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (73).

Akarsu ve arkadaşları tarafından 2007'de yapılan demir eksikliği anemisi gelişiminin farklı evrelerindeki plazma ghrelin seviyeleri ile ilgili çalışmada; hipoferritinemi grubu (sadece ferritin düşük), demir eksikliği olan grup (serum demir, transferin saturasyonu ve ferritin düşük, hemolobin normal), demir eksikliği anemisi olan grup (tüm değerler düşük) ve kontrol grubu olmak üzere 4 grubun plazma ghrelin seviyeleri incelendiğinde vücut demir depoları ile paralel olarak azaldığı ve en düşük ghrelin düzeyinin demir eksikliği anemisi olan grupta olduğu saptanmıştır. Bu nedenle demir eksikliği anemisinin prodromal döneminde bile iştahta azalma olabileceği belirtilmiştir (86).

Ghrelin ve leptin, gastrointestinal fonksiyonlar üzerinde de antagonistik etkiye sahiptir. Ghrelin gastrik asit sekresyonunu, gastrik motiliteyi ve gastrik boşalmayı arttırırken leptin bu etkilere antagonistik olarak azaltır. Ghrelin vagal-kolinerjik muskarinik yol ile etki gösterir. Ghrelin aynı zamanda ince barsak geçiş hızını da arttırır, ancak kolon üzerine etkisi yoktur (69).

Santral ve/veya periferik yolla verilen ghrelin sıçan ve/veya farelerde mide hareketlerini, boşalma hızını ve asit salgılanımını arttırır. Gastrik vagal afferentlerin blokajının ghrelinle uyarılan GH salınımını ve beslenmeyi önleyebileceği bilinmektedir (87).

Gastrik boşalma hızı, besin alımının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Gastrik distansiyon besin alımını inhibe eden bir doygunluk faktörü gibi etki eder ve hızlı gastrik boşalma, aşırı yemek yeme ve obezite ile yakın ilişkilidir (69).

Bilgin ve arkadaşlarının 2008'de ghrelinin gastrik sekresyon üzerindeki rölü ile ilgili yaptıkları bir çalışmada ratların pilor sfinkteri bağlandıktan sonra kontrol gruba serum fizyolojik, birinci deney grubuna sadece ghrelin, ikinci deney grubuna ghrelin ile birlikte N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), üçüncü deney grubuna da sadece L-NAME verilmiş ve pilorik ligasyondan 3 saat sonra ratlar öldürülmüş ve gastrik asit salgısı, mukus içeriği ile plazma nitrit seviyeleri ölçülmüş olup eksojen ghrelin verilmesinin gastrik asit miktarını, mukus içeriğini ve plazma nitrit seviyelerini arttırdığını, ghrelinin bu etkilerinin ise L-NAME tarafından inhibe edildiğini gözlemlemişler ve ghrelinin bu etkilerini nitrik oksit aracılığı ile gösterdiği sonucuna varmışlardır (88).

Nitrik oksitin besin alınımının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebroventriküler ghrelin uygulaması hipotalamusdaki nitrik oksit seviyelerini arttırır (79). Ghrelin' in gıda alımını arttırıcı etkisinin N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) uygulanımı ile inhibe olduğu gözlenmiştir (89). Bu durum, ghrelin' in, en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (79).

Bizim çalışmamızda da, olguların tedavi sonunda artan ghrelin düzeylerinin gastrik asit sekresyonunu ve içeriğini arttırabileceği, gastrik asiditenin artmasıyla da demir emiliminin artabileceği, yine ghrelinin gastrik ve ince barsak boşalma hızını arttırdığı dolayısıyla açlığın oluştuğu ve iştahın arttığı, bu sayede de günlük kalori, protein ve karbonhidrat alımlarının arttığı ve sonuçta vücut ağırlıklarının arttığı düşünülmekte olup bütün bu olaylarda ghrelin hormonuna antagonistik etkisi olan leptinin ise sekonder etkiye sahip olduğu düşünüldü.

1991 yılında Saad ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada demir eksikliği olanlarda adrenokortikotropin hormon (ACTH) stimülasyonu sonrası kortizol sekresyonunun azaldığı tespit edilmiştir (90). Buradan yola çıkarak ghrelinin hem growth hormon hemde ACTH salgısını arttırdığı ve hipotalamo-pitüiter-adrenal aks yoluyla kontrol edildiği de dikkate alındığında; demir eksikliği anemisinde, düşük ghrelin düzeyinin ACTH salgısında azalmaya ve kortizol seviyelerinde düşmeye yol açarak iştahı, hem ghrelin seviyesinin kendisinin hemde kortizol seviyesindeki düşüklüğün azaltabileceği hipotezi yürütülebilir.

Demir eksikliği anemisi bulguları olan ve iştahları az olan olgularda ghrelin düzeylerinin neden düşük olduğu konusu aşikâr olmayıp tedavi sonunda demir eksikliği

düzelince ghrelin seviyelerinin artmış olduğu görülmektedir. Bu aşamada demir ile ghrelinin direk ilişkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak, demir eksikliği anemisi tanılı çocuklarda, tanı sırasında bakılan plazma ghrelin seviyeleri düşük ve leptin seviyeleri yüksek olup tedavi sonrası ghrelin düzeylerinde artma ve leptin düzeylerinde düşme olduğu, iştahın artması ile günlük kalori, karbonhidrat ve protein alımının arttığı ve büyümenin hızlandığı görüldü. Demir eksikliği anemisi tedavisi ile iştah ve büyümedeki artışın, ghrelin düzeyindeki artışa ve leptin düzeyindeki azalmaya bağlı olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Vakaların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlıkları 9,2±0,8 kg (7,7-11 kg) iken tedavi sonrasında 11,4±0,9 kg (9,9-13,1 kg)'a ulaştı. Tedavi öncesinde ortalama boy uzunlukları 75,9±4,2 cm (56-76 cm) iken tedavi sonrasında 80,6±3,7 cm (74,5-87,0 cm)' ye yükseldi. Tedavi öncesi ortalama baş çevresi 45,6±1 cm (44-47,5 cm) iken tedavi sonrasında 46,6±1 cm (45-48,8 cm) olarak ölçüldü.

2. Olguların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlığı SDS (-1,1)±0,6 [(-2,3)-(-3,3)] olup tedavi sonrasında 0,1±0,6 [(-1,61)-1,15] olarak hesaplanırken tedavi öncesindeki ortalama boy SDS (-0,62)±0,7 [(-1,9)-0,61] iken tedavi sonrasında 0,2±0,6 [(-1,3)-1,36] olarak saptanıldı.

3. Olguların delta vücut ağırlıkları ortalama 2,2±0,4 kg olup Δ vücut ağırlığı SDS değeri ortalama 1,2±0,6 olarak ve Δ boy uzunluğu ortalama 4,6±1,4 cm iken Δ boy uzunluğu SDS değeri ortalama 0,8±0,5 olarak bulundu.

4. Olguların tedavi öncesi ortalama hemoglobin değerleri ortalama 9,7±1,4 g/dl (6,6-11,9 g/dl) iken tedavi sonrasında 12,6±0,9 g/dl (10,1-13,9 g/dl) olarak saptanıldı. Tedavi öncesi MCV değerlerinin ortalaması 67,7±9,8 fl (46,8-78,7 fl) iken, tedavi sonrasında 76,6±4,9 fl (63,4-86,1 fl) idi. Vakaların tedavi öncesi ortalama RDW değerleri % 18,4±3,5 (% 15,7-28,7) iken tedavi sonrasında % 14,4±1,6 (% 12,5-19,1) olarak bulundu.

5. Tedavi öncesi ortalama serum demir düzeyleri 18,1±10 µg/dl (0-34 µg/dl) iken tedavi sonrasında 66,5±19,8 µg/dl (35-110 µg/dl)'ye yükseldiği görüldü. Olguların ortalama transferrin düzeyleri tedavi öncesi 358,0±89,4 mg/dl (235-594 mg/dl) olup tedavi sonrasında 272,8±53,8 mg/dl (112-394 mg/dl) olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ortalama serum ferritin düzeyleri 10,4±6,3 ng/ml (0-19,6 ng/ml) iken tedavi ile 39,2±17,8 ng/ml (22,4-80,4 ng/ml) düzeylerine yükseldiği görüldü. Bütün hastalarda demir tedavisi sonrasında ferritin dahil tüm parametreler normal sınırlara geldi.

6. Olguların ortalama plazma ghrelin düzeyleri, çalışmanın başlangıcında 952,5±398,8 pg/ml (346,5-2110,6 pg/ml) iken, tedavi sonrasında 1248,4±588,6 pg/ml (2266,3-2678,1 pg/ml)'ye yükseldiği gözlendi.

7. Tedavi öncesi ortalama leptin düzeyleri 3,1±1,57 ng/ml (0,7-6,7 ng/ml) iken tedavinin sonunda 1,8±1,1 ng/ml (0,7-4,3 ng/ml)'ye düştüğü görüldü.

8. Vakaların tedavi öncesi günlük ortalama kalori miktarı 341,5±134,2 kkal/gün (102,0-620,0 kkal/gün), karbonhidrat miktarı 63,1±62,9 g/gün (19,8-328,3 g/gün) ve protein miktarı 11±4,6 g/gün (2,3-20,6 g/gün) iken tedavi sonrasında günlük kalori miktarı 640,7±257,5 kkal/gün (161,1-1093,3 kkal/gün), karbonhidrat miktarı 92,9±35,7 g/gün

(22,8-171,3 g/gün) ve protein miktarı ise 20,5±11,0 g/gün (5,0-48,0 g/gün) olarak saptanıldı ve anlamlı artış mevcuttu.

9. Olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyi ile tedavi sonrası ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r= 0,514, p = 0,014).

10. Δ vücut ağırlığı ile tedavi öncesi ghrelin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon (r= 0,451, p= 0,035) bulunurken tedavi sonrası ghrelin düzeyi ile de anlamlı pozitif korelasyon (r= 0,539, p= 0,010) saptandı.

11. Olguların tedavi öncesi ghrelin düzeyi ile tedavi sonrası ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,526, p=0,012).

12. Olguların tedavi öncesi hemoglobin düzeyi ile tedavi öncesi demir düzeyi ve tedavi öncesi ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olup tedavi sonrası hemoglobin düzeyi ile tedavi sonrası demir düzeyi ile de anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

13. Demir tedavisi ile Δ ağırlık SDS değerindeki artış Δ boy uzunluğu SDS değerindeki artıştan daha fazla olması demir eksikliği anemisinde demir tedavisinin öncelikle ağırlık artışına yol açtığını, ayrıca hem boy hem de baş çevresi ölçümlerini anlamlı olarak artırdığını gösterdi.

14. Tedavi öncesi ve sonrası leptin düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı.Benzer şekilde tedavi sonrası artan günlük kalori, protein ve karbonhidrat düzeyleri ile tedavi öncesi ve sonrası ghrelin ve leptin düzeyleri arasında da bir korelasyon saptanmadı.

15. Olguların iştahlarındaki ve büyümelerindeki artıştan tedavi sonrasında artan ghrelinin iştah arttırıcı etkisinin yanısıra büyüme hormonu salgılatıcı etkisinin de rolü olabileceği düşünüldü.

16. Olguların antropometrik ölçümlerinde görülen ağırlık SDS'deki artışa, ghrelinin direk olarak iştah ve kilo alımını arttırıcı etkisinin neden olduğu ve boy SDS değerlerindeki artışa da büyüme hormonu salgılatıcı özelliği ile büyümeyi hızlandırmasının neden olabileceği düşünülmektedir.

17. Olguların tedavi sonunda artan ghrelin düzeylerinin gastrik asit sekresyonunu ve içeriğini arttırabileceği, gastrik asidite artınca da demir emiliminin artırabileceği, yine ghrelinin gastrik ve ince barsak boşalma hızını arttırdığı dolayısıyla açlığın oluştuğu ve iştahın arttığı, bu sayede de günlük kalori, protein ve karbonhidrat alımlarının arttığı ve sonuçta vücut ağırlıklarının arttığı düşünülmekte olup bütün bu olaylarda ghrelin hormonuna antagonistik etkisi olan leptinin ise sekonder etkiye sahip olduğu düşünüldü.

18. Bu çalışmanın sonuçları, demir eksikliği anemisi tanılı çocuklarda tedavi ile ghrelin düzeylerinde artma ve leptin düzeylerinde düşme olduğunu, iştahın artması ile günlük kalori, karbonhidrat ve protein alımının arttığını ve büyümenin hızlandığını gösterdi.

19. Demir eksikliği anemisi bulguları olan ve iştahları az olan olgularda ghrelin düzeylerinin neden düşük olduğu konusu aşikâr olmayıp demir ile ghrelinin direk ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Prevention and control of iron-deficiency anaemia in women and children, Report of the **UNICEF/WHO** regional consultation, Geneva, Switzerland, 3-5 February 1999.

2. Şanlılar M. Pediatrik yaş grubu çeşitli anemik hastalıkların ayırıcı tanısında serum solubl transferin reseptörünün diğer hematolojik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi. Süleyman Demirel üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.

3. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. British Journal of Haematology. 1999; 106: 270-280.

4. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. J Am Geriatr Soc 1990;38:1258-1264.

5. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clinical Chemistry 2003: 49(10); 1573-78.

6. Saltık-Temizel İN. İştahsız çocuk. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 176-181

7. Grumbach MM, Styne D. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, Physiology, and Disorders. In Larsen PR**,** Kronenberg HM, Melmed S, Kenneth SP (eds). Williams Textbook of Endocrinology, (10^{th} ed), Philadelphia: W.B. Saunders, 2003; 1156.

8. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN and Pertet AM. Iron Supplementation improves Appetite and Growth in Anemic Kenyan Primary School Children. J. Nutr. 1994: 124: 645-654.

9. Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). Demir Eksikliği Anemisi, Pediatri, Cilt 2, Tayf Ofset-Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1051-1054.

10. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (yazarlar). Pediatride Gelişmeler. Ankara: Sinem Ofset, 1999: 745-765.

11. Stang J, Story M (eds). Iron Deficiency anemia, Guidelines for Adolescent Nutrition Services. 2005: Chapter 9.

12. Stoltfus RJ, Chway HM, Montresor A, Tielsch JM, Jape JK, Albonico M and Savioli L. Low dose Daily Iron Supplementation improves Iron Status and Appetite but Not Anemia, whereas Quarterly Antihelminthic Treatment İmproves Growth, Appetite and anemia in Zanzibari Preschool Children. J. Nutr. 2004: 134: 348-356.

13. Kırmızıtaş A. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda çözünebilir transferrin reseptörü, eritrosit çinko düzeyi ve serum çinko düzeyi'nin tanıdaki yeri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık tezi, Adana, 2005.

14. Andrews NC, Kenneth RB . Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Oski SH (eds), Hematology of Infancy and Childhood (5^{th} ed) Vol 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003; 424-441.

15. Fairbanks VF, Beutler E . Iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ (eds). Williams Hematology, (5^{th} ed). New York: Mc Graw–Hill, 1995: 369-380.

16. Lilleyman J, Hann I, Blanchette V (eds). Red Cell Disorders. In: Pediatric Hematology, Second Edition, Churchill Livingstone, 2000: 105-126.

17. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: iron absorbtion-the-mucin-mobilferrin-integrin pathway for metal absorbtion. Am J Hematol 1993; 42: 67-63.

18. Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF, Iron absorbtionand cellular transport: the mobilferrin / paraferritin paradigm: Semin Hematol 1998; 35: 13-26.

19. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. Physiol Rev 1987; 67: 520-582.

20. Huebers HA, Finch CA. Transferrin: physiologic behavior and clinical implications. Blood 1984; 64: 763-767.

21. İmamoğlu ND. Anne kanındaki demir, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeylerinin fetal değerler ile ilişkisi**,** Bakırköy Doğumevi Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı**,** Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.

22. May WS Jr, Cuatrecasas P. Transferrin receptor: its biological significance. J Membrane Biol 1985; 88: 205-215.

23. Irie S, Tavassoli M. Transferin-mediated cellular iron uptake. Am J Med Sci 1987; 293: 103-111.

24. Miller YE, Jones C, Scoggin C, Morse H, Seligman P. Chromosome 3q(22-ter) encodes the human transferrin receptor. Am J Hum Genet 1983; 35: 573-583.

25. Rabin M, McClelland A, Kühn L, Ruddle FH. Regional localization of human transferrin receptor gene to 3q26.2→qter. Am J Hum Genet 1985; 37: 1112-1116.

26. Ponka P. Tissue spesific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. Blood 1997; 89:1-25.

27. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum transferin receptor. Annu Rev Med 1993; 44: 63-74.

28. Kogho Y, Nishisato T, Kondo H, Tsushima N, Niitsu Y, Urushizaki I. Circulating transferrin receptor in human serum. Br J Haematol 1986; 64: 277-281.

29. Ahn J, Johnstone RM. Origin of a soluble truncated transferin receptor. Blood 1993, 81: 2442-2451.

30. Hikawa A, Nomata Y, Suzuki T, Ozasa H, Yamada O. Soluble transferrin receptor-transferrin complex in serum; measurement by latex agglutination nephelometric immunoassay. Clin Chim Acta 1996; 254:159-172.

31. Bender JG, Unverzagt KL, Walker DE, et al. Identification and comparision of CD34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone-marrow using multicolor cytometry. Blood 1991; 77: 2591-2596.

32. Shannon KM, Larrick JW, Fulcher SA, et al. Selective inhibition of the growth of human erythroid bursts by monoclonal antibodies against transferin or the transferrin receptor. Blood 1986; 67: 1631-1638.

33. Okumura N, Tsuji K, Nakahata T. Changes in cell surface antigen expressions during proliferation and differantion of human erythroid progenitors. Blood 1992; 80: 642-650.

34. Rogers CE, Bradley MS, Palsson B, Koller MR. Flow cytometric analysis of human bone marrow perfusion cultures: ertyhroid development and relationship with burst-forming units-erythroid. Exp Hematol 1996; 24: 597-604.

35. Shintani N, Kogho Y, Kat J, et al. Expression and extracellular release of transferrin receptors during peripheral erythroid progenitor cell differantiation in liquid culture. Blood 1194;83: 1209-1215.

36. Taetle R. The role of transferrin receptors in hemopoietic cell growth. Exp Hematol 1990; 18: 360-365.

37. Neckers LM, Cossman J. Transferrin receptor induction in mitogen-stimulated human T lymhocytes is required for DNA synthesis and cell division andis regulated by interleukin 2. Proc Natl Acad Sci 1983; 30: 3494-3498.

38. Hedley D, Rugg C, Musgrove E, Taylor I. Modulation of transferrin receptor expression by inhibitors of nucleic acid synthesis. J Cell Physiol 1985; 124: 61-68.

39. Manger B, Weiss A, Hardy KJ, Stobo JD. A transferrin receptor antibody represents one signal fort he induction of IL-2 production by a human T cell line. J Immunol 1986;136: 532-538.

40. Cano E, Pizzaro A, Redondo JM, Sanchez-Madrid F, Bernabeu C, Fresno M. Induction of T cell activation by monoclonal antibodies spesific fort he transferrin receptor. Eur J Immunol 1990; 20: 765-770.

41. Cazzola M, Bergamaschi G, Dezza L, Arosio P. Manipulations of cellular iron metabolism for modulating normal and malignant cell proliferation: achievements and prospects. Blood 1989; 75: 1903-1919.

42. Musgrove E, Rugg C, Taylor I, Hedley D. Transferrin receptor expression during exponential and plateau phase growth of human tumour cells in culture.J Cell Physiol 1984; 118: 6-12.

43. Munro HN, Aziz N, Leibold EA, et al. The ferritin genes: structure, expression and regulation. Ann New York Acad Sci 1988; 526: 113-123.

44. Boyd D, Vecoli C, Belcher DM, Jain SK, Drysdale JW. Structural and functional relationships of human ferritin H and L chains deduced from cDNA clones. J Biol Chem 1985; 260: 11755-11761.

45. Baynes RD. Refining the assesment of body iron status. Am J Clin Nutr 1996; 64: 793-794.

46. Casey JL, Hentze MW, Koeller DM, et al. Iron-responsive elements: regulatory RNA sequences that control mRNA levels and translation. Science 1988; 240: 924-928.

47. Theil EC. Regulation of ferritin and transferrin receptor mRNAs. J Biol Chem 1990; 265-: 4771-4774.

48. Bastem A. Annelerde ve yenidoğan çocuklarda demir durumları ve gizli demir eksikliği anemisinde serum ferritin değerinin önemi. Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1991.

49. Çalık A. Erzurum ili ilkokul çocuklarında demir eksikliği anemisi ile ilgili bir çalışma. Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İhtisas tezi, Erzurum, 1977.

50. Dallman PR. Progress in the prevention of iron deficiency in infants. Acta Pediatr Scand Suppi, 1990; 365:28-37.

51. Saarinen UM, Siimes MA, Dalman PR. Prasad JS. Decreased protein synthesis in iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. J Pediatr, 1977; 91(1): 36-39.

52. Oski FA, Hanig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants. J Pediatr 1978;92:21.

53. World Health Organisation: Preventing and Controlling Iron Deficiency Anemia Through Primary Health Care. Geneva, 1989.

54. Özkan K. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda serum 25(OH)D konsantrasyonlarına demir tedavisi, yükleme dozunda oral veya İM D vitamini verilmesinin etkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık tezi, Erzurum, 1998.

55. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemia, Hematology of Infancy and Childood. Philadelphia, W B Saunders company, 1993; 413.

56. Brown JP, Henwick RM. Human melanoma-associated antigen p97 is structurally and functionally related to transferrin. Nature 1982; 296:171.

57. Kale G, Coşkun T, Yurdakök M (yazarlar). Pediatride Tanı ve Tedavide Hacettepe Uygulamaları, Alp Ofset, Güneş Tıp Kitapevleri, 2009; 550-555.

58. Lanzkowsky P. Hematologic reference values. in Lanzkowsky P (Ed). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. California: Academic Press. 2000: 751-773.

59. Glader B. Iron Deficiency Anemia. In: Klegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, (18th ed). İnternational edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007; 2014-2017.

60. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics: Iron supplementation for infant. Pediatrics, 1976; 58 (5): 765-768.

61. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics: Iron Fortification of Infant Formulas. Pediatrics, 1999; 104 (1): 119-123.

62. T.C.Sağlık Bakanlığı. "Demir gibi Türkiye" Projesi Genelgesi, 2004/21, Ankara, 19 Şubat 2004.

63. Prasad AS, Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia *Am J Med* 1961; 31: 532-546.

64. Hill JM, Switzer RC III. The regional distribution and cellular localisation of iron in the rat brain. Neuro Science, 1984; 11: 595-603.

65. Judisch JM, Naiman JL. The fallacy of the fat iron deficient child. Pediatrics, 1966; 37:987-993.

66. Aukett MA, Parks YA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. Arch Dis Child, 1986; 61:849-857.

67. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Kalkan Matbaacılık, 2003; 68, 488-489.

68. Aydın S. Grelin Hormonunun Keşfi: Araştırmaları ve Klinik Uygulamaları. Türk Biyokimya Dergisi: 2007; 32 (‘); 76-89.

69. Inuı A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovanı G, Lavıano A, Meguid M and Fujimıya MM. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. Faseb J. 2004; 18: 439-456.

70. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and Aberrant Grrowth. In Larsen PR**,** Kronenberg HM, Melmed S, Kenneth SP (eds). Williams Textbook of Endocrinology, (10^{th} ed), Philadelphia: W.B. Saunders, 2003; 1011.

71. Yiş U, Öztürk Y. Büyükgebiz B. Ghrelin: enerji metabolizmasının düzenlenmesinde yeni bir hormon. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 196-201.

72. Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL. Neuroendocrinology. In Larsen PR**,** Kronenberg HM, Melmed S, Kenneth SP (eds). Williams Textbook of Endocrinology, (10th ed), Philadelphia: W.B. Saunders, 2003; 140-141.

73. İşgüven P, Arslanoğlu İ, Erol M, Yıldız M, Adal E, Ergüven M. Serum levels of Ghrelin, Leptin, IGF-I, IGFbp-3, Insulin, Thyroid Hormones and Cortisol in Prepubertal Children with Iron Deficiency. Endocrine Journal 2007; 54 (6); 985-990.

74. Evliyaoğlu N, Kılınç Y, Serbest M, Atıcı A, Karabay A, Çetiner S. Çocukluk çağında Demir Eksikliği Anemisi, MN Klinik Bilimler*,* 1995; 174-176.

75. Schubert WK, Lahey M E. Copper and protein depletion complicating hypoferremic anemia of infancy. Pediatrics. 1959; 24: 710.

76. Naiman JL, Oski FA, Diamond LK, Vawter GF, Shwachman H. The gastrointestinal effects of iron-deficiency anemia. Pediatrics. 1964; 33: 83.

77. Paç FA, Karakelleoğlu C, Değer O, Öcalan N, Öktem N, Kürkçüoğlu M. Demir Eksikliğinin Zihinsel Fonksiyonlar ve okul Başarısına Etkisi. Medical Research: 1989; 3: 219-224.

78. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin Enhances Appetite and Increases Food İntake In Humans. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001; 86(12): 5992-5995.

79. Bilgin HM. Ghrelin; Gündemdeki Hormon. Dicle Tıp Dergisi, 2006; 33, 268-272.

80. Tschöp M, Smiley D, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature 2000; 407: 908-913.

81. Nakazato M, Murakami N, Date T, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feding. Nature 2001; 409: 194-198.

82. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. Diabetes 2001; 50: 707-709.

83. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. J Pediatr 2004; 144: 36-42.

84. Cummings E, Purnell JQ, Frayo SR, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001; 50: 1714-1719.

85. Takaya K, Ariyasu H, Kanamato N, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4908-4911.

86. Akarsu S, Üstündağ B, Gurgoze MK, Şen Y, Aygun AD. Plasma Ghrelin Levels in Various Stages of Development of Iron Deficiency Anemia. Journal of Pediatric Hematology and Oncology, 2007; 29(6) : 384- 387.

87. Asakawa A, Inui A, Kaya T. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. Gastroenterology, 2001; 120: 337-345.

88. Bilgin H M, Tumer C, Diken H, Kelle M, Sermet A. Role of ghrelin in the regulation of gastric acid secretion involving nitrergic mechanisms in rats. Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca 2008; 57(4): 563-568.

89. Gaskin FS, Farr SA, Banks WA, Kumar VB, Morley JE. Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. Peptides, 2004; 24: 913-918.

90. Saad M JA, Morais SL, Saad S TO. Reduced Cortisol Secretion in Patients with Iron Deficiency Anemia. Journal of Nutrition. 1991; 35: 111-115.

Ek-1

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Sayın veli;

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı almış hasta grubu olan çocuklarınızın yatış anında rutin tetkik için ve tedaviniz tamamlandıktan sonra kontrolünüzde alınacak olan kan örneklerinde "ghrelin ve leptin " olarak bilinen hormonların seviyeleri tespit edilerek tedavi ile değişip değişmediği araştırılacaktır.

Çocuklarınıza demir eksikliği anemisine yönelik olarak normal tedavi protokolü uygulanacaktır. Çocuklarınız için herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Çalışmanın sonuçlarını yaklaşık bir buçuk yıl sonra öğrenebilirsiniz.

Bu çalışmayı istediğiniz zaman reddedebilirsiniz. Çalışma başladıktan sonrada istediğiniz zaman çekilebilme hakkına sahip olduğunuzu bilmelisiniz.

Ayrıca bizler tarafından çalışma için uygun olgu olmadığınız zaman sizin rızanız olmadan da çalışma dışı bırakılabilirsiniz.

Çalışma yaklaşık 20 demir eksikliği anemisi tanılı hastayı kapsayacaktır.

Tetkikleri yaptırmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

A) □ Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

B) □ Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. Nuran KÜÇÜK

İmzası:

Ek- 2

HASTA TAKİP FORMU

Adı, Soyadı:	Doğum Tarihi:	Dosya No:
Baba Adı:	Yatış Tarihi:	Kontrol Tarihi:
Adres:		
Telefon:		Hasta No:
Şikayeti:		
FM: Tedavi öncesi VA:……kg (…..p) Boy:…….cm (……..p) BÇ:…...cm (…….p) Tedavi sonrası VA:……kg (…..p) Boy:…...cm (……..p) BÇ:……cm (…….p)		

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
Glukoz:		
Demir:		
Transferrin:		
Ferritin:		
Hemoglobin:		
Hematokrit:		
MCV:		
MCH:		
RDW:		
Ghrelin		
Leptin:		
Günlük kalori		
Günlük karbonhidrat		
Günlük protein		

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİNİN GHRELİN VE LEPTİN DÜZYLERİNE VE İŞTAHA ETKİSİ

Dr. Nuran KÜÇÜK

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :08.06.2004
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :22.02.2010
Uzmanlık Sınavı Tarihi :22.02.2010
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Fatih AKÇAY
Jüri üyesi : Doç.Dr. Mustafa BÜYÜKAVCI
Jüri üyesi : Doç. Dr. Ayten KADANALI

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Şubat-2010
ERZURUM