

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

ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE GİRELİN
OBESTATİN NESFATİN DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SELVİ ALTINTAŞ

DANIŞMAN
PROF. DR. DOLUNAY GÜRSES

DENİZLİ - 2017

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

ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE GİRELİN
OBESTATİN NESFATİN DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ
DR. SELVİ ALTINTAŞ

DANIŞMAN
PROF. DR. DOLUNAY GÜRSES

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2015TPF027 numaralı projesi olarak 23/10/2015 tarih ve 03 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2017

Prof. Dr. Dolunay GÜRSES danışmanlığında Dr. Selvi ALTINTAŞ tarafından yapılan “Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Girelin, Obestatin, Nesfatin Düzeyi ” başlıklı tez çalışması 14/02/2017 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN: Prof. Dr. Dolunay GÜRSES


ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya ARAL


ÜYE: Doç. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay..../yıl.

Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER
Prof. Dr. Dekan a:.....
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı



TEŞEKKÜR

Çalışmamı yönlendiren, destekleyen, eğitimimde her daim yardımcı olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Dolunay GÜRSES'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dolunay GÜRSES başta olmak üzere bütün hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezin istatistiki değerlendirmesinde yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet ERGİN ve Dr. Ayşen TİL'e ve Tıbbi Fizyoloji Ana Bilim Dalı asistanlarına,

Berber başladığımız bu yolda beni yalnız bırakmayan her zaman destek olan Dr. Gürsel ŞEN, Dr. Nurdan KAYKI AKSOY ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Her daim yanımda olan, aldığım tüm kararlarda arkamda duran, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam, kardeşlerim ve eşimin ailesine ve meslek hayatım olabildiğince zorken her zaman işimi kolaylaştıran, üzerimdeki yükü hafifleten biricik eşime ve dünya güzeli kızıma çok teşekkür ediyorum. İyi ki varsınız.

Dr. Selvi ALTINTAŞ

Şubat 2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	3
2.1.1 Tanımı ve Sıklığı.....	3
2.1.2. Demir Metabolizması.....	3
2.1.3.Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri.....	5
2.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Kliniği	7
2.1.5.Demir Eksikliği Anemi Tanısı ve Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi ve Korunma.....	14
2.2. GİRELİN.....	16
2.2.1. Girelin Gen Ürünleri Sentez ve Yapısı	16
2.2.2 Girelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması.....	18
2.2.3. Girelinin Fizyolojik Fonksiyonları.....	20
2.2.4. Girelinin Diğer Sistemler Üzerine Etkileri.....	22
2.3 OBESTATİN	25
2.3.1 Obestatinin Görevleri.....	26
2.3.2 Obestatinin İştah Üzerine Etkisi.....	26
2.4 NESFATİN-1.....	27
2.4.1 Nesfatin-1'in Ekspresyonu ve Yapısı.....	27
2.4.2 Nesfatin-1'in Sentezi ve Salınımı.....	28

2.4.3 Nesfatin-1'in Görevleri.....	29
2.4.4 Nesfatin-1, Enerji Dengesi ve Glikoz Metabolizması.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
3.1 Hasta ve Kontrol Grubu	33
3.2 Girelin, Obestatin, Nesfatin Tayininde Kullanılan Gereçler.....	35
3.3 Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam	35
3.4 İstatistiksel Değerlendirme	36
4. BULGULAR.....	37
4.1 Çalışma ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	37
4.2. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Olguların Hematolojik ve Biyokimyasal Değerleri.....	38
4.3. Çalışma ve Kontrol Grubunun Lipit Parametreleri.....	41
4.4.Çalışma ve Kontrol Grubunun İştah Düzenleyici Hormon Değerleri.....	42
5. TARTIŞMA.....	48
6.SONUÇLAR.....	57
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EKLER.....	70

KISALTMALAR

AGRP	Agouti-Related Protein
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
CCK	Kolesistokinin
Dcytb	Duodenal Sitokrom B Redüktaz
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
DMT-1	Divalan Metal Transporter 1
ELISA	Enzym- Linked Immunabsorbment Assay
Fe⁺²	Ferröz Demir
Fe⁺³	Ferrik Demir
GIS	Gastrointestinal Sistem
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GH	Büyüme Hormonu
GPR 39	G-Protein Reseptörü 39
GHSR	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
Hb	Hemoglobin
HCP-1	Hem Taşıyıcı Protein -1
HDL	High Density Lipoproteins
HP	Helicobakter Pylori
Htc	Hematokrit
IL-6	Interlökin-6
LDL	Low Density Lipoproteins
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobini Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Volümü
MHC	Melanin Konsantre Edici Hormon
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NPY	Neuropeptid-Y
NUCB-2	Nükleobindin2
POMC	Proopiomelanokortin

RBC	Eritrosit Sayısı
PVN	Paraventriküler Nükleus
RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
SD	Standart Sapma
SDBK	Serum Demir Bağlama Kapasitesi
SON	Supraoptik Nükeus
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences
SS	Standart Sapma
SSS	Santral Sinir Sistemi
STfR	Serum Transferrin Reseptörü
Tf-Fe	Transferrin- Demir
TNF-A	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TS	Transferrin Saturasyonu
VLDL	Very Low Density Lipoproteins

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Demir emilim mekanizması	4
Şekil 2 Transferrine bağlı demirin hücre içine alınımı.....	5
Şekil 3 Girelin postranslasyonel modifikasyonu.....	17
Şekil 4 Girelinin GHS-R üzerinden etki göstermesi.....	19
Şekil 5 Girelin NPY üzerinden etki göstermesi.....	20
Şekil 6 Obestatin yapımı.....	25
Şekil 7 NUCB2 üzerinden Nesfatin sentezi.....	27
Şekil 8 Nesfatin salınım yerleri.....	28
Şekil 9 Nesfatin-1' in etkileri.....	31
Şekil 10 Olguların demografik özellikleri.....	38
Şekil 11 Gruplar arasında hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	40
Şekil 12 Çalışma ve kontrol grubunun lipit parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 13 Çalışma ve kontrol grubu olgularının girelin, nesfatin, obestatin değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 14 Gruplar arasında girelin değerleri.....	44
Şekil 15 Gruplar arasında nesfatin-1 değerleri.....	44
Şekil 16 Gruplar arasında obestatin değerleri.....	45
Şekil 17 Serum demir düzeyi ile girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişki.....	46
Şekil 18 Serum demir düzeyi ile nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişki.....	46
Şekil 19 Cinsiyet ile girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişki.....	47

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa	No
Tablo 1	Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri		7
Tablo 2	Demir Eksikliği Anemisinin Sistematik Etkileri.....		8
Tablo 3	Yaşa Göre Normal Hb ve Htc Değerleri		13
Tablo 4	Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları		14
Tablo 5	Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi Cevabı.....		15
Tablo 6	Tedaviye Yetersiz Cevap Nedenleri		15
Tablo 7	Olguların Demografik Özellikleri		37
Tablo 8	Gruplar Arasında Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....		41
Tablo 9	Çalışma ve Kontrol Grubunun Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması..		42
Tablo 10	Gruplar arası Girelin, Nesfatin, Obestatin Değerlerinin Karşılaştırılması.....		43
Tablo 11	İştah Düzenleyici Hormonların Düzeylerini Gösteren Çalışmaların Karşılaştırılması.....		53

ÖZET

Çocuklarda demir eksikliği anemisinde girelin, obestatin, nesfatin düzeyinin değerlendirilmesi

Dr. Selvi ALTINTAŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) en sık görülen nutrisyonel anemi çeşididir. En çok karşılaşılan klinik şikayet ise iştahsızlıktır. Vücutta iştahın düzenlenmesinde görevli birçok karmaşık mekanizma ve hormon bulunmaktadır. DEA de görülen iştahsızlığın etiolojisinin aydınlatılmasına yönelik sınırlı sayıda literatür çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı; DEA tanısıyla izlenen hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında iştah düzenleyici hormonlar olan girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyi arasında anlamlı fark var mıdır sorusuna cevap aramaktır.

Çalışmamızda DEA tanısı konulan 50 çocuk hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubu alındı. Tüm olgulardan 8 saatlik açlık sonrasında hemogram, serum demir, demir bağlama kapasitesi, serum ferritin, serum girelin, serum obestatin, serum nesfatin düzeyine bakıldı.

DEA grubu ve kontrol grubu arasında serum girelin ve serum nesfatin düzeyi arasında istatistiksel fark saptanırken ($p<0,05$), her iki grup arasında serum obestatin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Bu çalışmayla çocuklarda DEA'da görülen iştahsızlığın sebebinin iştahı baskılayan nesfatin-1 düzeyinin kontrol grubuna göre artmış olmasına bağlamaktayız. Girelin düzeyindeki artışın ise, nesfatinin baskıladığı iştahı arttırmaya yönelik kompanzasyon mekanizması olduğunu düşünüyoruz. Obestatin ile ilgili olarak anlamlı değişiklik saptamadık. İştah üzerinde birçok hormonun etkili olması nedeniyle DEA'de görülen iştahsızlığı açıklayacak kontrollü, geniş kapsamlı ve uzun dönemi içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, iştah, girelin, obestatin, nesfatin

SUMMARY

Evaluation of ghrelin, obestatin, nesphatin levels in children with iron deficiency anemia

Dr. Selvi ALTINTAŞ

Iron deficiency anemia (IDA) is the most prevalent nutritional anemia. The most commonly presenting symptom is loss of an appetite. There is a lot of complicated mechanisms and hormones exist in an organism that regulates an appetite. However there is a few study find in literature that evaluate mechanism of an appetite loss in IDA. The aim of this study, respond the question of is there any significant difference of appetite regulatory hormones, ghrelin, obestatin, nesphatin-1 levels in between healthy controls and IDA patients.

In our study was include 50 children diagnosed with IDA and 50 healthy controls. Complete blood count, serum iron, iron binding capacity, serum ferritin, serum ghrelin, serum obestatin, serum nesphatin levels were measured in all participants after 8 an hours starvation.

Statistically significant difference was found between the IDA and controls groups for the ghrelin and nesphatin levels ($p < 0.05$). However there was not any statistically significant difference between the groups for obestatin levels ($p > 0.05$).

According to our study, we thought that the reason for loss of an appetite in IDA was depended on increased in nesphatin-1 levels which that depressed an appetite. Ghrelin levels could increase as compensation to loss of an appetite secondary increased in nesphatin. There was not found significant difference in obestatin levels. Larger, randomised controlled studies were needed to evaluate loss of an appetite in IDA because lots of hormones regulate an appetite in IDA.

Key words: Iron deficiency anemia, appetite, ghrelin, obestatin, nesphatin.

1.GİRİŞ

Demir, vücutta birçok mekanizma üzerinde etkili olan önemli eser elementlerden biridir. Gastrointestinal sistemden emilen demir, öncelikle metabolizmanın düzenlenmesinde kullanılmakta ihtiyaçtan fazlası ferritin olarak depolanmaktadır. En önemli görevi, hemoglobin aracılığı ile dokulara oksijen taşımaktır. Demir eksikliği anemisi (DEA), çocuklarda görülen en yaygın anemi çeşitidir (1). Yaşa ve cinse göre normal hemoglobin (Hb) değerinin iki standart sapma (SD) altında olması anemi olarak kabul edilmektedir (2).

Yaşamın ilk iki yılı ve ergenlik dönemi DEA'nin en sık görüldüğü dönemlerdir. Fazla miktarda inek sütü, demir ile desteklenmemiş besin tüketimi infantlarda DEA sıklığını arttırmaktadır. Ergenlik döneminde ise vücut kütlesinin artışı ile ihtiyaç artmaktadır. Ayrıca vejeteryan beslenme, yetersiz besin alımı, yeme bozuklukları ve kızlarda menstruel kanama bozuklukları nedeniyle de sıkça görülmektedir (3).

Demir eksikliği anemisi olan hastalar solukluk, halsizlik, iştahsızlık, nöbet geçirme, huzursuzluk, dikkat azalması, mental motor gelişmede gerilik, taşikardi, mukozalar ve konjonktivada solukluk, ağız çevresinde yara, kaşık tırnak gibi semptomlarla başvurmaktadır. Demir eksikliği anemisinin prodromal döneminde iştahta azalma görülmekte olup iştahsızlık en çok karşılaşılan semptom ve ilk başvuru sebepleri arasında bulunmaktadır (3,4).

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yeme davranışının santral sinir sistemi (SSS)'nde hipotalamusta yer alan belli bölgelerde karmaşık bir mekanizma ile düzenlendiği kabul edilmektedir. Vücudun harcadığı enerji, diyetle alınan enerji sayesinde dengelenmektedir. Besinlerin alımının kısa dönem kontrolü başta gastrointestinal sistem (GİS) olmak üzere SSS, adrenal bezler ve pankreas tarafından düzenlenmektedir. Uzun dönem besin alımının kontrolünde ise leptin, adiponektin, rezistin ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa gibi endokrin ve parakrin mediatörler salgılayan yağ dokusu rol oynamaktadır (5). GİS'den salınan ve iştah üzerinde etkisi olduğu bilinen hormonlar girelin, nesfatin ve obestatin gibi peptidlerdir.

Girelin 28 aminoasitten oluşmaktadır. Başlıca mide fundusundan, daha az olarak da böbrek, hipofiz, hipotalamus, bağırsak vb. gibi bölümlerden salgılanmaktadır (6). İnsanlarda obezite ve kalori alımı durumunda girelin seviyesi azalırken, açlık,

anoreksiya nevroza durumlarında girelin seviyesi artmaktadır. Dolayısıyla girelin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olup her öğün öncesi düzeylerinde artış olmasıyla iştahı uyarmaktadır (7).

Obestatinin girelinin aksine santral doygunluk hissi oluşturarak kilo alımını engelleyerek iştahı azaltıcı yönde etki gösterdiği bilinmektedir. Mide, ince bağırsak, hipotalamus, hipofiz vb. bölümlerden salgılanmaktadır. Hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini arttırarak etkisini göstermektedir (8). İştah üzerine olan etkisinin yanı sıra susama hissinin baskılanması, hafızayı geliştirme, uykuyu düzenleme, hücre çoğalması, pankreas sıvısındaki enzimlerin salınımını arttırma, pankreastaki beta hücre yaşam süresini uzatma, glukoz ile indüklenmiş insülin salınımını azaltma gibi metabolizma üzerine de etkileri bulunmaktadır (9-10).

Nesfatin-1 obestatin gibi iştahı azaltıcı yönde etki eden bir peptittir. Seksen iki aminoasitten oluşmaktadır. Hipotalamus, mide, karaciğer, pankreas, testis, adipoz doku vb gibi dokulardan salgılanmaktadır. İştahı düzenlemesinin yanında antihiperglisemik etki, kardiyak fonksiyonları düzenleme, korku ve anksiyetenin tetiklenmesi gibi görevleri de bulunmaktadır (11). Yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in merkezi ve periferal uygulanımı sonucu yiyecek alımının azaldığı gözlenmiştir. Kronik anoreksiya hastalarında nesfatin-1 düzeyinin çok düşük düzeyde olduğunun görülmesi obezite önleyici çalışmaların başlamasına neden olmuştur (12).

DEA olan çocuklarda girelin seviyesinin düşük olduğunun gösterildiği çalışmalar literatürde yer almaktadır (13-17). Obestatinin DEA de tedavi öncesi ve sonrası düzeyini karşılaştıran bir çalışma (11) olmasına rağmen diğer iştah düzenleyici hormonlardan olan nesfatin-1'in DEA olan çocuklarda nasıl değişiklik gösterdiğine dair yapılan çalışma bulunmamaktadır (11). Bundan hareketle, çalışmamızın amacı Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde DEA tanısı alan hastalarda iştah düzenleyici hormonlar olan serum girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyini araştırmak ve bu parametreler ile DEA arasındaki olası ilişkiyi irdelemektir. Sağlıklı kontrol grubu ile DEA tanılı çalışma grubu arasında, serum girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.1.1 Tanımı ve Sıklığı

Anemi, yaş ve cinsiyete göre normal kabul edilen hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ya da eritrosit sayısının iki standart sapmanın altına düşmesidir (2). DEA süt çocuğu ve çocukluk çağında en sık görülen hematolojik hastalık olarak bilinmektedir. Özellikle ilk iki yaşta ve adölesan dönemde aneminin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, 4 ay-18 yaş arası çocukların %26'sında demir azalması, %11,1'inde demir eksikliği, %12,7'sinde DEA saptanmıştır. DEA tanısının konulması için hemogram, periferik yayma, demir, serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), ferritin ve transferrin saturasyonu (TS) bilinmelidir. İnvaziv bir yöntem olan kemik iliğinde demir varlığının gösterilmesi neredeyse hiç uygulanmamaktadır (18).

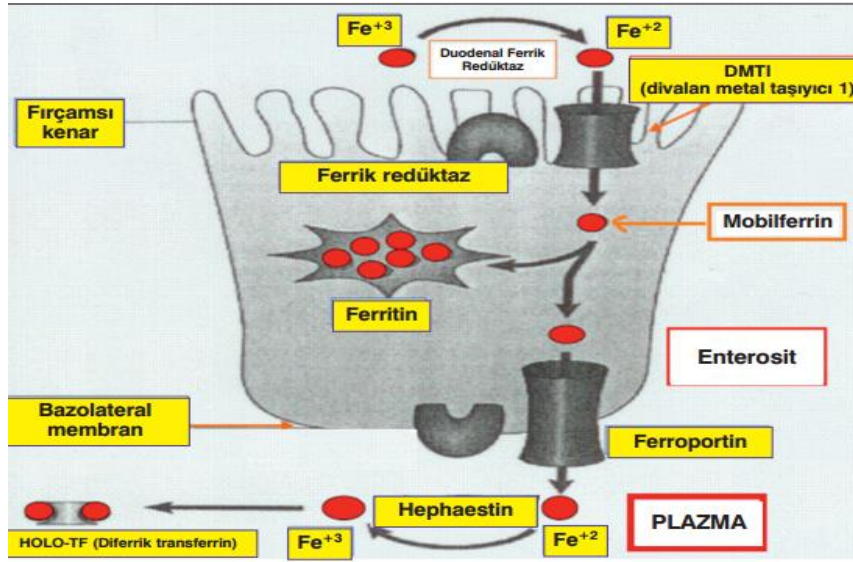
2.1.2. Demir Metabolizması

Demir, yeryüzünde en yoğun bulunan dördüncü element olup tüm canlılar için biyolojik öneme sahiptir. Demir elementi metabolik ve enzimatik tepkimelerde rol oynamaktadır. Hemoglobindeki demirin fonksiyonu, dokulara oksijen taşımaktır. Depo demiri vücutta ferritin ve hemosiderin şeklinde bulunmaktadır. Depo demirin 1/3'i karaciğerde 1/3'i kemik iliğinde, kalanı ise dalak ve iskelet kasında yer almaktadır. Vücuttaki demirin %70'i hemoglobin, %25'i ferritin ve hemosiderin, %3-4'ü miyoglobin, %0,1'i sitokromlar, %0,1'i demir-enzim kompleksleri, %2'si hücreler arası sıvı, %0,1'i plazmada transferrine bağlı olarak bulunmaktadır (4).

Vücuttaki demir miktarı, barsaktan emilen ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir arasında bir denge ile korunmaktadır. Demir gastrointestinal sistemin her bölümünden emilebilmekle birlikte duodenum ve proksimal jejunum emilimin en fazla olduğu alanlardır. Distale doğru gidildikçe demir emilimi azalmaktadır. Gıdalarla alınan günlük 20-25 mg demirin bağırsaklardan ancak %10'luk kısmı emilmektedir.

Organizmada demir emilimini, diyetteki demir miktarı, demirin emilebilirliği ve organizmanın günlük demir ihtiyacı belirlemektedir (19).

Demir emilimindeki moleküler mekanizmalar son yıllarda tanımlanmıştır. İlk demir taşıyıcısı olarak 1997’de keşfedilen divalan metal transporter 1 (DMT-1) den sonra demir emilimi ile ilgili bilgiler hızla gelişmiştir. Demir doğada Fe^{+2} (ferröz) ve Fe^{+3} (ferrik) formda bulunmaktadır. Duodenum villuslarının tepe kısmında bulunan olgun enterositler tarafından emilen demir; hücre içinde bazolateral tarafa taşınmakta ve buradan da plazmaya gönderilmektedir. Emilen demirin bir kısmı hücrenin ihtiyacına göre enterositte ferritin olarak depolanmaktadır (19).

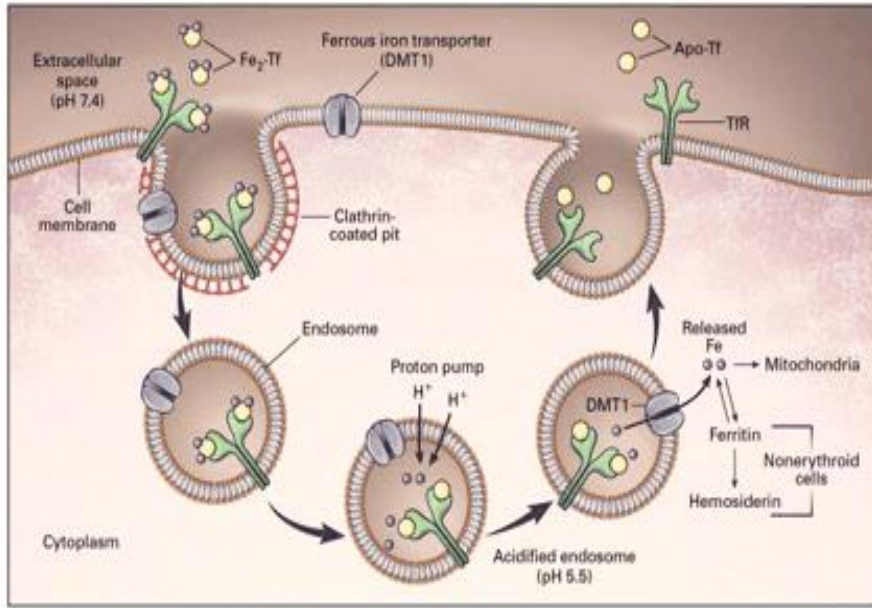


Şekil 1. Demir emilim mekanizması

Gastrik sıvı, diyetteki hem olmayan demirin ferrik hidroksit halinde çökmesini önlemektedir. Mide asit salgısı ile duodenumda pH düşmekte ve Fe^{+3} ’ün çözünürlüğü ve alımı artmaktadır. Ortamda $pH < 3$ olduğunda Fe^{+3} stabildir ve musine bağlanmaktadır. Musin demirin eriyebilir duruma gelmesini sağlayan şelatör gibi davranmakta ve demiri intestinal emilime uygun hale getirmektedir. Sindirim sırasında Fe^{+3} duodenal sitokrom b redüktaz (Dcytb) tarafından Fe^{+2} forma indirgenerek emilmektedir. Fe^{+2} , enterosit membranından DMT-1 ile stoplazmaya taşınmaktadır. Demir eksikliğinde DMT-1 ve Dcybt üretimi çok artmaktadır. Hem demirin emilmesi ise yeni tanımlanan hem taşıyıcı protein -1 (HCP-1) e bağımlıdır. Bu mekanizmaya ek

olarak önemli bir absorpsiyon mekanizması da veziküler transport (transcytosis) mekanizmasıdır (19-20). Demirin emilimi Şekil 1’de gösterilmiştir (21).

Enterosite geçen ferröz demir bazolateral membranda bulunan ferroportin (FPN1/REG 1) ile karşı tarafa taşınmaktadır. Demirin plazma transferrini ile bağlanması için Fe^{+3} formuna oksitlenmesi gerekmektedir. Fe^{+2} seruloplazmin analogu olan hefastin ile Fe^{+3} ’e okside edilmekte ve bu şekli ile serum apotransferrinine bağlanarak taşınmaktadır. Normal şartlarda demir-transferrin yapısının hücre içine taşınması çoğu hücrenin yüzeyinde bulunan özel membran reseptörleriyle sağlanmaktadır. Transferin reseptörü (TfR) emici hücrelerin bazolateral membranında yer almakta ve demirin plazmadan intestinal hücreler ve diğer organlara geçişini sağlamaktadır. Transferrin -demir (Tf-Fe) molekülünün hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasından sonra TfR/Tf-Fe kompleksi hücre içine alınmaktadır. Asidik ortamda ($pH < 5.5$) demir Transferrin’den ayrıldıktan sonra ya hücre tarafından kullanılmakta ya da ferritin şeklinde depo edilmektedir (22). Demirin hücre içine alınımı Şekil 2’ de gösterilmiştir (21).



Şekil 2. Transferrine bağlı demirin hücre içine alınımı

2.1.3. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

Demir eksikliği ile DEA en sık olarak 6.-24. aylarda ve ergenlik döneminde görülmektedir. DEA’nın en sık iki nedeni yetersiz demir alımı ve hızlı büyüme

nedeniyle artmış ihtiyacıdır. Yaşamın ilk 4 ayında demir depoları yeterli olduğundan demir eklenmesi gerekli değildir. Dördüncü ay sonrası depolar azalıp hızlı büyüme devam ettiği için demir eklenmelidir. Anne sütündeki demir düzeyi düşüktür. Ancak emilim ve biyoyararlanımı iyidir. İnek sütündeki demir düzeyi fazla olmasına karşın biyoyararlanımı yetersizdir. Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda +2 değerli hem demiri bulunmakta ve kolaylıkla emilmektedir. Fasulye, kabak ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bol miktarda demir olmasına karşın +3 değerli oldukları için emilim az olmaktadır. Mide asidi, C vitamini, sistein, laktat ve fruktoz demir emilimini arttırmaktadır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı Fe^{+3} demiri Fe^{+2} demire indirgeyerek yapmaktadır. Besinlerde bulunan fosfat, oksalat, fitat ve taninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluşturmakta ve emilimi azaltmaktadır (2,23). Plasental problemler nedeniyle yaşanan kanamalar, fetomaternal kanamalar, umbilikal kord rüptürü ve uygunsuz kord bağlanması kan değişim işlemleri ile olan kayıplar da hayatın ilk aylarında DEA'ne yol açmaktadır (18).

Bazı coğrafik bölgelerde, kancalı kurt enfestasyonu DEA'nin önemli bir nedenidir. Gizli kanamalardan oluşan DEA peptik ülser, kolitler, herediter telenjektaziler, meckel divertikülü, polip, hemanjiom veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal sistem lezyonundan kaynaklanabilmektedir (18). Malabsorbsiyon sendromları, çölyak hastalığı, uzun süreli ishaller, intestinal volvulus ve invajinasyon operasyonları sonrası, gastrektomilerden sonra, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında demir emilimi olumsuz etkilenmektedir. Ergenlik döneminde hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan beslenme şekli, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri ve yeme bozuklukları (anoreksiya nervoza) DEA'nin sık görülmesine neden olmaktadır (1, 18).

Helicobakter pylori (HP) enfeksiyonunun, belirgin bir kanama olmaksızın oral demir tedavisine dirençli DEA'ya yol açtığı ve bu durumun gastrik atrofi ile veya otoimmünite ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. HP tedavisinde kullanılan antiasitler ve motilite arttırıcılar da DEA'ne neden olabilmektedir (24). DEA nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

DİYETE	Erken inek sütü alımı
BAĞLI FAKTÖRLER	Katı gıdalara erken geçilmesi C vitamininin yetersiz alınması Kırmızı etin az tüketilmesi Anne sütünün 6 aydan sonra tek başına kullanılması Düşük sosyoekonomik durum (sık enfeksiyon geçirme)
ARTMIŞ DEMİR İHTİYACI	Düşük doğum ağırlıklı bebekler Prematüreler Hızlı büyüme gösteren bebekler Kronik hipoksiye maruz kalanlar Doğumda düşük hemoglobin düzeyi bulunan bebekler Adolesan
KAN KAYBI	Prenatal ve perinatal kanamalar Diğer kanamalar Gastrointestinal kan kaybı Pulmoner kan kaybı Üriner kan kaybı
AZALMIŞ DEMİR EMİLİMİ	Biyoyararlanımın kötülüğü (hem Fe^{2+} > Fe^{3+}) Antasid tedavisi/yüksek gastrik pH Diğer metaller (Co, Pb) Emilim için gerekli olan enterositlerin kaybı veya disfonksiyonu

2.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Kliniği

DEA da, anemiye ikincil klinik bulgular olabilmektedir. Aneminin derinliğine göre hafif ve orta dereceli anemide klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilmektedir. Derin anemide ise yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, solukluk, taşikardi, kulak çınlaması, kalpte üfürüm, huzursuzluk bulguları görülebilmektedir. Solukluk önemli bir bulgudur ve kendini en iyi ağız içi, farinks, konjonktiva, tırnak yatakları, dudak ve avuç içinde göstermektedir. DEA olan çocuklar, şişman veya düşük ağırlıklı olabilmektedir (18).

Demir SSS miyelinizasyonunda önemli rol oynamaktadır. Dopaminerjik sistemin demir eksikliğinden etkilenmesi ile motor kontrolde değişme, algılama, hafıza ve motivasyonda değişiklik ve davranış değişiklikleri olmaktadır. DEA da görülen katılma nöbetlerinin oral demir tedavisi ile düzeldiği bilinmektedir (25).

DEA’nde enfeksiyonlara eğilim artmakta, hücrel immünite ve nitroblue tetrazolium testi bozulmaktadır. Bu hastalarda T lenfositlerin sayı ve fonksiyonunda, nötrofillerin hücre içi bakteri öldürme fonksiyonunda, PPD cevabında, blastik dönüşüm ve kemotaksiste azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda DEA’nin enfeksiyonlara direnci artırdığı yönünde görüşler de ortaya atılmıştır (26). DEA’nın vücut üzerindeki genel etkisi Tablo 2’de özetlenmiştir (4).

Tablo 2. Demir Eksikliği Anemisinin Sistemik Etkileri

Gastrointestinal sistem	İştahsızlık Pika (geofaji, pagofaji) Atrofik glossit Disfaji Malabsorbsiyon Mide asiditesinde azalma Özefagial web
Santral sinir sistemi	İrritabilite (MAO azalma ?) Yorgunluk Dikkat azalması Katılma nöbetleri Okul başarısında azalma Papil ödemi Mental-motor gelişmede gerilik
Kardiyovasküler sistem	Kardiyak “output” ve kalp hızında artış Kardiyak hipertrofi Plazma hacminde artış ve kalp yetmezliği Digital toleransında artma
Kas-İskelet sistemi	Fiziksel performansta azalma (halsizlik) Kemik kırığı iyileşmesinde değişiklik Radyografik değişiklikler (diploik mesafede genişleme)
İmmunolojik sistem	İnfeksiyonlara eğilimin artması
Cilt bulguları	Kaşık tırnak (<i>Koilonychia</i>) Glossit Angular stomatit Mukozalar ve konjonktivada solukluk

2.1.4.1 Demir Eksikliği Anemisi ve İştahsızlık

İştah yiyeceğe karşı duyulan bilinçli istektir ve iştah kontrolü başta GİS olmak üzere santral sinir sistemi, pankreas ve adrenal bezler tarafından sağlanmaktadır. İştahsızlık çocukluk çağında sık görülen bir semptomdur ve değerlendirilmesinde gelişim, beslenme ve aile öyküsü önemlidir.

İştahsızlık beslenme bozukluklarının bir belirtisi olabilir. Kişisel, ailevi, ekonomik, çevresel ve sosyo-kültürel faktörler iştahı etkileyebilmektedir (27). İştahsızlık genel olarak az yeme, çok seçici yeme, çok yavaş yeme, yeni bir besin yememe, yemek yerine abur-cubur tüketme, katı gıda yerine sıvı gıdayı tercih etme şeklinde görülebilmektedir. Bazı çocuklar aileleri tarafından seçici olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda seçicilik oranı dört ay civarında %19 iken iki yaşa ulaşıldığında %50'lere çıkmaktadır. Yaşına göre kilosu fazla olan bebeklerin daha az seçtiği ve yeni bir besinin seçici bebeklere kabul ettirilebilmesi için 8-15 kez denenmesi gerektiği bildirilmiştir (28). İngiltere'deki bir çalışmada ortalama yaşı 30 aylık olan 455 çocuğun %20'sinde yeme problemi olduğu ve ailelerin bu çocukların %42'sini seçici, %39'unu ise az yiyen olarak tanımladıkları gösterilmiştir (29).

İştahın Kontrolü

Çocuklar yaş gruplarına ve gereksinimlerine göre değerlendirildiklerinde değişken iştaha sahiptirler. Besinlerin alımının kısa dönem kontrolü GİS, SSS, adrenaller ve pankreas tarafından sağlanmaktadır. Uzun dönem besin alımının kontrolünde ise leptin, adiponektin, rezistin ve TNF- α gibi endokrin ve parakrin faktörler salgılayan yağ dokusu rol almaktadır (30).

Gastrointestinal sistem: GİS'te beslenme sonrası midenin distansiyonu gerilme reseptörlerini ve mekanoreseptörleri aktive ederek beyine doygunluk sinyalleri ulaştırmaktadır. Girelin hormonu mideden salgılanmakta ve açlık hissi uyandırmaktadır. Girelin plazma düzeyi öğün öncesi en yüksek düzeye ulaşırken, yemek sonrası plazma düzeyi düşer. Girelin ayrıca besinlerden alınan enerji ile vücudumuzun harcamış olduğu enerji arasında dengeyi kurmada da rol oynamaktadır. Kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY anoreksijenik

özelliik taşıymaktadırlar. Gerçek doygunluk mediatörü olan CCK beslenme sonrası duodenum ve jejunumda bulunan endokrin-I hücrelerinden salınmaktadır (30).

Santral sinir sistemi: Hipotalamusta arkuat nükleus periferden gelen uyarıları alırken, beyin sapında bulunan soliter trakt nükleusu da GİS'ten gelen uyarıları alan merkezlerdir. Arkuat nükleusta iki hücre grubu yer almakta ve birbirleriyle ters yönde etki göstermektedirler. Bunlardan neuropeptid-Y (NPY) salgılayan grup iştah artırıcı, proopiomelanokortin (POMC) salgılayan grup ise iştah azaltıcı etki göstermektedir. Bu hücreler üzerinde bulunan peptid hormon reseptörleri ile leptin ve insülin tarafından da kontrol edilmektedirler (28).

İştahsızlık birçok hastalığa bağılı olarak ortaya çıkabilen bir semptomdur. DEA'de de sıklıkla görülebilen bir bulgudur. Ülkemizdeki bir çalışmada iştahsızlık sebebiyle sağık kuruluşuna getirilen çocukların tam kan sayımı ve ferritin değerleri geriye dönük olarak incelenmiş ve hastaların %30,1'inde ferritin değeri 12 ng/ml ve yaşı grubuna uygun Hb değeri -2 SD nin altında olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada iştahsız olan her üç çocuktan birinin DEA tanısı aldığı ve iştahsızlığın DEA tanısı konulan hastaların önemli bir bulgusu olduğu görülmüştür (31). Başka bir çalışmada 13-36 ay arası DEA tanısı alan çocuklar değerlendirilmiş ve %29'unda iştahın zayıf olduğu belirtilmiştir (29).

Literatürde DEA deki iştahsızlık etiyolojisini aydınlatmaya yönelik sınırlı sayıda çalışma varken, hormon çalışmaları yok denecek kadar azdır. Bir çalışmada iştah uyarıcı hormon olan girelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olup, DEA'da iştahsızlığın girelin düzeyindeki düşüklüğe bağılı olabileceği bildirilmiştir (16). İşguven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (13), DEA olan 25 çocuk ve kontrol grubu karşılaştırılmış, iştah uyarıcı hormon olan girelin düzeylerinin DEA grubunda anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan bir diğer çalışmada ise (14), 6 ay -6 yaşı arası DEA olan hastalar ile kontrol grubu arasında yapılmış, DEA grubunda anemi tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre girelin seviyelerinde anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Küçük ve arkadaşlarının infant dönemindeki izole DEA tanılı ve iştahsızlık şikayeti olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada (15), DEA tedavisi öncesi ve sonrasında hastalarda girelin düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmada tedavi sonrasında girelin düzeyinde ve hastaların antropometrik ölçümlerinde anlamlı yükselme bulunmuştur. Kasar ve arkadaşlarının DEA ve kontrol grubu arasında

yaptığı çalışmada ise (17) tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunda açıl girelin, desaçıl girelin ve obestatin düzeyi karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre DEA grubunda hem açıl hem de desaçıl girelin seviyesinde artış saptanmıştır. Tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. Obestatin düzeyinin ise tedavi öncesi DEA grubunda yüksek iken, tedavi sonrasında düştüğü görülmüş; tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışma sonucunda DEA’da düşük girelin ve yüksek obestatin düzeyinin DEA de iştahsızlık gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (17).

2.1.4.2 Demir Eksikliği Anemisinde Pika

Pika da iştahsızlık gibi DEA hastalarında sık görülmektedir fakat fizyopatolojisi tam açıklanamamıştır. Pika en az bir ay süreyle yiyecek olmayan maddeleri gelişimsel düzeye ve kültürel pratiğe uymayan biçimde yemek olarak tanımlanmaktadır. Çocukluk çağında pika 2-3 yaşlarında başlamakta ve çocukluk çağı boyunca devam etmektedir. Yapılan bir çalışmada en sık yenilen maddeler; toprak (%85,9), duvar sıvaları(%15,9), kil (%9,3), taş parçaları-kum (%7,5) ve kül (%5,6) olarak bulunmuştur. Vakaların %21’inin, birden fazla madde yediği tespit edilmiştir. Bu çocukların %57’sinde anemi, %76,6 sında demir eksikliği bulunurken, demir eksikliği ve aneminin ağırlığı ile pika süresi ve çoklu parazit varlığı arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir (33).

2.1.5. Demir Eksikliği Anemisi Tanısı ve Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği anemisinde klinik ve laboratuvar bulguları değişik evrelerde farklılık göstermektedir.

1. Prelatent demir eksikliği devresi:

Demir depoları azalmış veya yoktur, serum demir düzeyi, Hb ve Htc normaldir. Kemik iliği depo demirinde azalma veya yokluğun gösterilmesi ve serum ferritininin düşük olması tanısaldır.

2. Latent demir eksikliği devresi:

Depo demirine ek olarak serum demiri ve TS azalmaktadır. Hb ve Htc miktarları normaldir.

3. Demir eksikliği anemisi devresi:

Depo demir, serum demiri, TS ile birlikte Hb ve Htc değerleri de azalmakta kırmızı kürelerde mikrositoz ve hipokrominin görüldüğü belirgin anemi gelişmektedir (1). Yaşa göre normal Hb ve Htc değerleri Tablo 3’de gösterilmiştir (1).

Hastaların büyük çoğunluğunda, hipokrom mikrositer anemi bulunmaktadır. Vücut demir depolarının azalmasını gösteren biyokimyasal kanıtlar tanı koydurucudur. Klasik biyokimyasal parametreler; serum demiri, transferrin, TS ve ferritin düzeyleridir. Plazma ferritin düzeyi düşüklüğü depo demirinin azlığını yansıtmaktadır. Ferritin düzeyi enfeksiyon, enflamasyon, kanser gibi durumlarda yükselmektedir. Dolayısıyla ferritin değeri demir eksikliğinden bağımsızdır (34). Çocuklarda ferritinin alt sınırı 12 ng/ml’dir. DEA’de ilk bulgu serum ferritin düzeyinde düşmedir. İkinci aşamada serum demiri azalırken (<30 g/dl), SDBK artmakta (>350 g/dl) ve TS düşmektedir.

$$TS = \text{Serum demiri} / \text{serum demir bağlama kapasitesi} \times 100$$

Formülü ile hesaplanmaktadır. TS %16’nın altında olması DEA lehine olarak değerlendirilmektedir. Eritrosit sayısı (RBC), DEA gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunurken, aneminin ilerlediği durumlarda azalmaktadır. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) DEA gelişiminde son bozulan ve tedavi ile en geç düzelen göstergedir. Mikrositozu göstermektedir. Erişkinlerde normal MCV değeri 80-90 fl’dir. 2 yaş altı çocuklarda <75 fl sınır kabul edilmektedir. MCV nin alt sınırı 70+yaş (yıl) şeklinde hesaplanmaktadır (35). Eritrosit dağılım genişliği (RDW) anizositozu göstermekte ve eritrosit dağılım genişliği normal değeri %12 olup >%14 DEA lehine değerlendirilmektedir. MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden Hb miktarını göstermektedir. Normal değeri 29±2 pikogramdır. DEA da MCH düşük saptanmaktadır. MCHC, 100 ml eritrosite düşen Hb miktarını gram cinsinden göstermektedir ve %30’un altına inmektedir. Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülmektedir. Bu bulgular Hb 10 gr/dl’nin altına düştüğü zaman belirgin olmaktadır. Retikülosit sayısı normal veya artmış olabilir. Lokosit sayısı normal olmakla birlikte %20’inde

hafif bir lökopeni görülebilmektedir. Trombositoz veya trombositopeni olabilmektedir (35). DEA’de laboratuvar değerleri Tablo 4’de özetlenmiştir (1).

Tablo 3. Yaşa Göre Normal Hb ve Htc Değerleri

Yaş	Hb (g/dl)		Htc (%)		RBC (10 ¹² /L)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)	
	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD
Kord kanı	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 aylık	14	10	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 aylık	11.5	9	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yaş	12	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 .K	14	12	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
yaş E	14.5	13	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18-49 K	14	12	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
Yaş E	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

Hb: Hemoglobin, **Htc:** Hemotokrit, **RBC:** Kırmızı küre sayısı, **MCV:**Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

Tablo 4. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları

Periferik kan yayması (hipokromi, anizositoz, poikilositoz)

Eritrosit miktarında azalma

MCV'de azalma

MCH'nin 27 pg altında olması

MCHC'nin %30'un altına düşmesi

RDW'nin %14'ün üstünde olması

Serum ferritin düzeyinde azalma (<12 ng/ml)

Serum demirinde azalma

SDBK'inde artma

TS'nin %16'nın altında olması

MCV:Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Ortalama eritrosit hemoglobini, **MCHC:** Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği, **SDBK:** Serum demir bağlama kapasitesi, **TS:** Transferin satürasyonu

2.1.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi ve Korunma

Yaşamın ilk altı ayında demir eksikliğinin önemli nedenlerinden biri depoların yetersiz olmasıdır. Yeterli demir alınabilmesi için zamanında doğan bebeklerde ilk 6 ay anne sütü ile beslenme, daha sonra demir ilave edilmiş mama ve demir içeren ek gıda verilmelidir (36). Anne sütü almayan çocuklarda ilk 12 ay demir ilave edilmiş mama ve 4. ayda demir içeren ek gıda verilmelidir. Anne sütü veya demir ilave edilmiş mama alamayan çocuklarda 4. ayda profilaktik olarak 1 mg/kg/gün demir eklenmesi gerekmekte ve prematürelere en geç 2. ayda 2 mg/kg/gün, 1000 gr dan az doğum tartılı bebeklere 4 mg/kg/gün profilaktik demir ilavesi yapılmalıdır (37).

DEA'de demir preparatları ağızdan veya parenteral yolla (intravenöz, intramuskuler) verilmektedir. Etkinliği, emniyetli olması, ekonomik olması, sistemik ve lokal yan etkilerinin olmaması nedeni ile genellikle ağızdan tedavide Fe^{+2} ve Fe^{+3} formu kullanılmaktadır. Demir tedavisinde ilk seçenek demir preparatları sülfat, glukonat ve fumarat gibi Fe^{+2} demir tuzlarıdır. Fe^{+3} demir tuzları emilimlerinin az ve etkisiz olması nedeni ile daha az önerilmektedir. Ağızdan demir tedavisi 3-6 mg/kg/gün elementer demir miktarı olacak şekilde ve günde 2-4 dozda, aç karnına öğünler arasında önerilmektedir. Demir tedavisine kan değerleri normale döndükten

sonra sekiz hafta devam edilmelidir (37). Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap Tablo 5’de özetlenmiştir (38).

Tablo 5. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi Cevabı

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

Parenteral demir tedavisi emilim bozukluğu, ağızdan alımı tolere edememe, tedaviye uyumsuz olan hastalar, kronik kontrol edilemeyen kanamalar vb gibi çok nadir durumlarda uygulanmaktadır. Eritrosit süspansiyonu ise çok şiddetli anemilerde, kalp yetmezliği geliştiği durumlarda verilmektedir (38). Tedaviye cevabın yetersiz olduğu durumlar Tablo 6’da özetlenmiştir (18).

Tablo 6. Tedaviye Yetersiz Cevap Nedenleri

Tedaviye uyumsuzluk
Demir tedavisine rağmen kan kaybının devam ediyor olması
Altta yatan kronik hastalık anemisi, enflamatuvar hastalık, malignite olması
Malabsorbsiyon
Diğer hematolitik madde eksiklikleri (folik asit)
Yanlış tanı: talasemi, sideroblastik anemi
Tedavi süresinin yetersiz olması
Yüksek gastrik pH: Antiasit, histamin 2 blokerleri kullanımı

2.2. GİRELİN

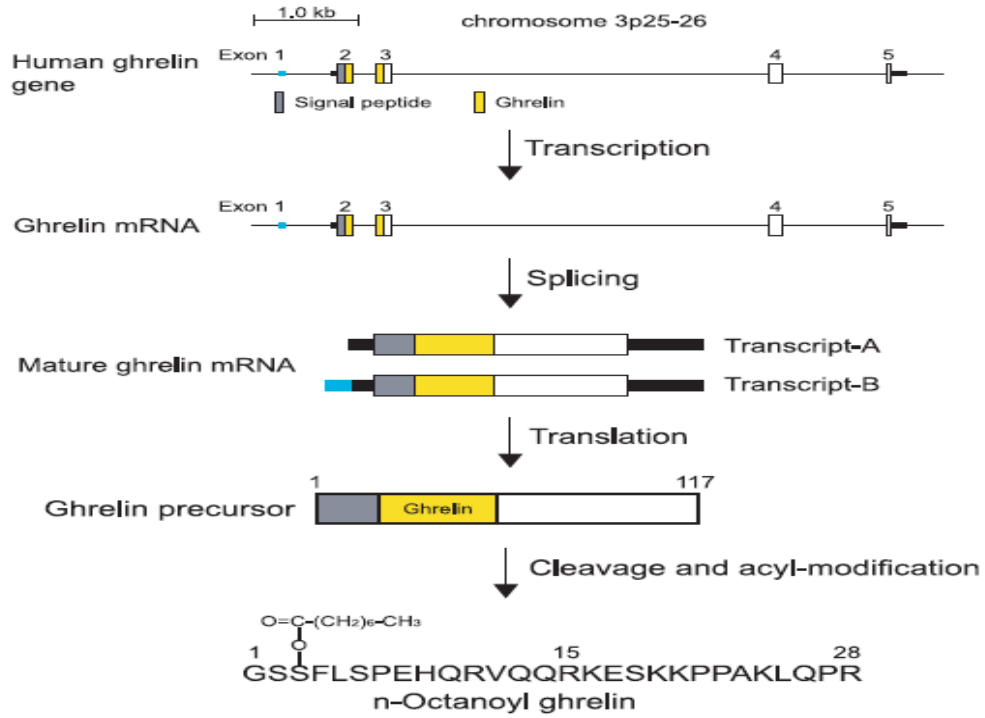
İştah düzenleyici hormon olarak bilinen girelin, 1999 yılında Japon araştırmacı Masayasu Kojima tarafından keşfedilen ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne bağlanmış endojen bir ligand olarak tanımlanan bir hormondur Girelinin keşfinden önce 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır. Daha sonra bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve girelin keşfedilmiştir (7).

2.2.1. Girelin Gen Ürünleri Sentez ve Yapısı

İnsan girelin geni 3. kromozom 3p25-26 lokusunda yer almaktadır (39). Girelin 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur. Temel olarak mide fundusundaki oksintik mukozada yer alan endokrin fonksiyonlara sahip X/A hücreleri tarafından salgınmaktadır. Ayrıca hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, ince bağırsak, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, SSS, akciğer, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve dişlerde sentezlenmektedir (39,40).

Girelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptörün endojen ligandıdır. Girelin reseptörü, 3q26.2'de kodlanmış gendedir. GHS-R'nin 1a ve 1b olarak adlandırılan iki izoformu vardır. Girelin, GHS-R 1a tipi reseptöre bağlanmaktadır. Tip 1b reseptör tip 1a'nın aksine daha yaygındır. Fakat büyüme hormonunun salınmasında veya kalsiyum ile ilişkili fonksiyonların ayarlanmasında biyolojik aktiviteye sahip değildir (40).

Girelin öncülü olan preprogirelin, 117 aminoasitten oluşmaktadır. Preprogirelin, 23 aminoasitlik sinyal peptidi ve 94 aminoasitlik progirelin (1-94) kısımlarını içermektedir. Progirelin N terminalinde 28 aminoasitlik matür ghrelin (1-28) ve C terminalinde 66 aminoasitlik kuyruk kısmından (29-94) oluşmuştur. Preprogirelinin son ürün olan matür gireline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir (39). Girelin posttranslasyonel modifikasyonu Şekil 3'de gösterilmiştir (13).



Şekil 3. Ghrelin postranslasyonel modifikasyonu

Ghrelin postranslasyonel olarak N terminal üçüncü aminoasit olan serin kalıntısına n-oktanik asit bağlanması ile aktif şekline dönerken, matür ghrelin adı verilen bu ghreline açılmış ghrelin de denmektedir. Bu açılasyonu katalizleyen açıl transferaz henüz bilinmemektedir. Ghrelinde oluşan bu açılasyon, aktivite ve GHS-R'e bağlanma için gereklidir. Ayrıca bu postranslasyonel değişim, ghrelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırmakta ve bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz olmak üzere beyin dokusuna geçişine olanak sağlamaktadır (39,41). Ondördüncü aminoasit pozisyonundaki glutaminin olmadığı bir analog peptid daha vardır ve desaçil ghrelin adını almaktadır (4).

Ghrelin, GIS tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormonudur. Vücutta ghrelin üretimi ile ilgili iki hücresel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez, ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelin salınımı yaptığı santral sinir sistemidir. (7). Plazma ghrelin düzeyi açlıkta artarken; yemek sonrası düzeyi azalmaktadır (42).

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

1- İki form farklı düzenleyici yollardan sekrete edildiği için, desaçil girelin peptidin inkomplet açılması sonucu oluşmuş olabilir. Bu teoride muhtemelen desaçil girelin, girelin geni tarafından direkt olarak üretilen aktif bir peptiddir.

2- Desaçil girelin, girelinin deaçılması sonucu oluşmuş olabilir (43).

2.2.2 Girelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması

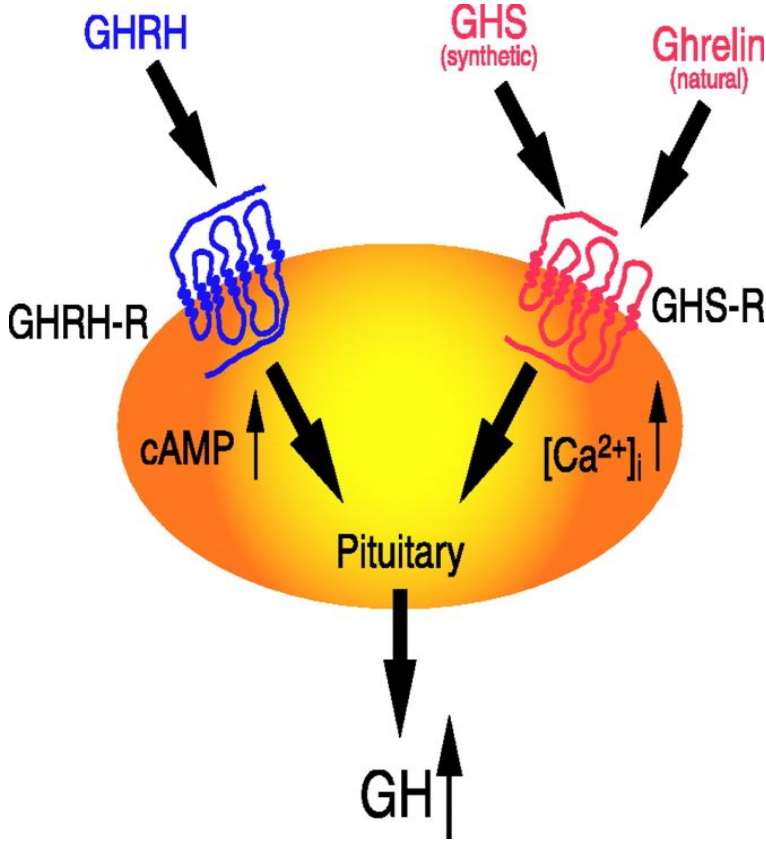
2.2.2.1 Girelin Salınım Mekanizması, Girelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması

Girelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı bulunmamaktadır. Bu da salınımın gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşmaktadır (44). Gastrik girelin salınımı lokal veya merkezi uyarım ile düzenlenmektedir. Bu da mekanik uyarı, mide lümenindeki sindirim ürünlerinin hareketi, sistemik dolaşımdaki maddeler ve merkezi sinir sisteminden gelen uyarıları kapsamaktadır (45).

Girelin GHS-R 1a'ya bağlanmaktadır. GHS-R 1b, GHSR-1a gibi yaygın bir şekilde eksprese edilmekte; fakat GHSR-1a'dan farklı olarak GHS-R 1b'ye girelin veya sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları bağlanmamakta ve GHS-R 1b'nin fonksiyonel olup olmadığı bilinmemektedir (40). Girelinin iştah, gıda alımı ve enerji balansı üzerine etki ettiği bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta GHS-R 1a reseptörleri yaygın olarak izole edilmiştir. Biyolojik ritim, duyu durum, hafıza, öğrenme gibi fonksiyonların kontrol edildiği SSS'nin hipokampus, substantia nigra'nın pars kompakta bölgesinde, mental tegmental bölge, dorsal ve medial raphe ve Edinger–Westphal çekirdekleri ve piriform kortekste de GHS-R 1a ekspresyonu gösterilmiştir. Liflerin bu şekilde karışmasının girelinin sirkadiyen ritminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Girelinin yarılanma ömrü 60 dakikadan kısadır. Plazma esterazı tarafından kolayca yıkılmakta ve desaçil gireline dönüşmektedir (46). Desaçil girelin GHS-R1a'ya bağlanmadığı için, etkilerinin oluşmasına başka reseptörler aracılık etmektedir. Desaçil girelin için spesifik ve açıl girelin için ortak reseptörlerin bulunması mümkün olmakla beraber, şu ana kadar bunların hiçbiri karakterize edilememiştir (47).

2.2.2.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcılar ve Girelinin Sinyal Yolları

Büyüme hormonu salgılatıcılar, GH salınmasını stimüle eden sentetik bileşiklerdir. Bunlar G protein ailesinden reseptöre ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağlanarak etki göstermektedirler. Girelin etkisini GHS-R 1a üzerinden protein kinaz C sistemi ile ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını arttırarak göstermektedir (48).



Şekil 4. Girelinin GHS-R üzerinden etki göstermesi

Nitrik oksit (NO), mitokondri iç membranında nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığıyla L-Arginin'den sentezlenmektedir. NOS enzimi L-NAME gibi bazı arginin analogları ile inhibe olmaktadır. NO'nun besin alımının önemli bir düzenleyicisi olduğu bilinmektedir. İntraserebrovasküler girelin uygulaması hipotalamustaki NOS seviyelerini arttırmaktadır. Girelinin gıda alımını arttırıcı etkisinin L-NAME uygulanımı ile inhibe olduğu gözlenmiştir. Bu durum, girelinin en azından bir kısım etkilerini NO üzerinden gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (49).

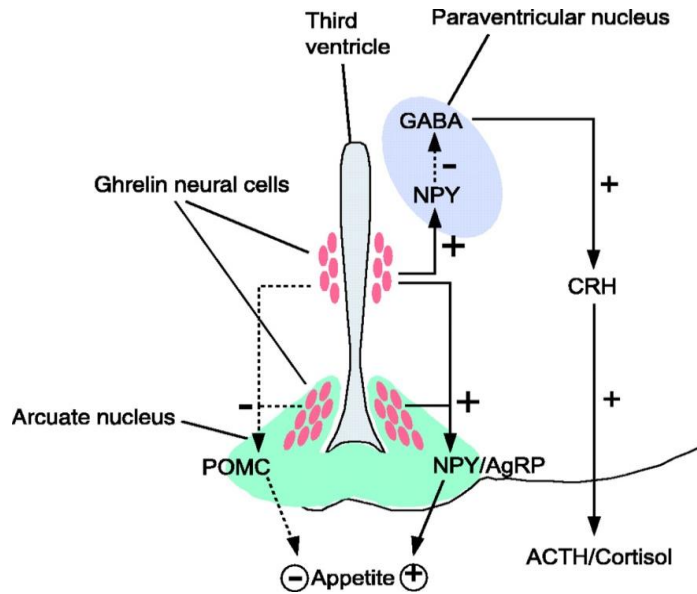
2.2.3. Girelinin Fizyolojik Fonksiyonları

2.2.3.1. İştahın Düzenlenmesi

Hipotalamik İştah Düzenlenmesi

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yeme davranışının SSS'nde hipotalamusta yer alan belli bölgelerde karmaşık bir mekanizma ile düzenlendiği kabul edilmektedir (50). İştah mekanizmasının sadece SSS'nden değil periferden sentez edilen faktörlerle de düzenlendiği yakın zamanda ortaya çıkarılmıştır. Yağ dokusunda üretilen leptin, beyine doyma sinyalleri göndererek iştahı baskılayan bir faktördür. Girelin de perifer dokulardan açlık sinyalleri göndermektedir. Girelinin yemek yeme üzerine etkisi GH'dan bağımsızdır (13).

Hipotalamusun arkuat nükleusunda iştah düzenlenmesinde rol alan girelin içeren nöronlar saptanmıştır. Bu lokalizasyon girelinin yemek alımını kontrol etmesini sağlamaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar 3. ventriküle çok yakın dorsal, ventral, paraventriküler ve arkuat hipotalamik nükleuslar arasında girelin içeren nöronlar olduğu gösterilmiştir. Arkuat nükleustaki girelin içeren nöronlar NPY ve iştah etkili proteinini (AGRP) aktive ederek yiyecek alımını arttırmaktadır (Şekil 5) (47).



Şekil 5. Girelin NPY üzerinden etki göstermesi

Kemirgenlerde beyin 3. ventrikülüne intraserebroventriküler (ISV) yapılan girelinin güçlü bir şekilde yiyecek alımını arttırdığı gösterilmiştir. Girelinin sadece ISV değil intravenöz ve intraperitoneal verildiğinde de yemek alımını arttırdığı bilinmektedir. Girelin antikoru verildiğinde ise etkisinin baskılandığı ve yemelerinin azaldığı görülmüştür. Hayvanlara girelin uygulamasının aşırı yiyecek alımına bağlı kilo artışına ve yağlanmaya neden olduğu saptanmıştır (51). Girelinin insanlarda da iştah ve yiyecek alımını arttırdığı tespit edilmiştir. Girelin açlık hormonu olması ile birlikte yeme davranışı ile kilo dengesini de düzenlemektedir. İnsanlarda girelin düzeyleri obezite ve kalori alımı ile azalmakta, açlıkta ve anoreksiya nervozalı hastalarda ise artmaktadır. Bundan yola çıkarak girelinin enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen bir hormon olduğu, her öğün öncesi düzeylerinde artış olması nedeniyle iştahı uyardığı düşünülmektedir (52).

Girelin İle İştah Mekanizmasının Uyarılması

Girelinin yağ dokusunu ve iştah arttırıcı etkilerinin GH üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu ve bu etkinin leptinin de aracı olduğu SSS'deki özel nöronlar tarafından düzenlendiği düşünülmektedir (53). NPY, SSS'de besin alımını uyarıcı başlıca peptittir. Besin alımını uyarıcı diğer peptitler melanin konsantrasyon edici hormon (MCH), oreksinler ve son zamanlarda bu aileye katılan NPY gibi arkuat nükleus sentezlenen agouti-related protein (AGRP) dir. Besin alımını baskılayan nöropeptitler ise POMC kökenli hormonlar ve alfa-melanosit uyarıcı hormondur (54). Girelinin SSS'ndeki asıl aktivite gösterdiği yer hipotalamustaki arkuat nükleustur. Arkuat nükleus hem iştahı baskılayan ve yağ dokusunda sentezlenen hormon olan leptinin hem de iştahı arttıran NPY ve AGRP'nin hedefindedir (55). Girelinin iştah üzerine olan etkilerini üç yolla gösterdiği kabul edilmektedir;

1) Girelin midede sentezlenerek kan dolaşımı ile arkuat nükleusa ve beyin diğer bölümlerine kan-beyin bariyerini aktif transport ile geçerek ulaşmakta ve iştahı etkilemektedir.

2) Periferal sentezlenen girelin, vagal afferent sinir uçlarını uyarmakta, bu da GHS-R ekspresyonuna neden olarak vagal bağlantısı olan nükleus solitarius yoluyla hipotalamusu uyarmaktadır.

3) Girelin, hipotalamusta lokal olarak sentezlenmekte ve direkt olarak arkuat nukleustaki NPY/AGRP ve diğer hücreleri uyarmaktadır. Ancak beyinde girelin miktarının çok az olduğu gösterilmiştir (56).

Plazma girelin seviyesi yemekten hemen önce artmakta ve yemekten sonra minimum bir saat içinde düşmektedir. Endojen girelinin yiyecek alımı ve vücut kilosunu ayarlayan karmaşık sistemde yeni regülatör olabileceği düşünülmektedir (55).

2.2.3.2. Gastrointestinal Fonksiyonlar ve Girelin

Girelinin intravenöz uygulanması doza bağımlı olarak gastrik asit salgılanmasını, mide boşalma hızını ve bağırsak hareketlerini arttırmaktadır. Gastrik girelin salgılanması nutrisyonel ve hormonal faktörlerce düzenlenmektedir. Açlıkta artan plazma girelin düzeyi yemeklerden sonra özellikle glukoz ve yüksek yağ oranı olan yiyeceklerden sonra azalmaktadır (42,57). Düşük proteinli diyet ise plazma girelin seviyesini arttırmaktadır (57). Girelin salgısını azaltan inhibitör sinyaller ise leptin ve büyüme hormonudur (42).

2.2.4. Girelinin Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Kardiyovasküler Sistem

Kalp ve aortada girelin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. intravenöz girelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde girelinin kan basıncını azalttığı, kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir. Bolus olarak girelinin intravenöz uygulanması kalp hızını değiştirmeksizin ortalama kan basıncını düşürücü etki göstermektedir (58). Kronik kalp yetmezliği olan ve girelinle tedavi edilen kemirgenlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kardiyak output, atım hacmi ve sol ventrikül fonksiyonlarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Girelin sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyak kaşeksiyi iyileştirmektedir. Girelin infüzyonu idrar hacmi, idrar Na atılımı ve kreatinin klirensini değiştirmemektedir. Yani girelin kalp yetmezliği olan hastalarda böbrekler üzerinde etki oluşturmaksızın, hemodinamik

bozukluğu düzeltebilmektedir (59). Girelinin kardiyomiyositlerin ve endotelial hücrelerin in vitro olarak apoptozunu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu etkileri hücre dışı sinyal ileti yolu olan kinaz ve aktive serin kinaz aktivasyonu ile düzenlenmektedir (60).

Girelin ve İnsülin Salgılanması

Pankreatik girelin ekspresyonunun tanımlanması ve girelin salgısının dağılımı tartışmalıdır. Girelinin insülin üzerindeki rolü de aynı şekilde tartışmalıdır. Girelinin bazı çalışmalarda insülin salgılanmasını inhibe ettiği bazı çalışmalarda da uyardığı gösterilmiştir (6,13).

Otonom Sinir Sistemi

Girelin sempatik aktiviteyi önleyerek ve vasodilatasyona sebep olarak kan basıncını düşürmektedir. Girelinin sempatik aktivitedeki kardiyovasküler ve vagal boşalma üzerinde durdurucu, gastrointestinal parasempatik aktivite üzerinde ise hızlandırıcı bir etki yaptığı bulunmuştur (61).

Isı Üzerine Etkisi

Santral ya da periferal yolla uygulanan girelin doza bağımlı olarak ısı artışına neden olmaktadır. Uygulama şekline göre ısı artışında farklılık oluşturmaktadır. Girelin intraperitoneal verilirse ısı artışı 5-20 dakika arasında olur iken, ISV verilmesi halinde 10-60 dakika arasında gerçekleşmektedir. Bu ısı değişiminin altında yatan neden henüz bilinmemesine rağmen, girelinin enerji harcanmasında ve korunmasında rolü olduğu kabul edilmektedir (17).

Genitoüriner Sistem

Girelinin testiküler steroideogenez ve Leyding hücrelerinden testosteron salınımında rol aldığı gösterilmiştir (62). Sıçan seminifer tübüllerinde kök hücre

faktörü ekspresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Son zamanlarda endometrial stromal hücrelerinin kalınlaşmasında da görev aldığı belirtilmiştir (63).

Antienflamatuvar Etki

İnsan çalışmalarında leptinin interlekin-6 (IL-6) ve TNF-a'yı arttırdığı gösterilmiştir. Girelin ve leptinin hipotalamusta iştah üzerine antagonist etkisi gibi zıt düzenleyici etkilerinin immun sistemde sitokin ekspresyonu üzerinde de olduğu düşünülmektedir. İnsan T hücrelerinden girelin salgılandığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak immun sistemde girelinin antienflamatuvar etkisi olabileceği ifade edilmiştir (64).

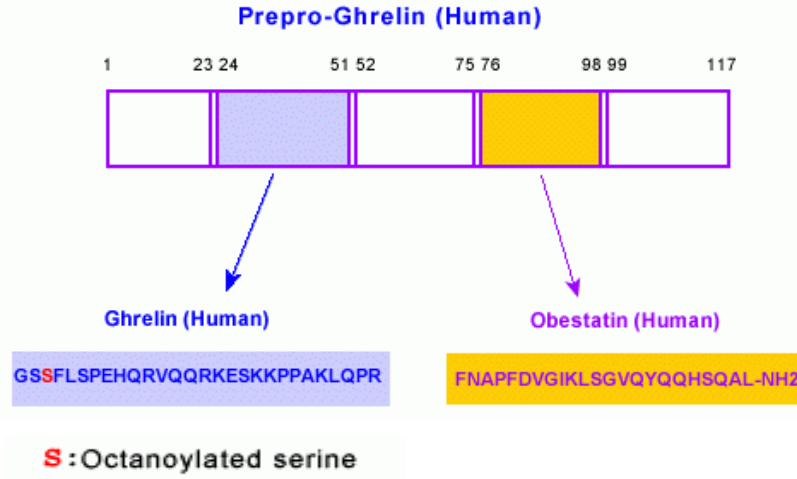
Girelin ve Hastalıklar

Girelin seviyeleri ve hastalıklar arasında ilişkiyi içeren birçok çalışma mevcuttur. Boy kısalığında girelin miktarı artarken, akromegalili hastalarda ya azalmakta ya da değişmemektedir (65). Çölyak, anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, kansere bağlı anoreksiya ve kaşekside kan girelin miktarlarının arttığı bildirilmektedir. Tip II diyabette veya insülin direnci olan hastalarda girelin düzeyleri düşük saptanırken; Tip I diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda girelin seviyelerinde değişiklik gözlenmemiştir (13). Hipotroidik ratlarda serum girelin seviyelerinin arttığı, hipertroidide ise azaldığı bulunmuştur (66). Polikistik over sendromunda düşük girelin düzeyleriyle birlikte insülin direnci bulunmuştur. Girelin neoplastik hücrelerin büyümesine etki edebilmektedir (67).

Yapılan çalışmalarda DEA'nde girelin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiş ve iştah uyarıcı hormon olan girelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. DEA'da iştahsızlığın girelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır (15-17).

2.3 OBESTATİN

Obestatin, 2005 yılında Zhang tarafından izole edilen 23 aminoasitli bir peptittir (68). Obestatin, girelin geni tarafından kodlanan 117 aminoasitli preprogirelin peptidinin postranslasyonel modifikasyonu sonucu oluşmaktadır (Şekil 6) (69).



Şekil 6. Obestatin yapımı

Mide dokusu, özellikle oksintik mukozası girelin ve obestatin için en zengin dokudur. Ratların midesinin oksintik mukozasının cerrahi olarak çıkarılmasıyla, dolaşımdaki girelin ve obestatin düzeylerinin %50-80 oranında azaldığı görülmüştür. Çift immünohistokimyasal boyamalarla pankreasta obestatinin girelin ile birlikte, girelin üreten hücreler olarak adlandırılan epsilon hücrelerinde bulunduğunu göstermektedir. Obestatin ve girelinin epsilon hücrelerinden birlikte salınımı, bu hormonların aynı gen tarafından üretildiğini, lokal düzenleyiciler olarak birlikte hareket ettiklerini göstermektedir (68). Önceleri midedeki endokrin hücrelerden salgılandığı düşünülse de GIS, dalak, meme bezi, süt ve plazmada da varlığı gösterilmiştir (70).

Obestatin G-protein reseptörü 39'un (GPR39) endojen bir ligandı olarak bilinmektedir. Etkisini, hücrelerde siklik adenosin monofosfat (cAMP) miktarını arttırarak göstermektedir (70).

2.3.1 Obestatinin Görevleri

Obestatin, GH ve girelin sekresyonunu antagonize etmektedir. Girelin ve obestatin pulsatil olarak salınmakta ve vücudun beslenme durumuna göre plazma seviyesi değişmektedir. Obestatinin bilinen temel fizyolojik etkileri, açlığı azaltma, gastrik boşalmayı geciktirme ve kilo alımını azaltma şeklindedir (70). Obestatinin bu etkilerin dışında, gastrointestinal kanalda sekresyonu artırma, belleği güçlendirme, uykuyu düzenleme, susama hissi inhibisyonu, anksiyete ve nöropsikiyatrik belirtileri düzenleme, pankreatik enzim salgısını artırma, hücre proliferasyonunu artırma ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu inhibe etme gibi etkilerinin de olduğu bilinmektedir (9,10,71).

Obestatin sıvı ve elektrolit homeostazisinde özellikle vazopressin etkilerinin tersi yönde etki ederek düzenleyici rol oynamaktadır (72). Obestatinin girelin ve büyüme hormonu ilişkili hormon aracılığıyla kalp kasılmasını arttırdığı ve kalbi koruduğu gösterilmiştir (73).

2.3.2 Obestatinin İştah Üzerine Etkisi

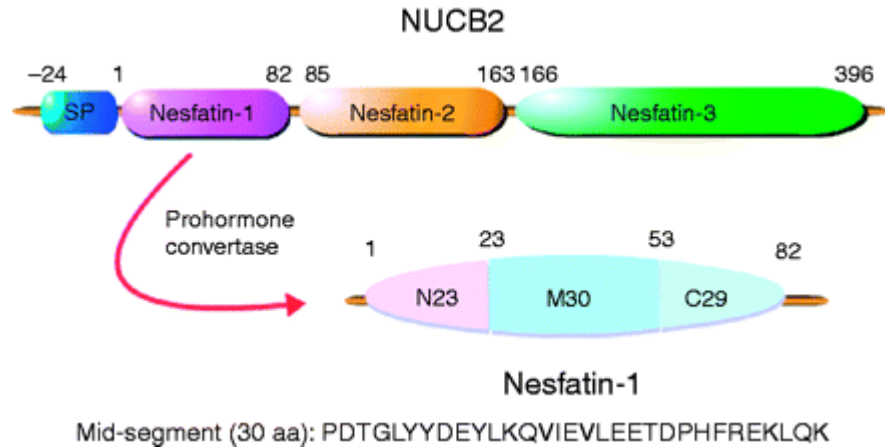
Girelin açlık ve tokluk durumlarında antrum ve duodenum motilitesini uyarırken obestatinin tokluk durumunda antrum ve duodenum motilitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. (74). Vagal afferent liflerin uyarımı sonucu gastrointestinal motilite inhibe edilmekte; santral doyumluk hissi oluşturularak kilo alımı engellenmektedir. Dolayısıyla aynı gen üzerinden sentezlenmelerine rağmen girelin yeme isteğini başlatırken; obestatin baskılamaktadır (68). Yeme bozukluklarıyla ilgili yapılan bir çalışmada plazma obestatin seviyesinin anoreksiya ve bulimia hastalarında kontrol gruplarına göre düşük plazma değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir (75).

Obestatinle ilgili kardiyak problemler, obezite, anoreksiya, hipertansiyon, diyabet gibi birçok alanda çalışma yapılmıştır. İştah üzerine olan etkileri bilinmesine rağmen çocuklarda çoğu zaman iştahsızlık kliniğiyle karşımıza gelen DEA yönelik yapılan tek çalışma Kasar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma olup DEA hastalarında tedavi öncesinde tedavi sonrasında göre obestatin düzeyi yüksek bulunmuştur (17).

2.4 NESFATİN-1

2.4.1 Nesfatin-1'in Ekspresyonu ve Yapısı

Nesfatin-1, ilk olarak 2006 yılında ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır. Bu hormon, nükleobindin-2 (NUCB2) öncül proteininden türemiş, 82 aminoasitten oluşan bir peptit yapısındadır (76,77). Araştırmalar nesfatin-1'in, NEFA/nükleobindin2 den türeyen bir amino terminal fragmeti olduğunu göstermiştir (78).NUCB2, toplam 396 aminoasitten oluşan bir protein olup 24 aminoasitlik bir sinyal peptidini oluşturmakta ve iştahın kontrolünde görev almaktadır (11). Sıçan beyin-omurilik sıvısı NUCB2'den türeyen bir amino terminal fragmenti olan nesfatin-1'i içermekte ve nesfatin-1 miktarı açlık koşulları altında hipotalamik çekirdekte azalmaktadır. NUCB2'nin nesfatin-1'e dönüşümü yiyecek alınımının baskılanmasında gereklidir. NUCB2 molekülünün C terminal fragmenti besin düzenlenmesinde rol alırken; N terminal fragmenti ise besin alınımında önemli rol oynamaktadır. Nesfatin-1 NUCB2'nin N terminal bölgesinden kaynak almaktadır. NUCB2 prohormonu proteolitik işlemler sırasında konvertazlar tarafından birkaç parçaya bölünmekte, N-terminal parçası, nesfatin-1'i (1-82) oluştururken, C-terminal parçası ise nesfatin-2 (85-161) ve nesfatin-3'e (166-396) öncüllük etmektedir (Şekil 7) (78).



Şekil 7. NUCB2 üzerinden Nesfatin sentezi

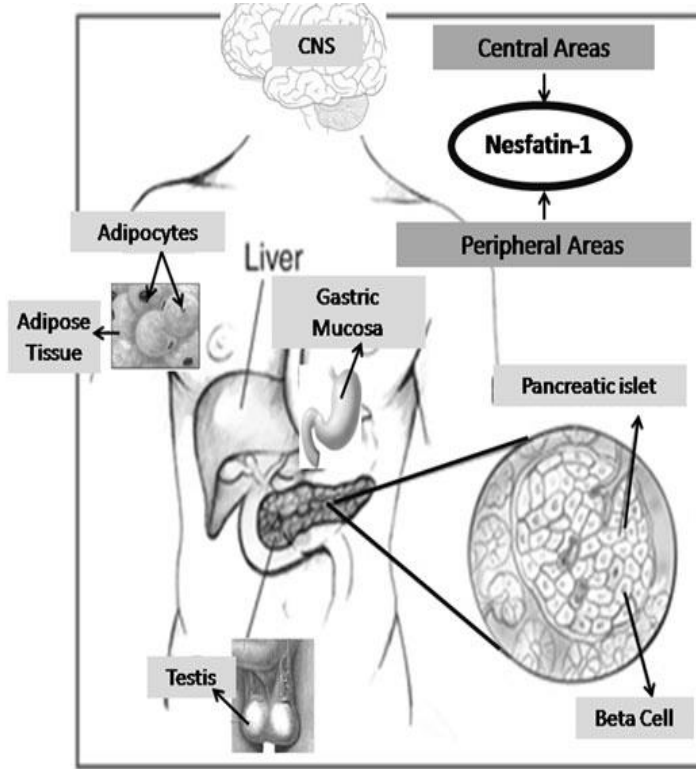
Nesfatin-1; N23 (1-23), M30 (24-53), C29 (54-82) olmak üzere 3 alt segment içermektedir. Bu 3 alt segmentten M30; nesfatin-1'in besin alınımı üzerinde etkili olan

kısımdır (78). Nesfatin-1'in gıda alımı üzerinde inhibitör etki gösterdiği düşünülmektedir (79).

2.4.2 Nesfatin-1'in Sentezi ve Salınımı

Kemirgenler üzerinde yapılan RNA ve protein düzeyindeki çeşitli çalışmalarla beyindeki dağılımı belirlenerek, nesfatin-1'in leptinden- bağımsız mekanizmalar aracılığıyla çalışan yeni bir tokluk molekülü olduğu vurgulanmıştır (76).

Nesfatin-1 sadece beyin dokularında değil aynı zamanda adipoz doku, mide, pankreas adacıkları, karaciğer, testis, kalp ve kan gibi periferel dokularda da bulunmaktadır (Şekil 8) (80-83).



Şekil 8. Nesfatin salınım yerleri

Hipotalamus ve hipofizde nesfatin-1 varlığı, hipofizer hormon salgılanmasında nesfatin-1'in düzenleyici bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir (84). NUCB2 geni beslenme durumu ile anlamlı bir ilişki göstermekte bu da nesfatin-1'in enerji dengesinde rolü olduğunu düşündürmektedir (82). Buna göre, nesfatin-1'in limbik

sistemde, hipotalamusta, pons ve medüller nukleusta geniş dağılım göstermesi; gıda alımı ile ilgili düzenleyici görevler üstlendiğini akla getirmektedir. Aynı zamanda beslenme davranışlarının yanı sıra visseral fonksiyonlar, uyku, duygu ve ağrı otonomik kontrollerinde ve nöroendokrin düzenlemede de etkili olabileceği belirtilmiştir (79).

Enerji metabolizmasında etkili olan ve anoreksijenik etkili bir hormon olduğu bilinen nesfatin-1'in NF-kB-bağımlı inflamatuvar yanıtı ve kaspas-3 aracılı nöronal hücre apoptozisini de inhibe edebileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu peptidin NPY/AgRP nöronlarda hiperpolarizasyon oluşturmak üzere ATP duyarlı potasyum kanallarını etkilediği görülmektedir (85). Yapılan bir çalışmada sistemik uygulanan tek doz nesfatinin subaraknoid kanamada antienflamatuvar ve antiapoptotik etki gösterdiği de bildirilmiştir (86).

2.4.3 Nesfatin-1'in Görevleri

Nesfatin-1'in biyolojik aktivitesi ilk olarak sıçanlarda belirlenmiş, karanlık faz gıda alımını düşürerek kilo alımını azalttığı saptanmıştır. Leptin gen defekti bulunan Zucker sıçanlarına ISV yoldan nesfatin-1 uygulanması besin alımında anlamlı oranda azalmaya neden olurken bu hayvanlara nesfatin-1 antikorlarının verilmesi ise leptin enjeksiyonu ile birlikte azalması beklenen besin alımında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (18).

Buna karşılık anoreksijenik bir hormon olan melanokortin peptidinin enjeksiyonu ise PVN nöronlarındaki NUCB2'yi kodlayan genin miktarını anlamlı olarak artırmıştır. PVN ve ARC nöronlarındaki melanokortin peptidi prekürsörleri olan POMC, NPY/AgRP ve kortikotropin serbestleştirici hormon gibi moleküllerin gen ekspresyonlarını değiştirmemiştir. Bütün bu sonuçlar nesfatin-1'in anoreksijenik sinyal veren bir ajan olduğunu göstermektedir (87). Sıçanlara ISV yoldan nesfatin-1 enjeksiyonu iştahı önemli oranda baskılarken, nesfatin-2'nin yerini tutan sentetik bir peptid, nesfatin-3 ile nesfatin-2/3'ün yerini tutan bir fragmentin ise iştahı etkilemediği gösterilmiştir (18). IgG'den türeyen nesfatin- Ab24'ün enjeksiyonu sonrasında iştahın önemli derecede arttığı fakat yine IgG'den türeyen nesfatin- Ab301'in enjeksiyonu sonrasında ise iştahın artmadığı rapor edilmiştir (78). Nesfatin-1'in beslenme

üzerindeki etkilerini PVN, supraoptik nükleus (SON), yan hipotalamik alan, arkuat nükleus ve hipotalamik nükleus aracılığıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Kemirgenlerde ve balıklarda üçüncü beyin ventrikülü içine nesfatin-1 enjeksiyonundan sonra yağ birikiminde ve karanlık faz gıda alımında azalma görülerek vücut ağırlığında olabilecek artışları engellediği belirtilmiştir (76,77).

Nesfatin-1'in ISV enjeksiyonundan sonra besin alınımını azaltıcı etkisinin 6 saat boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Aç olmayan farelere intraperitoneal nesfatin-1 enjeksiyonu doza bağımlı olarak karanlık dönemde 3 saat boyunca yemek alınımını baskılamıştır. Nesfatin-1'in subkutan verilmesi ise besin alınımını 14 saat boyunca durdurmuştur. Bu çalışmalar subkutan enjeksiyon yönteminin; intraperitoneal ve ISV'ye göre daha uzun süre etki ettiğini göstermiştir. Nesfatin-1'in düzenli aralıklarla intraperitoneal enjeksiyonu 6 gün boyunca kilo alınımını engellemiştir. Diğer bir çalışma da ise; wistar sıçanlarına nesfatin-1'in nasal uygulanmasının 6 saat boyunca besin alınımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Nesfatin-1'in periferik uygulanımı (leptinden bağımsız bir mekanizma yoluyla) trakt solitarius çekirdekte, POMC ve kokain-amfetamin düzenleyici peptid nöronlarının aktifliği yüzünden farelerde anoreksiyaya neden olduğu gösterilmiştir (12,88). Ek olarak, obez olmayan insanlarda nesfatin-1 ile vücut kitle indeksinin negatif korele olduğu ve konsantrasyonunun yüksek vücut kitle indeksi olan gruplarda önemli derecede daha düşük olduğu rapor edilmiştir (81). Kronik besin alımı kısıtlaması ile karakterize olan anoreksiya nervoza hastalarında plazma nesfatin-1 seviyelerinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (12). Sonuç olarak Nesfatin-1'in merkezi ve periferik uygulanımı yiyecek alımının azalmasıyla sonuçlanmaktadır.

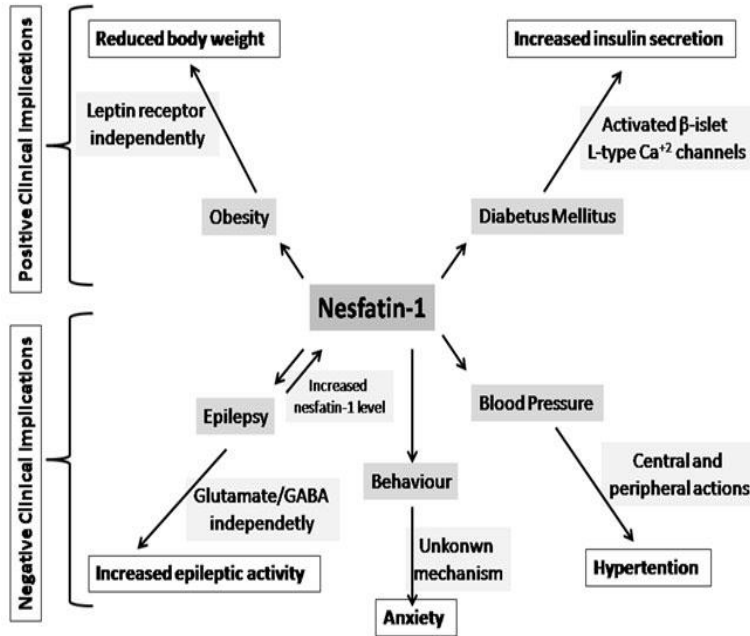
Nesfatinin Diğer Sistemler Üzerine Etkileri

Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisine ilave olarak metabolik kontrolde önemli rol oynayan salgı proteinlerinin gösterdiği üzere antihiperglisemik etkisi de rapor edilmiştir (89). Nesfatin-1'in kardiyak fonksiyonları düzenlediği, kan glukoz düzeyini düşürdüğü, korku ve anksiyete benzeri davranışları indüklediği de ayrıca gösterilmiştir (90). Yapılan bir çalışmada (80) kalbin kendisinin nesfatin-1 ve öncülü olan NUCB2 ürettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada nesfatin-1'in miyokardiyal performansı direk

olarak etkilediği ve kalp kasını iskemi reperfüzyon hasarından koruduğu bildirilmiştir (80).

Ayrıca nesfatin-1'in, gıda alımıyla ilgili beyinde yer alan çoğu peptit gibi, gastrointestinal motor fonksiyonlar üzerine de etkin olduğu belirlenmiştir. Ratlarda gastrik boşalmayı geciktirdiği, farelerde ise gastro-duodenal hareketi baskıladığı belirlenmiştir, bunun da doyumluk hissinin sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (88).

Bununla birlikte nesfatin-1'in omurgalı merkezi sinir sisteminde stres cevabının düzenlenmesinde rolünün olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (Şekil 9) (91).



Şekil 9. Nesfatin-1' in etkileri

Nesfatin-1'in etkinlik gösterdiği reseptör ise henüz kesin olarak belirlenememiştir, bu nedenle aktivitesini hangi hücrel mekanizma ile gösterdiği tam olarak açıklanamamıştır (76).

Beyinde nesfatin-1'in anoreksijenik aktivitesini leptinden-bağımsız yollar aracılığıyla gıda alımını düzenleyen birçok hipotalamik, medüller ve nöral mekanizmalarla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (77). Aday mekanizmalardan biri CRF-reseptör-2 (CRF2) sinyal sistemi aktivasyonudur (76). Hayvan deneylerinde CRF2 antagonisti astressin 2-B'nin lateral beyin ventrikülü içine enjeksiyonu gıda alımında azalmayı bloke ederken, aynı bölgeye enjekte edilen nesfatin-1 ise gıda

alımını azaltmaktadır (87). Ayrıca, nesfatin-1 ve CRF santral olarak enjekte edildiğinde birbirini taklit eden korku, endişe, sempatik aktivasyon, hipertansiyon ve gastrik boşaltmada gecikme gibi benzer davranış yanıtlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (87,92). Balıklarda yapılan bir çalışmada, nesfatin-1'in hipotalamohipofizer ekseninde bulunduğu; beyin, hipofiz ve yumurtalıkları düzenleyerek balık üreme fizyolojisini etkilediği düşüncesini desteklemiştir (84). Başka bir çalışmada ise nesfatin-1'in, dişi sıçanlarda normal puberte sürecini başlatmada önemli bir rol oynadığı, düşük nesfatin-1 düzeylerinin gecikmiş puberte ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (93). Fakat nesfatin-1 reseptörü hakkında yeterince bilgi olmadığından, nesfatin-1'in hücre düzeyindeki anoreksijenik etkisinin mekanizmaları da henüz yeterince açıklanamamıştır.

2.4.4 Nesfatin-1, Enerji Dengesi ve Glikoz Metabolizması

Varlığı yeni ortaya konulmuş olan, enerji metabolizması ile yakından ilişkili olduğu gösterilen, hipotalamustaki nöronlarda iştah sinyali ile ilgili olduğu tanımlanmış olan nesfatin-1 hormonunun enerji dengesi konusunda etkisi olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (79).

Farelerde yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in pankreas β hücrelerindeki L-tipi kanallardan Ca alınımını sağlayarak glikoz bağımlı insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir; bu bulgular, nesfatin-1'in sıçanlardan ve farelerden izole edilen adacık hücrelerinde glikoza bağlı insülin salınımını ve preproinsülinin mRNA ekspresyonunu uyardığını desteklemektedir (94). Nitekim, hiperglisemik ve normoglisemik farelerde yapılan çalışmalarda damar içi nesfatin-1 enjeksiyonu sonucunda kan glikoz düzeylerinde düşme gözlemlendiği, yalnız santral yollarla enjeksiyonu sonucunda ise bu etkinin ortaya çıkmadığı görülmüştür; bu da nesfatin-1'in doğrudan glikoz-bağımlı insülinotropik etkisini akla getirmiştir (77).

Nesfatin-1 ile ilgili DEA kliniği gösteren çocuklarda iştahsızlık üzerine etkisini gösteren bir çalışma yapılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmaya Kasım 2015–Nisan 2016 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde izlenmekte olan DEA (n:50) tanısı olan ve sağlam çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı kontrol grubunun (n: 50) oluşturduğu toplam 100 olgu alındı. DEA tanılı çalışma grubunda yer alan hastalar 25 kız (%50), 25 erkekten (%50) oluşmaktaydı. Kontrol grubunda ise 25 kız (%50), 25 erkek (%50) bulunmaktaydı. Tüm olguların yaş aralığı 1-16 yaş arasındaydı.

Demir eksikliği anemisi tanımı hemoglobin ve hematokrit değerleri yaş grubuna göre -2 SD nin altında, serum demiri azalmış, serum ferritin değerinin 12 ng/dl altında olması şeklinde tanımlandı (44).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Klinik ve laboratuvar olarak DEA tanısı kanıtlanmış hastalar
- Klinik ve laboratuvar olarak DEA ve eşlik eden ek hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu
- Ailelerin çalışmaya izin vermiş olması

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Diğer hipokrom, mikrositer anemi tanısı olanlar
- Kronik hastalık öyküsü olanlar
- Eşlik eden klinik ve/veya laboratuvar olarak enfeksiyon öyküsü olanlar
- Onkolojik veya hematolojik malignite nedeniyle takipli olanlar
- Vücut kitle indeksi persentillerine göre çok yüksek (obez) veya çok düşük olanlar
- Anormal lipit düzeyi değerlerine sahip olanlar

Her iki grubu oluşturan çocuklardan hemogram, retikülosit, periferik yayma, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, rutin tetkikler olarak alındı.

Transferrin saturasyonları=serum demir/serum demir bağlama kapasitesix100 formülü ile hesaplandı.

Transferrin saturasyonu %16'nın altında olanlar DEA grubuna; üstünde hesaplanlar kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların boy, kilo ölçümleri yapılarak, vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Vücut kitle indeksi=kilo (kg)/boy²(m) (95) formülü kullanılarak hesaplandı.

Ağırlık, boy ve vücut kitle indekslerinin normal persentilde olmasına dikkat edildi. Çalışmamıza konu olan iştah düzenleyici hormonların vücut kitle indeksi yüksek (obez) veya düşük (anoreksiya, kaşeksi gibi) hastalarda değişiklik gösterdiği sonucuna varılan çalışmaların olması nedeniyle olguların antropometrik ölçümlerinin normal olmasına dikkat edilerek obezite veya anoreksiya durumlarının dışlanması amaçlandı. Obeziteye eşlik eden yüksek lipit değerleri nedeniyle diğer bir dışlama kriteri olarak belirlenen lipit parametrelerinin normal aralıkta olmasına dikkat edildi. (*Low Density Lipoprotein* (LDL)<100 mg/dl, Total kolesterol<200 mg/dl, *High Density Lipoprotein* (HDL)>45 mg/dl, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) 7-47 mg/dl, Trigliserid<200 mg/dl değerleri eşik değer olarak kabul edildi).

Öykü ve fizik muayene doğrultusunda hastaların akut enfeksiyon durumları değerlendirildi. Şüpheli öyküsü olan her iki gruptaki olgulardan C reaktif protein değeri istendi; 0,5 gr/dl değerinin altında olması enfeksiyon durumunu ekarte etmek amacıyla kullanıldı. Ferritin değerlerinin enfeksiyon durumunda yüksek beklenmesi nedeniyle C reaktif protein ve ferritin değerleri eş zamanlı olarak değerlendirildi.

Eşlik eden ek hastalık, malignite durumlarını dışlamak adına detaylı öykü alındı, kronik ilaç kullanma durumu ve özgeçmiş sorgulandı. Periferik yaymalar ile hemotolojik maligniteleri dışlanmakla birlikte; demir eksikliği anemisinin hemogram parametrelerini anlamlı olarak yansıtmadığı teyit edildi.

Laboratuvar tetkiklerinin yapılması amacıyla alınan kan örneklerine ek olarak her olgudan biyokimya tüpüne 2 cc kan örneği alındı. Girelin ve obestatinin pulsatil salınması ve girelinin tokluk sonrası düşme eğiliminde olması nedeniyle tüm örnekler sabah 08:00-09:00 saatleri arasında aç olarak alındı. Alınan kan örneklerinin biyokimya laboratuvarında santrifüj edilmesi sonrasında serum kısımları ayrılarak -80 °C'de dondurucuda saklandı.

Tam kan sayımı ölçümü Siemens, Advia 2120i cihazında, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, total kolesterol, trigliserid, HDL düzeyleri enzimatik, kolorimetrik yöntemle, Roche (Mannheim Almanya) firmasına ait kitler ile Cobas Integro 8000 c 702 Modüler Analizör aletinde ölçüldü. LDL ve VLDL kolesterol değerleri serumdan elde edilen total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol değerleri kullanılarak Friedewald Formülü ile hesaplandı (96).

Friedewald Formülü'ne göre;

LDL Kolesterol = Total Kolesterol – (Trigliserid/5 + HDL kolesterol)

VLDL Kolesterol = Trigliserid/5

Aterojenik indeks log (TG/HDL kolesterol) formülü ile hesaplandı.

3.2 Girelin, Obestatin, Nesfatin Tayininde Kullanılan Gereçler

Etilendiamintetraasetik asit içeren tüplere konulan venöz kan örnekleri, +4°C'de 5.000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek plazmalarına ayrıldı. Bu plazmalar analiz işlemlerinin yapılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Plazma örneklerinin tamamı ELISA yöntemi kullanılarak çalışıldı.

Girelin, obestatin, nesfatin-1 plazma düzeyleri *Bioassay Technology Laboratory, antibodies proteins biomarker testing service* marka ELISA kitleri kullanılarak, üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde hazırlanılması sonrasında ölçüldü. Kitler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun desteği ile temin edildi.

3.3 Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam

Araştırmaya katılan tüm bireylere/ebeveynlerine araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam formu çalışma öncesi imzalatılmıştır. Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurul tarafından 2015TPF027 numaralı Tıpta Uzmanlık Tezi Başvurusuna 03.08.2015 tarihli toplantıda etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 3241 Toplantı sayı 03). Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 23/10/2015 tarih ve 03 sayılı komisyon toplantısında projenin maddi olarak desteklenmesine onay verilmiştir.

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü; bir vaka kontrol çalışması bağlamında, Tip 1 hata riski %5, güç %80 ve kontrol grubunda kritik düzeyin altındaki girelin seviyesindeki katılımcı sayısı %30 olarak kabul edilerek tahmini relatif risk 3.2 düzeyinde iken her bir gruba düşen katılımcı sayısı 50 olarak belirlendi. Gruplar arası farkların değerlendirilmesinde normal dağılım olmaması nedeniyle non-parametrik bir test olan Mann-Whitney-U testi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm verilerin ortanca, minimum ve maksimum değerleri verildi. p değeri <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

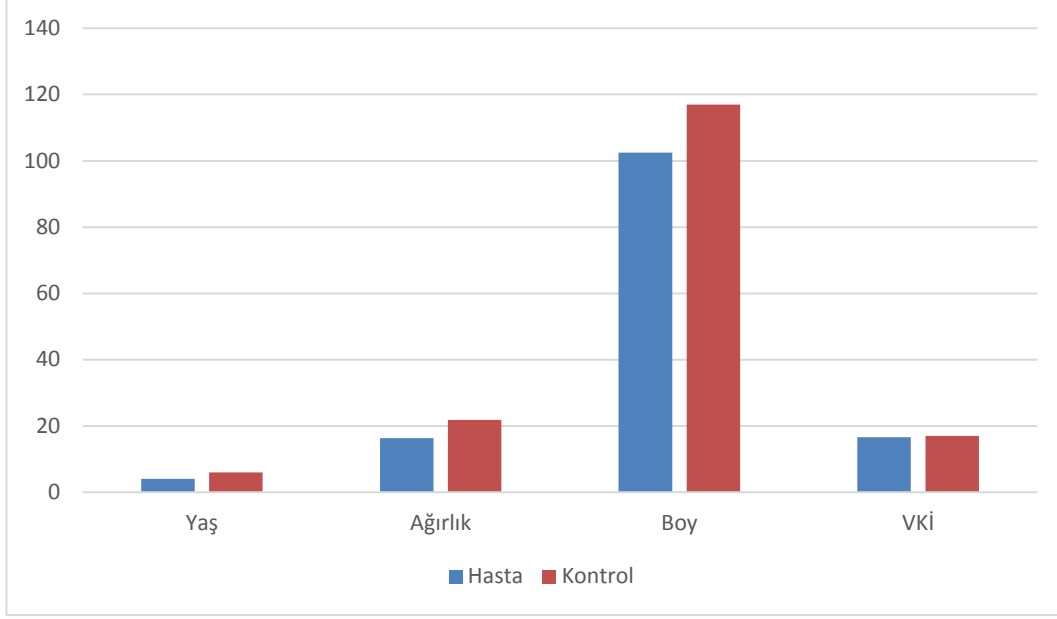
4.1 Çalışma ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Cinsiyet açısından eşlenmiş grupların yaşları 1 ile 16 yıl arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması DEA grubunda 6,3 yıl (median, min-maks 4, 1-16), kontrol grubunda ise 6,8 yıl (median, min-maks 6, 1-16), olarak bulundu. Boy ortalaması DEA grubunda 111,4 cm (median, min-maks 102,5, 71-172), kontrol grubunda 121,4 cm (median, min-maks 117, 76-175), olarak bulundu. Ağırlık ortalaması DEA grubunda 24,6 kg (median, min-maks 16,3, 8,5-62), kontrol grubunda 29,4 kg (median, min-maks 21,8, 9,5-65), olarak bulundu. VKİ, ortalaması DEA grubunda %27,7 percentilde (median, min-maks 42,5, 5-94,3), kontrol grubunda ise %26,9 percentilde (median, min-maks 48,6 7,3-93,9) bulundu. DEA grubu ve kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy, VKİ, cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). DEA grubunu oluşturan hastalarda eşlik edebilecek ek patoloji, büyüme gelişme geriliği, hipotroidi, enfeksiyon, malignite vb yoktu. Çalışma ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 7 ve Şekil 10'da verilmiştir.

Tablo 7. Olguların Demografik Özellikleri

	DEA (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
Yaş (median, min- maks; yıl)	4 (1-16)	6 (1-16)	0,55
Ağırlık (median, min- maks; kg)	16,3 (8,5-62)	21,8 (9,5-65)	0,13
Boy (median, min- maks; cm)	102,5 (71-172)	117 (76-175)	0,18
VKİ (median, min- maks; %)	42,5 (5-94,3)	48,6 (7,3-93,9)	0,15

DEA:Demir eksikliği anemisi, VKİ: Vücut kitle indeksi



VKİ: Vücut kitle indeksi

Şekil 10. Olguların demografik özellikleri

4.2. Çalışma ve Kontrol Grubundaki Olguların Hematolojik Parametreleri

Çalışma ve kontrol grubu olguların hemoglobin değerleri sırasıyla; DEA grubunda $9,4 \pm 1,4$ g/dl (median, min-maks 9,6,5-12), kontrol grubunda $12,8 \pm 1,0$ g/dl (median, min-maks 12,7,11-15,3), olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanı olguların hemoglobin değerleri kontrol grubunun hemoglobin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,05$). Çalışma grubunda hemotokrit % $31,7 \pm 3,6$ (median, min-maks 32,3, 12,1-37), kontrol grubunda % $38,7 \pm 3,5$ (median, min-maks 38,6, 31,3-47), olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi tanı olguların hemotokrit değerleri kontrol grubunun hemotokrit değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunda kırmızı küre sayısı (RBC) $4,7 \pm 0,4$ M/uL (median, min-maks 4,8, 2,4-5,4), kontrol grubunda $4,7 \pm 0,3$ M/uL (median, min-maks 4,8, 3,9-5,4) olarak bulundu. ($p > 0,05$) (Tablo 8, Şekil 11)

Demir eksikliği anemisi grubunda ortalama eritrosit hacmi (MCV) $66,4 \pm 6,8$ fL (median, min-maks 66,4, 51,2-80,6), kontrol grubunda $80,7 \pm 4,5$ fL (median, min-maks 81,1, 71,5-92), olarak bulundu. DEA tanı olguların MCV değerleri kontrol grubunun MCV değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunda bir eritrosite düşen gram cinsinden hemoglobinin miktarı,

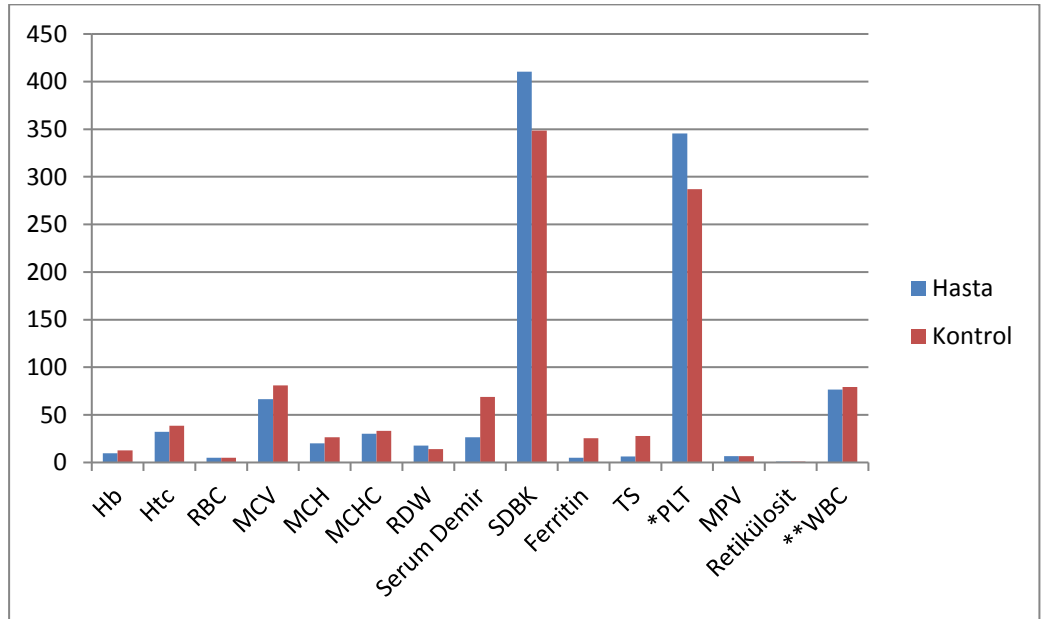
(MCH) değeri $20,0\pm 3,5$ gr/dl (median, min-maks 20, 13-28,3), kontrol grubunda $26,2\pm 2,0$ gr/dl (median, min-maks 26,5, 18,7-30) olarak bulundu. DEA tanılı olguların MCH değerleri kontrol grubunun MCH değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunda 100 ml eritrosite düşen gram cinsinden hemoglobin miktarı (MCHC) değeri $29,7\pm 2,3$ pg (median, min-maks 30,1, 24,5-34,3), kontrol grubunda $33,0\pm 1,0$ pg (median, min-maks 33,1, 30,1-35), olarak bulundu. DEA tanılı olguların MCHC değerleri kontrol grubunun MCHC değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunda eritrosit dağılım genişliği (RDW) $\%17,7\pm 2,2$, (median, min-maks 17,8, 13,4-24), kontrol grubunda $\% 13,9\pm 0,7$ (median, min-maks 13,9, 12,2-15,4) olarak bulundu. DEA tanılı olguların RDW değerleri kontrol grubunun RDW değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 8, Şekil 11).

Serum demir düzeyi demir eksikliği anemisi grubunda $31,2\pm 15,9$ $\mu\text{g/dl}$, (median, min-maks 26,5, 8-86), kontrol grubunda $77,1\pm 31,3$ $\mu\text{g/dl}$ (median, min-maks 69, 38-155), olarak bulundu. DEA tanılı olguların serum demir değerleri kontrol grubunun serum demir değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,05$). DEA grubunda serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) $408,0\pm 58,3$ $\mu\text{g/dl}$ (median, min-maks 410,5, 289-516), kontrol grubunda $338,2\pm 52,1$ $\mu\text{g/dl}$ (median, min-maks 348,5, 212-444), olarak bulundu. DEA tanılı olguların serum demir bağlama kapasitesi değerleri kontrol grubunun serum demir bağlama kapasitesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunda serum ferritin düzeyi $5,4\pm 2,5$ ng/ml (median, min-maks 4,9, 1,7-11), kontrol grubunda $28,8\pm 12,0$ ng/ml (median, min-maks 25,5, 14,4-77,7), olarak bulundu. DEA tanılı olguların ferritin değerleri kontrol grubunun ferritin değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunda transferrin saturasyonu (TS) $\%8,0\pm 4,0$ (median, min-maks 6,4, 1,9-16,1), kontrol grubunda $\%34,2\pm 18,9$ (median, min-maks 27,9, 17,1-91), olarak hesaplandı DEA tanılı olguların transferrin saturasyonu değerleri kontrol grubunun transferrin saturasyonu değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 8, Şekil 11).

Demir eksikliği anemisi grubunda trombosit sayısı 363000 ± 102140 K/uL (median, min-maks 345500 183000-604000), kontrol grubunda 312220 ± 92186 K/uL

(median, min-maks 287000, 167000-564000), olarak bulundu. DEA tanılı olguların trombosit değerleri kontrol grubunun trombosit değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0,05$). DEA grubunda ortalama trombosit hacmi (MPV) $6,9 \pm 0,8$ fL (median, min-maks 6,8, 5,6-92), kontrol grubunda $6,8 \pm 0,7$ fL (median, min-maks 6,7, 5,7-92) olarak bulundu. ($p > 0,05$) (Tablo 8, Şekil 11).

Demir eksikliği anemisi grubunda retikülosit $\%0,9 \pm 0,3$ (median, min-maks 0,9, 0,3-2,2), kontrol grubunda $\%0,8 \pm 0,4$ (median, min-maks 0,8 0,2-1,8) idi. DEA tanılı olguların retikülosit değerleri ile kontrol grubunun retikülosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunda beyaz küre (WBC) 8209 ± 2281 K/uL (median, min-maks 7655, 4220-13200), kontrol grubunda 8005 ± 2004 K/UL (median, min-maks 7910, 4340-13600) idi. DEA tanılı olguların WBC değerleri ile kontrol grubunun WBC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 8, Şekil 11).



DEA: Demir eksikliği anemisi, **Hb:** Hemogloblin, **Htc:** Hematokrit, **RBC:** Kırmızı küre sayısı, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Bir eritrosite düşen gram cinsinden hemogloblin miktarı, **MCHC:** 100 ml eritrosite düşen gram cinsinden hemogloblin miktarı, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği **SDBK:** Serum demir bağlama kapasitesi, **TS:** Transferrin saturasyonu, **PLT:** Trombosit, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz küre sayısı,

* PLT değerleri x 10^3 olarak verilmiştir ** WBC değerleri x 10^2 olarak verilmiştir.

Şekil 11. Gruplar arasında hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 8. Gruplar Arasında Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	DEA (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
Hb (median, min-maks; g/dl)	9,6 (5-12)	12,7 (11-1530)	0,00
Htc (median, min-maks; %)	32,3 (12,1-37)	38,6 (31,3-47)	0,00
RBC (median, min-maks; M/uL)	4,8 (2,4-5,4)	4,8 (3,9-5,4)	0,58
MCV (median, min-maks; fl)	66,4 (51,2-80,6)	81,1 (71,5-92)	0,00
MCH (median, min-maks; gr/dl)	20 (13-28,3)	26,5 (18,7-30)	0,00
MCHC (median, min-maks; pg)	30,1 (24,5-34,3))	33,1 (30,1-35)	0,00
RDW (median, min-maks; %)	17,8 (13,4-24)	13,9 (12,2-15,4)	0,00
Serum Demir (median, min-maks; %)	26,5 (8-86)	69 (38-155)	0,00
SDBK (median, min-maks; µg/dl)	410,5 (289-516)	348,5 (212-444)	0,00
Ferritin (median, min-maks; ng/ml)	4,9 (1,7-11)	25,5 (14,4-77,7)	0,00
TS (median, min-maks; %)	6,4 (1,9-16,1)	27,9 (17,1-91)	0,00
* PLT (median, min-maks; K/uL)	345,5 (183-604)	287 (167-564)	0,00
MPV (median, min-maks; fl)	6,8 (5,6-9,2)	6,7 (5,7-9,2)	0,85
Retikülosit (median, min-maks; %)	0,9 (0,3-2,2)	0,8 (0,1-1,8)	0,10
WBC (median, min-maks; K/uL)	7655(4220-13200)	7910(4340-3600)	0,87

DEA: Demir eksikliği anemisi, **Hb:** Hemoglobin, **Htc:** Hematokrit, **RBC:** Kırmızı küre sayısı, **MCV:** Ortalama eritrosit hacmi, **MCH:** Bir eritrosite düşen gram cinsinden hemoglobin miktarı, **MCHC:** 100 ml eritrosite düşen gram cinsinden hemoglobin miktarı, **RDW:** Eritrosit dağılım genişliği **SDBK:** Serum demir bağlama kapasitesi, **TS:** Transferrin saturasyonu, **PLT:** Trombosit, **MPV:** Ortalama trombosit hacmi, **WBC:** Beyaz küre sayısı,

* **PLT** değerleri x 10³ olarak verilmiştir.

4.3. Çalışma ve Kontrol Grubunun Lipit Parametreleri

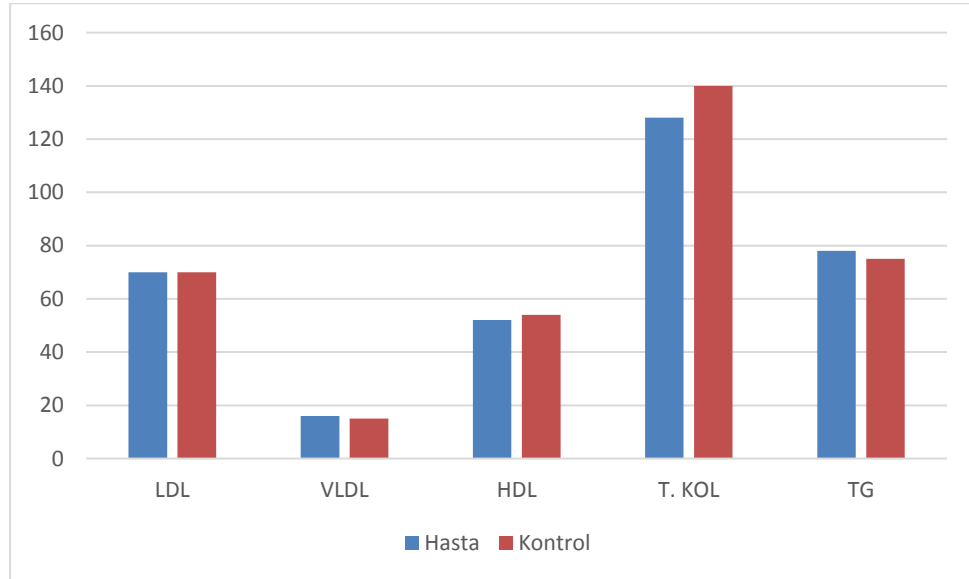
Demir eksikliği anemisi grubunda LDL değeri ortalama 69,5±17,4 mg/dl (median, min-maks 70, 24-102), VLDL değeri ortalama 16,9±7,4 mg/dl (median, min-maks 16, 7-38), HDL değeri ortalama 54,6±8,8 mg/dl (median, min-maks 52, 45-80), Total kolesterol değeri ortalama 133,4±21,7 mg/dl (median, min-maks 128, 98-185), trigliserit değeri ortalama 83,5±36,4 mg/dl (median, min-maks 78, 34-186) olarak bulundu. Kontrol grubunda LDL 73,2±15,7 mg/dl (median, min-maks 70 49-100),

VLDL $16,9 \pm 7,6$ mg/dl (median, min-maks 15, 8-37), HDL $56,5 \pm 9,2$ mg/dl (median, min-maks 54, 46-86), Total kolesterol $143,5 \pm 24,8$ mg/dl (median, min-maks 140, 100-188), trigliserit $84,7 \pm 38,0$ mg/dl (median, min-maks 75 39-185) idi. Her iki grup arasında lipit parametreleri açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. ($p > 0,05$) (Tablo 9, Şekil 12).

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Grubunun Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması

	DEA (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
LDL (median, min-maks; mg/dl)	70 (24-102)	70 (49-100)	0,44
VLDL (median, min-maks; mg/dl)	16 (7-38)	15 (8-37)	0,92
HDL (median, min-maks; mg/dl)	52 (45-80)	54 (46-86)	0,16
T. Kol (median, min-maks; mg/dl)	128 (98-185)	140 (100-188)	0,06
TG (median, min-maks; mg/dl)	78 (34-186)	75 (39-185)	0,89

LDL: Low Density Lipoprotein, **VLDL:** Very Low Density Lipoprotein, **HDL:** High Density Lipoprotein, **TG:** Trigliserit, **T. Kol:** Total Kolesterol



LDL: Low Density Lipoprotein, **VLDL:** Very Low Density Lipoprotein, **HDL:** High Density Lipoprotein, **TG:** Trigliserit, **T. Kol:** Total Kolesterol

Şekil 12. Çalışma ve kontrol grubunun lipit parametrelerinin karşılaştırılması

4.4. Çalışma ve Kontrol Grubunun İştah Düzenleyici Hormon Değerleri

Demir eksikliği anemisi grubunda serum girelin düzeyi $10,6 \pm 7,0$ ng/ml (median, min-maks 10,3, 0,8-21), kontrol grubunda $7,9 \pm 6,8$ ng/ml (median, min-maks 5,8, 1-

21,6) ölçüldü. Çalışma grubunun girelin düzeyi kontrol grubunun girelin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 10, Şekil 13,14).

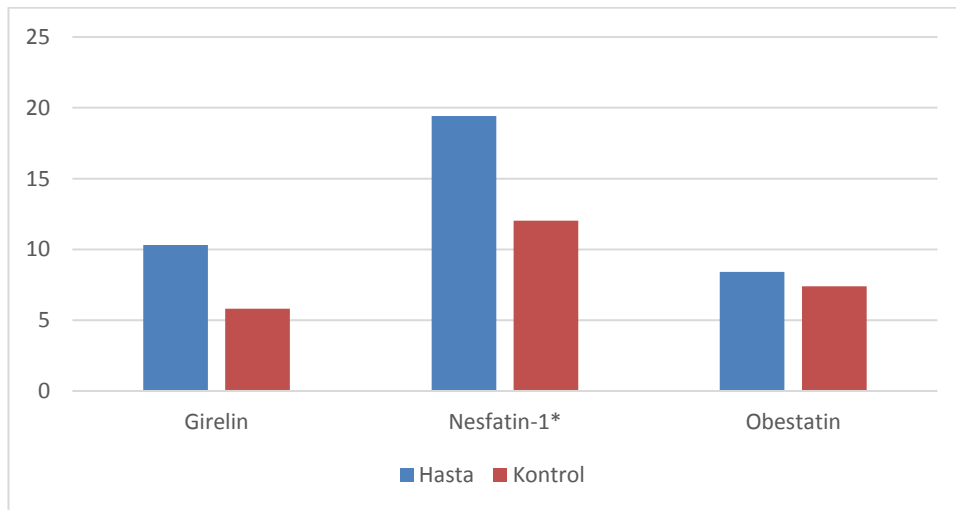
Demir eksikliği anemisi grubunda serum nesfatin düzeyi $3225,1\pm 3901,5$ ng/ml, (median, min-maks 1943,3, 640,1-23140,7) kontrol grubunda $2353,0\pm 3031,6$ ng/ml, (median, min-maks 1202,2, 505,3-14574) ölçüldü. Çalışma grubunun nesfatin düzeyi kontrol grubunun nesfatin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 10, Şekil 13,15). Ancak DEA grubunda bulunan nesfatin değeri en yüksek olan olgu (23140,7 ng/ml) çalışma dışı bırakıldığında, çalışma grubunda nesfatin-1 düzeyi halen yüksek olmasına rağmen; istatistiksel olarak farklılığın kaybolduğu görüldü ($p>0,05$).

Demir eksikliği anemisinde serum obestatin düzeyi $8,2\pm 2,9$ ng/ml (median, min-maks 8,4, 1,8-13,6), kontrol grubunda $7,6\pm 2,3$ ng/ml (median, min-maks 7,4, 2,9-13) olarak saptandı ($p>0,05$) (Tablo 10, Şekil 13,16).

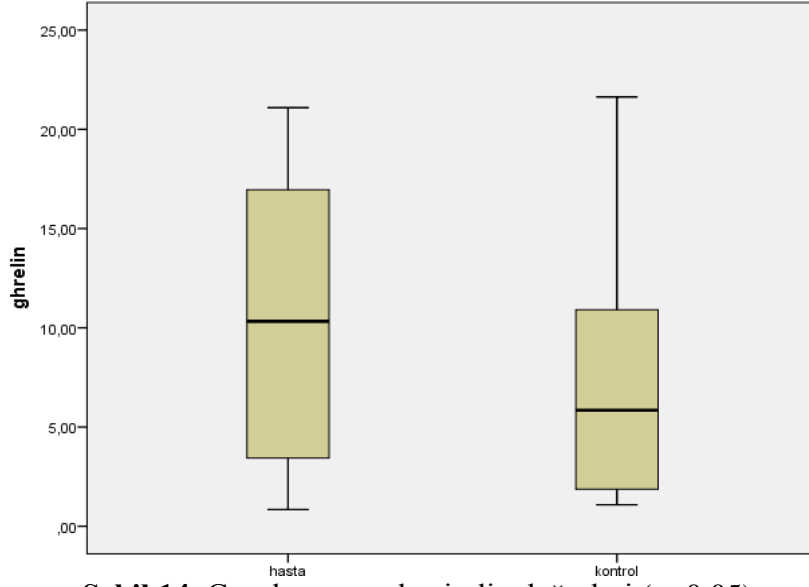
Tablo 10. Gruplar arası Girelin, Nesfatin, Obestatin Değerlerinin Karşılaştırılması

	DEA (n:50)	Kontrol (n:50)	p değeri
Girelin (median, min-maks, ng/ml)	10,3 (0,8-21)	5,8 (1-21,6)	0,03
Nesfatin (median, min-maks, ng/ml)	1943,4 (640,1-23140,7)	1202,2 (505,3-14574)	0,01
Obestatin (median, min-maks, ng/ml)	8,4 (1,8-13,6)	7,4 (2,9-13)	0,16

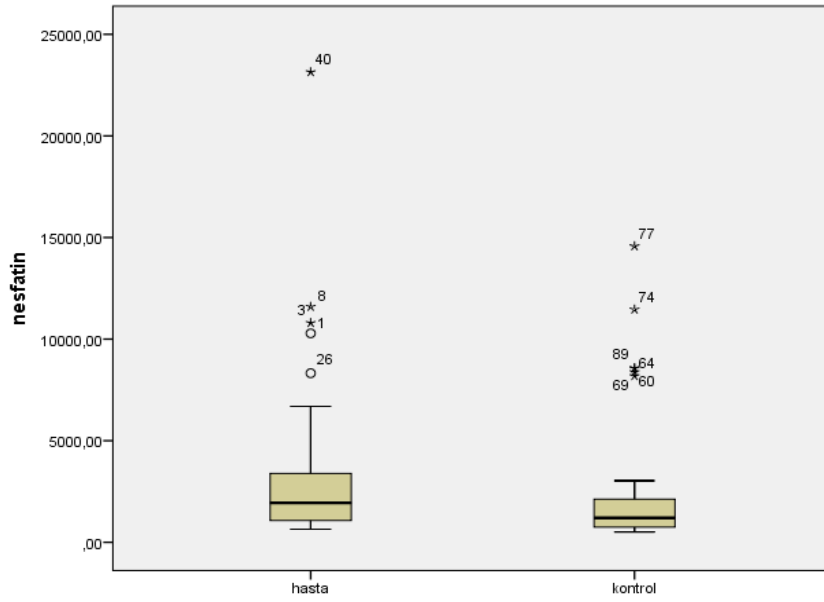
DEA: Demir eksikliği anemisi



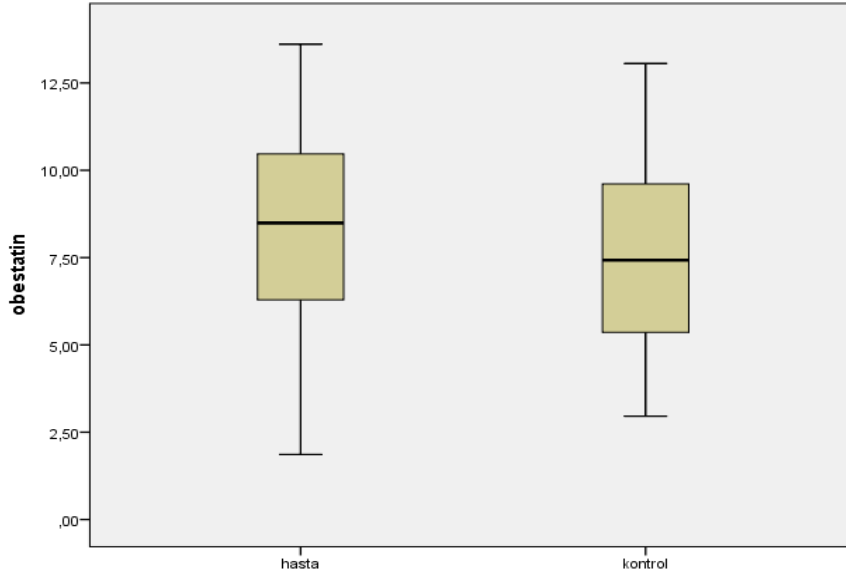
Şekil 13. Çalışma ve kontrol grubu olgularının girelin, nesfatin, obestatin değerlerinin karşılaştırılması, * nesfatin-1 düzeyi $\times 10^2$ olarak verilmiştir.



Şekil 14. Gruplar arasında girelin değerleri (p<0,05)



Şekil 15. Gruplar arasında, nesfatin-1 değerleri (p<0,05)



Şekil 16. Gruplar arasında obestatin değerleri ($p>0,05$)

Demir eksikliği anemisini oluşturan parametrelerden hemoglobin, demir, ferritin değerleri ile girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyi arasında ilişki olup olmadığı sorusuna cevap bulmak için spearman korelasyon analizi yapıldı. Hemoglobin ve ferritin değerleri ile girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Demir düzeyi ile ise girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyi arasında ters orantı olduğu görüldü. Demir düzeyi arttıkça girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyleri azalmaktaydı Ancak girelin ve obestatin düzeyi ile demir düzeyi arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p>0,05$); nesfatin-1 düzeyi ile demir düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,02$, rho $-0,22$), (Şekil 17, 18).

İştah düzenleyici hormonların cinsiyet ile değişiklik gösterip göstermediğine bakıldığında ise üç hormon değerinin de cinsiyetten etkilenmediği görüldü ($p>0,05$) (Şekil 19).

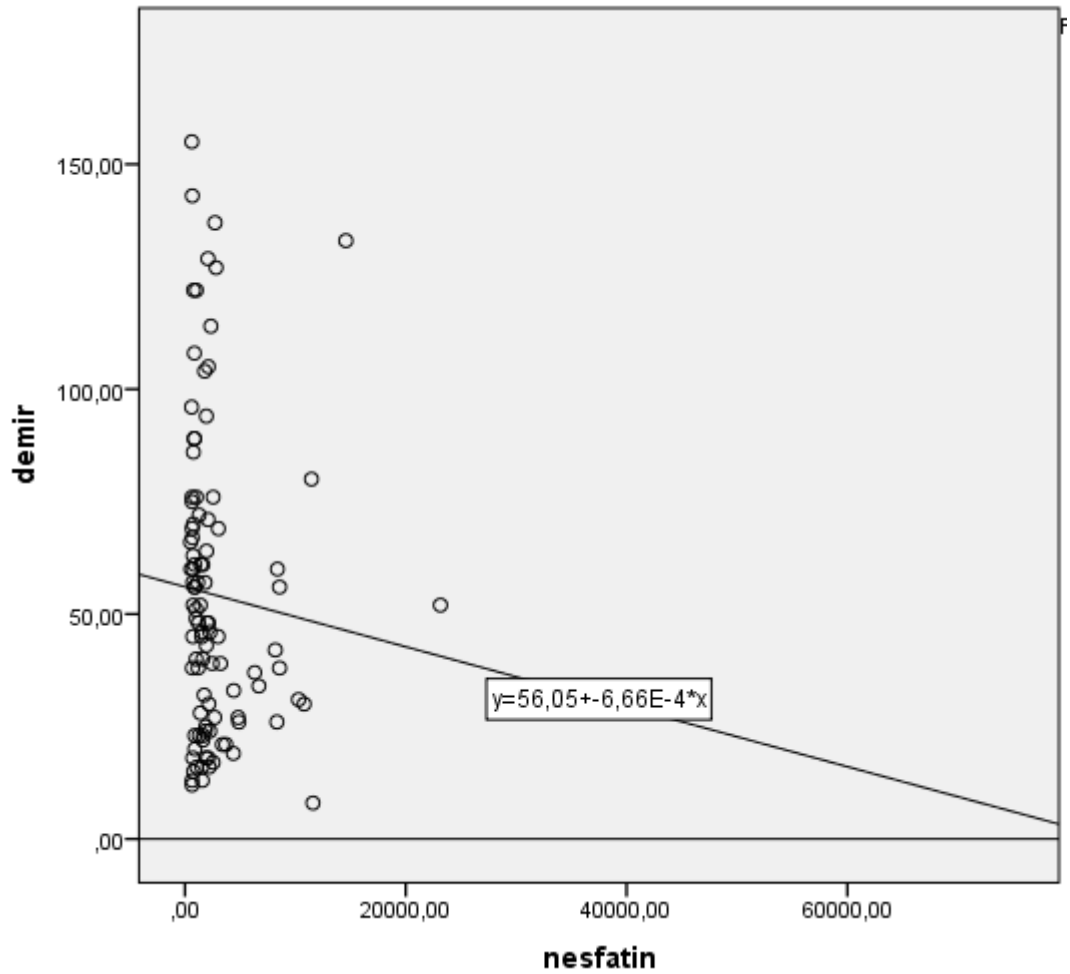
Correlations

			demir	ghrelin	nesfatin	obestatin
Spearman's rho	demir	Correlation Coefficient	1,000	-,081	-,223*	-,062
		Sig. (2-tailed)	.	,420	,026	,542
		N	100	100	100	100
	ghrelin	Correlation Coefficient	-,081	1,000	,224*	,419**
		Sig. (2-tailed)	,420	.	,025	,000
		N	100	100	100	100
	nesfatin	Correlation Coefficient	-,223*	,224*	1,000	,156
		Sig. (2-tailed)	,026	,025	.	,122
		N	100	100	100	100
	obestatin	Correlation Coefficient	-,062	,419**	,156	1,000
		Sig. (2-tailed)	,542	,000	,122	.
		N	100	100	100	100

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Şekil 17. Serum demir düzeyi ile ghrelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyi arasında ilişki



Şekil 18. Serum demir düzeyi ile nesfatin-1 düzeyi arasında ilişki

			cinsiyet	ghrelin	nesfatin	obestatin
Spearman's rho	cinsiyet	Correlation Coefficient	1,000	-,028	,033	,022
		Sig. (2-tailed)	.	,782	,745	,829
		N	100	100	100	100
	ghrelin	Correlation Coefficient	-,028	1,000	,224*	,419**
		Sig. (2-tailed)	,782	.	,025	,000
		N	100	100	100	100
	nesfatin	Correlation Coefficient	,033	,224*	1,000	,156
		Sig. (2-tailed)	,745	,025	.	,122
		N	100	100	100	100
	obestatin	Correlation Coefficient	,022	,419**	,156	1,000
		Sig. (2-tailed)	,829	,000	,122	.
		N	100	100	100	100

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Şekil 19. Cinsiyet ile girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyi arasında ilişki

5. TARTIŞMA

Doğada ferröz ve ferrik form olmak üzere iki formda bulunan demir vücutta birçok metabolik ve enzimatik tepkimede kullanılmaktadır. Fazla olan demir ise karaciğer, kemik iliği, dalak ve iskelet kasında depolanmaktadır (20). Demir eksikliği anemisinin en sık görüldüğü yaş 6-24 ay ve ergenlik dönemidir. Demir eksikliği anemisi nedenleri arasında yetersiz alım, artmış demir ihtiyacı, azalmış demir emilimi ve kan kaybı bulunmaktadır. Etiyolojinin belirlenmesinin sonrasında demir eksikliği anemisi tedavisi oral veya intravenöz olarak düzenlenmektedir (37).

Demir eksikliği anemisi kliniğinde halsizlik, solukluk, taşikardi, kalpte üfürüm, huzursuzluk, kulak çınlaması, nöromotor gelişme geriliği, efor kapasitesinde azalma görülebilmektedir (18). En çok karşılaşılan şikayetlerden biri ise iştahsızlıktır (29-31). Küçük ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (31), iştahsızlık sebebiyle sağlık kuruluşuna getirilen çocukların tam kan sayımı ve ferritin değerleri geriye dönük olarak incelenmiş ve hastaların %30,1'inde demir eksikliği anemisi saptanmış; iştahsız olan her üç çocuktan birinin demir eksikliği anemisi tanısı aldığı ve iştahsızlığın bu hastalarda önemli bir bulgu olduğu belirtilmiştir. Wrigt ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise (29); 13-36 ay arası demir eksikliği anemisi tanısı alan çocuklar değerlendirilmiş ve %29'unda iştahın azaldığı belirtilmiştir.

İştah kontrolünde birçok mekanizma rol oynamaktadır. Uzun ve kısa dönemde iştah kontrolünün sağlanmasında vücutta birlikte görevli olan birçok sistem bulunmaktadır (30). Çalışmamıza konu olan girelin, nesfatin ve obestatin gibi peptidler gastrointestinal sistemden salgılanan ve iştah üzerinde etkili olan hormonlardır. Girelin yeme başlatıcı etkiye sahip iştahı arttıran bir hormonken, nesfatin ve obestatinin ise iştahı azalttığı ve yeme isteğini baskıladığı bildirilmiştir (56,70,77).

Girelin temel olarak mide fundusundan salgılanmakta, etkisini GHS-R üzerinden göstermektedir (41). Otuzun üzerinde vücut sıvısı olmasına rağmen şu ana kadar girelin çalışılan başlıca vücut sıvıları ise serum/ plazma, amniyon sıvısı, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve süttür (97). Çalışmamızda serum/plazma girelin düzeyleri ölçülmüştür.

Girelin serum düzeyinin cinsiyet ve etnik kökenden etkilenmediği bilinmektedir (98,99). Yaş ile serum düzeylerinin değiştiğini gösteren farklı görüşlerde çalışmalar mevcuttur (98-101). İyidoğan'ın yapmış olduğu çalışmada (98) göbek kordonu girelin konsantrasyonu anne kanından daha yüksek bulunmuş ancak gebeliğin yirminci haftasından itibaren girelin düzeyi yetişkinle aynı konsantrasyonlarda saptanmıştır. Yine aynı çalışmada dolaşımdaki girelin konsantrasyonlarının yaşamın ilk iki yılı boyunca (ergenlik dönemindeki azalmaya kadar) düzenli artış gösterdiği de belirtilmektedir (98). Gündoğan ve arkadaşlarının yetişkin obez hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada (99), plazma serum girelin düzeyinin cinsiyetten ve yaştan etkilenmediği gösterilmiştir. Prateek Wali ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (100), ilk üç yaşta açlık serum girelin düzeyinin yaşla ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Ohkawa ve arkadaşları ise (101) yaptıkları çalışmada 27-31. gebelik haftası arasında doğan yenidoğanların doğum sonrası, 2, 4, 6 ve 8 hafta sonraki serum girelin seviyelerini ölçmüş ve anlamlı farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızda hem demir eksikliği anemisi grubu hem de kontrol grubunu oluşturan olgularda yaş ile girelin, nesfatin ve obestatin düzeyleri karşılaştırıldı. Girelin, nesfatin, obestatin düzeylerinin yaştan etkilenmediği görüldü. Ayrıca cinsiyetin de girelin, nesfatin, obestatin düzeyleri üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı saptandı.

Girelin serum düzeyinin birçok hastalıktan etkilendiği de bilinmektedir. Girelin serum düzeyi Tip 2 diyabet, insülin direnci, obezite, hipertroidi, polikistik over sendromu. vb hastalıklarda azalırken; çölyak, anoreksiya nevroza, kaşeksi, hipotroidide serum düzeyinin arttığı bildirilmiştir (66,67). Çalışmaya alınan olgularımızda bu tür hastalıklar yoktu ve anormal lipit parametrelerine sahip olgular da çalışma dışı bırakılmıştı.

Girelin ile ilgili hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda girelinin iştah ve yiyecek alımını arttırıcı yönde etki ettiği; obez insanlarda girelin düzeyinin azaldığı, anoreksiya hastalarında ise açlıkla birlikte düzeyinin arttığı gösterilmiştir (54). Çalışmamıza dahil edilen tüm olguların boy, kilo ve vücut kitle indeksleri normal persentil değerlerine sahipti. Vücut kitle indeksindeki düşme veya artma ile serum girelin düzeyi arasında bir korelasyon saptanmadı.

Akarsu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (16), girelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu ve demir eksikliği anemisinde görülen

iştahsızlığın, girelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir. Çalışmada olgular kontrol grubu, hipoferritinemi olan grup, demir eksikliği olan grup ve demir eksikliği anemisi olan grup olmak üzere dört grup şeklinde düzenlenmiştir. Gruplar arasında serum girelin düzeyi en düşük olan grup, demir eksikliği anemisi grubu iken; en yüksek olan grup kontrol grubu olarak saptanmıştır (16). Çalışmamızda ise demir eksikliği anemisi grubunda serum girelin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

İşguven ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13), demir eksikliği anemisi olan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırılmış, girelin düzeylerinin demir eksikliği anemisi grubunda anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmaya prepubertal dönemde olan ve antropometrik ölçümleri yaş ve cinsiyetine göre normal olan DEA tanılı çocuklar ile sağlıklı çocuklar alınmıştır. Girelin serum düzeyleri, demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış ve demir eksikliği anemisi grubunda görülen iştahsızlığın düşük girelin düzeyine bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Demir eksikliği anemisi kliniği ile gelen hastalarda iştahsızlık etiyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan bir diğer çalışma ise Doğan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır (14). Bu çalışmada demir eksikliği anemisi olan grupta tedavi öncesi girelin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubundaki girelin düzeylerinin benzer olduğu ancak tedavi sonrası belirgin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda serum girelin düzeyleri demir eksikliği anemisi olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre düşük bulundu. Ancak çalışmamızın eksik yönü olarak ifade edebileceğimiz tedavi sonrası değerler ile karşılaştırma yapılamadı.

Küçük ve arkadaşlarının infant dönemindeki demir eksikliği anemisi tanılı ve iştahsızlık şikayeti olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada (15), DEA tedavisi öncesi ve sonrasında girelin düzeyleri karşılaştırılmış; tedavi sonrasında girelin düzeyinde ve hastaların antropometrik ölçümlerinde anlamlı yükselme bulunmuştur.

Kasar ve arkadaşlarının demir eksikliği anemisi ve kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada ise (17); tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunda açıl girelin, desaçıl girelin ve obestatin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre demir eksikliği anemisi grubunda hem açıl hem de desaçıl girelin seviyesinde artış saptanırken, tedavi sonrası ve kontrol grubu arasında ise anlamlı fark

bulunmamıştır. Obestatin düzeyinin ise tedavi öncesinde demir eksikliği anemisi grubunda yüksek iken, tedavi sonrasında kontrol grubuna göre benzer düzeylere düştüğü görülmüştür. Çalışma sonucunda DEA'da düşük girelin ve yüksek obestatin düzeyinin demir eksikliği anemisinde iştahsızlık gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmüş; ancak nasıl bir mekanizma üzerinden etki ettiğini göstermek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (17).

Çalışmamızda demir eksikliği anemisini oluşturan grupta anemi tanısını koyduran hemoglobin, demir düzeyi ve ferritin değerleri ile girelin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu nedenle demir eksikliği anemisi parametrelerinin girelin seviyelerindeki yükseklik için bir belirteç olamayacağı sonucuna varıldı.

Girelin üzerinde birçok çalışma yapılan, birçok hastalıkla ilişkisi araştırılan bir peptittir. Dolayısıyla girelin seviyesini etkilemesi muhtemel pek çok faktör bulunmaktadır. Çalışmamızda cinsiyet, yaş, boy, kilo persentilleri eşitlenmiş, eşlik eden ek hastalığı olanlar çalışma dışı bırakılmış olsa da olguların hangi bölgede yaşadıkları veya doğum yerleri sorgulanmamıştır. Yine aileler arasında akrabalık, olguların yaşam şartları değerlendirme kapsamına alınmamıştır.

Ülkemizde yapılan çalışmalar Doğu Anadolu, İç Anadolu ve Marmara bölgelerinden yapılmış olup (14,15,17); çalışmamız Ege Bölgesi'nde yapılan ilk çalışmadır. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar coğrafi bölge farklılığından kaynaklanabilir. Girelinin alınan besin değerlerinin içeriğine göre de düzeyi değişmektedir. Glukoz ve yüksek yağ oranı olan yiyecek alınımı sonrasında girelin düzeyi düşerken; düşük proteinli diyet ile beslenme sonrası girelin düzeyi artış göstermektedir (42,57). Bu durum çalışmamızın sonucunu destekler nitelikte olup, coğrafi bölge ve beslenme kültürünün girelin düzeyi üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Beslenme noktasında farklı bir bakış açısı olarak demir içeriği yüksek olan yumurta ve kırmızı et aynı zamanda yüksek protein değerine sahip gıdalardır (23). Dolayısıyla bu gıdaların alımındaki azlık aynı zamanda demir eksikliği anemisine neden olurken düşük proteinli beslenme sonucunda yüksek girelin seviyesine yol açmaktadır.

Girelin 3. kromozom 3p25-26 lokusunda yer almaktadır (40), girelin genindeki çeşitli mutasyonlar girelin proteininde defekte ya da genin inaktivasyonuna, dolayısıyla girelinin etki mekanizmasında değişikliğe yol açabilmektedir. Yetişkin

çalışmalarında girelin gen polimorfizmine bağlı olarak, girelin seviyelerinde farklılıkların olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (102). Ancak demir eksikliği anemisi olan çocuklar ve sağlıklı grup arasında Akarsu ve arkadaşlarının yaptığı gen polimorfizmi çalışmasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (103).

Girelin ağırlıklı olarak mide endokrin hücrelerinden salgılanmaktadır. Zhao-Hui Deng ve arkadaşlarının *Helicobakter Pylori* enfeksiyonu olan çocuklarda girelin seviyelerini ölçtükleri çalışmada (104), mide mukozasında kronik kalıcı hasara neden olan *Helicobakter Pylori* enfeksiyonunun girelin üretimini etkileyerek besin alınımı ve vücut ağırlığı değişikliklerine neden olabileceği öne sürülmüştür. Çalışmada *Helicobakter Pylori* enfeksiyonu olan iki grup alınmış, bir grupta *Helicobakter Pylori* eradikasyonu sağlanırken; diğer grupta eradike edilememiştir. Eradike edilen grupta girelin seviyeleri ve mide girelin m RNA ekspresyonunun tedavi sonrası belirgin arttığı gözlenmiştir. Dolayısıyla *Helicobakter Pylori* enfeksiyonu varlığı da girelin seviyesini etkileyebilmektedir (104). Bu durum da çalışmamızda incelenmemiş olmakla birlikte sağlıklı grup içerisinde klinik bulgu vermeyen *Helicobakter Pylori* enfeksiyonu olan çocukların olabileceği fikrini düşündürmüştür. Girelin salgısını azaltan inhibitör sinyaller ise leptin ve büyüme hormonudur (44). Çalışmamıza bu iki parametre dahil edilmemiştir.

Yapılan tüm çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında iki çalışmada birim olarak ng/ml kullanılırken dört çalışmada pg/ml birimi kullanılmıştır. Bu iki birim karşılaştırıldığında 1 ng/ml= 1000 pg/ml'ye tekabül etmektedir. Tüm birimler eşitlendiği durumda bile benzer girelin düzeylerine erişilememektedir. Yine kullanılan kitlerin de farklı sonuçlara neden olabileceği Kasar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (17) ifade edilmiş; Phonix ve Linco firmalarının ürettiği kitlerle yapılan ölçümler arasında 10 kat kadar fark olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızı etkileyen bir faktör de iştah düzenleyici hormonların ferritin değeri gibi bir eşik değerinin bulunmamasıdır. Dolayısıyla çalışmamızda DEA grubunda girelin seviyesinin daha yüksek olarak ortaya çıkmasının başka nedenleri olabilir. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. DEA ve girelin arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları Tablo 11'de özetlenmiştir. (Çalışmalara dahil edilen gruplara göre sonuçlar verilirken kontrol (K), tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası (TS) olarak kısaltılmıştır).

Tablo 11. İştah Düzenleyici Hormonların Düzeylerini Gösteren Çalışmaların Karşılaştırılması

	Girelin	Obestatin	Bölge
Doğan ve ark	K: 7,4 ng/ml TÖ: 8,1 ng/ml TS:9,6 ng/ml	-	Ankara
İşgüven ve ark	K:35,5 pg/ml TÖ: 13,5 pg/ml	-	İstanbul
Akarsu ve ark	K:396,5 pg/ml TÖ:177,6 pg/ml	-	Elazığ
Küçük ve ark	TÖ:952,5 pg/ml TS:1248,4 pg/ml	-	Erzurum
Kasar ve ark	K:72,9 pg/ml TÖ:59,3 pg/ml TS:80,8 pg/ml	K:6 ng/ml TÖ:9,5 ng/ml TS:6,8 ng/ml	Elazığ
Çalışmamız	K:7,9 ng/ml TÖ:10,6 ng/ml	K:7,6 ng/ml TÖ:8,2 ng/ml	Denizli

Obestatin, girelin ile aynı gen lokusu üzerinden sentezlenmektedir. Başlıca sentez bölgesi gastrointestinal sistem olup, dalak, meme bezi, süt, plazmada da bulunmaktadır ve pulsatil olarak salgılanmaktadır (72,73). Obestatinin iştah üzerine olan etkileri dışında; gastrointestinal kanalda sekresyonu arttırma, hafızayı güçlendirme, uykuyu düzenleme, nöropsikiyatrik belirtileri düzenleme, susama hissini inhibe etme, kalbi koruyucu etki, osteoblastik hücrelerde proliferasyon ve diferansiasyon üzerine etki gibi fonksiyonları da bulunmaktadır (9,10,73-76). Obestatinin iştah üzerine olan etkisi ise gastrointestinal motilite inhibisyonu yaparak santral tokluk hissi oluşturması ile ortaya çıkmaktadır. Bu etki sonucunda da yeme isteğini baskılamaktadır (70,78). Obestatin düzeyinde, girelin gibi yemekten hemen sonra anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiş; obestatinin uzun dönem vücut ağırlığı düzenleyicisi olabileceği düşünülmüştür (71).

Obestatinin obez çocuklarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (100). Yüksek obestatin düzeylerinin iştah ve yiyecek alımını azaltmaya yönelik olarak obeziteye

geribildirim cevabı olabileceği şeklinde açıklanmıştır. Obestatinin birçok hastalıkta düzeyi incelenmiştir. Ancak literatürde demir eksikliği anemisinde düzeyini gösteren sadece bir çalışma bulunmaktadır (17). Kasar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (17), demir eksikliği anemisi tedavisi öncesi ve sonrasında obestatin düzeyi karşılaştırılmış; tedavi öncesinde yüksek saptanırken, tedavi sonrası ise kontrol grubuna benzer düzeylere indiği gösterilmiştir. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum obestatin düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Nesfatin, NUCB2 denilen bir öncül proteinden türeyen ve iştahın kontrolünde görev alan bir peptittir (79). NUCB2 proteinin parçalanması sonucunda nesfatin-1, nesfatin-2, nesfatin-3 peptidleri oluşmaktadır. Bu peptitler arasında nesfatin-1'in gıda alımı üzerinde inhibitör etki gösterdiği bilinmektedir (80). Nesfatin-1 beyin dokusu, adipoz doku, mide, pankreas adacıkları, karaciğer, testis, kalp ve kan gibi periferik dokularda bulunmaktadır (81-83). Kan-beyin bariyerini geçme kapasitesine sahiptir ve sinyalinin leptin-melanokortin sinyal yolundan bağımsız olarak etkisini gösterdiği bilinmektedir. Ancak etkisini hangi reseptör üzerinden gerçekleştirdiği kesin olarak belirlenememiştir (105).

Nesfatin-1'in antihiperglisemik etki, kardiyak fonksiyonların düzenlenmesi, kalp kasının iskemi reperfüzyonundan korunması, korku ve anksiyete davranışlarının indüklenmesi, sıvı elektrolit dengesi, merkezi sinir sisteminde stres cevabının düzenlenmesi, normal puberte sürecinin başlatılması gibi görevleri de bulunmaktadır (89-93). Depresyon tanısı koyulan hastalarda nesfatin-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (106). Özsavcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise (86) oksidatif mekanizmalar ile oluşan beyin hasarını önlemede nesfatin-1'in olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (107), yenidoğanlardaki nesfatin-1 düzeyinin endokrin, metabolik ve antropometrik ölçümler üzerine olan etkisi araştırılmış; preterm ve term bebekler arasında nesfatin-1 düzeyinde anlamlı farklılık bulunmazken, doğum haftasına göre düşük doğum kilolu bebeklerde anlamlı olarak nesfatin-1 düzeyinin doğum haftasına göre normal kilolu bebeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Nesfatin-1'in düşük doğum ağırlıklı bebeklerde intrauterin ve postnatal büyüme ve gelişmenin fizyolojik düzenlenmesinde yer aldığı sonucuna varılmıştır (107).

Çalışmamıza konu olan ise nesfatin-1'in iştah üzerine olan etkisidir. Nesfatin-1'in bu etkisini hem santral, hem periferik yolu kullanmak suretiyle gösterdiğini açıklayan çalışmaları mevcuttur (12,84,87). Anoreksijenik etki gösteren nesfatin-1 gıda alımını azaltıcı yönde etki göstererek iştahı baskılamaktadır. Ayrıca gastrik boşalmayı geciktirdiği ve gastroduodenal hareketi baskıladığı da bildirilmiştir (90).

Nesfatin-1 düzeyi açlık ve tokluktan etkilenmemektedir. Anık ve arkadaşlarının yetmişbir obez çocuk üzerinde yaptığı çalışmada (108), açlıkta ve postprandial olarak bakılan nesfatin-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Başka bir çalışmada ise (109), nesfatin-1 düzeyi düşük kilolu çocuklarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş, ancak serum nesfatin-1 düzeyleri ile antropometrik belirteçler arasında korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda antropometrik belirteçler ile nesfatin-1 düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı.

Zayıf çocuklar ve sağlıklı çocukların antropometrik ve biyokimyasal parametrelerinin beyin nöropeptidleri arasındaki ilişkisini gösteren ve ülkemizde yapılan bir çalışmada (105), vücut kitle indeksi düşük olan çocuklarda nesfatin-1 düzeyi sağlıklı çocuklara göre daha düşük bulunmuştur. Anoreksiya Nervosa hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada ise (107), sağlıklı gruba göre nesfatin-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Obez çocuklar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da (11), obez çocuklarda serum nesfatin-1 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Nesfatin-1 düzeyleri ile ilgili genetik polimorfizm araştırılmış, obez bireylerde NUCB2 geninde ilk genetik varyantları tespit edilmiş ancak fonksiyonel karakterizasyon mutasyonların obezite ile ilgisini doğrulamak için daha fazla çalışmaya gerek olacağı belirtilmiştir (110). Demir eksikliği anemisi tanılı çocuklarda nesfatin-1 ile ilgili yapılan literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi oluşturan grupta nesfatin-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Nesfatin-1 düzeyinin cinsiyet ve yaştan etkilenmediği görüldü.

DEA grubunu oluşturan hastalarda ferritin, serum demir ve hemoglobin değerleri ile nesfatin-1 düzeyi arasında yapılan korelasyon analizinde hemoglobin ve ferritin düzeyleri ile nesfatin-1 düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü. Ancak serum demir düzeyi ile nesfatin düzeyi arasında doğru orantı olup; serum demir düzeyi yükseldikçe nesfatin-1 düzeyi artma eğilimi göstermekteydi. Bu durum çalışmamızda serum demir düzeyi düşük olan demir eksikliği anemisi grubuna

göre serum demir düzeyi yüksek olan kontrol grubunda nesfatin-1 düzeyinin daha yüksek olması ile örtüşmekteydi. Demir eksikliği anemisini oluşturan parametrelerden serum demir düzeyindeki düşüklük nesfatin-1 düzeyini etkileyebilir düşüncesini akla getirmekle birlikte bu farklılığın serum demirinin vücutta görevli bulunduğu başka fonksiyonlarından da kaynaklanabileceği unutulmamalıdır. Aynı parametreler obestatin ve girelin açısından bakıldığında ise serum demir düzeyi arttıkça obestatin düzeyinin düştüğü saptanmış; ancak istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Girelin ile demir eksikliği anemisi parametreleri arasında da farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamız demir eksikliği anemisi tanısında iştahsızlık etiyolojisini ikiden fazla iştah düzenleyici hormon üzerinden araştıran ilk çalışmadır. Diğer çalışmalar demir eksikliği anemisinde iştahsızlığı girelin seviyesindeki düşüklüğe bağlarken; bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubunda girelin seviyesi kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ancak iştahı baskılayan bir hormon olan nesfatin-1 düzeyi demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Dolayısıyla nesfatin-1 düzeyindeki bu yükseklik demir eksikliği anemisinde görülen iştahsızlığın asıl sebebi olabileceğini düşündürdü. Metabolizma ve vücut bütünlüğü göz önüne alındığında hormon salınımları birbirleri ile etkileşim göstermektedir. Dolayısıyla girelin seviyesindeki artış, nesfatin-1 artışı nedeniyle iştahsız olan demir eksikliği anemisi hastalarında, iştahı arttırmaya yönelik kompanzasyon mekanizması olarak açıklanabilir. Obestatin düzeyinde ise demir eksikliği anemisi ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Demir eksikliği anemisinde görülen iştahsızlığı açıklayacak daha fazla literatür çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya yaşları 1-16 arasında değişen DEA tanılı 50 çocuk ile kontrol grubu olarak 50 sağlıklı çocuk alındı. Her iki grubun da %50'si erkek, %50'si kız olgulardan oluşmaktaydı. DEA grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık yoktu ($p>0,05$).
2. DEA grubu ile kontrol grubu arasında yaş, boy, cinsiyet, ortalama vücut ağırlığı, ortalama vücut kitle indeksi açısından farklılık yoktu ($p>0,05$).
3. DEA grubunda ortalama Hb değeri ($9,4\pm 1,4$ gr/dl), kontrol grubu ortalama Hb değerine ($12,8\pm 1$ gr/dl) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
4. DEA grubunda ortalama Htc değeri ($\%31,7\pm 3,6$), kontrol grubu ortalama Htc değerine ($\%38,7\pm 3,5$) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
5. DEA grubunda ortalama RBC değeri ($4,7\pm 0,4$ M/uL), kontrol grubu ortalama RBC değerine ($4,7\pm 0,3$ M/uL) göre istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
6. DEA grubunda ortalama MCV değeri ($66,4\pm 6,8$ fL), kontrol grubu ortalama MCV değerine ($80,7\pm 4,5$ fL) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
7. DEA grubunda ortalama MCH değeri ($20,0\pm 3,5$ g/dl), kontrol grubu ortalama MCH değerine ($26,2\pm 2,0$ g/dl) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
8. DEA grubunda ortalama MCHC değeri ($29,7\pm 2,3$ pg), kontrol grubu ortalama MCHC değerine ($33,1\pm 1$ pg) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
9. DEA grubunda ortalama RDW değeri ($\%17,7\pm 2,2$), kontrol grubu ortalama RDW değerine ($\%13,9\pm 0,7$) göre belirgin yüksekti ($p<0,05$).
10. DEA grubunda ortalama serum demir değeri ($31,2\pm 15,9$ ug/dl), kontrol grubu ortalama serum demiri değerine ($77,1\pm 31,3$ ug/dl) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
11. DEA grubunda ortalama SDBK değeri ($408,3\pm 58,3$ ug/dl), kontrol grubu ortalama SDBK değerine ($338,2\pm 52,1$ ug/dl) göre belirgin yüksekti ($p<0,05$).
12. DEA grubunda ortalama ferritin ($5,4\pm 2,5$ ng/ml), kontrol grubu ortalama ferritin değerine ($28,8\pm 12,0$ ng/ml) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
13. DEA grubunda ortalama TS değeri ($\%8,0\pm 4,0$), kontrol grubu ortalama TS değerine ($\%34,2\pm 18,9$) göre belirgin düşüktü ($p<0,05$).
14. DEA grubunda ortalama plt değeri (363000 ± 102140 K/uL), kontrol grubu ortalama plt değerine (312220 ± 92186 K/uL) göre belirgin yüksekti ($p<0,05$).

15. DEA grubunda MPV ($6,9\pm 0,8$ fL), kontrol grubu ortalama MPV değeri ($6,8\pm 0,7$ fL) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
16. DEA grubunda ortalama retikülosit ($\%0,9\pm 0,3$), kontrol grubu ortalama retikülosit değeri ($\%0,8\pm 0,4$) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
17. DEA grubunda ortalama WBC değeri (8209 ± 2281 K/uL), kontrol grubu ortalama WBC değeri (8005 ± 2004 K/uL) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
18. DEA grubunda ortalama LDL değeri ($69,5\pm 17,4$ mg/dl), kontrol grubu ortalama LDL değeri ($73,2\pm 15,7$ mg/dl) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
19. DEA grubunda ortalama VLDL değeri ($16,9\pm 7,4$ mg/dl), kontrol grubu ortalama VLDL değeri ($16,9\pm 7,6$ mg/dl) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
20. DEA grubunda ortalama HDL değeri ($54,6\pm 8,8$ mg/dl), kontrol grubu ortalama HDL değeri ($56,5\pm 9,2$ mg/dl) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
21. DEA grubunda ortalama Total kolesterol değeri ($133,4\pm 21,7$ mg/dl), kontrol grubu ortalama Total kolesterol değeri ($143,5\pm 24,8$ mg/dl) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
22. DEA grubunda ortalama trigliserit değeri ($83,5\pm 36,4$ mg/dl), kontrol grubu ortalama trigliserit değeri ($84,7\pm 38,0$ mg/dl) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
23. DEA tanılı grupta ortalama girelin serum düzeyi ($10,6\pm 7,0$ ng/ml) kontrol grubu ortalama girelin serum düzeyine ($7,9\pm 6,8$ ng/ml) göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$).
24. DEA tanılı grupta ortalama nesfatin-1 serum düzeyi ($3225,1\pm 3901,5$ ng/ml) kontrol grubu ortalama nesfatin-1 serum düzeyine ($2353,0\pm 3031,6$ ng/ml) göre daha yüksek saptandı ($p<0,05$).
25. DEA grubunda ortalama obestatin değeri ($8,2\pm 2,9$ ng/ml), kontrol grubu ortalama obestatin değeri ($7,6\pm 2,3$ ng/ml) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
26. Hemogloblin ve ferritin değerleri ile girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).
27. Serum demir düzeyi ile girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeyleri arasında ters orantı olduğu görüldü.
28. Serum demir ve girelin serum düzeyi arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

29. Serum demir ve obestatin serum düzeyi arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

30. Serum demir ve nesfatin-1 serum düzeyi arasında arasındaki ters orantı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$).

31. Serum girelin, obestatin, nesfatin-1 düzeylerinin cinsiyetten etkilenmediği görüldü ($p>0,05$).

7. KAYNAKLAR

- 1- Wilson DB. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A. eds. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 7th edit. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2009;521-542.
- 2- Nancy C, Andrews K. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Oski SH (editors). Nathan and Oski's Haematology of Infancy and Childhood 5th ed, Philadelphia. WB Saunders, 1998:424-452.
- 3- Yılmaz R, Aral YZ, Dallar Y. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde ağızdan günde tek, iki veya üç doz ferröz sülfat verilmesinin karşılaştırması Çocuk Dergisi 2011;11(3):102-107.
- 4- Lanzkowsky P, Manual of pediatric hematology and oncology Fifth Edition Iron deficiency anemia 2011;38-48.
- 5- Saltık Temizel İN. İştahsız çocuk, Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi 2008;51:176-181.
- 6- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
- 7- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
- 8- Zhang N, Yuan C, Li Z, Li J, Li X, Li C, Li R, et al. Meta-analysis of the relationship between obestatin and ghrelin levels and the ghrelin/obestatin ratio with respect to obesity *J Med Sci*, 2011;341(1):48-55.
- 9-Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. *Peptides* 2011;32(11):2348-2351.
- 10-Chen CY, Doong ML, Li CP, Liaw WJ, Lee HF, Chang FY, et al. A novel simultaneous measurement method to assess the influence of intracerebroventricular obestatin on colonic motility and secretion in conscious rats. *Peptides* 2010;31(6):1113-1117.
- 11- Abacı A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children *Pediatr Diabetes* 2013;14(3):189–195.

- 12- Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides* 2011;32:150-153.
- 13- Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-I, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J* 2007;54:985-990.
- 14- Dogan A, Alioglu B, Dindar N, Dallar Y. Increased serum hepcidin and ghrelin levels in children treated for iron deficiency anemia, *J Clin Lab Anal* 2013;27(1):81-85.
- 15- Küçük N. Demir eksikliği anemisinde tedavinin, ghrelin ve leptin düzeylerine ve iştaha etkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2010.
- 16- Akarsu S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:384-387.
- 17- Kasar T. Demir eksikliği anemisi ve tedavisinin ghrelin, obestatin ve ısı şok proteini 70 üzerine etkisi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Elazığ: Fırat Üniversitesi;2009.
- 18- Glader B. Iron-deficiency anemia. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed, Philadelphia: W.B Saunders, 2004:1614-1616.
- 19- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117: 285-297.
- 20- Gürsel O, Eker İ, Kürekçi AE. Iron metabolism and its disorders, review, *Turkish J Pediatr Dis* 2015;1:71-77.
- 21- Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(3):329-335.
- 22- Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat. Genet* 2000;25:14-15.
- 23- Onat T. Vitamin ve mineraller. Onat T, Emerk K (editors). *Temel Biyokimya*. Ankara. Saray Medikal. 1997;819-824.

- 24- Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, et al. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J. Gastroenterol* 1997;32(6):617-622.
- 25- Gençgönül H, Cin S, Akar N, Deda G. Iron and zinc levels in breath-holding spells. *J Ank Med Sch* 2002;24 (3):99-104.
- 26- Denic S, Agarwal MM. Nutritional iron deficiency: a evolutionary perspective. *Nutr* 23 (2007) 603-614.
- 27- Çaltepe G. İştahsız çocuk, 10. Ulusal Çocuk Gastroentereoloji Hepatoloji Ve Beslenme Kongresi, Malatya, 30 Nisan-3 Mayıs 2014.
- 28- Carruth BR, Ziegler PJ, Gordon A, Barr SI. Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc* 2004;104:57-64.
- 29- Wright CM, Parkinson KN, Shipton D, Drewett RF. How do toddler eating problems relate to their eating behavior, food preferences, and growth? *Pediatrics* 2007;120:1069-1075.
- 30- Topaloglu AK, Hallioglu O, Canim A, Duzovali O, Yilgor E. Lack of association between plasma leptin levels and appetite in children with iron deficiency. *Nutrition* 2001;17:657-659.
- 31- Küçük Ö, Göçmen AY, Biçer S. İştahsızlığı olan çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı, *Bozok Tıp Derg* 2013,2:37-41.
- 32- Oski F. A diagnostic approach to anemic patient. Brugnara C, Nathan D, Nathan DG, and Orkin SH (editors). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed Philadelphia. Saunders, 1998;375-384.
- 33- Koç A, Erel Ö, Kösecik M, Ataş A, Haspolat K. Pıkalı çocuklarda demir eksikliği, anemi ve paraziter barsak enfeksiyonu. *Türkiye Klinikleri Medical Research* 1999;17 (2):65-69.
- 34- Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989;226:349-355.
- 35- Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron deficiency anemia and infant development effects on extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996;129:382-389.
- 36- Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics: Iron fortification of infant formulas. *Pediatrics* 1999;104 (1):119-123.

- 37- Celkan T, Apak H, Özkan A, Ballı Ş, Ercan Erener T, Çelik M, Soycan LY, Yıldız İ. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Turk Pediatr Ars* 2000;35:226-231.
- 38- Gümrük F. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;3:265-272.
- 39- Wajnrach MP, Ten IS, Gertner JM, Leibel RL. Genomic organization of human ghrelin gene. *J Med Gen* 2000;231-233.
- 40- Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure-activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;287:142-146.
- 41- Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol* 2002;159:1029-1037.
- 42- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
- 43- Korbonits M, Ciccarelli E, Ghigo E, Grossman AB. The growth hormone secretagogue receptor. *Growth Horm IGF Res* 1999;9(Suppl A):93-99.
- 44- Tanaka M, Hayashida Y, Nakao N, Nakai N, Nakashima K: Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochem Biophys Acta* 2001;1522:62- 65.
- 45- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M: Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology* 2001;142:4163-4169.
- 46- Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3450-3453.
- 47- Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:56-62.
- 48- Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinology* 2003;144:5184-5187.
- 49- Gaskin FS, Farr SA, Banks WA, Kumar VB, Morley JE: Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides* 2004;24:913- 918.

- 50- Druce M, Bloom SR. The regulation of appetite. *Arch Dis Child* 2006; 91: 183-187.
- 51- Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L et al. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003;991:26-33.
- 52- 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.
- 53- Inui A. Ghrelin an somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci*, 2001;2:551-560.
- 54- Lu D, Willard D, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T. et al. Aou protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994;371:799-802.
- 55- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37:649-661.
- 56- Aydin S, Ozkan Y, Caylak E, Aydin S. Ghrelin and its biochemical functions. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:272-283.
- 57- Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations, *Endocrinology* 2002;143:185-190.
- 58- Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034-2038.
- 59- Wiley KE, Davenport AP: Comparison of vasodilators in human internal mammary artery; ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2002;136(8):1146-1152.
- 60- Pettersson I, Muccioli G, Granata R, Deghenghi R, Ghigo E, Ohlsson C. et al. Natural (ghrelin) and synthetic (hexarelin) GH secretagogues stimulate H9c2 cardiomyocyte cell proliferation. *J Endocrinol* 2002;175(1):201-209.

- 61- Date Y, Murakami N, Kojima M, Kuroiwa T, Matsukura S, Kangawa K. et al. Central effects of a novel acylatedpeptide, ghrelin, on growth hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275 (2):477-480.
- 62- Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC, Gaytan F, Zhang FP, Caminos JE et al: Novel expression and functional role for ghrelin in rat testis. *Endocrinology* 2002; 143 (2):717-725.
- 63- Tanaka K, Minoura H, Isobe T, Yonaha H, Kawato H, Wang DF et al: Ghrelin is involved in the decidualization of human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88 (5):2335-2340.
- 64- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R et al. Ghrelin inhibits leptinand activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004; 114 (1): 57-66.
- 65- Freda PU, Reyes CM, Conwell IM, Sundeen RE, Wardlaw SL. Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgicaland long-acting octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88 (5):2037-2044.
- 66- Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):853-857.
- 67- Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschop M, Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87 (12):5625-5629.
- 68- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-999.
- 69- Egido EM, Hernandez R, Marco J, Silvestre RA. Effect of obestatin on insülin, glucagon and somatostatin secretion in the perfused rat pancreas. *Regulatory Peptides* 2009;152:61-69.
- 70- Słupecka M, Woliński J, Herman AP, Ochniewicz P, Kornacka MK. Biological role of obestatin in physiology and pathophysiology. *Med Wieku Rozwoj* 2012;16(1):47-52.
- 71- Chen CY, Doong ML, Li CP, Liaw WJ, Lee HF, Chang FY, et al. A novel simultaneous measurement method to assess the influence of intracerebroventricular

- obestatin on colonic motility and secretion in conscious rats. *Peptides* 2010;31(6):1113-1117.
- 72- Shi JB, Guo ZF, Zheng X, Wang ZB, Ma YJ. Circulating obestatin is increased in patients with cardiorenal syndrome and positively correlated with vasopressin. *Peptides* 2012;38(2):377-380.
- 73- Alloatti G, Arnoletti E, Bassino E, Penna C, Perrelli MG. Obestatin affords cardioprotection to the ischemic-reperfused isolated rat heart and inhibits apoptosis in cultures of similarly stressed cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:470-481.
- 74- Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides. *Digestion* 2012;85(2):90-94.
- 75- Sedláčková D, Kopečková J, Papežová H, Vybíral S, Kvasničková H, Hill M, et al. Changes of plasma obestatin, ghrelin and NPY in anorexia and bulimia nervosa patients before and after a high-carbohydrate breakfast. *Physiol Res* 2011;60(1):165-173.
- 76- Stengel A, Taché Y. Minireview: nesfatin-1--an emerging new player in the braingut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology* 2011, Nov;152(11):4033-4038.
- 77- Aydin S. Multi-functional peptide hormone NUCB2/ nesfatin-1. *Endocrine* 2013, 44 (2):312-325.
- 78- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K. et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443:709–712.
- 79- Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1-role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept* 2010;163(1-3):18-23.
- 80- Angelone T, Filice E, Pasqua T, Amodio N, Galluccio M, Montesanti G. et al. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci* 2013;7:495-509.
- 81- Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, et al. Fasting concentrations of Nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:484-490.

- 82- Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 2009; 150: 232–238.
- 83- Zhang AQ, Li XL, Jiang CY, Lin L, Shi RH, Chen JD, et al. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World J Gastroenterol* 2010;16:1735–1741.
- 84- Gonzalez R, Shepperd E, Thiruppugazh V, Lohan S, Grey CL, Chang JP. et al. Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish. *Biol Reprod* 2012, 11;87(4):84;1-11.
- 85- Tang CH, Fu XJ, Xu XL, Wei XJ, Pan HS. The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain. *Peptides* 2012;36:39-45.
- 86- Özsavci D, Ersahin M, Sener A, Özakpinar ÖB, Toklu HZ, Akakin D et al. The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *Neurosurgery* 2011;68:1699-1708.
- 87- Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology* 2009;150:4911-4919.
- 88- Maejima Y, Sedbazar U, Suyama S, Kohno D, Onaka T, Takano E et al. Nesfatin-1- regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 2009;10:355-365.
- 89- Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. et al. The novel function of nesfatin-1: Anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Co* 2010;391:1039–1042.
- 90- Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Peptides* 2010;159:72–77.
- 91- Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)* 2010, 2:775–784.
- 92- Stengel A, Tache' Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol* 2009, 71:219–239.

- 93- García-Galiano D, Navarro VM, Roa J, Ruiz-Pino F, Sánchez-Garrido MA, Pineda R et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci* 2010;9;30(23):7783-7789.
- 94- Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mouse islet β -cells. *Endocr J* 2011;58(4):305-313.
- 95- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj* 2000;320:1240-45.
- 96- Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log (triglycerides/HDL -cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem*. 2004; 50: 1113-5.
- 97- Aydın S. Discovery of ghrelin hormone: research and clinical applications *Turk J Biochem* 2007;32 (2);76-89.
- 98- İyidoğan Y. Ghrelin: structure and biological *J Ist Faculty Med* 2007;70:82-92.
- 99- Gündoğan M, Çalli Demirkan N, Tekin K, Aybek H. Morbid Obesity and Ghrelin, *Turk J of Path* 2013;29 (1);19-26).
- 100- Wali P, King J, He Z, Tonb D, Horvath K. Ghrelin and obestatin levels in children with failure to thrive and obesity. *JPGN* 2014;58 (3);376-381.
- 101- Ohkawa N, Shoji H, Ikeda N, Sukanuma H, Shimizu T Relationship between insulin-like growth factor 1, leptin and ghrelin levels and catch-up growth in small for gestational age infants of 27-31 weeks during neonatal intensive care unit admission. *J Paediat Child Health* 2017;53(1):62-67.
- 102- Lee DY, Kim SY, Jo DS, Hwang PH, Kang KP, Lee S. et al. Preproghrelin Leu72Met polymorphism predicts a lower rate of developing renal dysfunction in type 2 diabetic nephropathy, *Eur J Endocrinol* 2006;155,187-190.
- 103- Bahadır E. Demir Eksikliği Anemisinde Ghrelin Gen Polimorfizmi (Tıpta Uzmanlık Tezi). Elazığ: Fırat Üniversitesi;2011.
- 104-Deng ZH, Chu B, Xu YZ, Zhang B, Jiang LR. Influence of Helicobacter pylori infection on ghrelin levels in children. *World J Gastroenterol* 2012;28;18(36):5096-5100.
- 105- Ustabaş K. Vehapoğlu A, Özgen İT, Terzioğlu Ş, Cesur Y, Dündaröz R. Correlation of brain neuropeptide (nesfatin-1 and orexin-a) concentrations with

anthropometric and biochemical parameters in malnourished children J Clin Res Pediatr Endocrinol 2015;7(3):197-202.

106- Ari M, Ozturk OH, Bez Y, Oktar S, Erduran D. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;30;35(2):497-500.

107- Cheng YY, Zhao XM, Cai BP, Ma LN, Yin JY, Song GY. Nesfatin-1 in newborns: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures, J Pediatr Endocr Met 2012; 25(7-8):727–732.

108- Anık A, Çatlı G, Abacı A, Küme T, Bober E. Fasting and postprandial levels of a novel anorexigenic peptide nesfatin in childhood obesity. J Pediatr Endocrinol Metab 2014 Jul;27(7-8):623-628

109- Kaba S. Karaman K, Kömüroğlu U, A Bala K, Demir N, Kocaman S. et al. Role of circulating nesfatin-1 in the underweight children with poor appetite, Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:4703-4706.

110- Zegers D, Beckers S, de Freitas F, Jennes K, Van Camp JK, Mertens IL, et al. Identification of mutations in the NUCB2/nesfatin gene in children with severe obesity Mol Genet Metab 2012;107 (4);729–734

EK-1 HASTA TAKİP FORMU

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

OLGU TAKİP FORMU

OLGU

ADI:.....

SOYADI:.....

PROTOKOL:.....

TARİH:.....

BOY	
KİLO	
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	
CİNSİYET	
VLDL	
LDL	
HDL	
T KOLESTEROL	
TRİGLİSERİD	

WBC	
RBC	
HEMOGLOBİN	
HEMOTOKRİT	
MCV	
MCH	
MCHC	
RDW	
TROMBOSİT	
MPV	
RETİKÜLOSİT	
PERİFERİK YAYMA	
SERUM DEMİR	
SERUM FERRİTİN	
TRANSFERRİN SATURASYONU	
TOTAL DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ	
GİRELİN	
NEFATİN	
OBESTATİN	

EK-2 ONAM FORMU

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

(Çalışma/ Kontrol grubu için)

“Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Girelin, Nesfatin, Obestatin Düzeyi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**
- **Araştırmanın amacı:** Çalışmanın amacı Demir Eksikliği Anemisinde Girelin, Nesfatin, Obestatin Düzeyini araştırmak, demir eksikliğinde en sık görülen klinik bulgu olan iştahsızlığın iştahı düzenleyen adı geçen hormon ve peptitlerin düzeyi ile ilişkili olabilir mi sorusuna cevap aramaktır.
- **Araştırma konusu ile ilgili başka çalışmalar olup olmadığı:** Demir Eksikliği Anemisinde Girelin ve obestatin düzeyi araştırılmış ancak Demir Eksikliği Anemisinde Nesfatin düzeyini gösteren çalışma yapılmamıştır.
- **Araştırmada yer alması için öngörülen süre:** çalışma için 2 yıl süre belirlenmiştir
- **Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı:** tek merkezli çalışmaya 50 hasta, 50 kontrol grubu alınması planlanmıştır.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

- Bu araştırmanın amacı, demir eksikliği anemisi tanısı alan 0-16 yaş arasındaki çocuklarda iştah düzenleyici hormonlar olan Girelin, Nesfatin, Obestatin, düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Demir Eksikliği Anemisi ülkemizde ve tüm dünyada çocuklarda çok sık görülen bir durumdur. Ebeveynler tarafından en çok belirtilen durum çocuklarının iştahsız olması ve beslenmelerinin azalmasıdır. Bu konuda haklı kaygıları olmakla birlikte iştahsızlık demir eksikliği anemisinde sık görülmektedir. Girelin, Nesfatin ve Obestatin isimli hormonların da iştah üzerine olan etkileri bilinmektedir. Hastalığınızın tedavisi için her zaman yapılanlar dışında farklı bir ilaç veya tedavi yöntemi uygulanmayacaktır. Çalışmadan dolayı tedavilerinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Yani almakta olduğunuz tedavi dışında herhangi bir tedavi şekli uygulanmayacaktır. Tedavi başında kanınızda Girelin, Obestatin, Nesfatin düzeyleri ölçülecektir. Bu amaçla sizden tedavi öncesi 2 ml kan alınacaktır. Bu kan alma işlemi dışında canınızı acıtacak hiçbir işlem yapılmayacaktır. Araştırma boyunca sizden hiçbir sorumluluk beklenilmeyecektir. Araştırmamız kesinlikle deneysel amaçlı olmayıp sadece demir eksikliği anemisinde iştah düzenleyici hormonlar olan Girelin, Nesfatin, Obestatin düzeyi nasıl değişiklik gösterir sorusuna cevap arayan bir çalışmadır
- **Araştırmanın süresi:** 2 yıl

- **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Eğer bu çalışmaya katılmaya karar verirseniz tedavi öncesinde iştah düzenleyici hormonlar olan ghrelin, obestatin, nesfatin düzeyleriniz ölçülecektir. Bu çalışma sonucunda elde edilecek bilgiler sizlerle ve yasal velilerinizle zamanında paylaşılacak ve faydanıza olacak her durumdan haberdar edileceksiniz.

- **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?** Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Selvi ALTINTAŞ

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON : 05306610938

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. Selvi ALTINTAŞ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- a. **Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.**
- b. **Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).**
- c. **Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.**
- d. **Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.**
- e. **Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.**
- f. **Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.**

Katılımcı /Velisi

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı: Nurdan KAYKI/Arş. Gör. Dr +

Adres: Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim

Tel: 05056100457

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı: Selvi ALTINTAŞ

Adres: Çocuk sağlığı ve hastalıkları

Tel:05306610938

İmza:

Tarih: