

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPSİDİN VE DEMİR METABOLİZMASININ YAĞLI
KARACİĞERİ OLAN-OLMAYAN OBEZ ÇOCUKLAR VE
SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Gökhan GÖRÜNMEZ

UZMANLIK TEZİ

BOLU
2013

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPSİDİN VE DEMİR METABOLİZMASININ YAĞLI
KARACİĞERİ OLAN-OLMAYAN OBEZ ÇOCUKLAR VE
SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr.Gökhan GÖRÜNMEZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU

BOLU
2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübeerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanlığımı yürüten, değerli hocam Doç.Dr. Fatih DEMİRCİOĞLU'na

Eğitimim boyunca bana çok değerli katkıları bulunan, her konuda desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Erol KISMET, Prof.Dr. Nimet KABAKUŞ, Doç.Dr. Halil İbrahim ATASOY, Doç.Dr. Hüseyin ALTUNHAN, Yrd.Doç.Dr. Mervan BEKTAŞ ve Yrd.Doç.Dr. Sevil Bilir GÖKSÜĞÜR'e

Asistanlık süresince birlikte olduğum ve çalıştığım, birçok şeyi paylaştığım, tez çalışmam esnasında beni destekleyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, ayrıca servis hemşire ve çalışanlarına

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan babaanneme ve beni her konuda destekleyen sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

Gökhan GÖRÜNMEZ
2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xiv
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.OBEZİTE	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Obezite Sıklığı	
2.1.3. Obezitenin Etyopatogenezi	5
2.1.3.1. Eksojen Obezite Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler	6
2.1.3.1.1 Genetik	6
2.1.3.1.2.Cinsiyet	10
2.1.3.1.3.Yaş	10
2.1.3.1.4. Beslenme Alışkanlıkları	10
2.1.3.1.5. Fizik Aktivite	11
2.1.3.1.6. Psikolojik Etkileri	11
2.1.3.1.7. Sosyoekonomik Düzey	11
2.1.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri	11
2.1.4.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü	11
2.1.4.2.Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü	12
2.1.4.2.1.Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık)	12
2.1.4.2.2.Cilt Kıvrım Kalınlıkları	13
2.1.4.2.3.Çevre Ölçümleri	13
2.1.4.2.4.Vücut Kitle İndeksi	13

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonlari	13
2.2.DEMİR EKSİKLİĞİ	15
2.2.1 Demir ve Demir Metabolizması	15
2.2.2 Demirin Vücutta Dağılımı	15
2.2.3. Demir Emilimi	16
2.2.4. Hücre İçi ve Hücre Dışı Demir Konsantrasyonunun	
Düzenlenmesi	19
2.2.5. Etyoloji	21
2.3.HEPSİDİN	23
2.3.1.Hepsidinin Keşfi	23
2.3.2.Hepsidinin Yapısı	24
2.3.3 Hepsidinin Biyolojik İşlevleri	24
2.3.3.1. Demir Düzenleyici İşlev	25
2.3.3.2 Antimikrobiyal İşlev	25
2.3.4. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	25
2.3.4.1. Demir ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	25
2.3.4.2. Anemi ve Hipoksi ile Hepsidin Sentezinin	25
Düzenlenmesi	
2.3.4.3. İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi	27
2.3.5. Hepsidinin Etki Mekanizmaları	27
2.3.5.1.Ferroportin	27
2.3.5.2.Hepsidinle Demirin Hücre Dışı Taşınmasının	
Düzenlenmesi	28
2.3.5.3.Hepsidinin Hipoferremi Oluşturması	29
2.3.5.4 Demir Metabolizma Bozuklukları ve	
Hepsidinle Düzenlenmesi	29
2.3.5.4.1. Talasemi	29
2.3.5.4.2. Herediter Hemokromatozis (HH)	29
2.3.5.4.3. İnflamasyon Anemisi	30
2.3.6.Obezitede hepsidin ve demir eksikliği ilişkisi	32

3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Araştırma Etik Kurulu ve BAP	35
3.2. Çalışma popülasyonu	35
3.3. Antropometrik değerlendirme	35
3.3.1. Boya göre ağırlık (rölatif ağırlık)	35
3.3.2. Vücut kitle indeksi	
(Body Mass Index(BMI)=Quetelet Index=VKİ)	36
3.4. Laboratuvar incelemeleri	36
3.5. Ultrasonografi ölçümü	36
3.6. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	36
3.7. İstatistiksel analiz	37
 4.BULGULAR	 38
 5.TARTIŞMA	 46
 6.SONUÇLAR	 52
 KAYNAKLAR	 54

KISALTMALAR

AST	:Aspartat aminotransferaz
ALT	:Alanin aminotransferaz
Hb	:Hemoglobin
Htc	:Hematokrit
OTH	:Ortalama trombosit hacmi
Wbc	:Beyaz küre
Plt	:Trombosit
MCV	:Ortalama eritrosit hacmi
MCH	:Ortalama eritrosit hemoglobin
MCHC	:Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
RDW	:Eritrosit dağılım genişliği
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein
TG	:Trigliserit
HOMA	:İnsülin direnci
VKİ	:Vücut kitle indeksi
NAFLD	:Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
WHO	:Dünya sağlık örgütü
TNF	:Tümör nekroze edici faktör
POMC	:Proopiomelanokortin
MC4R	: Melanokortin-4-reseptörü
NPY	:Nöropeptit Y
AgRP	:Agouti ilişkili protein
α -MSH	:Alfa melanosit uyarıcı hormon
ACTH	:Adrenokortikotrofik hormon
LEPR	:Leptin reseptör
RES	:Retikuloendotelial sistem
DNA	:Deoksiribonükleik asit
RNA	:Ribonükleik asit
Dcytb	:Duedonal ferrik redüktaz

DMT1	:Divalan metal taşıyıcı 1
Heph	:Hephaestin
FPN	:Ferroportin
Tfr1	:Transferrin reseptörü tip 1
Tfr2	:Transferin reseptör tip 2
RE	:Retiküloendotelial
IRE	:Demir düzenleyici Element
IRE–BP	:Demir düzenleyici Element bağlayıcı protein
IRP	:Demir düzenleyici protein
mRNA	:Mesajcı ribonükleoprotein
LEAP-1	:Karaciğerden eksprese edilen protein-1
IL-6	:İnterlökin-6
IL-1	:İnterlökin-1
LPS	:Lipopolisakkarid
HH	:Hereditör Hemokromatozis
HFE	:Hemokromatozis
HJV	:Hemojuvelin
İA	:İnflamasyon anemisi
DEA	:Demir eksikliği anemisi
EPO	:Eritropoetin
DIOS	:Dismetabolik demir aşırı birikimi sendromu
CRP	:C-reaktif protein

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. İyonik demirin enterosit tarafından emilimi	19
Şekil 2. Plazma hepsidin düzeyinin demir düzeyi, hipoksi ve anemi ile düzenlenmesi	20
Şekil 3. Hepsidin yapısı	24
Şekil 4. Hepsidin salınımını etkileyen faktörler	26

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 Çocukluk çağında vücut kitle indeksi yüzdelik dilimi değerleri	4
Tablo 2 Türkiye'nin farklı şehirlerinde aşırı kilo ve obezite prevelansı	4
Tablo 3 Adipoz dokudan oluşan sitokin ve moleküller	6
Tablo 4 Ağırlığı düzenleyen genler	7
Tablo 5 Obezite ile ilgili genler	9
Tablo 6 Obezitenin komplikasyonları	14
Tablo 7 Demir emilimini etkileyen faktörler	17
Tablo 8 Demirle ilgili gen ve protein lokusları	18
Tablo 9 Demir eksikliği anemisi nedenleri	22
Tablo 10 Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanısında hematolojik testler ve sınır değerler	23
Tablo 11 Demir parametrelerinin farklı yaş ve hastalıklarda referans değerleri	23
Tablo 12 Demir metabolizma bozukluklarında hepsidin patogenezi	31
Tablo 13 Hepsidinin farklı anemi çeşitlerinde tanı ve tedavideki yeri	32
Tablo 14 Hastaların gruplara göre yaş dağılımı	38
Tablo 15 Sağlıklı kontrol grubu ve obezitesi olan hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulguları karşılaştırmaları	39
Tablo 16 Obezitesi olan hastalar ile kontrol grubunun hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri ve demir parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 17 Yağlı karaciğeri olmayan obez hastalar ile yağlı karaciğeri olan obez hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	42
Tablo 18 Yağlı karaciğeri olan obez hastalar ile yağlı karaciğeri olmayan obez hasta grubunun hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri ve demir parametrelerinin karşılaştırılması	44

ÖZET

Amaç: Obeziteye ikincil alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gelişen hastalarla, yağlı karaciğeri olmayan obez hastaların ve sağlıklı kontrol gruplarının hepsidin seviyeleri ölçümü, hematolojik parametreler ve demir metabolizmasının karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 7-18 yaş arası 110 çocuk (yağlı karaciğer hastalığı olmayan 50 obez hasta, yağlı karaciğer hastalığı olan 30 obez hasta ve 30 sağlıklı çocuk) dahil edildi. Obezite kriteri olarak vücut kitle indeksi persentilinin %95'den büyük olması kabul edildi. Son altı ay içerisinde demir preparatı kullanan, aktif enfeksiyonu olan, inflamasyonun eşlik ettiği bir durumu bulunan, demir eksikliği için belirgin bir riski bulunan, eritrosit hücre fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından onaylandı.

Oniki saatlik açlıktan sonra tüm hastalardan tam kan sayımı, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, lipit profili, karaciğer fonksiyon testleri ve serum hepsidin değerleri yanında tüm hastalardan açlık kan şekeri ve insülin değerleri ölçümleri yapıldı. İnsülin direnci belirlemek için HOMA indeksi hesaplandı.

Ultrasonografik olarak alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı varlığı ve artmış ekojenite derecesi, sağ diyafragma yarısı ve intrahepatik damarların görünümüne göre sınıflaması yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 80 obez hasta, 30 sağlıklı kontrol grubu toplam 110 hasta alındı. Obezite grubunda 30 hastada alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı mevcuttu. Obez hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.345$, $p=0.876$). Boy ortalamaları her iki grupta benzerdi ($p=0.589$). İki grubun boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksi değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$).

Yağlı karaciğeri olan obez hastalarda, yağlı karaciğeri olmayan obez hastalara göre erkek cinsiyetin anlamlı şekilde daha baskın olduğu görüldü ($p=0.01$). Boya göre ağırlık yüzdeleri yağlı karaciğeri olan obez hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.001$).

Obez hastaların beyaz küre sayısı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken trombosit değerlerindeki yükseklik anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.030$, $p=0.058$). Obezite olan grupta trombosit değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.058$). İki grup arasında ortalama trombosit hacim ortalaması açısından da anlamlı fark yoktu ($p=0.828$). Obezitesi olan hastalarda total kolesterol ve trigliserit değerleri anlamlı şekilde yüksek iken (sırasıyla $p=0.042$ $p=0.005$). HDL değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.808$). Obezitesi olan grubun ortalama ALT (alanin aminotransferaz) değerleri ve insülin direnci (HOMA indeksi) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.002$ ve $p<0.001$). AST (aspartat aminotransferaz) değerleri iki grup arasında farklı değildi ($p=0.419$).

Obez hastalar ile kontrol grubu arasında Hb (hemoglobin), Htc (hematokrit), MCV (ortalama eritrosit hacmi), MCH (ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) ve RDW (eritrosit dağılım genişliği) değerleri değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.543$, $p=0.995$, $p=0.17$, $p=0.62$, $p=0.11$ ve $p=0.30$). Obez hasta grubunda demir ortalama değerleri bir miktar daha düşük saptandı ancak iki grup arasında demir ve demir bağlama kapasiteleri ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.287$, $p=0.806$). Ayrıca obez hastalarda ferritin ortalama değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksekti ancak bu farklılık anlamlı değildi ($p=0.07$). Aynı şekilde transferrin saturasyonu da obez ve kontrol grubu arasında farklı değildi ($p=0.475$).

Obez hastalarda hepsidin değerleri kontrol gruba göre daha yüksekti. Ancak bu farklılık anlamlı değildi ($p=0.117$).

Yağlı karaciğeri olan hastalar ile yağlı karaciğeri olmayan obez hastalar arasında beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacimleri, AST, total kolesterol, HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol, HOMA indeksi açısından yapılan kıyaslamada anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.065$, $p=0.274$, $p=0.705$, $p=0.770$, $p=0.415$, $p=0.385$, $p=0.381$ ve $p=0.301$). Yağlı karaciğeri olan obez hastalarda ALT değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$).

Yağlı karaciğer olan obez hastalarla yağlı karaciğeri olmayan obez hastalar arasında Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC ve RDW değerleri açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0.423$, $p=0.6$, $p=0.339$, $p=0.428$, $p=0.143$ ve $p=0.384$). İki grup arasında demir ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0.787$), yağlı karaciğeri olmayan obez hastalarda demir bağlama kapasitesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.002$). Transferrin saturasyonları yağlı karaciğeri olan obez hastalarda bir miktar daha yüksek iken anlamlı fark saptanmadı ($p=0.227$). Yağlı karaciğeri olan obez hastaların ferritin değerleri ortalaması yağlı karaciğeri olmayan obez hastalara göre yüksek saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.171$). Ancak yağlı karaciğeri olan obez hastaların ortalama hepsidin değeri yağlı karaciğeri olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: Hepsidin, obezite ve diğer kronik inflamatuvar hadiselerle artış gösteren, demir emilimi ve kullanımı üzerine negatif etki gösteren bir peptid hormondur. Daha önce erişkinlerde yapılan çalışmalarda obez hastalarda artış gösteren hepsidinin, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olanlarda da arttığı ve demir kullanımını etkilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu sonuçları destekleyen bulgular saptanmıştır. Bu çocukluk çağında alkolik olmayan yağlı karaciğer-hepsidin-demir parametreleri ilişkisini irdeleyen ilk klinik çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Hepsidinin demir metabolizmasına olan negatif etkisi obezite derecesi artışı ve yağlı karaciğer mevcudiyetiyle ilişkili bulunmuştur. Bu da obezitesi ve yağlı karaciğeri olan obez çocuklarda demir metabolizma bozukluklarına (demir emilimi, demir kullanımı gibi) dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, hepsidin, demir metabolizması

SUMMARY

Objectives: Measurement of levels of hepcidin, hematological parameters and iron metabolism were analyzed between the obese patients with fatty liver and the ones without fatty liver and healthy control group.

Patients and methods: A total of 110 children (50 obese patients without fatty liver, 30 obese patients with fatty liver, 30 healthy children) with age interval 7-18 years, at the department of pediatric polyclinic of Abant İzzet Baysal University were included in the study. Children with body mass index higher than 95% by considering age and gender were defined as obese. Children received. Iron treatment in the last six months, active infection, a condition associated with inflammation, the ones with significant risk for iron deficiency, and the children with the red blood cell dysfunctions were not included in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Abant İzzet Baysal University.

After overnight fast for 12 hours complete blood count, ferritin, iron, iron binding capacity, lipid profile, liver function tests, serum hepcidin levels with fasting blood glucose and insulin levels were examined from all patients. HOMA-index was calculated to predict levels insulin sensitivity.

Liver examinations were performed by an experienced sonographer and findings were determined by the US scoring system according to the degree of increased echogenicity, the right half of the diaphragm and intrahepatic vessels view.

Results: Thirty healthy control and 80 obese children completed the study. Thirty children in the obese group were with fatty liver. The average age and sex distribution of 80 obese children and control group were similar ($p=0.345$ and $p=0.876$ respectively). The average of size were similar in two groups ($p=0.589$). There was significant difference between the two groups in weight for height ratio and body mass index ($p<0.001$ and $p<0.001$ respectively).

There was a grader difference between the obese patients with fatty liver compared to the obese ones without fatty liver. The obese boys were more likely than

the obese girls to have fatty liver (**p=0.01**). The percentages of weight for height was significantly higher in obese patients with fatty liver (**p=0.001**).

Obese patients' white blood cell count was significantly higher than the control group but platelet values were not significantly different ($p=0.030$ and $p=0.058$ respectively). Also there was no significant difference between the two groups in mean platelet volume ($p=0.828$). Total cholesterol and triglyceride levels in patients with obesity were significantly higher (**p=0.042** and **p=0.005** respectively). High density lipoprotein (HDL) levels were not significantly different ($p=0.808$). Alanine aminotransferase (ALT) levels and insulin resistance (HOMA index) in patients with obesity were significantly higher (**p=0.002** and **p<0.001** respectively). Aspartate aminotransferase levels were not different between the two groups ($p=0.419$).

There was no significant difference in Hb (hemoglobin), hematocrit (Htc), mean corpuscular volume (MCV), MCH (mean corpuscular hemoglobin), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and RDW (red cell distribution width) levels between obese patients and the healthy control group($p=0.543$, $p=0.995$, $p=0.17$, $p=0.62$, $p=0.11$ and $p=0.30$ respectively). The average iron level in obese patients was lower but the levels of iron and iron binding capacity, there was no statistically significant difference ($p=0.287$ and $p=0.806$ respectively). Also ferritin levels were higher in obese patients compared to the control group but there was no significant difference in ferritin levels ($p=0.07$). Likewise transferrin saturation was no significant difference between the control group and obese patients ($p=0.475$).

Hepcidin levels of obese patients were higher than the control group but this difference was not significant ($p=0.117$).

There was no significant difference in white blood cell count and platelet counts, mean platelet volume, AST, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, HOMA index between obese patients with fatty liver and obese patients without fatty liver ($p=0.065$, $p=0.274$, $p=0.705$, $p=0.770$, $p=0.415$, $p=0.385$, $p=0.381$ and

p=0.301 respectively). ALT levels were significantly higher in obese patients with fatty liver (**p<0.001**).

There was no significant difference in Hb (hemoglobin), hematocrit (Htc), mean corpuscular volume(MCV), MCH (mean corpuscular hemoglobin), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and RDW (red cell distribution width) levels between obese patients with fatty liver and obese patients without fatty liver (p=0.423, p=0.6, p=0.339, p=0.428, p=0.143 and p=0.384 respectively). There was no significant difference between the mean of the two groups of iron (p=0.787). Iron binding capacity was significantly higher in obese patients without fatty liver (**p=0.002**). Transferrin saturation levels were higher in obese patients with fatty liver compared to the obese ones without fatty liver but there was no significant difference (p=0.227). Ferritin levels of obese patients with fatty liver were higher than the values of obese patients without fatty liver but there was no statistically significant difference (p=0.171). Hepcidin levels of obese patients with fatty liver were significantly higher than the levels in obese patients without fatty liver (**p<0.001**).

Conclusion: Hepcidin is a peptide hormone that is increased in obesity and other chronic inflammatory conditions and show a negative effect on the iron absorption and utilization. Earlier studies in adults, hepcidin increased in obese patients also patients with non-alcoholic fatty liver disease has increased and been shown to affect the use of iron. In our study, these results support these findings. This clinical trial is important because it is the first clinical study examining the relationship between fatty liver disease with hepcidin and iron parameters.

Negative affect of hepcidin on iron metabolism was associated with increase in the obesity grade and presence of fatty liver. These findings show that, in obese children and obese patients with fatty liver needs attention for iron metabolism disorders like iron absorption and use of iron.

Key Words: Obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hepcidin, iron metabolism

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite tüm dünyada sıklığı giderek artan ve çocukluk çağında başlayan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yapılan çalışmalarda, İngiltere’de 5-17 yaş grubunda obezite sıklığı %29, Amerika’da ise %32 bulunmuştur. Bu oranın gelecek yıllarda katlanarak artması beklenmektedir (1). Sağlık Bakanlığı Obezite ile Mücadele Programı verilerine göre Türkiye’de obezite sıklığı %1.6-18.7 arasında değişmektedir (2).

Yağ dokusu farklı metabolik etkilere neden olan aktif bir endokrin organdır. Son zamanlarda obezite ilişkili olan ve yağ dokusundan salgılanan birçok adipokin (sitokin) varlığı gösterilmiştir. Adipokinler beyaz yağ dokusu kökenli olan ve obezitede salınımı artan sitokinlerdir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) alkol alımı olmaksızın karaciğerde makroveziküler yağ birikimi ile karakterize bir metabolik sendromdur. Sıklıkla obezite ve insülin direnci ile birlikte dir. “İki-darbe” teorisi NAFLD gelişiminde önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci zemininde gelişen karaciğerde yağlanma ve hiperlipidemi ilk darbeyi oluştururken, oksidatif stres ve sitokinlerin oluşturduğu inflamasyon ikinci darbeyi oluşturmaktadır. Bu adipokinlerin bir çoğu alkolik olmayan yağlı karaciğer ve insülin direnci gelişiminde de önemli rol oynamaktadır (3).

Literatürde obez çocuk ve erişkinlerde anemi ve demir eksikliği sıklığının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır (4,5). Bu etkinin yağ dokusundan salgılanan adipokinlerin hepsidin salınımını indüklemesi ve demir emilimini azaltması sonucunda olduğu düşünülmektedir. Normalde sentezlenen hepatik hepsidinin miktarı adipoz dokudan sentezlenenden 100 kat daha fazladır, ancak adipoz doku kitlesi KC’in 20 katı kadardır. Obez erişkinlerdeki azalmış demir biyoyararlanımına adipoz dokudan sentezlenen hepsidinin de katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (6).

Hepsidin obezite ve diğer kronik inflamatuvar hadiselerde artış gösteren, esas olarak karaciğerde sentez edilerek idrarla atılan bir peptit hormondur. Demir dengesinin ana düzenleyicisi olarak görev yapan akut faz proteinidir. Hepsidin ince bağırsaktan demir emilimini azaltır. Makrofajlardan demirin plazmaya verilmesini ve depolardan mobilizasyonunu engeller (7). Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, organizma demir depolarının azalması durumunda hepatik hepsidin sentezi azalır.

Organizmaya demir yüklenmesi, inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır (8,9). Enflamasyon ister akut isterse kronik olsun demir Emilimi ve kullanımında azalma sonucunda aktif, kullanılabilir kan demir oranında azalma (hipoferremi) ile sonuçlanır. Buna neden olan faktörlerden en önemlisi de akut faz proteini olarak artan hepsidindir. Hepsidinin demir metabolizmasına negatif etkisi ve hipoferremi oluşturmaya yanında in-vitro olarak eritroid öncü hücrelerin proliferasyonlarını veya yaşam sürelerini de azalttığı, eritropoezi bozduğu da gösterilmiştir (8).

Obezitenin komplikasyonu olarak ortaya çıkan ve sıklıkla insülin direnci zemininde gelişen alkolik olmayan yağlı karaciğeri olan çocuklarda hematolojik parametreler ve demir metabolizması araştırılmamıştır. Alkolik olmayan yağlı karaciğeri olanlarda daha önceki literatürlerde sitokin salınımının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca daha önce obezitesi olan çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi, sağlıklı çocuklara göre daha sıktır (4). Biz bu tez incelemesinde, yağlı karaciğeri olan ve olmayan obez çocuklar ile sağlıklı çocuklar arasında hematolojik parametreler ve demir metabolizması arasındaki ilişkisini irdelemek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından obezitenin tanımı şu şekilde yapılmıştır:“Obezite, sağlığı bozacak ölçüde yağ dokularında anormal veya aşırı miktarda yağ birikmesidir” (10). Çocuk ve gençlerde dengesiz beslenmeye bağlı sağlık sorunlarından biri olan obezite; enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğu durumlarda, yağ dokusunun artmasıyla ortaya çıkan klinik bir durum olarak tanımlanmaktadır (11,12).

Obezite değerlendirmesinde vücuttaki yağ dokusu ile yağsız dokunun oranlarının bilinmesi önemlidir. Ancak vücut kompozisyonunun ölçümü karmaşık, pahalı ve teknik olarak zor olduğu için obezite tanısı ağırlık ve boy ölçümlerine göre konulmaktadır. Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksidir (VKİ) ve şu formüle göre hesaplanır:

$$VKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2\text{]}$$

Gerek WHO gerekse ülkeler bazında yaşa ve cinse özgü VKİ normogramları hazırlanmıştır. Çocuklarda, VKİ nomogramlarında >5 ve <85 yüzdelik dilimi arası normal; 85. ve 95.yüzdelik dilimi arası fazla kilolulu (obezite riski) ve ≥95.yüzdelik dilimi ve üzerinde ise obez olarak kabul edilmektedir. Geç adolesan dönemle birlikte yüzdelik dilimleri erişkin değerlerine yaklaşmaktadır (13) (Tablo 1).

2.1.2. Obezite Sıklığı

Günümüzde obezitenin görülme sıklığı tüm yaş grubunda artmaktadır. Bunun nedeni modern yaşamın getirdiği beslenme alışkanlıklarında yağların ve karbonhidratların fazla miktarda tüketilmesi ve çocukların azalmış fizik aktivitesi ile televizyon ve bilgisayar oyunlarına yönelmeleridir (14-16). Obeziteyi etkileyen demografik, sosyokültürel ve biyolojik faktörlerin etkisi ile dünyanın farklı coğrafik bölgelerinde yaşayan çocuklardaki obezite sıklığı büyük değişiklikler göstermektedir. Obezite gelişmiş ülkelerde nisbeten alt sosyal tabakalarda daha sık iken, gelişmekte olan ülkelerde daha çok orta ve üst tabakalarda görülmektedir. Obezite prevalansının gittikçe artmasını etkileyen en önemli faktörler yaş, cins ve ırk olmakla birlikte sosyokültürel düzey, ailede obezite bireylerin varlığı ve beslenme

alışkanlıkları, fiziksel aktivite ve günlük enerji harcamasının azalmasının etkili olduğu bilinmektedir (17).

Tablo 1. Çocukluk çağında vücut kitle indeksi yüzdelik dilimi değerleri

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

Dünyada obezite sıklığı ülkelere göre farklılık gösterirken, ülkemizde yapılan çalışma verileri tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Türkiye’nin farklı şehirlerinde aşırı kilo ve obezite prevalansı (18).

Şehir	Yıl	n	Yaş(yıl)	Aşırı kilo(%)	Obez(%)
Van	2010	9048	6-18	11.1	2.2
Elazığ	2010	3600	6-11	13.2	1.6
Aydın	2009	924	6-16	12.2	3.7
Kocaeli	2009	2491	10-19	11.5	6.8
Düzce	2008	6924	6-17	10.3	6.1
Bursa	2008	5368	6-12	12.4	7.8
Antalya	2006	2465	6-17	14.3	3.6
Kayseri	2004	3703	6-17	10.6	1.6
Edirne	2004	989	12-17	10.9	1.9
Ankara	2004	1647	10-16	10.7	3.6
İstanbul	2001	1311	3-18	17.6	4.3
İzmir	2009	11629	2-15	9.9	6.3

2.1.3. Obezitenin Etyopatogenezi

Obezite enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengesizliğin bir sonucudur. Adipoz doku kitlesindeki artış aynı zamanda enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi sağlayan feedback mekanizmaların bozulması şeklinde ortaya çıkabilir. Patofizyolojiyi düşündüğümüz zaman daha az gıda veya daha çok hareket seçeneklerinden hangisinin uygun olduğuna karar vermek gerekir (19).

Adipoz doku birtakım peptid hormonlar sayesinde enerji regülasyonunda feedback mekanizmalar içinde önemli rol oynar (Tablo 3). Bu hormonlardan önemli iki tanesi leptin ve adiponektindir. Leptinin yokluğu ağır obeziteye neden olur, leptin eksikliği olan bireylerin tedavisi gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltmak şeklindedir (20). Fakat, obez insanların çoğunda leptin gıda alımı ve vücut ağırlığı üzerinde çok küçük bir etkiye sahiptir (21). Adiponektin insülin duyarlılığını arttıran, antiinflamatuvar bir sitokin olduğu düşünülen ve yağ hücrelerinde çok fazla miktarda bulunan bir hormondur (22).

Leptin ve diğer yağ dokusu kaynaklı peptidlerin oluşturduğu sinyaller santral sinir sisteminde çeşitli sinyaller oluştururlar (monooaminler, nöropeptid-Y, α -MSH). Bu sinyaller efferent yollarla pankreas, kaslar (gliserol 3-fosfat dehidrojenaz) ve ratlarda kahverengi yağ dokusuna iletilerek bu organların gıda alımı, enerji kullanımı ve regülasyonu ile ilgili görevlerini aktive eder (23). Adrenal steroidlerin yağ dokusu metabolizmasına etkisi visseral yağlanmayı arttırıcı yönde olabilir. Yağ hücrelerinde kortizolü inaktif kortizona dönüştüren 11- β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip-1 enzim eksikliği ile seyreden genetik bozukluklarda visseral obezite ortaya çıkmaktadır (24). Bu patofizyolojik mekanizmalar insan organizması için de uygun modeller oluşturmaktadır. Önceki yıllarda vücutta yağ birikiminin sadece fazla enerjiyi depolamak için olduğu sanılırdı ancak sonraları yağ hücrelerinin birçok madde sekrete ettiği ve bu nedenle metabolik açıdan aktif bir organ gibi davrandığı fark edildi. Yağ hücreleri santral sinir sistemine afferent yollarla bağlıdır ve β hücre fonksiyonu, hepatik hücre fonksiyonu, kas dokusuna glukoz girişi, iştah, leptin, rezistin, TNF- α ve adiponektin gibi çeşitli adipositokinler vasıtasıyla arteriyel enflamasyon üzerine etkilidirler. Visseral yağlanmada daha fazla lipoliz ve bunun neticesinde karaciğere daha fazla serbest yağ asidi salınımı olur. Bu sayede insülin

direnci ve anormal yapıda lipid partikülleri (trigliseridden zengin) meydana gelir. Ayrıca visseral yağların subkutan yağlara göre insülinin lipoliz etkisine daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (25,26).

Tablo 3. Adipoz dokudan oluşan sitokin ve moleküller

1.	Adinopektin
2.	Anjiotensin
3.	Atrial natriüretik faktör
4.	Östrojen
5.	Yağ asidi bağlayıcı protein ap2
6.	Serbest yağ asidi / gliserol
7.	IGFBP-3
8.	IGF-1
9.	İntelökin 1 β
10.	İnterlökin-6
11.	İnterlökin-8
12.	Leptin
13.	Lipoprotein lipaz
14.	Resistin
15.	Retinol bağlayıcı protein-4
16.	Tümör nekrozis faktör α
17.	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
18.	Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein

2.1.3.1. Eksojen Obezite Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

Organizmada kalori alımı, alınan kaloringin harcanması ve depo edilmesi belli bir denge içinde olmaktadır. Bu dengenin bozulması ile obezite oluşmaktadır. Obezitenin daha çok artmış alım ile ilgili olduğu, olguların büyük bir bölümünde altta yatan başka bir hastalığın olmadığı görülür. Bu tip obeziteye basit, idiopatik, ekzojen, ya da primer obezite denir. Obez kişilerin büyük kısmı bu gruptadır (27).

Ekzojen obezitede etyolojide farklı etkenler rol oynar:

2.1.3.1.1. Genetik

Yaşam tarzı ve çevresel faktörler önemli belirleyiciler olmakla beraber obezitenin genetik bir yanı olduğu da gerçektir. Obeziteye yatkınlık kısmen genetik faktörlerle belirleniyorsa da fenotipik ekspresyon için uygun bir çevreye ihtiyaç vardır. Genetik yatkınlığın çok kuvvetli olduğu kişiler kolay kilo kazanacakları halde, dirençli olanlar uygun ortamda bile kilo almayacak veya çok az alacaklardır (28).

Obeziteyi kontrol eden merkez beyin arkuat nukleusundadır. Arkuat nükleusta besin alımı ve enerji harcamasını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bunlardan biri aktif ise diğeri baskılanır ve böylelikle besin alımı kontrol edilir. Obeziteden sorumlu bazı genler (insülin, leptin, ghrelin, POMC, MC4R gibi) bilinmekte ise de multifaktöryel kalıtımda rol oynayan genetik değişikliklerin büyük kısmını bilmemekteyiz. Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden nöron gruplarından biri besin alımını hızlandırır, enerji harcamasını azaltır diğeri besin alımını azaltır, enerji harcamasını artırır. Hızlandıran nöronlar nöropeptid Y (NPY) yaparlar ve beslenme stimüle edilir. Diğeri ise melanokortin peptidleri yapar ve yemek alımını baskırlarlar. Tipik olarak bunlardan biri aktif ise diğeri inhibe edilir. Örneğin kilo kaybı durumunda NPY yapan nöronlar aktivedir, melanokortin yapanlar inhibe olur. NPY yapan nöronlar aynı zamanda “Agoutirelated peptide” (AgRP) de yaparlar, bu da melanokortin reseptörlerini bloke eder. NPY/ AgRP yapan bu nöronların kilo kaybı sırasında aktive edilmesi besin alımını bir iştah arttıran NPY”nin artması, diğeri iştah azaltan melanokortin reseptörlerinin bloke edilmesi şeklinde olmak üzere iki yönden artırır (29).

Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen genler hızlı etki edip, yemek alımını düzenleyenler ve uzun dönemde etki edip vücuttaki yağ depolarının dengesini ayarlayanlar olarak ikiye ayrılabilir (30) (Tablo 4).

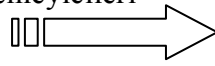
Tablo 4. Ağırlığı düzenleyen genler (30)

Kısa dönemde ağırlık düzenleyicileri

- Kolesistokinin (tokluk hormonu)
- Ghrelin-iştah açıcısı (oroksijenik)
- Peptit YY-iştah baskılayıcı (anoreksijenik)

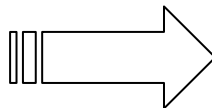
Uzun dönemde ağırlık düzenleyicileri

- Nöropeptid Y
- Agouti-related protein



İştah açıcı

- İnsülin
- Leptin
- Pro-oplo-melanokortin
- Melanokortin-4-reseptörü
- Prohormon-konvertaz 1



İştah baskılayıcı

Kısa dönemde ağırlık düzenleyiciler

Bunlar yemeklerle ilgili doyumluk sinyali veren kolesistokinin, Peptit-YY (PYY) ve ghrelin'dir.

Kolesistokinin

Doyumluk hissi vererek yemek yemeyi sonlandırmamıza neden olur, gastroentestinal kanaldan salgılanır (31).

Peptit-YY

PYY'de kısa sürede etki eden bir proteindir, nöropeptid Y ailesindendir. Alınan besine cevap olarak distal ince barsak ve kolondan salgılanır ve düzeyi yemekler arasında yüksektir. Yemek yemeyi 12 saate kadar inhibe edebilir. PYY aktivitesi de hipotalamusun arkuat çekirdeğini etkiler (32).

Ghrelin

Yeni bulunmuş (1999) bir hormon olan ghrelin orijinal olarak mideden elde edilmişse de, az miktarda hipotalamusta da bulunur. Kuvvetli bir büyüme hormonu stimülatörü olan ghrelin leptinle zıt yönlerde çalışır, iştah açar, beslenmeyi stimüle eder (33).

Uzun dönemde ağırlık düzenleyiciler

İnsülin

Beynin birçok bölgesinde insulin reseptörleri olmakla birlikte hormonun iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nükleustaki reseptörler yolu ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Arkuat nükleus yakınlarına yapılan insülin infüzyonlarının iştah stimüle edici NPY yapımını inhibe ettiği arkuat nükleustaki reseptörlerin bloke edilmesi ile farelerin hızla yemek yemeyi arttırdığı gösterilmiştir (32).

Pre-opiomelanokortin (POMC)

POMC hipotalamik-pituiter-adrenal aksıta alfa melanosit stimüle edici hormon(α -MSH), adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ve β -endorfin gibi bir seri hormon yapımında rol alır. Anoreksigenik bir peptid olan α MSH enerji harcamasını artırır ve besin alımını azaltır (34).

Melanokortin-4 reseptörü (MC4R)

Endokrin sistemi etkileyen pek çok monogenik obezite şekillerinin aksine MC4R (α -MSH reseptörü) mutasyonları nonsendromik obeziteye neden olur (35).

Leptin ve leptin reseptörü

İştahı azaltan bir hormon olan leptin sitokin benzeri bir molekül olup 16 Kda ağırlığındadır ve temel olarak yağ dokusunda sentezlenir. Uzun dönem ağırlık düzenleyicisi olmakla birlikte akut uyarılara da cevap verebilir. Kan beyin engelini kolayca geçerek leptin reseptörlerine ulaşır. Leptin reseptörü (LEPR) sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, besin alımını inhibe edip, enerji harcamasını artırmak yolu ile vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik öneme sahiptir (36). Leptin vücudun yağ içeriği ile orantılı bir şekilde vücutta dolaşır ve plazma konsantrasyonuna uygun miktarlarda merkezi sinir sistemine girer. Leptin etkinliğinin temel yeri hipotalamustur. Erken başlayan obezite, hiperfaji, düşük vücut sıcaklığı, insüline direnç ve diyabete yatkınlık bu fenotipin temel bulgularıdır. Bu hastalarda hipogonadotrofik hipogonadizm olması leptinin puberte ve üremenin başlamasındaki rolünü de işaret etmektedir (37).

Tablo 5. Obezite ile ilgili genler

Birliktelik gösterenler	İlişkili olanlar
B3AR	TNF
IRS-1	UCP2
Lipoprotein lipaz	Acyl Carrier Protein 1
Apolipoprotein D	Adenozin Deaminaz Gen
LDL resptör	Ob Gen
APO B	DD-1/SREBP-1c
Dopamin Resptör D2	
İnsülin gen	
UCP1	

Obezite ve genetik etkenler üzerinde yapılan araştırmalarda ebeveynlerde her ikisi de obez ise çocuğun obez olma şansı %80, yalnızca biri obez ise oran %50, ikisi de obez değilse oran %9 olarak bulunmuştur. Bu gözlemlerden yola çıkılarak vücut ağırlığını biyolojik olarak kontrol eden moleküler komponentleri belirleyen bazı genler bulunmuştur (ob geni, db geni, fat geni, tub geni, agouti geni). Bunlardan ob geni leptin sentezini düzenleyerek iştah azaltır. Db geni ise leptin bağlanmasını düzenlemektedir (38). Bunun yanında obezite ile ilişkili genler tablo 5'te gösterilmiştir.

2.1.3.1.2. Cinsiyet

Kız adölesanlarda obezitenin başlama ve devam etme riski erkek adölesanlara göre daha fazladır. Obezite kızlarda ergenliğin erken başlaması ve erken menarş ile birlikte görülür. Ergenlik dönemi günümüzde geçmişe göre daha erken yaşlarda görülmekte olup bu dolaylı ya da dolaysız olarak toplumun vücut ağırlığının artması ile ilişkili olabilir (38).

2.1.3.1.3. Yaş

Obezite her yaşta görülmektedir. Obezitenin gelişiminde özellikle önemli olan üç dönem vardır. Bunlar doğum öncesi, 5-7 yaş ve ergenliktir. Araştırma verileri, VKİ' nin yaşamın ilk yılında arttığını, daha sonraki yıllarda azaldığını göstermektedir. Beş yaşından itibaren VKİ tekrar artmakta ve buna yağlanmanın tekrarlandığı dönem denmektedir. Bu dönem ergenlik ve yetişkinlikteki şişmanlamada etkilidir. Beş yaş içinde hızlı kilo almaya başlayan çocukların ergen ve yetişkin olduklarında, VKİ ve subskapular deri kıvrım kalınlığı değerleri 6,5 ve 7 yaşından sonra kilo almaya başlayanlardan daha yüksek bulunmuştur. Ergenlik, kalıcı yağlanmanın olduğu son derece kritik dönemdir. Kızlarda yağlanma erkeklerden daha çok olup, uzun süreli izleme çalışmaları, yetişkin şişman kadınların %30'unun ergenliğin erken evrelerinde obez olduklarını göstermektedir (39).

2.1.3.1.4. Beslenme Alışkanlıkları

Genetik yatkınlıkla beraber beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler son yıllarda üzerinde en çok durulan faktörlerdir. Bebeklik döneminde diyetin (ve özellikle aşırı beslemenin) ileride obezite riski taşıdığı hipotezi sık olarak düşünülmüştür, ancak erken diyetin çocukluk çağı sonrasında obezite gelişimine etkisini gösteren çok az sayıda çalışma vardır (40). Bu konudaki bir çalışmada Charney ve ark. bebekken 90.yüzdelik dilimin üzerindeki bebeklerin %36'sının erişkin hayatta obez olduğunu, bunun yanında normal ve zayıf bebeklerde bu oranın %14'te kaldığını göstermişlerdir (41). Anne sütü ile çok sık şekilde besleme ve dolayısıyla yüksek enerji alımı, bebeklik döneminde “aşırı besleme” rolü oynayarak ileride obeziteye yatkınlık sağlayabilir (42).

Vücut bileşimini erken diyet ile programlama araştırmaları esas olarak anne sütü ile beslemenin erişkin obezitesini azaltıp azaltmadığı üzerine odaklanmıştır. Mama ile beslenen çocuklar anne sütü ile beslenenlere göre daha şişmandır, ama

bunun ileride obezite gelişimine katkısı tartışmalıdır. Bazı küçük çalışmalar anne sütü ile geç dönem obezite arasında ilişki gösterememiştir de (40), birkaç büyük kohort çalışmasında anne sütü ile beslenen bebeklerin ileride obeziteye daha az maruz kaldıklarını gösterilmiştir (43).

2.1.3.1.5. Fizik Aktivite

Sedanter yaşam şekli çocukluk dönemi obezite riskini arttıran nedenlerden biridir. Sedanter yaşam obezitenin bir risk faktörü olabileceği gibi eşlik eden bir durum da olabilir. Sedanter yaşam tarzının çocuklarda yaygın olmasının sosyal, çevresel ve psikolojik nedenlerle açıklanabilir. Endüstrinin makineleşmesi, evlerde iş kolaylaştırma aletlerinin çoğalması, ulaşım kolaylıkları, araba kullanımının ve televizyon-bilgisayar kullanımının yaygınlaşması, aktivitenin ve enerji harcanmasının azalmasına yol açmaktadır (44).

2.1.3.1.6. Psikolojik Etkileri

Stresin hipotalamik hipofizer adrenal aksiste ve kortizol üretiminde etkisi olduğu ve obezite etiyolojisinde rol oynayabileceğine dair bulgılar bulunmaktadır. Obez bireylerin, üzüntü, sıkıntı, ve güvensizliklerini örtmek için fazla yemeye eğilimli oldukları düşünülmektedir (44).

2.1.3.1.7. Sosyoekonomik Düzey

Sosyoekonomik düzey ve obezite arasında değişken sonuçlar bulunmuştur (45,46). Bu sonuçların bazıları yüksek sosyoekonomik düzeyde ve bazıları da düşük sosyoekonomik düzeyde obezitenin prevalansının arttığı görüşündedir. Zor yaşam şartlarında ve kötü ortamlarda büyüyen çocukların obezite riskleri daha yüksektir (47,48). Ülkemizde obezite daha çok yüksek ve orta sosyoekonomik düzeydeki bireylerde görülmektedir.

2.1.4. Obezitenin Ölçüm Yöntemleri

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

2.1.4.1. Vücuttaki Yağın Direkt Ölçümü

a. Sualtı tartımı ile vücut dansitesinin hesaplanması: “Altın standart” olarak kabul edilmektedir. Farklı dansitede olan yağsız doku ile yağ dokusu su altı

tartımı ile belirlenmektedir. Ancak bazı hastalarda, özellikle çocuklarda uygulanması çok zordur.

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

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

d. Nötron aktivasyonu

e. Vücudun biyoelektriksel iletkenliğinin saptanması

f. Bilgisayarlı tomografi

g. Manyetik rezonans görüntüleme

h. Dual enerji x-ray absorpsiyonunun değerlendirilmesi

Vücuttaki yağı ölçmede kullanılan direkt laboratuvar yöntemlerinin kullanımı bilimsel çalışmalarla sınırlı kalmış, yaygın olarak klinik kullanıma girmemiştir. Bu yöntemler yaygın kullanımda pratik ve ekonomik olmadığı gibi, birçoğunun çocuk yaş grubunda kullanımı uygun değildir. Obezite yaygın bir sorun olduğu için değerlendirmede kullanılan metodun; ucuz, emin, kolay tekrar edilebilir olması idealdir (49).

2.1.4.2. Vücuttaki Yağın İndirekt Ölçümü

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

2.1.4.2.1. Boya Göre Ağırlık (Rölatif Ağırlık-RA)

Çocuklar obezite açısından değerlendirilirken özellikle boyları göz önüne alınıp çocuğun ağırlığı ideal ağırlık ile karşılaştırılmaktadır. Yaş ve cinsiyete göre düzenlenmiş her ülkenin kendi standartlarına göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanılarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulunur. Boyunun 50 persentilde olduğu yaşı 50 persentildeki ağırlığı o çocuğun ideal ağırlığıdır. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif

ağırlık saptanır (Rölatif ağırlık= hastanın ölçülen ağırlığı/ aynı boydaki normal çocuğun ağırlığı x 100). Rölatif ağırlığın %120 üzerinde olması obezite kabul edilmektedir (50).

2.1.4.2.2. Cilt Kıvrım Kalınlıkları

Cilt altı yağ dokusunu belirlemek için cilt kıvrım kalınlığı ölçümü yapılır. Ölçüm kaliper denen özel aletlerle yapılır. En sık kullanılanlar “Harpender” ve “Lange” kaliperleridir. Cilt kıvrımları aletin uçları arasında tutulur ve kalınlık göstergeden okunur. Triseps, biceps, subskapular ve suprailiak bölgelerde ölçüm yapılabilmektedir. Pediatrik yaş grubunda triseps deri kıvrım kalınlığı ile obezite derecesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (51).

Yaşa göre belirtilen persentillere göre 95 persentil üzerindeki ölçümler obezite olarak değerlendirilmektedir. Yaşa, cinsiyete ve etnik kökene göre değişiklikler gösteren deri altı kıvrım değerleri ve VKİ arasındaki korelasyon oldukça yüksektir (51,52).

2.1.4.2.3. Çevre Ölçümleri

Çevre ölçümleri, vücut dansitesi, yağsız vücut dokusu, adipoz doku kitlesi total vücut protein kitlesi ve enerji depolarının göstergesidir. Bunlardan üst orta kol, bel (abdominal),kalça, uyluk ve baldır çevreleri sıklıkla kullanılır (52).

2.1.4.2.4. Vücut Kitle İndeksi (VKİ), “Body Mass Index” (BMI)

Günümüzde obeziteyi belirlemek için Dünya Sağlık Örgütü tarafından da 1988’de Garrow tarafından tanımlanan tartı ve boy parametrelerinden yararlanılarak geliştirilen Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kullanılmaktadır (53). Çocuklarda VKİ değerleri yaşa bağımlı referans değerleri olup birçok ülkede kendi popülasyonu için persentil eğrileri oluşturmuştur. VKİ, oldukça hassas, ucuz ve pratik bir obezite teşhis ve takip yöntemidir (54).

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Obezite mortalite ve morbidite gelişiminde başlıbaşına bir risk faktörüdür (55). Obezite yalnızca görünüm sorunu değil, aynı zamanda kronik hastalıkları hazırlayıcı bir etmendir (56) (Tablo 6).

Tablo 6. Obezitenin komplikasyonları

Kardiyovasküler -Hipertansiyon -Hiperkolesterolemi -Hipertrigliseridemi		-Artmış LDL -Artmış VLDL -Azalmış HDL
Endokrinolojik -Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı -Tip 2 Diabetes Mellitus -Kadınlarda *Fertilitede azalma *Erken menarş *Erken menopoz *Menstrüel bozukluklar *Polikistik over hastalığı		-Erkeklerde *Azalmış testesteron *Artmış estradiol ve estron *Oligospermi
Gastrointestinal -Safra kesesi (özellikle kolelitiazis) -Yağlı karaciğer		
İmmünolojik -Azalmış hücrel immünite		
Kas iskelet sistemi -Blount hastalığı -Gut		-Osteoartrit -Kapital femoral epifiz kayması
Dermatolojik -Akantozis nigrikans -Fragilis kutis inguinalis		
Neoplastik -Kadınlarda:Meme, serviks, endometrium, safra kesesi, over -Erkeklerde:Kolon, rektum, prostat		
Nörolojik -Pseudotümör serebri		
Obstetrik -Hipertansiyon -Artmış sectio frekansı		-Uzamış eylem -Toksemi
Pulmoner -Pick-Wick Sendromu -Obstrüktif uyku apnesi		-Primer alveolar hipoventilasyon -Pulmoner fonksiyon bozuklukları
Artmış mortalite -Kanser -Serebrovasküler hastalık -Koroner kalp hastalığı		-Diabetes mellitus -Sindirim sistemi hastalığı

2.2. Demir Eksikliği Anemisi

Hemoglobin yapımında gerekli olan demirin eksikliğine bağlı, hemoglobin değerlerinin fizyolojik sınırların altında olması durumuna demir eksikliği anemisi denir. Hemoglobin değeri normal fizyolojik sınırlar içinde fakat vücut demirinin yetersiz olduğu durumlarda demir eksikliğinden söz edilir. Demir eksikliği anemisi başta süt çocukları olmak üzere tüm yaş gruplarındaki çocuklarda ve genç kadınlarda aneminin en önemli sebebinin oluşturarak toplumun önde gelen bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (57).

2.2.1. Demir ve Demir Metabolizması

Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmektedir. Son yıllarda hücresel düzeyde yeni proteinlerin keşfi ile moleküler kontrol, emilim, depolanma ve organizma demir döngüsünün moleküler yolları ile ilgili demir metabolizmasında çok büyük değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur (58).

2.2.2. Demirin Vücutta Dağılımı

İnsanda total vücut demiri miktarı ağırlık, hemoglobin konsantrasyonu, cins ve yaşa bağlı olarak değişir. Tam zamanlı doğan bir yenidoğanda 75 mg/kg olan vücut demiri, bir yaşında 40-50 mg/kg'a kadar düşer. Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, %10'u miyogloblin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerdedir. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarında olmak üzere depolanır (59). Çalışmalar göstermiştir ki; hücresel ve anatomik lokalizasyonu saptanamayan, vücut demirinin %2.2 sini içeren labil havuz demiri adı verilen dördüncü bir kompartman mevcuttur (60).

İnsanlarda demir, yaşlanan eritrositlerden ve diğer kaynaklardan geri dönüşüm ile sıkı bir şekilde korunmaktadır. Dengeli beslenme ile gıdalarla ortalama olarak günde 20-25 mg demir alınmasına rağmen bunun 1-2 mg'ı absorbe edilir. Yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile hergün yaklaşık 20 mg kadar demir açığa çıkar ve 2,5 mg kadar demir tekrar hemoglobin yapısına girer. Günlük demir kaybı ise, günde sadece 1-2 mg demirin absorbe olması ile karşılanacak kadar azdır (58,61).

Demir elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji üretimi, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır (58). Fenton reaksiyonu olarak

isimlendirilen reaksiyonlar demirin oksidan yıkımda rol aldığı reaksiyonlardır (62,63) Demir, reaktif özelliğinden dolayı organizmada hasar oluşturabildiğinden, canlılar esansiyel fonksiyonları yerine getirecek ama hasar oluşturmayacak kadar demirin sağlanabilmesi için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. İnsanlarda demir yüklenmesi durumlarında demir atılımını arttıran fizyolojik bir yol bulunmadığından, demir metabolizması sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (58,64). Bu düzenleme mekanizması bozulursa veya dışarıdan parenteral demir veya kan alınırsa fazla demir dokularda birikerek reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Demir alımında veya ihtiyacında dalgalanmalar olsa da plazma ve ekstraselüler sıvı demir konsantrasyonu dar bir aralıkta tutulur. Bu demirin hücre içine veya dışına transportu, demir absorpsiyonu, depolanması ve geri dönüşümünün sıkı regülasyonu sayesinde sağlanır (64).

Diyetten demir emilimini sağlayan duodenal enterositler, temel demir deposu olan hepatositler, eski eritrositlerdeki demir geri dönüşümünü sağlayan makrofajlar ve gebelikte anneden bebeğe demir transportunu sağlayan sinsityotrofoblastlar demirin plazma konsantrasyonunu dengeleyen başlıca hücre ve dokulardır. Bu farklı hücre tipleri demir alımı için farklı yollar kullanır; ancak plazmaya demir salınımı sadece duodenal enterositler yoluyla olur (64).

2.2.3. Demir Emilimi

Demir absorpsiyonu primer olarak duodenum ve proksimal jejunumda olur. Demirin absorbe edilebilir formda olup olmaması, diyetteki miktarı, diyetin kompozisyonu ve gastrik sekresyon, intestinal motilite, cerrahi işlemler ve intestinal hastalıklar gibi gastrointestinal faktörler demir absorpsiyon hızını etkiler (Tablo 7). Diyetle alınan demirin %90 kadarı demir tuzları şeklinde olan non-hem demiridir (65-67). Non-hem demirin %5 kadarı emilirken bu oran hem demirine göre çok düşüktür. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde süt çocuklarında diyetle alınan demirin ana kaynağı non-hem demiridir. Non-hem demir gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir ve absorpsiyonu diyetteki diğer faktörlerden ve kişinin demir durumundan etkilenir. Fe^{+2} , Fe^{+3} 'e göre daha kolay emilir.

Tablo 7. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler

1- Diyetle ilgili faktörler	<i>a- Emilimi arttıran faktörler;</i> Askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler Et. (Kümes hayvanları, balık ve diğer deniz ürünleri.) , Düşük pH <i>b- Emilimi inhibe eden faktörler;</i> Fitatlar fosfat, kalsiyum, Polifenoller (çaydaki tanin) , yumurta sarısı, Oksalat (ıspanakta) , kepek
2- Konak faktörleri	<i>a- Demir durumu</i> <i>b- Sağlık durumu (infeksiyonlar, malabsorbsiyonlar)</i>

Organizmada demir dengesini sağlamak, emilimini, plazmada taşınmasını, depolanmasını, zararsız halde ve gerektiğinde bulunacak şekilde tutmak için pek çok protein vardır. Bu proteinler özellikle son yıllarda ayrıntılı şekilde çalışılmış, genetik lokusları belirlenmiş, özellikle hepsidin ve hemojuvelinin keşfinden sonra moleküler düzeyde birbiri ile ilişkileri ile ilgili çok yoğun çalışmalar başlatılmıştır (Tablo 8).

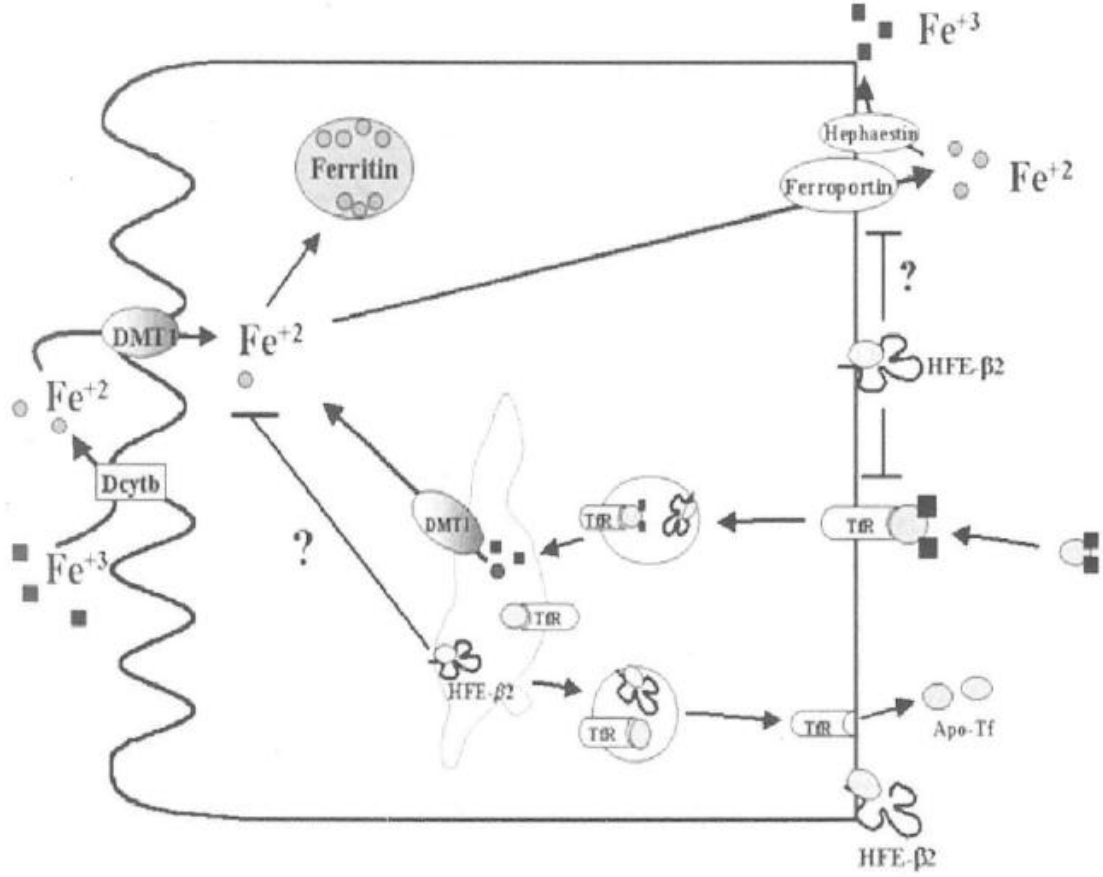
Mukozal demirin plazmaya geçiş mekanizması, hepsidinin keşfine kadar çözümsüz kalmıştır. Diyetle alınan Fe^{+3} , duodenumun fırçası kenarında duodenal ferric redüktaz (Dcytb) ile Fe^{+2} 'ye indirgenmekte ve divalent metal transporter 1 (DMT1) aracılığı ile fırçası kenar membranından enterositlere alınmaktadır. Fe^{+2} hücrede ferritin olarak depolanıp, dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da ferroportin aracılığı ile basolateral membrandan plazmaya transfer olmaktadır. Fe^{+2} hephaestin (Heph) aracılığı ile Fe^{+3} olarak dolaşıma salınmaktadır (Şekil 1). Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan Ferroportin (FPN) aracılı salınımı, demir homeostazının önemli bir belirteçidir. Dolaşıma salınan demir transferine bağlanmakta, demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (Tfr1) aracılığı ile hücrelere alınmaktadır (68). Karaciğer ve Retikuloendotelial makrofajlar temel demir depoları olarak işlev görmektedir (69). RE makrofajlar demiri yüzey Tfr aracılığı ile veya yaşlanan eritrositlerin fagositozu ile elde etmektedir. Hem oksijenaz ile açığa çıkan demir, ferritin olarak depolanmakta ya da gerektiğinde plazmaya salınmaktadır (64).

Tablo 8. Demirle ilgili gen ve protein lokusları

1.Transferrin	3q21
2.Transferrin reseptör 1 (Tfr1)	3q26.2
3.Transferrin reseptör 2 (Tfr2)	(HFE3)7q22
4.H ferritin, L ferritin	1q13,19q13
5.Iron responsive protein 1 (IRP1), IRP2	9q13,15
6.DMT1 (Nramp2)	12q13
7.Ferropotrin 1 (HFE4)	2q32
8.Hephaestin	Xq11
9.Seruloplazmin	3q25
10.Beta 2 mikroglobulin	15q21
11.Hemojuvelin (HFE2)	1q
12.Hepsidin (Hamp)	19
13.Hem oksijenaz (1,2)	22q16-16p13
14.Mitokondrial akonitaz	
15.Frataksin (mitokondri içinde demir bağlayıcı ve depolayıcı protein , eksikliğinde Fe+2 ile zararlı reaktif oksijen türevleri oluşur.Friedreich ataksisinde eksikliği söz konusu)	9q13

Moleküler ağırlığı 440 kd olan ve yirmidört subünitesi bulunan ferritin, vücudun ana depo demiridir. Her bir ferritin molekülü iki bin demir atomu içerir. H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere başlıca iki iki ferritin subünit vardır. Değişik hücreler biyokimyasal ve fizyolojik özelliklerine göre değişik miktarda H ya da L izoferritini içerirler (70). Ferritin mRNA'sı içinde yer alan ve "Demir Düzenleyici Element-Iron Regulatory Elements-(IRE)"adı verilen bu kısım, ferritin molekülünün sentezinin düzenlenmesini kontrol eder. IRE' e bağlanarak ferritin translasyonunu inhibe eden "Demir Düzenleyici Elementi Bağlayan Protein-Iron Regulatory Element Binding

Protein-(IRE-BP) adı verilen proteinler tanımlanmıştır. Hücrel demir konsantrasyonu düşük olduğunda IRE-BP aktive olur ve ferritin sentezi azalır (64,68).



Şekil 1. İyonik demirin enterosit tarafından emilimi. Ferrik demir, Dcytb tarafından bağırsak lümeninde indirgenir. Ferröz demir plazma membranındaki DMT-1 tarafından taşınır. Hücre içinde demir ya ferritin olarak depo edilir ya da bazolateral membrandan demir taşıyıcı ferroportin tarafından plazmaya aktarılır. Aktarılan demir membran oksidaz hephaestin vasıtası ile ferrik forma dönüştürülür ve dokulara dağıtılmak üzere transferrine bağlanır (71).

2.2.4. Hücre İçi ve Hücre Dışı Demir Konsantrasyonunun Düzenlenmesi

Hücre içi demir konsantrasyonu IRE-BP-1 ve IRE-BP-2 proteinleri tarafından düzenlenir. Sitoplazmik demir düzeyi düştüğü zaman IRE-BP'ler, IRE'ye bağlanır. IRE'lerin pozisyonuna bağlı olarak (5' ve 3' untranslated alan) IRE-BP bağlanması iki

2.2.5. Etyoloji

Çocuklarda demir eksikliğine yol açan en sık nedenler hızlı büyümeye bağlı demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı, kan kayıplarıdır (Tablo 9). Demir eksikliği olgularının büyük çoğunluğunda bu üç nedenin birlikte oluşu söz konusudur. Hızlı büyüme ile diyetteki alım azlığı en sık görülen durumdur. Süt çocuklarında inek sütü verilmesi veya demir içermeyen mamalarla beslenmeyi takiben sıklıkla demir eksikliği gelişmektedir. Süt çocukluğu çağındaki diyetteki inek sütünün demir eksikliğine yol açmasının nedeni yalnızca gastrointestinal kanamaya neden olması değil, aynı zamanda demir içeriğinin de az olmasıdır. Ayrıca prematüre bebekler anneden fetusa demir geçişinin son aylarda olması nedeniyle yüksek oranda demir eksikliği riski taşırlar. Anneden fetusa geçen demirin oluşturduğu demir depolarının doygunluğu nedeniyle dördüncü aya kadar total vücut demiri miktarı korunur. Bu aydan sonra depolar azalır ve diyetle demir alımı önem kazanır. Demir eksikliğine bağlı aneminin dördüncü aydan önce görülmesi alışılmış değildir. Dördüncü aydan sonra büyüme hızının artışıyla birlikte demir ihtiyacı artar. Bir yaşındaki süt çocuğu ihtiyacı olan demirin %70 kadarını yıkılan eritrosit ve hemoglobinden açığa çıkan demirden, %30 kadarını ise diyetten sağlar (72).

Diyette alınan demirin yaklaşık %10'u absorbe edilir. Bu absorpsiyon karaciğerden demir depolarının durumuna göre salınan hepsidin hormonu yardımıyla ince barsaklar tarafından gerçekleştirilir. Hepsidin aktivasyonu barsaklardan demir taşıyıcısı olarak görev yapan Ferroportinin (FPN) inaktivasyonu ile sonuçlanır. Hepsidin değerinin düşük olması FNP aracılığı ile kanda daha fazla demir bulunmasını sağlar. Hepsidin hem absorpsiyonu hem de depolardan salımı azaltır. Demir depolarının artması ve eritropoezin hızlanmasına bağlı olarak hepsidin salımı süprese olur (73).

Dünya Sağlık Örgütü'nün araştırmasına göre demir eksikliği bebeklerin %20-25'ini, dört yaşına kadar olan çocukların %43'ünü ve 5-12 yaş arasındaki çocukların %37'sini etkilemektedir (74).

Çocuklarda yaşa ve cinsiyete göre Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW ve demir parametreleri değişkenlik göstermekte olup Tablo 10 ve 11'de verilmiştir.

Tablo 9. Demir eksikliği anemisi nedenleri (57)

1-Diyete bağlı alım azlığı
2-Artmış demir ihtiyacı Düşük doğum ağırlıklı bebekler Prematürelilik Adölesan dönemi Hızlı büyümenin olduğu süt çocukluğu dönemi Siyanotik konjenital kalp hastalığı
3-Kan kaybı Prenatal-perinatal dönem -Fetomaternal kanama -Plasenta previa -İkizden ikize kanama -Transplasental, retroplasental, intraplasental kanama -Umbilikal kord rüptürü Postnatal dönem -Gastrointestinal sistem : Gastrointestinal sistem kanama İnek sütü allerjisi İntestinal parazitler (N.Amerikanus, A.duedonale) İlaçlara bağlı gastrik kanama (asetil salisilik asit, steroidler vb.) Anatomik lezyonlar (varis, hiatal herni, ülser, meckel divertikülü, barsak duplikasyonları, hereditör telenjektaziler, polip, hemoroidler) Pulmoner hemosiderosis Good pasture sendromu Ig A eksikliğinin eşlik ettiği defektif demir mobilizasyonu -Böbrekler : Hematüri Travmatik hemolitik anemi Nefrotik sendrom (üriner transferin kaybı) Hemosiderinüri Kronik intravasküler hemoliz -Ekstrakorporal : Travma Hemodiyaliz -Sık kan donörlüğü -Burun kanamaları -Menstrüel kanamalar
4-Azalmış demir absorpsiyonu Malabsorpsiyon sendromları Kronik diyareler Gastrektomi sonrası İnflamatuvar barsak hastalıkları

Tablo 10. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanısında hematolojik testler ve sınır değerler (75)

Yaş (yıl)	Hb (g/dl)		Hct (%)		MCV (fl)		MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır			
0,5-1,9	12,5	11,0	37	33	77	70	23-31	> 32	<14,5
2-4	12,5	11,0	38	34	79	73	23-31	> 30	11.5-14.
5-7	13,0	11,5	39	35	81	75	24-30	> 30	11.5-14.5
8-11	13,5	12,0	40	36	83	76	25-33	> 30	11.5-14.5
12-14									
Kız	13,5	12,0	41	36	85	78	25-35	> 30	11.5-14.5
Erkek	15,0	12,5	43	37	84	77	25-35	> 30	11.5-14.5
15-17									
Kız	14,0	12,0	40	36	87	79	25-35	> 30	11.5-14.5
Erkek	15,0	13,0	41	38	86	78	25-35	> 30	11.5-14.5

Tablo 11. Demir parametrelerinin farklı yaş ve hastalıklarda referans değerleri (75)

	Yaş	Normal Aralık*	Demir Eksikliği Anemi	Talasemi	Kronik Hastalık Anemisi
Serum Ferritini (ng/mL)	1) Yenidoğan 2) 1-6 ay arası 3) 7 ay-5 yaş arası 4) 6-10 yaş arası 5) 10-19 yaş arası	1) 6-400 arası 2) 6-410 arası 3) 6-80 arası 4) 10-55 arası 5) 23-70 arası	Azalı	N/Artar	N/Artar
Serum Demiri (µg/dl)		22-162 arası	Azalı	N/Artar	Azalı
Transferrin Satürasyonu	1) 1-5 yaş arası 2) 6-9 yaş arası 3) 10-14 yaş arası	1) %7-%44 arası 2) %17-%42 arası 3) %11-%36 arası	Azalı	N/Artar	Azalı
sTfR (mg/L) (soluble transferrin reseptör)	1) 6-24 ay arası 2) 2-6 yaş arası 3) 7-12 yaş arası 4) 13-17 yaş arası	1) 1,37-2,85 2) 1,05-3,05 3) 1,16-2,72 4) 0,97-2,60	Azalı	Artar	N

2.3. HEPSİDİN

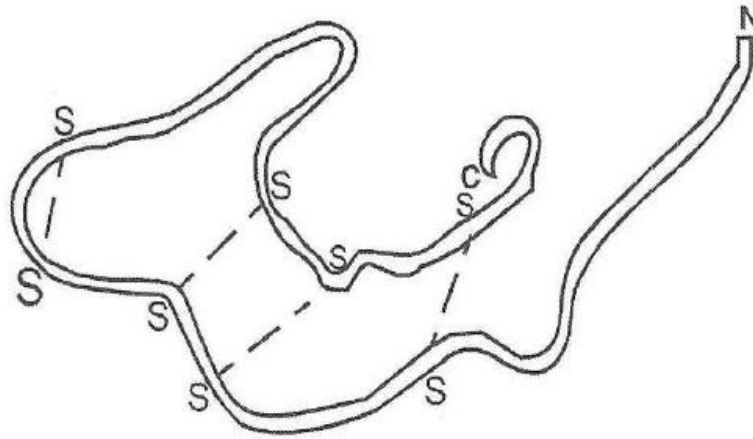
2.3.1. Hepsidinin Keşfi

Park ve arkadaşları 2001 yılında çeşitli insan vücut sıvılarının antimikrobiyal özelliklerini incelerken, idrarda karaciğer kaynaklı (hep-) ve in vitro antibakteriyel

özelliklere (-cidin) sahip yeni bir peptid bulmuş ve onu hepsidin (hepatik bactericidal protein) olarak adlandırmıştır (76). Krause ve ark. 2000’de aynı peptidi plazma ultrafiltratından izole etmiş ve karaciğerde çalışan antimikrobiyal peptid (liver expressed antimicrobial peptide- LEAP-1) olarak adlandırmıştır (77). Sistemik demir homeostazındaki rolü diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA’sının aşırı eksprese olduğunun gözlenmesi ile fark edilmiştir (78). Günümüzde hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesindeki temel molekül olarak kabul edilmektedir (68).

2.3.2. Hepsidin Yapısı

19q13.1 kromozomunda yer alan insan hepsidin geni, 84 aminoasitlik (aa) öncü protein olan pre-prohepsidini kodlar. Pre-prohepsidin, 64 aminoasitlik pro-hepsidin peptidi olarak endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aminoasitlik öncü peptidin ayrılması sonucu, 25 aminoasitlik olgun biyoaktif hepsidin oluşur (Şekil 3). Karaciğerde sentezlenen, plazmada bulunan ve idrarla atılan hepsidin 25 aminoasitlik formun yanı sıra idrarda, muhtemelen 25 aminoasitlik formun yıkım ürünleri olan 20 ve 22 aminoasitlik formları da bulunur (79,80).



Şekil 3. Hepsidin yapısı, Sistein molekülleri dört disülfid bağıyla bağlı şekilde bulunur. Amacı, bakterileri öldürmek olan defensinlerden farklı olarak; epitelyomal yüzeylerden salınmaz ve sadece zayıf bakterisidal etki gösterir. Hepsidin fonksiyonu hormon gibidir, kana salınır ve ferroportine bağlanarak sistemik etki yapar (71)

2.3.3. Hepsidin Biyolojik İşlevleri

Hepsidin vücutta bilinen en az iki farklı işlevi vardır.

2.3.3.1. Demir Düzenleyici İşlev

Diyetsel demir ile hepsidin sentezinin arttığının gözlenmesi, hepsidinin demir metabolizmasında yer aldığını düşündürmüş ve transgenik fare modellerinde hepsidin eksikliği ve fazlalığının etkileri incelendiğinde, fare hepsidin düzeyinin, barsakta demir emiliminin, plasentadan demir taşınmasının ve makrofajlardan demir salımının negatif düzenleyicisi olduğunu göstermiştir (81).

2.3.3.2. Antimikrobiyal İşlev

İnsan hepsidini in vitro olarak, 10-30 μ M gibi çok yüksek konsantrasyonlarda antibakteriyal ve antifungal özellikler göstermektedir. İdrar hepsidin konsantrasyonları 3-30 nM (10-100 ng/mL) aralığındadır ve infeksiyonlar sırasında 10 kata kadar artabilmektedir. Bu yüzden hepsidinin idrarda antimikrobiyal etki göstermesi olası değildir (81).

2.3.4. Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

2.3.4.1. Demir ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

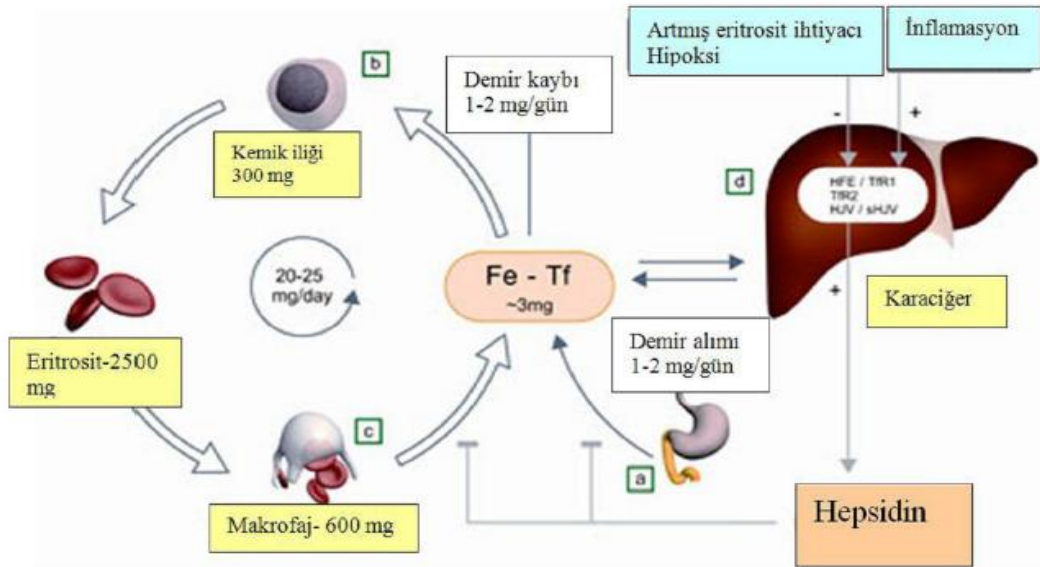
Farelerde oral veya parenteral demir yüklemesi hepatik hepsidin mRNA ekspresyonunu artırır. İnsanlarda tek doz oral demir bile (65 mgr FeSO₄) birkaç saat içinde üriner hepsidin ekskresyonunu artırır. Artmış plasma hepsidin düzeyi demirin intestinal emilimini ve depolardan salımını inhibe eder. İn vitro primer fare veya insan hepatositlerine veya insan hepatik hücre serilerine demir yüklemesi, hepatositlerin Fe-transferrin veya demirin diğer formlarıyla yüklenmiş olması farketmeksizin hepsidin mRNA'sını arttırmaz. Hepsidin mRNA'sı Fe-regülatör proteinleri bağlamak için gerekli iron responsive element (IRE) içeren kök-döngü yapısından yoksundur. Hepsidinin demirle regülasyonu ile ilgili en iyi fikir hereditör hemokromatozis gen çalışmalarından elde edilir. Demir aşırı yüklenmesine rağmen homozigot HFE transferin reseptör-2 ve hemojuvelin (HJV) mutasyonu olan hastalarda veya farelerde hepsidin oranı düşük bulunur. Sonuç olarak bu moleküllerin demir bağımlı olarak hepsidin sentezini düzenlediği gösterilmiştir (64).

2.3.4.2. Anemi ve Hipoksi ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

Diyetle alınan ve hemoglobinden açığa çıkan demir; kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir. Eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır. Hepsidin üretiminin azalması demir emilimi ve

makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini de ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar (81).

Aneminin, hepsidini iki yolla regüle edebileceği düşünülmektedir. Bunlar, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) yer aldığı doku hipoksisi ve eritropoezi uyarak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferrin doygunluğunun azalmasıdır. Hangi yolla olursa olsun, hepsidin sentezi talasemiler gibi inefektif eritropoezle giden hastalıklara eşlik eden demir yüklenmesine rağmen azalmış olarak bulunur. Bu durum hepsidin üretiminin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasına kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (80,82) (Şekil 4). Bu hastalardaki düşük hepsidin düzeyleri, demirin aşırı emilimine ve organ hasarı ile sonuçlanan sistemik demir yüklenmesine sebep olmaktadır. Talaseminin ciddi formlarında, tekrarlanan kan transfüzyonları demir yükünü artırır. Bu hastalarda göreceli hepsidin eksikliği, demiri toksik olmayan makrofaj havuzundan, demir toksisitesine karşı savunmanın daha az etkin olduğu diğer hücre tiplerine ve dokulara dağıtarak, demir toksisitesini artırır (80).



Şekil 4. Hepsidin salınımını etkileyen faktörler (82)

2.3.4.3. İnflamasyon ile Hepsidin Sentezinin Düzenlenmesi

İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. IL-6 infüzyonu yapılan gönüllü kişilerde saatler içerisinde idrarda hepsidin atılımının 7.5 kat arttığı, bu artışa serum demiri ve transferrin saturasyonunda %30 azalmanın eşlik ettiği görülmüştür (83). Nemeth ve ark.'nın 2003 yılında yaptığı bir çalışmada, transfüzyona bağlı demir yüklenmesi, infeksiyonu ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda idrarda hepsidin atılımının belirgin olarak arttığı, in vitro IL-6 ile hepsidin mRNA'sının belirgin olarak indüklendiği gözlenmiştir (84). IL-1 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ile hepsidin mRNA'sının indüklenmediği gözlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan biri de, insan hepsidinin bir tip 2 akut-faz proteini olduğunu gösterilmiş olmasıdır. Kemna ve ark. 2005 yılında 10 sağlıklı gönüllüye lipopolisakkarid (LPS) enjeksiyonu yaparak oluşturdukları in vivo insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3. saatte IL-6 düzeylerinin, 6. saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığını, bunu takiben serum demir düzeylerinin belirgin olarak azaldığını gözlemlemiştir (84). İnflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyleri, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde FNP'nin hücre içine alınımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine sebep olmaktadır. Saatler içerisinde, genç eritrositler tarafından demirin sürekli kullanılması plazma demirini azaltarak, hipoferremiye yol açmaktadır (80). Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, IL-6- hepsidin aksının hipoferremik cevapta kritik bir öneme sahip olduğu ve hepsidin inflamasyonla ortaya çıkan hipoferremide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir.

2.3.5. Hepsidin Etki Mekanizmaları

2.3.5.1. Ferroportin

Hepsidin etki mekanizmalarını tanımlayabilmek için, ilk kez 2000 yılında tanımlanan transmembran yerleşimli bir protein olan ferroportin (FNP)'nin fonksiyonunu anlamak gerekir. Hepsidin reseptörü olan FNP vertebralılarda bilinen tek hücresel demir dağıtıcısıdır. FNP'nin total kaybının yapılan çalışmalarda anneden embriyoya demir transferinin yapılamamasına bağlı olarak embriyonik olarak öldürücü olduğunu göstermiştir. Plasental trofoblastlara ek olarak duodenal

enterositler, makrofajlar ve hepatositler gibi dokularda da FNP bulunmaktadır. Maternal-fetal yüzeyde FNP'nin korunduğu selektif FNP eksikliğinde, yeni doğan fare diyetle demir emilimi yapamadığı için hızla demir eksikliği gelişir. Bu çalışmaya göre FNP, dokulardan demir salımını sağlayan tek yapıdır (64). FNP, plazmaya demir salımında rol alan temel hücreler olan enterositler, makrofajlar, hepatositler, plasental trofoblastların yüzeyinde bulunur ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlar. Hepsidin, FNP ile etkileşime geçerek hücresel demir salımını düzenlemektedir. Nemeth ve ark. yaptıkları çalışma ile, hepsidinin direkt olarak FNP'ye bağlandığını, bu bağlanmanın etkisiyle FNP'nin internalize olarak yıkıldığını ve FNP'nin hücre membranından kaybının hücresel demir atılımını durdurduğunu göstermişlerdir (83). Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini arttırır. Hepsidin, ince barsakta FNP'i internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise, hepsidin üretimi azalır, FNP molekülleri demiri enterosit stoplazmasından plazma transferrinine aktarır. Benzer şekilde hepsidin FNP etkileşimi makrofajlardaki demir döngüsünün nasıl düzenlendiğine açıklık getirir. Hepsidin varlığında ferroportin internalize olur ve demir makrofajlar içerisinde hapis olur (81).

2.3.5.2. Hepsidinle Demirin Hücresel Dışa Taşınmasının Düzenlenmesi

Hepsidin FNP'ye bağlanarak demirin lizozomlarda yıkılmasına neden olur. FNP'nin doku dağılımı göz önüne alınırsa hepsidin-FNP etkileşimi demir homeostazının efferent kolunu açıklar. Çünkü demirin duodenumdan emilimini kontrol etmesinin yanında, makrofajlardan ve hepatositlerden demir salımını da kontrol eder. Absorptif enterositlerin basolateral membranında yer alan FNP'yi hedef alan hepsidin demirin diyetten alınıp plazma transferrinine aktarılmasını engeller. Bir veya iki gün içinde kısa ömürlü enterositler ince barsağa dökülür ve demir vücuttan atılır. Demir depoları azaldığında hepsidin üretimi baskılanır ve FNP tarafından demir plazma transferrinine aktarılır (64).

İnflamasyonda hepsidin düzeyinin yükselmesine bağlı olarak plazma demir düzeyinin düşük olmasına rağmen demir içeren makrofajların bulunması karakteristik olarak kabul edilmektedir. Ayrıca hem demir hem de inflamasyonun hepsidinden bağımsız olarak da FNP mRNA ekspresyonunu baskıladığı rapor

edilmiştir (58,64). Hepsidin hücre içi demirin artmasına neden olur. Bu da FNP'nin kendisiyle beraber IRE içeren DMT-1 ve transferin reseptör geri alım mekanizmalarını etkiler. Ancak hepsidin-FNP ve IRE/IRP sistemleri arasındaki bağlantının ayrıntısı halen tam olarak anlaşılamamıştır (58,64).

2.3.5.3. Hepsidin Hipoferremi Oluşturması

Farelerde tek doz (50 mcgr) hepsidin enjeksiyonu bir saat içinde serum demirinde hızlı bir düşüşe neden olur (23). İnsanlarda IL-6 infüzyonu sonrası hepsidin artışı infüzyondan sonra birkaç saat içinde serum demir ve transferrin saturasyonunda %30 düşüşe neden olur (85). İnsanlarda LPS enjeksiyonu da benzer yanıtı neden olur (84). Bu nedenle inflamasyona bağlı hipoferremide en azından akut olarak hepsidin temel aracıdır ve IL-6-hepsidin aksı da bu yanıtta kritik öneme sahiptir (86). Demir eksikliği nasıl bu kadar hızlı gelişir. Plazma transferrin kompartmanı sadece 3 mg demir içerir. Bu kompartmanda çoğunluğu eski eritrositlerden sağlanan günlük yaklaşık 20 mg demir akışı olur. Bu nedenle plazmanın tüm demir içeriği her 3-4 saatte bir devir eder. Hepsidin demir dönüşümünü tamamen bloke edebilirse bir saat içinde plazma demiri en az %25 oranında azalabilir (87,88).

2.3.5.4. Demir Metabolizma Bozuklukları ve Hepsidinle Düzenlenmesi

2.3.5.4.1. Talasemi

Talasemi sendromları, konjenital diseritropoetik anemi ve sideroblastik anemi gibi hemoliz veya diseritropoeze bağlı kronik anemisi olan hastalarda aşırı demir yüklenmesi ve anormal demir dağılımı görülür. Bu hastalarda artmış serum ferritini ile gösterilen sistemik aşırı demir yüklenmesine karşın üriner hepsidin düzeylerinin aşırı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Düzenli transfüzyon yapılan talassemi hastalarında bile hastaların demir yükünü yansıtan hepsidin oranları uygunsuz olarak düşüktür. Üriner hepsidin/serum ferritin oranının düşük olması hepsidin demir yüküne uygunsuz cevabını yansıtan bir indeks olarak kullanılmaktadır (80,82).

2.3.5.4.2. Herediter Hemokromatozis (HH)

Herediter Hemokromatozis (HH), aşırı demir Emilimi, transferrin, ferritin ve diğer demir bağlayıcı proteinlerin saturasyonu bozuklukları ve vital organlarda demir birikimi ile karakterize bir grup bozukluğu içermektedir. Serbest demir, reaktif oksijen türlerinin üretimini katalize ettiğinden, toksik bir maddedir. Bu nedenle

hemokromatozis, karaciğer yetmezliği, kardiyomiyopati, endokrin bezlerin yıkımı ve eklem hasarına yol açabilmektedir. Günümüzde HH'den sorumlu spesifik genler belirlenmiştir (60).

HH aşırı demir yüklenmesine rağmen hepsidin eksikliği ile karakterizedir ve hemokromatozis (HFE), transferin reseptör tip 2 (TfR2) ve hemojuvelin (HJV)'nin homozigot bozukluğuna bağlı olarak oluşur. Bu da bu moleküllerin direkt veya indirekt olarak hepsidin regülasyonunda etkili olduğunu göstermektedir. Bunlardan hepsidin regülasyonunda en etkili HJV'dir. Çünkü fenotipik dağılımı hepsidinin homozigot gen dağılımını tıpa tıp taklit eder ve her ikisinin eksikliği de en ciddi HH olan juvenil hemokromatozisle sonuçlanır (80).

Homozigot HFE gen bozukluğu olan insanlarda ve farelerde aşırı demir yüklenmesine karşı hepatik hepsidin mRNA düzeyleri düşüktür (89-91). Tedavi edilmemiş HFE hastalarında yapılan üriner hepsidin ölçümleri, HFE hemokromatozis hastalarındaki hepsidin eksiliğinin HJV veya TfR2 defektlerine bağlı gelişen hemokromatozisteki kadar fazla olmadığını göstermiştir. HFE mutasyonuna bağlı hemokromatozis daha ılımlı ve daha az penetran bir hemokromatozis formudur. Bu nedenle HFE hepsidinin esansiyel fonksiyon düzenleyicisinden çok demir reseptörü ve sinyal düzenleyicisi olarak fonksiyon görüyor gibi görünmektedir. Aksine TfR2 homozigot bozukluğuna bağlı oluşan hemokromatozis daha ciddidir ve üriner hepsidin düzeyleri çok daha düşüktür (91).

2.3.5.4.3. İnflamasyon Anemisi

İnflamasyon anemisi (İA), kronik hastalık anemisi olarak da bilinir. Akut-kronik infeksiyon, romatolojik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve maligniteleri de içine alan hastalıklara bağlı oluşur. İA azalmış serum demir ve demir bağlama kapasitesi, artmış ferritin ve kemik iliği makofajlarında birikmiş demir ile karakterizedir. İnflamatuvar hipoferremi ve İA bakterilerin demiri kullanmasını önlemeye yönelik geliştirilmiş bir konak savunma mekanizması olduğu düşünülmektedir (87). İA azalmış eritropoetin yanıtı ve azalmış kırmızı hücre ömrü ile de karakterizedir (64).

Önceki çalışmalar inflamasyonun hipoferremiye ve sitokin bağımlı hepsidin artışına neden olarak İA gelişmesine neden olduğunu göstermiştir. İnflamasyona bağlı anemisi olan hastalarda normal insanlarla kıyaslandığında üriner hepsidin

atılımı artmıştır. Terebentin, LPS veya Freund adjuvanına bağlı inflamasyonu olan fare veya sıçanlarda hepatik hepsidin-1 mRNA ekspresyonu hızla artar. Aşırı hepsidin üreten farelerde artmış karaciğer demir depolarına rağmen kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çok daha ciddi anemi ve hipoferremi görülür (87). Yukarda da bahsedildiği gibi, hipoferremi demirin plazmaya salımının hepsidin tarafından inhibe edilmesi sonucu gelişir. Plasmadaki demirin çoğunluğu kemik iliğine yönlendiği için hipoferremi eritrosit üretimi için gerekli olan demirin azalmasına neden olur. Bu nedenle İA infeksiyon ve inflamasyona karşı gelişen hipoferrik yanıtın bir yan etkisi olarak ortaya çıkar (92,93).

Hepsidin demir metabolizma bozukluklarındaki patofizyolojik önemi ve farkı anemi çeşitlerindeki tanı-tedavideki katkısı tablo 12 ve tablo 13’de özetlenmiştir (61,94).

Tablo 12. Demir metabolizma bozukluklarında hepsidin patogenezi (61)

Hastalık	Defekt	Hepsidin	Demir Emilimi	Makrofaj Demiri	Plazma Demiri	Ferritin
Hereditör Hemokromatoz (O. Resesif)	Hepsidin geni (seyrek), hepsidin regülörleri (sık)	Çok düşük, azalmış veya yok	Artmış	Geç evrelere kadar, artmış	Artmış	Artmış
Hereditör Hemokromatoz (O.Dominant)	Bazı ferroportin mutasyonları	Yetersiz veri	Artmış	Değişken	Artmış	Artmış
Ferroportin bozuklukları (O.Dominant)	Bazı ferroportin mutasyonları	Değişken	Geç döneme kadar N	Artmış	Hastalığın geç dönemine kadar normal	Artmış
Demir birikimi ile birlikte olan anemiler	Artmış eritropoetik düzenleyici, genişlemiş eritropoez	Sık transfüzyon yapılmadıkça azalmış	Artmış	Artmış (hemoliz yüzünden)	Artmış	Artmış
İnflamasyon anemisi	Artmış IL6 ve diğer sitokinler	Artmış	Azalmış	Artmış	Azalmış	Artmış
Demir eksikliği Anemisi		Azalmış	Artmış	Azalmış	Azalmış	Azalmış

Tablo 13. Hepsidin farklı anemi çeşitlerinde tanı ve tedavideki yeri (94)

	Hepsidin düzeyi	Demir parametreleri	hepsidin tedavisi
DEA	Düşük	Tsat↓-ferritin↓	
İnflamasyon anemisi	Yüksek	Tsat↓-ferritin N,↑	Antagonist
Miks anemi	Normal	Tsat↓-ferritin N,↓	Antagonist
Kronik renal hastalık	Yüksek	Değişken	Antagonist
EPO resistansı	Yüksek	Değişken	Antagonist
Demir yüklü anemiler	Düşük(transfüzyon yoksa)	Tsat↑-ferritin↑	Agonist

DEA: Demir eksikliği anemisi, EPO: Eritropoetin, N: Normal

2.3.6. Obezitede hepsidin ve demir eksikliği ilişkisi

Obezite ve demir eksikliği birbirinden bağımsız olarak dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen iki önemli sağlık sorunudur. Obezite artık kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite ve demir eksikliği arasında bir bağlantı olduğu, ilk kez Wenzel ve arkadaşları tarafından 1962 yılında, düşük serum demir konsantrasyonu olan obez bir ergen kohortu bildirildiğinde öne sürülmüştür (95). Daha sonra 1963'te Seltzer ve Mayer tarafından da sonuç desteklenmiştir (4,95). Vücut yağ kitlesi artışı ile azalmış demir arasındaki fizyopatolojik mekanizma ile ilgili ilk hipotezler arasında obezitede artmış plazma volümü, yoğun enerji tüketimi ve besinsel değeri düşük gıda tüketimi yer almıştır (96,4).

Lecube ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan kesitsel bir çalışmada serum demir seviyelerinin <8mmol/L altına indiği obez ve kilo fazlalığı olan İsrailli çocuk ve adolesanlarda gösterilmiştir (97). Son yıllarda demir eksikliğinin kilo fazlalığı olan Amerikalı çocuklarda normal çocuklara göre 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (98). Erişkinlerde de buna benzer sonuçlar saptanmıştır (99). Obezite ve demir eksikliği arasındaki bu ilişki dünya çapında gelişmekte olan ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Menzie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezlerde, obez olmayan gruba kıyasla serum demir ve transferrin

saturasyonu belirgin şekilde düşük bulunmuştur ve vücut yağ kitlesinin serum demir konsantrasyonu için negatif predikte edici olduğu gösterilmiştir (100).

Demir metabolizmasını değerlendirmede önemli bir parametre olan ferritin çeşitli inflamatuvar durumlarda yükselen bir akut faz reaktanıdır. Bu inflamatuvar durumlarda çeşitli sitokinlere (TNF-alfa ve IL-1 beta) bağlı olarak hepatosit , adipoz doku ve makrofajlarda ferritin sentezi uyarılır. Ferritinin inflamatuvar durumlarda, demir eksikliği olması durumunda bile yükseleceği gösterilmiştir (6).

Yanoff ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı bir çalışmada obez hastalarda, inflamatuvar belirteç olan C-reaktif protein ve demir eksikliği arasında ilişki gösterilmiş, bu durum inflamasyonun düşük demir seviyesine neden olduğu görüşünü desteklemiştir. Kronik inflamatuvar bir hastalık olan obezitede artmış yağ dokusu ilişkili adipokinler ve inflamasyona sekonder artmış hepsidin salınımının, obezite ve demir eksikliği ilişkisini açıklamada temel mekanizma olduğu görüşü desteklenmiştir (6,81).

Obezler, obez olmayanlara göre yüksek hemoglobin ve ferritin konsantrasyonuna ve düşük transferrin konsantrasyonlarına sahip olma eğilimindedir. Daha yüksek ferritin ve düşük transferrin saturasyonları obeziteyle ilişkili inflamasyon mekanizmasıyla alakalıdır (101). Kronik inflamasyon ferritin düzeyini yükseltir, bu da obez popülasyonda ferritinin yüksek seyretme nedeni olabilir (65,102,103). Diğer yandan bir akut faz reaktanı olan hepsidinin, obeziteyi de kapsayan kronik inflamatuvar durumlarda salınımının artarak, obezlerde azalmış demir biyoyararlanımına sebep olduğu bildirilmiştir (104).

Adipoz doku farklı metabolik etkilere sebep olan çok aktif bir endokrin organdır. Son zamanlarda hepsidin ekspresyonunun adipoz dokuda da olduğu ve obez hastalarda yüksek miktarda salgılandığı gösterilmiştir (3). Demir hemostazında anahtar rol oynayan hepsidin, obez çocuklarda obez olmayanlara göre daha yüksek ölçülmüştür (104). Bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın STAT-3 aktivasyonu ile hepsidin ekspresyonunda rol oynadığını ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin obezitede arttığını gösteren önemli çalışmalar vardır. Bu da obezlerde demir eksikliği gelişiminde temel fizyopatolojik mekanizma gibi görünmektedir (102 ,105, 106).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı basit yağlanmadan, steatohepatit ve siroza kadar gidebilen, obezitenin ciddi bir komplikasyonudur. İnsülin direnci ve obezite derecesiyle ilişkilidir.

Literatürde obezite derecesi, insülin direnci derecesi ile yağlı karaciğer hastalığı gelişimi arasında güçlü ilişki tanımlanmıştır (107,108). Yağlı karaciğer hastalığı olan obez çocuklar yağlı karaciğeri olmayan obez çocuklara göre daha fazla inflamatuvar tablo içermektedir (109).

Son zamanlarda obeziteye ikincil yağlı karaciğer hastalığı ile hepsidin ve demir metabolizmasını irdeleyen birkaç erişkin klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda yağlı karaciğeri olan hastalarda hepsidin miktarının da artış gösterdiği belirtilmiştir (110). Çocuklarda bu ilişkiyi irdeleyen bir klinik çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma obeziteye ikincil yağlı karaciğer hastalığı olan çocuklarda hepsidin ve demir metabolizmasını irdeleyen ilk klinik çalışmadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Etik Kurulu ve BAP (Bilimsel Araştırma Projeleri)

Bu tez çalışması, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 18.10.2012 tarih ve B.30.2.ABÜ.0.20.05.04-050.01.04-411 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı ve tüm ailelerden aydınlatılmış onam formu alındı.

Proje bütçesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Bölümü tarafından 2013.08.03.595 proje numarası ile desteklendi.

3.2. Çalışma popülasyonu

Çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine Ekim 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında başvuran ve çalışma için onam veren 7-18 yaş arası 110 çocuk (alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olmayan 50 obez çocuk, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan 30 obez çocuk ve 30 sağlıklı kontrol) dahil edildi. Tüm hastaların ayrıntılı öyküsü, fizik muayenesi ve antropometrik değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışma grubu: Bilinen sistemik ve kronik patolojisi olmayan 7-18 yaşları arasındaki çocuklar çalışmaya alındı. Vücut Kitle İndeksi(VKİ)(kilo/boy(m²)) yaşa ve cinse göre 95. persentilin üzerinde olanlar obezite olarak kabul edildi. Çalışmaya katılanların obezite dışında herhangi bir kronik hastalığı yoktu ve herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı.

Kontrol Grubu: Yaş ve cinsiyetleri benzer özellikler gösteren akut ve kronik bir hastalığı bulunmayan, ilaç kullanmayan ve VKİ 5-95 persentil arasında olan olgular kontrol grubunu oluşturdu.

3.3. Antropometrik değerlendirme

Hastaların vücut ağırlıkları ve boy ölçümleri yapıldı. Obezite değerlendirmesi boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksi saptanarak yapıldı.

3.3.1. Boya göre ağırlık (rölatif ağırlık)

Yaşa ve cinse göre düzenlenmiş boy ve vücut ağırlığını içeren tablolardan yararlanarak çocuğun boy yaşına uygun ağırlığı bulundu. Boyun 50 persentilde olduğu yaşı 50 persentildeki ağırlığı, o çocuğun ideal ağırlığı olarak kabul edildi. Çocuğun ölçülen ağırlığının ideal ağırlığına oranlanması ile rölatif ağırlık hesaplandı. Rölatif ağırlığın %120'nin üstünde olması obezite olarak değerlendirildi.

3.3.2. Vücut kitle indeksi (Body Mass Index(BMI)=Quetelet İndex=VKİ)

Ölçülen ağırlığın boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile vücut kitle indeksi hesaplandı. Yaş ve cinse göre vücut kitle indeksinin 95 persentilden büyük olması obezite olarak değerlendirildi.

3.4. Laboratuvar incelemeleri

Ölçümler oniki saatlik açlıktan sonra yapıldı. Tüm hastalardan tam kan sayımı otomatize hematoloji analizörü yöntemiyle, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, elektrokeminolüminesans yöntemi kullanılarak Roche e601 sisteminde ölçülmüştür. Serum hepsidin değerleri Eastbiopharm (Hangzhou Eastbiopharm Co. Ltd.; Hangzhou, China) reaktifleri kullanılarak spesifik enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile tespit edilmiştir. Ayrıca obez olan grupta insülin direnci araştırmak için açlık kan şekeri Abbott Architect Cİ8200 (Abbott Laboratories, IL, USA) sistemi ile standart laboratuvar metotlar kullanılarak ölçülmüştür. İnsülin değerleri Elektrokeminolüminesans yöntemi kullanılarak Roche e601 sisteminde ölçülmüştür.

3.5. Ultrasonografi ölçümü

Karaciğerde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı varlığı bu konuda deneyimli bir radyolog tarafından yapıldı. Artmış ekojenite derecesi, sağ diyafragma yarısı ve intrahepatik damarların görünümüne göre belirlendi (111,85).

3.6. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Hastalar aşağıdaki klinik durumlardan biri veya birkaçının varlığı durumunda çalışma dışı bırakıldı:

- 1- Son altı ay içerisinde demir preparatı kullanma
- 2- Aktif enfeksiyon varlığı
- 3- İnflamasyonun eşlik ettiği bir durum bulunması (inflamatuvar bağırsak hastalığı, otoimmün hastalık, son bir senede kanser tedavisi almak)
- 4- Demir eksikliği için belirgin bir risk bulunması (fazla ve uzun süreli menstrual kanama, gastrointestinal sistemde kanama, vejeteryan diyet)
- 5- Eritrosit hücre fonksiyon bozukluğu bulunması (talassemi, kuşun zehirlenmesi, orak hücre hastalığı, sideroblastik anemi)

3.7. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 20.0 versiyonu kullanıldı. Homojen grup dağılımlarında ortalama $\pm$ SD, heterojen dağılımlarda median (mini-max) dağılımı hesaplandı. Grupların karşılaştırmada Student-t testi ve Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Grup dağılımlarını karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 80 obez hasta, 30 sağlıklı kontrol grubu toplam 110 hasta alındı. Tüm çocuklar USG ve klinik bulgularına göre 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Sağlıklı kontrol grubu (n=30, %27.3)

Grup 2: Yağlı karaciğeri olmayan obez hasta (n=50, %45.5)

Grup 3: Yağlı karaciğeri olan obez hasta (n=30, %27.3)

Tüm çocukların 61'i kız (%55.5), 49'u (%44.5) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 12.46 ± 2.73 yıl olup gruplar arasında farklı değildi ($p= 0.345$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların gruplara göre yaş dağılımı

	Hasta sayısı (n)	Yaş (ortalama $\pm$ standart sapma)	Yaş (Minimum-maksimum)
Grup 1	30	12.74 ± 2.8	8-17
Grup 2	50	12.27 ± 2.6	7.1-17
Grup 3	30	12.07 ± 2.7	7-17.5

Çocuklar kontrol grubu ve obez hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldığında 30 hasta kontrol grubunda.80 hasta obezite grubunda yer almakta idi. Her iki grubun yaş dağılımı benzerdi ($p=0.345$). Çalışmaya alınan hastaların E/K oranı kontrol grubunda 13/17, obez grupta 36/44 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.876$) (Tablo 15).

Kontrol grubunun ortalama ağırlığı 43.38 ± 10.1 kg, obez grubun ortalama ağırlığı 67.51 ± 16.22 kg olup, iki grup arasında ortalama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Boy ortalamaları heriki grupta benzerdi ($p=0.589$). İki grubun boya göre ağırlık ve VKİ değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 15).

Kontrol grubu ortalama lökosit (BK) değerleri ile obezite grubu ortalama lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla 6958.33 ± 2382.84 ve 8000.25 ± 2148.32 , $p=0.030$). Kontrol grubunun ortalama trombosit değeri 300966 ± 67920 , obezite grubunun ortalama trombosit değerleri 327375 ± 62896 olup trombosit değerleri obezite olan grupta daha fazla saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.058$). İki grup arasında

ortalama trombosit hacim (OTH) değerleri açısından da anlamlı fark saptanmadı (p=0.828) (Tablo 15).

Tablo 15. Sağlıklı kontrol grubu ve obezitesi olan hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulguları karşılaştırmaları

	Kontrol grubu (Grup 1) (n=30)	Obezite grubu (Grup 2+Grup 3) (n=80)	p değeri
Yaş (yıl)	12.74 ± 2.81	12.19 ± 2.65	0.345
Cinsiyet (E/K)	13/17	36/44	0.876
Ağırlık (kg)	43.38±10.1	67.51±16.22	<0.001
Boy (cm)	149.6±13.28	151.11±12.9	0.589
Boya göre ağırlık (%)	99.57 ± 8.38	152.28 ± 14.8	<0.001
VKİ (kg/m²)	19.04 ± 1.77	29.03 ± 3.18	<0.001
Beyaz küre (WBC) (K/mL)	6958.33±2382.84	8000.25±2148.32	0.030
Trombosit (plt)(K/ul)	300966±67920	327375±62896	0.058
OTH (fL)	9.19±0.86	9.14±0.96	0.828
Total Kolesterol(mg/dl)	150.53±28.1	166.07±37.5	0.042
Trigliserid (mg/dl)	87.36±30.12	114.58±48.96	0.005
HDL (mg/dl)	49.5±7.51	47.58±42.8	0.808
AST (U/L)	21.47±5.46	22.91±9.16	0.419
ALT (U/L)	16.00±5.6	26.93±18.6	0.002
HOMA-IR	1.66±0.56	5.39±3.98	<0.001

HDL:yüksek dansiteli lipoprotein, AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, HOMA-IR:insülin direnci, VKİ:Vücut kitle indeksi, OTH:ortalama trombosit hacmi

İki grup lipit profili açısından kıyaslandığında ; Obezitesi olan hastalarda olmayanlara göre total kolesterol ve trigliserit değerleri anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla ortalama total kolesterol $166.07 \pm 37.5 \text{ mg/dl}$, $150.53 \pm 28.1 \text{ mg/dl}$, $p=0.042$ ve sırasıyla ortalama trigliserit değerleri $114.58 \pm 48.96 \text{ mg/dl}$, $87.36 \pm 30.12 \text{ mg/dl}$, $p=0.005$). HDL değerleri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.808$) (Tablo 15).

Çalışmadaki obezitesi olan grubun ortalama ALT değerleri (26.93 ± 18.6) ile kontrol grubunun ortalama ALT değerleri (16.00 ± 5.6) kıyaslandığında obezitesi olan grupta daha yüksek ALT ortalama değeri saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$). İki grup arasında AST değerleri açısından ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0.419$) (Tablo 15).

Ayrıca, iki grubun HOMA indeksi ile hesaplanan insülin direnci kıyaslandığında, obezitesi olan grupta insülin direncinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandığı görüldü (sırasıyla 5.39 ± 3.98 ve 1.66 ± 0.56 $p<0.001$) (Tablo 15).

Sağlıklı kontrol grubu ve obezitesi olan hastalar hemoglobin -hematokrit açısından kıyaslandığında, kontrol grubu hemoglobin-hematokrit (Hb-Hct) değerleri ortalaması ile obezite grubu Hb-Htc değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.543$, $p=0.995$). Yine iki grubun eritrosit indeksleri kıyaslandığında obezitesi olan hastalar ile kontrol grubu arasında MCV, MCH, MCHC ve RDW değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.17$, $p=0.62$, $p=0.11$, $p=0.30$) (Tablo 16).

Obezitesi olan hastalar ile kontrol grubunun demir parametreleri açısından kıyaslandığında; demir seviyesi ortalaması obezlerde bir miktar daha düşüktü, ancak iki grup arasında demir seviyesi ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.287$). Aynı şekilde obez ve kontrol grupları arasında demir bağlama kapasitesi açısından da anlamlı fark yoktu ($p=0.806$) (Tablo 16).

Obezitesi olan hastaların ferritin değerleri ortalaması $43.44 \pm 30.28 \text{ ng/mL}$, kontrol grubun $32.18 \pm 24.01 \text{ ng/mL}$ idi. Obezite grubunun ferritin değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.07$). Obezite grubunda bir miktar daha düşük saptansa da kontrol

grubu ile kıyaslandığında transferin saturasyonu açısından iki anlamlı fark saptanmadı (p=0.475) (Tablo 16).

Tablo 16. Obezitesi olan hastalar ile kontrol grubunun hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri ve demir parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (Grup 1) (n=30)	Obezite grubu (Grup 2+ Grup 3) (n=80)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	13.5 ±1.22	13.4 ± 1.23	0.543
Hematokrit(%)	40.49± 3.15	40.97 ± 3.16	0.995
MCV (fL)	82.44±3.47	81.12±4.9	0.17
MCH (pg)	27.48±1.42	30.18±3.01	0.62
MCHC (g/dL)	33.55±1.07	33.15±1.18	0.11
RDW (%)	15.88±0.38	15.8±0.33	0.30
Demir (ug/dL)	72.00 ± 31.5	64.80 ±31.35	0.287
Demir bağlama kapasitesi (ug/dL)	388.33±65.05	385.05±61.38	0.806
Ferritin (ng/mL)	32.18 ±24.01	43.44 ±30.28	0.07
Transferin saturasyonu (%)	18.86 ± 8.41	17.4 ± 9.31	0.475
Hepsidin	592.78±299.82	807.73±721.4	0.117

MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: eritrosit dağılım genişliği

Sağlıklı kontrol grubu ile obezite grubu arasında hepsidin değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında, obezite grubunda hepsidin değerleri daha yüksekti. Ancak iki

grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 592.78 ± 299.82 , 807.73 ± 721.4 , $p=0.117$) (Tablo 16).

Tablo 17. Yağlı karaciğeri olmayan obez hastalar ile yağlı karaciğeri olan obez hastaların demografik verileri ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=30)	p değeri
Yaş (yıl)	12.27 $\pm$ 2.62	12.07 $\pm$ 2.74	0.75
Cinsiyet (E/K)	17/33	19/11	0.01
Boya göre ağırlık(%)	147.89 $\pm$ 11.3	159.16 $\pm$ 17.10	0.001
VKİ (kg/m²)	28.78 $\pm$ 3.12	29.46 $\pm$ 3.28	0.356
Beyaz küre sayısı (WBC) (K/mL)	7657.00 $\pm$ 1940.78	8572.33 $\pm$ 2380.49	0.065
Plt(K/ul)	321380.00 $\pm$ 65895.36	337366.67 $\pm$ 57142.58	0.274
OTH (fL)	9.17 $\pm$ 0.99	9.09 $\pm$ 0.91	0.705
Ast (U/L)	21.38 $\pm$ 6.67	25.47 $\pm$ 11.93	0.053
Alt (U/L)	20.98 $\pm$ 10.91	36.83 $\pm$ 24.08	<0.001
TG(mg/dl)	115.84 $\pm$ 55.03	112.50 $\pm$ 37.49	0.77
T.kol(mg/dl)	163.40 $\pm$ 35.86	170.53 $\pm$ 40.50	0.415
HDL(mg/dl)	50.82 $\pm$ 53.82	42.18 $\pm$ 6.84	0.385
LDL(mg/dl)	99.10 $\pm$ 29.82	105.66 $\pm$ 35.92	0.381
İnsülin direnci=HOMA	5.03 $\pm$ 3.07	5.98 $\pm$ 5.16	0.301

AST:aspartat aminotransferaz, ALT:alanin aminotransferaz, HOMA-IR:insülin direnci, VKİ:vücut kitle indeksi, Plt:trombosit, OTH:ortalama trombosit hacmi, TG:trigiliserit, LDL:düşük dansiteli lipoprotein, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein , NAFLD:alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

Yağlı karaciğeri olmayan obez hastalarla (Grup 2), yağlı karaciğeri olan obez hastalar (Grup 3) arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmaz iken, yağlı karaciğeri olan grupta erkek cinsiyetin anlamlı şekilde daha baskın olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.75$, $p=0.01$) (Tablo 17).

Yağlı karaciğeri olan hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalaması (29.46 ± 3.28), yağlı karaciğeri olmayan obez hastaların VKİ ortalamasına göre (28.78 ± 3.12) yüksek saptanmasına karşın iki grup arasında istatistiksel anlamlılık yoktu ($p=0.356$). Ancak bu iki grup arasında boya göre ağırlık yüzdeleri yağlı karaciğeri olan obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla 159.16 ± 17.10 , 147.89 ± 11.3 $p=0.001$) (Tablo 17).

Grup 2 ile Grup 3 arasında beyaz küre sayısı, trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacimleri açısından yapılan kıyaslamada anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.065$, $p=0.274$, $p=0.705$) (Tablo 17).

Grup 3'ün ALT değerleri ortalaması (36.83 ± 24.08 U/L) ile Grup 2'nin ALT değerleri ortalamaları (20.98 ± 10.91 U/L) kıyaslandığında yağlı karaciğeri olan grupta daha yüksek ALT ortalama değeri saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). İki grup arasında AST ortalama değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.053$) (Tablo 17).

Grup 2 ile Grup 3'ün TG, T.kolesterol, HDL ve LDL değerleri açısından ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.770$, $p=0.415$, $p=0.385$, $p=0.381$). Aynı şekilde HOMA indeksi açısından da Grup 2 ile Grup 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.301$) (Tablo 17).

Grup 2 ile Grup 3 hastalar hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri açısından kıyaslandığında, Grup 2'nin hemoglobin-hematokrit (Hb-Hct) değerleri ortalaması ile Grup 3'ün Hb-Htc değerleri ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.423$, $p=0.6$). Yine iki grubun eritrosit indeksleri kıyaslandığında Grup 2 ve Grup 3 arasında MCV, MCH, MCHC ve RDW değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.339$, $p=0.428$, $p=0.143$, $p=0.384$) (Tablo 18).

Grup 2 ve Grup 3 hastalar demir parametreleri açısından kıyaslandığında; kan demir ortalamaları arasında fark yok ($p=0.787$) iken, demir bağlama kapasitesi Grup 2 olgularda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.002$). Grup 2 hastalar ile

Grup 3 hastalar arasında transferrin saturasyonu ortalamaları karşılaştırıldığında, Grup 3 hastalarda transferrin saturasyonu ortalamaları daha yüksekti. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 19.10 ± 9.12 , 16.49 ± 9.38 $p=0.227$) (Tablo 18).

Tablo 18. Yağlı karaciğeri olan obez hastalar ile yağlı karaciğeri olmayan obez hasta grubunun hemoglobin, hematokrit, eritrosit indeksleri ve demir parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 2 (n=50)	Grup 3 (n=30)	p değeri
Hb(g/dL)	13.32 $\pm$ 1.15	13.5 $\pm$ 1.35	0.423
Hematokrit (%)	40.35 $\pm$ 3.20	40.7 $\pm$ 3.14	0.600
MCV (fL)	81.53 $\pm$ 5.4	80.44 $\pm$ 3.91	0.339
MCH (pg)	32.27 $\pm$ 3.81	26.7 $\pm$ 1.88	0.428
MCHC (g/dL)	33.00 $\pm$ 0.97	33.4 $\pm$ 1.46	0.143
RDW (%)	15.83 $\pm$ 0.35	15.76 $\pm$ 0.32	0.384
Demir(ug/dL)	64.06 $\pm$ 33.46	66.03 $\pm$ 27.99	0.787
Demir bağlama kapasitesi (ug/dL)	401.3 $\pm$ 58.86	357.9 $\pm$ 56.52	0.002
Transferrin saturasyonu (%)	16.49 $\pm$ 9.38	19.10 $\pm$ 9.12	0.227
Ferritin (ng/mL)	39.84 $\pm$ 31.41	49.4 $\pm$ 27.77	0.171
Hepsidin	609.00 $\pm$ 417.66	1138.94 $\pm$ 970.25	<0.001

Hb:hemoglobin, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MCH: ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC:ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: eritrosit dağılım genişliği

Grup 3 obez hastaların ferritin değerleri ortalaması (49.4 ± 27.77 ng/mL) Grup 2 obez hastaların ferritin değerleri ortalamasından (39.84 ± 31.41 ng/mL) yüksek saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.171$) (Tablo 18).

Grup 3 hastalar ile Grup 2 hastalar hepsidin açısından kıyaslandığında Grup 3 hastaların hepsidin değerinde anlamlı şekilde yükseklik saptandı (sırasıyla 1138.94 ± 970.25 ve 609.00 ± 417.66 , $p<0.001$) (Tablo 18).

5.TARTIŞMA

Demir yaşam için gerekli bir element olup, optimal fiziksel ve bilişsel gelişim için kritik öneme sahiptir. Özellikle süt çocukluğu, adölesan ve gebelik döneminde demir eksikliği riski artmaktadır (112). Obezite de demir eksikliği anemisi gibi tüm dünyada sıklığı giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme araştırmasına göre; fazla kilolu çocuklarda normal kilodaki çocuklara göre iki kat daha fazla demir eksikliği saptanmıştır (113). Obezite çocukluk çağında morbiditenin önemli bir nedenidir. Hipertansiyon, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, depresyon, uyku apnesi, karaciğer yağlanması gibi hastalıklar çocukluk çağındaki obezitenin önemli komplikasyonlarındandır. Son zamanlarda obeziteye ikincil alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve demir metabolizması bozukluğu (demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) ilişkisini irdeleyen klinik çalışmalar ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu klinik çalışmalarda açıkça görülmüştür ki, çocukluk çağı obezitesi aynı zamanda düşük serum demir düzeyi ile birliktelik gösterebilmektedir (114,115). Obez hastalarda demir biyoyararlanımının bozulmasında hepsidinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve son yıllarda yapılan çalışmalar buna dikkat çekmiştir. Ayrıca obeziteye sekonder gelişen yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda yağlı karaciğeri olmayan hastalara göre hepsidin düzeylerinde artış erişkin çalışmalarda gösterilmiştir ancak bu konuda çocuklara ait yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda yağlı karaciğeri olan-olmayan obez hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda demir metabolizmasını irdeledik. Bizim çalışmamızda obezitesi olan hastalarda (n:80) kontrol grubuna (n:30) göre hepsidin ve ferritin değerleri yüksek, demir ve demir bağlama kapasitesinin ise düşük olduğunu saptadık. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca yağlı karaciğeri olan obez hastalar (n:30) yağlı karaciğeri olmayan obez hastalarla (n:50) kıyaslandığında yağlı karaciğeri olan obez hastaların ferritin değerleri (49.4 ± 27.77) yağlı karaciğeri olmayan obez hastaların ferritin değerlerinden (39.84 ± 31.41) daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.171$). Yağlı karaciğeri olan obez hastaların hepsidin değerlerinin yağlı karaciğeri olmayan obez hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Obezitenin kronik inflamasyonla ilişkili olduğu ve adipoz dokunun TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri sekrete ettiği gösterilmiştir (116,117). İnflamasyona

sekonder artan sitokinlerin kemik iliği sitümulasyonu yaparak obez hastalarda daha yüksek lökosit ve trombosit değerlerine yol açtığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (118). Bizim çalışmamızda obez grubun trombosit değerleri kontrol grubuna göre bir miktar yüksek saptandı, ancak trombosit değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Yine obezlerde ortalama lökosit değeri (327375 ± 62896) kontrol grubu lökosit değerine (6958.33 ± 2382.84) kıyasla istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($p=0.030$). Ayrıca obez hastalarda artan TNF- α ve IL-6 sekresyonuna bağlı artmış lipolize bağlı trigliserit ve kolesterol değerlerinde artış ve IL-6 artışına sekonder baskılanan lipoprotein lipaz ile HDL değerlerinde düşüklük olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (119). Biz de obez hastaların total kolesterol ve Trigliserit değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (sırasıyla $p=0.042$, $p=0.005$). HDL değerleri obez grupta (47.58 ± 42.8) kontrol grubuna göre (49.5 ± 7.51) düşük saptadık, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Literatürde obezitenin karaciğer fonksiyon testlerini yükselttiği, özellikle sağlıklı kontrollere göre ALT değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (120). Bizim çalışmamızda ortalama AST değerleri açısından obez ve kontrol gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.419$) ancak, karaciğere daha spesifik olan ortalama ALT değerleri obez hastalarda kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$). Obez hastalarda insülin direnci; artan serbest yağ asitler, artmış TNF- α salınımı, insülin reseptör sayısında ve fonksiyonunda azalma ile ilişkilendirilmiş olup, sık görülen bir komplikasyondur. İnsülin direncindeki artışın VKİ'ne paralel olduğu gösterilmiştir (121,68,69). Biz de çalışmamızda obez grubun ortalama HOMA-IR değerlerini (5.39 ± 3.98), kontrol grubuna (1.66 ± 0.56) göre anlamlı yüksek saptadık ($p<0.001$). Yağlı karaciğeri olan hastalarda VKİ artışına paralel HOMA-IR daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık anlamlı değildi ($p=0.301$).

Obezitenin demir homeostazisindeki rolü 1960'lı yıllarda araştırılmaya başlanmış ve obezite derecesiyle serum demir düzeyinin azalmasının ilişkili olabileceği düşünülmüştür. 2004 yılında Nead ve arkadaşlarının 9698 çocuk üzerinde yaptıkları normal kilolu, aşırı kilolu ve obez çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada VKİ'nin artışıyla beraber serum demir düzey eksikliği arasında ters ilişki

gösterilmiştir (113). İran’da 2009 yılında 1675 (514 erkek, 1161 kız) üniversite öğrencisi arasında yapılan başka bir araştırmada da VKİ artışıyla birlikte hemoglobin ve MCV değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (121). Bizim çalışmamızda da obez hasta grubunun hemoglobin (13.4 ± 1.23 g/dl) ve MCV (81.12 ± 4.9) değerleri kontrol grubunun hemoglobin (13.5 ± 1.22) ve MCV (82.44 ± 3.47) değerlerinden daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0.543$, $p=0.17$).

Kronik inflamasyon intestinal demir emilimini azaltarak, makrofaj ve retiküloendotelyal sistem gibi demir depolarında retansiyonunu artırarak anormal demir homeostazisine yol açar (122). Obezlerdeki demir eksikliğinin düşük diyetel alımdan mı yoksa obeziteye ikincil inflamasyondan mı kaynaklandığına yönelik olarak yapılan bir çalışmada aynı diyetel demir alımı olan iki grupta serum demir konsantrasyonları obez kadınlarda obez olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (62.6 ± 29.5 , 72.4 ± 34.6 µg/dL; $P = 0.014$) (123). Bizim çalışmamızda da obez grup demir konsantrasyonu (64.80 ± 31.35), kontrol grubu demir konsantrasyonuna (72.00 ± 31.5) göre düşük saptandı. Ancak iki grup arasında demir ve demir bağlama kapasitesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.287$, $p=0.806$). Yetişkinlerde yapılan başka bir çalışmada (234 obez, 172 obez olmayan) obezitenin serum demir, transferin reseptör, C-reaktif protein ve ferritinle olan ilişkisine bakılmış ve serum demirinin obez hasta grubunda daha düşük olduğu (75.8 ± 35.2 / 86.5 ± 34.2 g/dl, $p=0.002$) buna karşılık C-reaktif proteininin (0.75 ± 0.67 / 0.34 ± 0.67 mg/dl; $p<0.0001$) ve ferritin düzeylerinin (81.1 ± 88.8 , 57.6 ± 88.7 mg/l; $p=0.009$) obez hasta grubunda daha yüksek çıktığı görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda da obez hasta grubunda ferritin değerleri (43.44 ± 30.28), kontrol grubu ferritin değerlerinden (32.18 ± 24.01) yüksek saptandı, ancak iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.07$). Menzie ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obez grupta demir ve transferrin saturasyonu obez olmayan gruba kıyasla düşük bulunmuştur (100). Bizde çalışmamızda Transferrin saturasyonunu obez grupta (17.4 ± 9.31) kontrol gruba (18.86 ± 8.41) göre bir miktar daha düşük saptadık ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Tüm bu çalışmalar ışığında transferrin saturasyonundaki düşüklük ve ferritin değerindeki yüksekliğin obez hastalarda artan adipokinlerin oluşturduğu kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Artan inflamasyonun hepsidin salınımını indüklemesi ve kemik iliğinde eritropoezi inhibe etmesi sonucu demir eksikliği ve anemi geliştiği görüşü hakim olmuştur.

Obezitede demir düzeylerinin düzenlenmesinde karaciğerde üretilen bir protein olan hepsidin artmasının anahtar rol oynadığı görülmüştür. Aynı zamanda hepsidin obez kişilerde zayıf kişilere göre artması, hepsidin obez bireylerde meydana gelen demir disregülasyonunda önemini göstermiştir (124). Amato ve arkadaşlarının 15 obez çocuk üzerinde yaptıkları bir araştırmada, 6 ay zayıflama programına sokulan çocukların VKİ'in düşmesiyle beraber hepsidin ($p=0.003$) düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmüş aynı zamanda demir emiliminin ($p=0.02$) anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir (125). Sanad ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları vaka kontrol çalışmasında demir eksikliği anemisi olan 70 çocukta (35 obez, 35 obez olmayan) serum hepsidin düzeyi obez olmayan hastalarda düşük, obez olan hastalarda yüksek bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda da obez (807.73 ± 721.4) ve kontrol grubu(592.78 ± 299.82) hepsidin değerleri kıyaslandığında obez grubun hepsidin değeri literatürdekine paralel olarak daha yüksek saptanmıştır, ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.117$).

Literatürde obezite derecesi ile yağlı karaciğer hastalığı gelişimi arasında güçlü ilişki tanımlanmıştır. Tominaga ve arkadaşlarının 4-12 yaşları arasında 810 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada vücut kitle indeksleri arttıkça karaciğerde yağlanma sıklığının arttığı gösterilmiştir (127). Bizim çalışmamızda da yağlı karaciğer hastalığı olan obez çocuklarda boya göre ağırlık yüzdesi yağlı karaciğer hastalığı olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (**$p<0.001$**). Bu da obezite derecesi arttıkça yağlı karaciğer gelişme riskinin arttığı görüşünü desteklemektedir.

Guzzaloni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steatoz olan olgularda vücut kitle indeksleri, hipertrigliseridemi, ALT değerlerinin olmayanlara göre ciddi anlamda arttığı gösterilmiştir (128). Yine 2004 yılında Chan ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da steatoz ile boya göre ağırlık, hipertrigliseridemi, insülin rezistansı, ALT değerleri arasında korelasyon gösterilmiştir (129). Bizim çalışmamızda steatozu olan hastaların boya göre ağırlık ve ALT değerleri steatozu olmayan obez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (**$p<0.001$**). Çalışmamızda ayrıca yağlı karaciğeri olan obez grupta inflamasyona sekonder artış

gösteren trombosit, lökosit, total kolesterol, LDL değerlerini, yağlı karaciğeri olmayan obez gruba kıyasla daha yüksek saptadık bu da yağlı karaciğeri olan obez grubun daha fazla inflamatuvar yanıt oluşturduğu sonucunu desteklemektedir. Artmış yağ dokusuna bağlı insülin kullanımının azalmasına bağlı gelişen insülin direnci değerleri arasında iki grubu kıyasladığımızda; steatozu olan grupta HOMA-IR (5.98 ± 5.16) değeri, steatozu olmayan gruba (5.03 ± 3.07) göre bir miktar daha yüksek idi, ancak istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmamızda yağlı karaciğeri olan grup-olmayanlarla hematolojik parametreler yönünden kıyaslandığında Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yağlı karaciğeri olan hasta grubunda ferritin değerleri (49.4 ± 27.77) yağlı karaciğeri olmayan obez gruba kıyasla (39.84 ± 31.41) daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.423$, $p=0.6$, $p=0.339$, $p=0.428$, $p=0.143$, $p=0.384$). Bu da steatoz olan hastalarda daha fazla artmış inflamatuvar yanıtı desteklenmekteydi.

Alkolik olmayan Karaciğer yağlanması olan hastalarda demir metabolizması bozuklukları görülebilmektedir (130). Bu hasta grubunda ilginç bir şekilde hem demir eksikliği, hem de demir aşırı birikimi (dismetabolik demir yüklenmesi sendromu) ortaya çıkabilmektedir. Dismetabolik demir aşırı birikimi sendromu (DIOS) terimi, hafif-orta düzeyde demir birikimi olan KC yağlanması ve artmış serum ferritin düzeyi olan hastalar arasındaki tipik ilişkiyi tanımlamak için kullanılır. Bu sendromda artmış serum ferritin düzeyleri metabolik sendromdaki düzensiz demir dengesinin bir işaretidir ve transferrin saturasyonları da genellikle normal aralıkların üst sınırında görülebilmektedir (130,131). Bizim çalışmamızda yağlı karaciğer hastalığı olan grup ile yağlı karaciğer hastalığı olmayan grup arasında demir ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.787$). Ancak demir bağlama kapasitesi ortalamaları yağlı karaciğer hastalığı olmayan grupta yağlı karaciğer hastalığı olan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.002$). Buna paralel olarak yağlı karaciğer hastalığı olan grupta transferrin saturasyonu ortalamaları (19.10 ± 9.12), yağlı karaciğer hastalığı olmayan grubunkine (16.49 ± 9.38) kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Alkolik olmayan yağlı karaciğeri olan hasta grubumuzdaki transferin saturasyonu ve ferritin yüksekliği dismetabolik demir aşırı birikimi sendromu ile açıklanabilir.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve hepsidin ilişkisi erişkin çalışmalarda irdelenmiştir. Karaciğer hastalıklarında prohepsidin düzeyi artışı Lee ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada gösterilmiş (132). Daha sonra 2011 yılında Senates ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; biyopsi ile kanıtlanmış yağlı karaciğeri olan erişkin hasta gruplarında hepsidin değeri ortalamalarının kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiş, ayrıca yağlı karaciğeri olanlarda serum hepsidin seviyesi ile ferritin, total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (110). Buna karşın çocuklarda non-alkolik yağlı karaciğer-hepsidin ilişkisi incelenmemiştir. Biz çalışmamızda hepsidin düzeylerinin yağlı karaciğeri olan-olmayan obez çocuklar ile kıyaslamasını yaptık. Yağlı karaciğeri olan obez çocukların hepsidin değerlerini (1138.94 ± 970.25) yağlı karaciğeri olmayan obez çocukların hepsidin değerlerine göre (609.00 ± 417.66) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık ($p < 0.001$). Çalışmamızda literatürdeki erişkin çalışmalara paralel olarak artan obezite derecesiyle ilişkili yağlı karaciğer varlığı olan çocuklarda da hepsidin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda gruplar arası cinsiyet dağılımının homojen olmaması, çalışmaya alınan çocuklardan CRP, TNF-alfa, IL-6 gibi inflamatuvar belirteçler çalışılmamış olması, yağlı karaciğer varlığı ve derecesinin biyopsi ile kanıtlanmamış olması çalışmamızın eksik yönleri idi. Buna rağmen, obez çocukların demir eksikliği açısından daha fazla risk altında olduğu, artan obeziteye bağlı yağlı karaciğer hastalığı gelişimi ve bunun sonucunda daha fazla artış gösteren hepsidin düzeylerinin demir metabolizma bozukluğu ile ilişkili olduğu görüldü.

Sonuç olarak demir eksikliği toplumdaki önemli bir halk sağlığı sorunudur. Literatürde tanımlanmış risk faktörleri yanında obezite ve yağlı karaciğer varlığının hepsidin düzeyini arttırdığı, demir emilimi ve demir kullanımını etkilediği görülmektedir. Bu nedenle bu hasta grubu da demir eksikliği/demir eksikliği anemisi veya dismetabolik demir aşırı birikimi sendromu açısından yakından takip edilmelidir.

6.SONUÇLAR

Kontrol grubu ortalama lökosit değerleri ile obezite grubu ortalama lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla 6958.33 ± 2382.84 ve 8000.25 ± 2148.32 $p=0.030$).

Kontrol grubunun ortalama trombosit değeri 300966 ± 67920 , obezite grubunun ortalama trombosit değerleri 327375 ± 62896 olup trombosit değerleri obezite olan grupta daha fazla saptandı, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.058$).

Obezitesi olan hastalarda olmayanlara göre total kolesterol ve trigliserit değerleri anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla ortalama total kolesterol 166.07 ± 37.5 mg/dl, 150.53 ± 28.1 mg/dl $p=0.042$ ve sırasıyla ortalama trigliserit değerleri 114.58 ± 48.96 mg/dl, 87.36 ± 30.12 mg/dl $p=0.005$). HDL değerleri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.808$).

Çalışmadaki obezitesi olan grubun ortalama ALT değerleri (26.93 ± 18.6) ile kontrol grubunun ortalama ALT değerleri (16.00 ± 5.6) kıyaslandığında obezitesi olan grupta daha yüksek ALT ortalama değeri saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$).

Obezitesi olan grupta insülin direncinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0.001$). Yağlı karaciğeri olan-olmayan obez hastalar arasında insülin direnci açısından fark ($p=0.301$).

Yağlı karaciğeri olmayan obez hastalarla yağlı karaciğeri olan obez hastaların Trigliserit, T.kolesterol, HDL ve LDL değerleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.770$, $p=0.415$, $p=0.385$, $p=0.381$).

Obez grup ile kontrol grubu arasında, yağlı karaciğeri olan grup ile olmayan gruplar karşılaştırmasında Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC ve RDW değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Obezitesi olan hastalar ile kontrol grubunun demir parametreleri açısından kıyaslandığında; demir seviyesi ortalaması obezlerde bir miktar daha düşüktü, ancak iki grup arasında demir seviyesi ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.287$).

Obezitesi olan hastaların ferritin değerleri ortalaması 43.44 ± 30.28 ng/mL, kontrol grubun 32.18 ± 24.01 ng/mL idi. Obezite grubunun ferritin değerleri kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.07$).

Sağlıklı kontrol grubu ile obezite grubu arasında hepsidin değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında, obezite grubunda hepsidin değerleri daha yüksekti. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 592.78 ± 299.82 , 807.73 ± 721.4 $p=0.117$)

Yağlı karaciğeri olan grupta erkek cinsiyetin anlamlı şekilde daha baskın olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.75$, **$p=0.01$**)

Boya göre ağırlık yüzdeleri yağlı karaciğeri olan obez hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla 159.16 ± 17.10 , 147.89 ± 11.3 **$p=0.001$**)

Yağlı karaciğeri olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek ALT ortalama değerleri saptandı (**$p<0.001$**).

Yağlı karaciğeri olmayan obez hastalarla yağlı karaciğeri olan obez hastaların kan demir ortalamaları arasında fark yoktu ($p=0.787$). Ancak demir bağlama kapasitesi yağlı karaciğeri olmayan obez hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (**$p=0.002$**).

Yağlı karaciğeri olan obez hastaların ferritin değerleri ortalaması (49.4 ± 27.77 ng/mL), yağlı karaciğeri olmayan obez hastaların ferritin değerleri ortalamasından (39.84 ± 31.41 ng/mL) yüksek saptandı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.171$).

Yağlı karaciğeri olan obez hastalarda, olmayanlara göre hepsidin değerleri anlamlı şekilde yüksek saptandı (sırasıyla 1138.94 ± 970.25 ve 609.00 ± 417.66 , **$p<0.001$**).

KAYNAKLAR

1. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obez (Lond)*. 2011. doi: 10.1038/ijo.2011.186.
2. T.C. Sağlık bakanlığı, Temel sağlık hizmetleri genel müdürlüğü, Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile mücadele ve Kontrol programı (2010-2014)
3. Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM: Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res*2004, 3:123-29.
4. Seltzer CC, Mayer J: Serum iron and iron-binding capacity in adolescents: Comparison of obeze and non-obeze subjects. *Am J Clin Nutr* 1963, 13:354-61.
5. Mohammed Sanad, Mohammed Osman and Amal Gharib: Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: A case control study Sanad et al. *Italian Journal of Pediatrics* 2011, 37:3410.
6. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, Sebring NG, McHugh T, Remaley AT,et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferremia of obesity. *Int JObez (Lond)*. 2007 Sep;31(9):1412-9.
7. Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Iron uptake and metabolism in the new millennium. *Trends Cell Biol*. 2007 Feb;17(2):93-99
8. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T: Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003, 101:2461-63.
9. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. 6. Hematoloji İlk Basamak. Kursu Eğitim Kitabı;14-20; 33.Ulusal Hematoloji Kongresi; 16-19 Ekim. 2007,Ankara.

10. Yılmaz C. Obezite ve tedavisi. İstanbul.1999;1-19
11. Saygılı F. Obezite Komplikasyonları. Ed: Yılmaz C, Obezite ve Tedavisi,İstanbul, 1999:41-57.
12. Tuzun M. Obezite ve Tedavisi. İstanbul. 1999:1-19
13. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S,Robinson TN, Scott BJ, St Jeor S, Williams CL. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment.Circulation. 2005; 111: 1999-2012. Review.
14. Rame JE, Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO. Obezity. In: Rame JE,Donaldson MDC, Gregory JW, Savage MO (eds), Practical Endocrinology and Diabetes in Children, United Kingdom: Blackwell Science, 2001: 161-171
15. Hintz RL. Management of disorders of size. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds), Clinical pediatric Endocrinology 4th ed, United Kingdom: Blackwell Science, 2001; 124-140
16. Gungor N, Arslanian SA. Nutritional Disorders In: Sperling MA (ed), Pediatric Endocrinology 2nd ed, Philadelphia: Saunders. 2002; 689-725
17. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. Curr Diab Rep 2003; 3: 737-739.
18. Bereket A, Atay Z. Current Status of Childhood Obesity and its Associated Morbidities in Turkey. J Clin Res Pediatr Endokrinol 2012;4(1):1-7
19. Eckel RH. Obesity: a disease or a physiologic adaptation for survival? In: Eckel RH, ed. Obesity Mechanisms and Clinical Management. Lippincott,Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa; 2003: 3–30

20. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 1999; 341: 879–884.
21. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA.* 1999; 282: 1568–1575.
22. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14: 561–566.
23. McMinn JE, Baskin DG, Schwartz MW. Neuroendocrine mechanisms regulating food intake and body weight. *Obes Rev.* 2000; 1: 37–46.
24. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science.* 2001; 294: 2166–2170.
25. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor- α (TNF- α) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- α in obesity. *Diabetes.* 2002; 51: 1876–1883.
26. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003; 26: 2442–2450. Review.
27. Kiess W, Galler A, Reich A, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence, obesity reviews (2001) 2; 19–24.
28. Hofbauer KG, Molecular pathways to obesity. *Int J Obesity* 2002; 26(Suppl):s18–27

29. Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. Science 2003; 299: 846-849
30. Tunçbilek E. Obezite genetik bir hastalık mıdır ? Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi.2008 (16);20-27
31. Schwartz MW, Morton GJ. Keeping hunger at bay. Nature 2002; 418: 595-597
32. Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obeze gene and its human homologue. Nature 1994; 372: 425-432
33. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. Front in Neuroendocrinol 2004; 25: 27-68.
34. Loos RJ, Bouchard C. Obesity-is it a genetic disorder? J Intern Med 2003; 254:401-425
35. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to long term overfeeding in identical twins. N Engl J Med 1990; 322, 1477-1482
36. Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. Eur J Endocrinol 2004; 150: 725-729
37. Altman J. Weight in the balance. Neuroendocrinology 2002; 76: 131-136
38. Babaoğlu K, Hatun Ş. Çocukluk Çağında Obezite. sted 2002(11);875
39. Dietz W, Bandini L, Morelli J, et al. 1994. effects of Sedantary Activities on Resting Metabolic Rate. Am. J. Clin. Nutr. 59: 556-559
40. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int.J.Obez 1999; 23: 1-107.

41. Charney E, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? *N Engl J Med* 1976; 295: 6-9.
42. Agras WS, Kraemer HC, Berkowitz RI, Hammer LD. Influence of early feeding style on adiposity at 6 years of age. *J Pediatr* 1990; 116: 805-809.
43. Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, et al. Breast feeding and obesity; cross sectional study. *BMJ* 1999; 319: 147-150
44. Livingstone MBE. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Europe J Pediatrics* 2000;159:14-34.
45. Kromeyer K, Hauspie RC, Susanne C. Socioeconomic factors and growth during childhood and early adolescence in Jena children. *Ann Hum Biol* 1997;24:343-353.
46. Patterson ML, Stern S, Crawford PB, McMahon RP, Similo SL, Schreiber GB, Morrison JA, Waclawiw MA. Sociodemographic factors and obesity in preadolescent black and white girls: NHLBI's Growth and Health Study. *J Natl MedAssoc* 1997;89:594-600.76
47. Gnani R, Spagnoli TD, Galotto C, Pugliese E, Carta A, Cesari L. Socioeconomic status, overweight and obesity in prepuberal children: a study in an area of Northern Italy. *Eur J Epidemiol* 2000;16:797-803.
48. Ernsberger P, Nelson D. Refeeding hypertension in dietary obesity. *Am J of Physiology* 1995; 254: 47-55.
49. Gunoz H. 2001. ÇOCUK ve Adolesanlarda Obezite. *Aktuel Tıp*, cilt: 6, sayı, 2:58-62.

50. Günöz H. Şişmanlık. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 1. cilt 4. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; syf: 252.
51. Gray D, Bauer M, Kaplan K, Gemayel N, Wool R, Greenway F, Kirk S. 1990. Skinfold Thickness Measurements in Obeze Subjects. Am. J. Clin; 51: 571-577.
52. Pekcan G. 2000. Şişmanlığın Tanımı ve Saptanması. III. Ulusal Beslenme ve Diyetetik Kongresi. Kongre Bildirileri. 12-15 Nisan, Ankara.
53. Garrow JS, Webster J, Qutelet's Index (W/H²) as a Measure of Fatness Int. J. Obez. 1985; 9:147-153.
54. Poskitt, E. Body Mass Index and Child Obesity: Are We Nearing a Definition Acta Pediatr 2000;89:507-509.
55. Jeanine A, Allison D, Eleanine W. Obesity Solutions: Report of a meeting, nutrition reviews 1997 vol 55 No :5.
56. Thomson D, Edelsberg J, Colditz GA. Lifetime Health and Economic Consequence of Obesity. Arch Intern Med 1999; 159: 2177-2813.
57. 66. Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. Adv Pediatr. 2001; 48:385–408.
58. Ganz T. Hepsidin in iron metabolism. Current Opinion in Hematology 2004;11: 251-4.
59. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepsidin- central regulator of iron metabolism. European Journal of Haematology 2007; 78: 1-10.
60. VF. Iron in medicine and nutrition. In: Shils ME, Olson JA . Modern Nutrition in Health and Disease. (8 th edit), Lea & Febiger 1994:185-213.78

61. Ganz T. Hepsidin and Its Role in Regulating Systemic Iron Metabolism. *Hematology* 2006; 29-35.
62. Saltman P. Oxidative stress: A radical view. *Scrum i lemalol* 1989; 26:249-50.
63. Llalliweii L. Oxidants and human disease: Some new concepts. *F A S E B J* 1987; 1:358-64.
64. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr* 2006; 26:323-42
65. Zafon C, Lecube A, Simo R. Iron in obezity. An ancient micronutrient for a modern disease. *Obez Rev.* 2009 Jul 10.
66. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood, *N Engl J Med* 1993;329(3):190-193
67. World Health Organisation: Preventing and Controlling Iron Deficiency Anemia through Primary Health Care. Geneva 1989
68. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of Iron Homeostasis. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(17):1741-4.
69. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Current Opinion in Hematology* 2005; 12:107-11.
70. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16(3):265-287.
71. Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk Ö, Yeşilipek A. *Pediatric Hematology* 2011:225-246

72. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA Eds. Hematology of infancy and childhood (4th ed) vol 1. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 413-50.
73. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatr Ann* 2008 May; 37(5):329-37.81
74. De Mayer EM, Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *Health Statistics Quarterly* Geneva, 1985; 38: 302-316.
75. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood, *N Engl J Med* 1993;329(3):190-191
76. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *The Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(11):7806-10.
77. Krause A, Neitz S, Magert HJ et al. LEAP-1; a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 2000; 480:147-50.
78. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276:7811-9.79
79. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepsidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93(1): 90-7.
80. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763(7):690-9.
81. Ganz T. Hepsidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18 (2):171-82.

82. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Heparin, A New Iron Regulatory Peptide. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002; 29(3) Nov/Dec:327–335.
83. Alemzadeh R, Lifshitz F. Childhood obesity In: *Pediatric Endocrinology* Lifshitz F.(ed), 4th ed, New York: Marcel Dekker, 2003; 823-858
84. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, Van Der Hoeven H, Swinkels D. Time course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106(5):1864-6.
85. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory. *J. Clin. Invest* 2004; May;113(9):1271-6.
86. P, Peng H, Gelbart T, Wang L, Beutler E. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102:1906–10
87. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25:888-95
88. Weinberg ED. Iron withholding: A defense against infection and neoplasia. *Physiol Rev* 1984; 64:65-102
89. Ahmad KA, Ahmann JR, Migas MC, Waheed A, Britton RS. Decreased liver hepcidin expression in the Hfe knockout mouse. *Blood Cells Mol. Dis.* 2002;29:361–66.
90. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM. Disrupted hepcidin regulation in HFE associated hemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003; 361:669–73.

91. Muckenthaler M, Roy CN, Custodio AO, Minana B, de Graaf J. Regulatory defects in liver and intestine implicate abnormal hepcidin and Cybrd1 expression in mouse hemochromatosis. *Nat. Genet.* 2003; 34:102–7.
92. Nieken J, Mulder NH, Buter J, Vellenga E, Limburg PC, Piers DA, Vries EG. Recombinant human interleukin-6 induces a rapid and reversible anemia in cancer patients. *Blood* 1995; 86:900-90558
93. Van Gameren MM, Willemse PH, Mulder NH, Limburg PC, Groen HJ. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood* 1994; 84:1434
94. Nemeth E. Targeting the Hepcidin-Ferroportin Axis in the Diagnosis and Treatment of Anemias. *Advances in Hematology* 2010:750643
95. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962; 2: 327–328.
96. Failla ML, Kennedy ML, Chen ML: Iron metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. *J Nutr* 1988, 118:46-51.
97. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:416–418.
98. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics.* 2004;114:104–108.
99. Lecube A, Carrera A, Losada E, Hernandez C, Simo R, Mesa J: Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1724-30.

100. Menzie CM, Yanoff LB, Denkinger BI, et al. Obesity-related hypoferremia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:145–148.
101. England JM, Ward SM, Down MC. Microcytosis, anisocytosis and the red cell indices in iron deficiency. *Br J Haematol* 1976; 34:589–597.
102. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, Chrysohooou C, Stefanadis C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: the ATTICA study. *Atherosclerosis* 2005;183: 308–315.
103. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood* 1998; 92:2934–2939.
104. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1111–1117.
105. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 29–35.
106. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4–7.
107. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.

108. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *HEPATOLOGY* 2010;51:679-689.

109. Neuman G, Sagi R, Shalitin S, Reif S. Serum inflammatory markers in overweight children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Isr Med Assoc J.* 2010 Jul;12(7):410-5.

110. Senates E, Yilmaz Y, Colak Y, Ozturk O, Altunoz ME, Kurt R, Ozkara S, Aksaray S, Tuncer I, Ovunc AO. Serum levels of hepcidin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. 2011 Aug;9(4):287-90.

111. Quinn SF, Gosink BB. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration. *Am J Roentgenol* 1985;145:753-755

112. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics.* 2001;107(6):1381–1386

113. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):104-8.

114. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferremia in obese adolescents. *The Lancet.* 1962;7251:327–328

115. Selzer CC, Mayer J. Serum iron and iron binding capacity in adolescents II. Comparison of obese and nonobese subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1963;13:354–361

116. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005;115:1111–1119
117. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, et al. Obesity and inflammation. Evidence for an elementary lesion. *Pediatrics*. 2006;117(1):220–223
118. Charles LE, Fekedulegn D, McCall T et al. Obesity, white blood cell counts and platelet counts among police officers. *Obesity* 2007;15:2846- 2854.
119. Feingold KR, Doerrler W, Dinarello CA, Fiers W, Grunfeld C (1992) Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and the interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. *Endocrinology* 130: 10–16. doi:10.1210/en.130.1.10.
120. Kaplowitz N, Stolz S: *Biochemical Tests for Liver Disease*. ‘‘Hepatology: A Textbook of Liver Disease’’ Ed: D Zakim, TD Boyer, WB Saunders Co, Philadelphia. 637, 1990.
121. Moafi A, Rahgozar S, Ghias M, Ahar EV, Borumand A, Sabbaghi A, Sameti A, Hashemi M. A Study on Body Mass Index, Blood Pressure, and Red Blood Cell Indices in New Entering Students of the University of Isfahan. *Int J Prev Med*. 2011 Oct-Dec; 2(4): 280–285.
122. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352:1011–1023
123. Cepeda-Lopez AC, Osendarp SJ, Melse-Boonstra A, Aeberli I, Gonzalez-Salazar F, Feskens E, Villalpando S, Zimmermann MB. Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake. *Am J Clin Nutr*. 2011 May;93(5):975-83

124. Del Giudice EM, Santoro N, Amato A, et al. Hepsidin in obeze children as a potential mediatör of the association between obezity and iron deficieny. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(12):5102-5107
125. Amato A, Santoro N, Calabrò P, Grandone A, Swinkels DW, Perrone L, del Giudice EM. Effect of body mass index reduction on serum hepsidin levels and iron status in obeze children. Int J Obez (Lond). 2010 Dec;34(12):1772-4
126. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obezity modulate serum hepsidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children. Ital J Pediatr. 2011;37:
127. Toinaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relation to obezity: an epidemiological ultrasonographic survey. Dig Dis 1995;40:2002-2009.
128. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obezity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic response to an oral glucose tolerance test. Int J obez Relat Metab Disord 2000;24:772-776
129. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, Nelson EA. Hepatic steatosis in obeze Chinese children. Int J Obez Relat Metab Disord. 2004 Oct;28(10):1257-63.
130. Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle AM, Sapey T, Guyader D, et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload. Gastroenterology 1999;117:1155–63.
131. Turlin B, Mendler MH, Moirand R, Guyader D, Guillygomarc'h A, Deugnier Y. Histologic features of the liver in insulin resistance associated iron overload. A study of 139 patients. Am J Clin Pathol 2001;116:263–70.

132. Lee SH, Jeong SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Kim N, Lee DH. Serum prohepcidin levels in chronic hepatitis C, alcoholic liver disease, and nonalcoholic fatty liver disease. Korean J Hepatol. 2010 Sep;16(3):288-94. doi: 10.3350/kjhep.2010.16.3.288.