

Çocukluk Çağında Demir Metabolizması ve Hepsidin İlişkisi

Elif Almıla Semercioğlu¹ , Hüseyin Avni Solgun² , Yurdanur Kılıncı¹ 

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bölümü, Adana, Türkiye

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Semercioğlu EA, Solgun HA, Kılıç Y. The Relationship of Iron Metabolism and Hepsidin in Childhood. Cerrahpaşa Med J 2020; 44(3): 145-152.

Öz

Amaç: Bu çalışmada demir eksikliği anemisi olmayan sağlıklı çocuklar ve demir eksikliği anemisi olan çocuklarda hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyon indeksi ve hepsidin düzeylerini değerlendirip, bu iki grupta hepsidin değerleri arasındaki farkı veya ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran yaşları 1 ile 16 arasında değişen, tam kan sayımında anemisi olan ve demir, demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin değerleri demir eksikliği anemisi ile uyumlu, transferrin saturasyonu <16 ve C-Reaktif proteini normal olan 94 demir eksikliği anemili olgu ve yine yaşları 1 ile 16 arasında değişen hemoglobin elektroforezi normal olan 91 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Hasta grubunun ortalama yaşı 6,1±3,8, kontrol grubunun ortalama yaşı 7,0±3,9 idi. İki grubun tam kan sayımı, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, C-Reaktif protein ve hepsidin parametreleri için kan örnekleri alındı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Sonuçlar değerlendirildiğinde serum hepsidin düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 219,51±70,72 ng/mL, hasta grubunun ise 141,44±71,53 ng/mL olarak bulundu. İki grup ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05). Serum hepsidin düzeyleri ile hem hasta hem de kontrol grubunda serum hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Hepsidin; demir metabolizması bozuklukları sonucu gelişen hastalıkların ayırıcı tanı ve tedavisinde kullanılabilecek değere sahip olup; daha ileri kontrollü çalışmalar ile bu alanların belirlenmesi için literatüre katkı sağlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk yaş grubu, demir eksikliği anemisi, hepsidin

The Relationship of Iron Metabolism and Hepsidin in Childhood

Abstract

Objective: In this study, we aimed to evaluate the hemoglobin, hematocrit, mean erythrocyte volume, iron binding capacity, ferritin, transferrin saturation index, and hepcidin levels in children with and without iron deficiency anemia, and to determine the difference or relationship between hepcidin values in these two groups.

Methods: Children those who are between the ages of 1 to 16 and have applied to the Çukurova University Faculty of Medicine Pediatrics outpatient clinic; A total of 94 patients who were diagnosed with iron deficiency anemia according to their iron, iron binding capacity and serum ferritin values, with transferrin saturation <16% and normal C-Reactive protein, and children also aged between 1 to 16; 91 healthy children with normal hemoglobin electrophoresis were included in the study. Blood samples were taken for complete blood count, serum iron, iron binding capacity, ferritin, C-reactive protein, and hepcidin parameters of the two groups.

Results: When the results were evaluated, the mean serum hepcidin levels were 219.51±70.72 ng/mL in the control group and 141.44±71.53 ng/mL in the patient group. The difference between the mean values of the two groups was statistically significant (p<0.05). There was no statistically significant correlation between serum hepcidin levels and serum hemoglobin, iron and ferritin levels in both patient and control groups.

Conclusion: Hepsidin may play a critical role in diagnosis and treatment of iron metabolism diseases, and in literature, more studies are needed to clarify this role.

Keywords: Childhood, iron deficiency anemia, hepcidin

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2002 yılı sağlık raporuna göre dünya üzerinde iki milyar kişi demir eksikliği anemisinden etkilenmiştir. Bu sayı dünya nüfu-

sunun dörtte biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre anemi olmaksızın demir eksikliği prevalansının %30 olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamlar bilinen en yaygın beslenme sorunu olan demir eksikliğinin son derece önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise bu durum çok daha fazla önem kazanmaktadır [1].

Demirin biyolojik önemi eski çağlardan beri bilinmektedir. Son yıllarda hücresel düzeyde yeni prote-

Received/Geliş Tarihi: 16.07.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 09.09.2020
Available Online Date: 06.10.2020

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hüseyin Avni Solgun,
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-mail/E-posta: hsynavn@gmail.com

DOI: 10.5152/cjm.2020.20022



Tablo 1. Çocukluk yaş grubunda günlük temel besin gereksinimleri

Yaş	1-3 y	4-6 y	7-10 y	11-13 y		14-16 y	
				E	K	E	K
Enerji (kcal/kg)	100	90	70	55	47	45	40
Protein (g/kg)	1 veya 2	1 veya 2	1	1	1	0,85	0,85
Ca (mg)	800	800	800	1200	1200	1200	1200
Demir (mg)	10	10	12	12	15	12	15
Ca: kalsiyum							

inlerin keşfi ile demir metabolizmasının moleküler kontrolü, emilimi, depolanma ve organizmadaki demir döngüsünün moleküler yolları ile ilgili çok büyük değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur [2].

Hepsidin son yıllarda keşfedilen, demir metabolizmasını düzenleyen ana hormondur. Hepsidin organizmada demir dengesini sağlayan, karaciğerde hepatitlerde sentezlenen bir antimikrobiyal proteindir. Hepsidin, transmembran yerleşimli bir protein olan ferroportin ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir. Demir depoları yeterli ve yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini artırır. Böylece ince bağırsakta demiri enterositten plazmaya taşıyan yolu bloke eder. Hipoksi ve demir depolarının düşük olduğu anemide ise, hepsidin üretimi azalır [3].

Hepsidin düzeyleri değişiminin tanısal amaçlı kullanımı yanı sıra gelecekte demir metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisinde yer alacağı düşünülmektedir [4].

Bu nedenle; demir eksikliği anemisi olmayan sağlıklı çocuklar ile demir eksikliği anemisi olan çocuklardaki hepsidin düzeyini ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma gruplarının seçimi

Olgular Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Kliniği'ne başvuran 1 ile 16 yaş arası çocuklardan seçildi. Çalışmaya alınan tüm hastalardan tam kan sayımı, retikülosit, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyonu, C-reaktif protein (CRP) ve hepsidin incelemeleri yapıldı. Demir eksikliği anemisi olan 94 olgu ve sağlıklı 91 olgu çalışmaya dahil edildi.

Demir eksikliği anemili grup

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatri Kliniğine başvuran ve tam kan sayımında anemisi olan, demir, demir bağ-

lama kapasitesi, transferin saturasyonu ve serum ferritin değerleri demir eksikliği anemisi ile uyumlu olan olgular çalışma kapsamına alındı. Olguların seçiminde transferin saturasyon değeri %16'nın altında olması şartı mutlak olmakla birlikte serum ferritin ve hemoglobin düzeyleri dikkate alınarak değerlendirildi. C-reaktif proteini normal olan olgular çalışmaya dahil edildi. Doğum hikayesinde özellik saptanmayan, nöromotor gelişimi normal olan, herhangi bir kronik hastalık hikayesi olmayan, daha önce demir tedavisi almamış olgular çalışmaya dahil edildi. 94 çocuğun 50'si erkek, 44'ü kız olup yaşları 1 ile 16 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların anne sütü alım ve beslenme öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Altı ay ve daha uzun süre anne sütü alımı olan olgular yeterli olarak değerlendirildi. Beslenme öykülerinde ise aldıkları protein, süt ve süt ürünleri, karbonhidrat, kuru baklagil ve özellikle zengin demir içeren gıdalar (kırmızı et, karaciğer, yeşil sebze ve meyvalar) sorgulandı. Belirlenen besinlerden demir içeriklerine göre günlük yeterli alımı olan hastalar dengeli beslenen grup olarak kabul edildi. Çocukluk yaş grubunda günlük temel besin gereksinimleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Günlük kalori ihtiyacının %55'ten fazlasının karbonhidratlardan, %30'dan azının ise yağlardan sağlanması önerilmektedir. Sık tüketilen besinlerdeki demir miktarı Tablo 2'de belirtilmiştir.

Kontrol grup

Kontrol grubu da yine çeşitli nedenlerle Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Kliniği'ne başvuran, tam kan sayımında anemisi olmayan ve demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu indeksi ve serum ferritin değerleri normal olan olgular seçildi. Doğum hikayesinde özellik saptanmayan, nöromotor gelişimi normal olan, herhangi bir kronik hastalık hikayesi olmayan, daha önce demir tedavisi almamış hemoglobin elektroferezisi normal olan sağlam olgular çalışmaya dahil edildi. 91 çocuğun 40'ı erkek, 51'i kız olup yaşları 1 ile 16 yaş arasında değişmekteydi

Çalışmaya alınan tüm hastalardan tam kan sayımı, retikülosit, seum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyon indeksi, CRP ve hepsidin incelemeleri için tam kan ve serum örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubuna fizik muayene yapıldı. Ayrıntılı beslenme öyküleri alındı ve anne sütü alımı sorgulandı. Tüm olguların ailelerine yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek izin alındı. Her iki grup için onam ve kayıt formu dolduruldu.

Tüm olguların tam kan sayımları, Pediatrik Hematoloji Laboratuvarında Cell DYN-3500 otomatik sayıcı ile yapıldı. Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi, Roche-Modüler DPP Sistemi ile ferritin ve CRP incelemeleri Roche Modüler E-170 Elecsys cihazı ile Üniversite Hastanesi Merkez Labatuvarında yapıldı. Hepsidin için kan örnekleri serumları ayrıldıktan sonra çalışılncaya kadar -80°C de saklandı. Hepsidin ölçümü DRG prohormon ELGSA kiti (DRG International, Inc., ABD) kullanılarak Pediatrik İmmünoloji Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmış olup, Çukurova Üniversitesi Etik Kurulu'nca 14.04.2009 tarihinde 4. toplantıda 2. numaralı karar ile çalışma başlangıcı onay alınmıştır.

İstatiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bazı sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeniyle bu sürekli ölçümler arasındaki korelasyon Sperman Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışma grubunu; 94 demir eksikliği anemili hasta ve herhangi bir nedenle polikliniğe başvurmuş yapılan tetkikler sonrası bir patoloji saptanmayan sağlıklı 91 çocuk oluşturdu. Çalışmaya katılan 94 hastanın 44'ü kız (%46,8) ve 50'si erkek (%53,2) idi. Kontrol grubunun 51'i kız (%56) ve 40'ı erkek (%44) idi. Çalışma grubu hasta ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılıp t-test istatistiksel yöntemleri kullanılarak verilerin grup ortalamaları elde edildi. Her iki grubun tam kan sayım, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, hepsidin değerleri ile birlikte yaş, cins, boy, kilo ve anne sütü alımı kar-

Tablo 2. Sık tüketilen besinlerdeki demir miktarı

Besin miktar demir (mg)
Anne sütü 500 mL 0,5
İnek sütü 500 mL 0,5
Yumurta sarısı 1 adet 1,2
Pekmez 1 kaşık 0,1
Sebze püresi 25 gr 0,9
Kıyma 10 gr 0,3
Karaciğer 50 gr 5,0
Beyaz peynir 30 gr 0,1
Sebze çorbası 200 cc 2,0
Tarhana çorbası 30 gr toz 2,0
Mercimek 15 gr 1,2
Fasulye 15 gr 0,7
Köfte 2 adet 2,0
Balık (hamsi) 3 adet 2,5
Tavuk 100 gr 0,9
Ekmek 50 gr 0,4
Formül Mama 300 cc 4,0

şılaştırıldı. Hepsidin düzeyleri ile hemoglobin, serum demir ve ferritin düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi. Elde edilen veriler değerlendirildiğinde kontrol grubunun yaş ortalaması $7,0\pm 3,9$ yıl, hasta grubunun yaş ortalaması ise $6,1\pm 3,8$ yıl idi. Kontrol grubunun 22'si (%24,1) 1-3 yaş arasında, 23'ü (%25,2) 3,1-7 yaş arasında, 35'i (%38,4) 7,1-12 yaş arasında, 11'i (%12) 12,1-16 yaş arasında idi. Hasta grubunun 29'u (%30,8) 1-3 yaş arasında, 26'sı (%27,6) 3,1-7 yaş arasında, 31'i (%32,9) 7,1-12 yaş arasında, 8'i (%8,5) 12,1-16 yaş arasında idi. Yaş ortalamaları ve yaş dağılımlarına göre gruplar karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Hematolojik parametreleri; kontrol grubunun, hemoglobin $12,5\pm 0,6$ gr/dL, hematokrit $\%37,4\pm 1,9$, MCV $80,5\pm 2,6$ fL, MCH $26,6\pm 1,6$ pg/eritrosit, RDW $\%14,1\pm 0,8$, hasta grubunun, hemoglobin $10,8\pm 0,9$ gr/dL, hematokrit $\%33,4\pm 2,8$, MCV $74,7\pm 6,2$ fL, MCH $24,8\pm 3,0$ pg/eritrosit, RDW $\%15,9\pm 2,1$ olarak bulundu. Sonuçların istatistiksel olarak yorumu tabloda belirtildi (Tablo 4).

Kan demir profili incelendiğinde; kontrol grubu, demir $94,52\pm 28,08$ gr/dL, serum demir bağlama kapasitesi $333,33\pm 43,1$ $\mu\text{g/dL}$, transferrin saturasyon indeksi $\%28,38\pm 9,1$, ferritin $35,52\pm 17,5$ ng/dL, he-

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun yaş, vücut ağırlığı ve boy değerleri

Grup	Kontrol (n=91)	Hasta (n=94)	p
	Ortalama-S.D. (Minimum- Maksimum)	Ortalama-S.D. (Minimum-Maksimum)	
Yaş (yıl)	7,0±3,9 (1,0-15,9)	6,1±3,8 (1,0-15,9)	0,053
Boy (cm)	118,4±22,9 (73,3-177,2)	110,0±22,7 (74,2-166,4)	0,045
VA (kg)	23,9±11,3 (9,6-62,0)	21,0±11,7 (7,7-74,2)	0,044

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarının hematolojik değerlerinin karşılaştırılması

Grup	Kontrol (n=91)	Hasta (n=94)	p
	Ortalama-S.D. (Minimum- Maksimum)	Ortalama-S.D. (Minimum-Maksimum)	
Hb (gr/dL)	12,5±0,6 (11,4-14,7)	10,8±0,9 (7,0-12,5)	0,035
Hct (%)	37,4±1,9 (37,5-44,1)	33,4±2,8 (22,5-37,2)	0,041
MCV (fL)	80,5±2,6 (75,1-85,1)	74,7±6,2 (61,6-86,9)	0,029
MCH (pg)	26,6±1,6 (22,0-31,0)	24,8±3,0 (14,3-29,4)	0,028
RDW (%)	14,1±0,8 (12,5-16,2)	15,9±2,1 (11,3-25,5)	0,038

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun kan demir profili değerleri

Grup	Kontrol (n=91)	Hasta (n=94)	p
	Ortalama-S.D. (Minimum-Maksimum)	Ortalama-S.D. (Minimum-Maksimum)	
Demir (g/dL)	94,5±28,1 (37,0-189,0)	37,6±14,9 (6,0-69,0)	0,045
TIBC (µg/dL)	333,3±43,1 (214,0-435,0)	357,5±65,5 (228,0-563,0)	0,036
TSI (%)	28,4±9,1 (16,0-61,0)	10,5±3,8 (1,5-15,9)	0,034
Ferritin (ng/dL)	35,5±17,5 (13,0-142,0)	26,7±19,4 (1,8-28,0)	0,044
Hepsidin (ng/mL)	219,5±70,7 (140,0-440,0)	141,4 -71,5 (0-460,0)	0,027

pisidin 219,51±70,72 ng/mL, hasta grubunun ise demir 37,57±14,95 gr/dL, serum demir bağlama kapasitesi 357,53±65,36 µg/dL, transferrin saturasyonu %10,50±3,83, ferritin 26,69±19,42 ng/dL, hepsidin 141,44±71,53 ng/mL olarak bulundu. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak yorumu tabloda belirtildi (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hepsidin düzeyinin demir eksiliği anemili hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Her iki grup anne sütü alımı açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunda anne sütü alımı %71,4'ünde yeterli iken hasta grubunda bu oran %75,4 olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). Anne sütü alım süreleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ortalama 16,6±9,0

ay, hasta grubunda ise 15,0±7,7 ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). 94 hastanın 70'inde (%70,5) dengesiz beslenme mevcuttu. Hastaların geliş yakınmalarıysa 1-3 yaş arasında sırasıyla 24'ü (%82,8) büyüme geriliği, 24'ü (%82,8) kilo alamama, 23'si (%79,3) iştahsızlık, 17'si (%58,6) solukluk, 4'ü (%13,8) pika ve 2'si (%6,9) halsizlik idi. Üç ile 7 yaş arası çocukların geliş yakınmaları ise 22'si (%84,6) büyüme geriliği, 20'si (%76,9) iştahsızlık, 14'ü (%53,8) kilo alamama, 14'ü (%53,8) solukluk, 13'ü (%50) halsizlik, 7'si (%26,9) pika öyküsü olarak bulundu. Yedi ile 12 yaş arasındaki çocukların geliş yakınmaları da 25'si (%80,6) kilo alamama, 21'i (%67,7) büyüme geriliği, 17'si (%54,8) iştahsızlık, 10'u (%32,3) halsizlik, 9'u (%29) solukluk, 2'si (%6,5) pika öyküsü olarak saptandı. On iki ile 16 yaş arasındaki

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların geliş yakınmalarının dağılımını (n=94)

Geliş nedenleri	1-3 y arası n=29 sayı (%)	3.1-7 y arası n=26 sayı (%)	7.1-12 y arası n=31 sayı (%)	12.1-16 y arası n=8 sayı (%)
Solukluk	17 (58,6)	14 (53,8)	9 (29)	2 (25)
Halsizlik	2 (6,9)	13 (50)	10 (32,3)	3 (37,5)
İştahsızlık	23 (79,3)	20 (76,9)	17 (54,8)	3 (37,5)
Büyüme geriliği	24 (82,8)	22 (84,6)	21 (67,7)	5 (62,5)
Kilo alamama	24 (82,8)	14 (53,8)	25 (80,6)	5 (62,5)
Pika	4 (13,8)	7 (26,9)	2 (6,5)	-
Toplam*	94	90	84	18

*Bir hastada birden fazla geliş nedeni olabilir.

çocuklarda ise 5'i (%62,5) kilo alamama, 5'i (%62,5) büyüme geriliği, 3'ü (%37,5) iştahsızlık, 3'ü (%37,5) halsizlik ve 2'sinde (%25) ise solukluk olarak bulundu. Elde edilen veriler aşağıdaki tabloda belirtildi (Tablo 6).

Serum hepsidin düzeyleri ile serum hemoglobin, ferritin ve demir düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Tartışma

Demir eksikliği, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi düşük, az gelişmiş ülkelerde daha fazla görülmele birlikte gelişmiş ülkelerde de halen beslenme eksikliği veya bozukluğu nedeniyle en sık görülen anemidir [5]. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1988 yılı sağlık raporuna göre dünya üzerinde bir milyar sekizyüz bin kişi demir eksikliği anemisinden etkilenmiştir. Bu rakamlar bilinen en yaygın beslenme sorunu olan demir eksikliğinin son derece önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Bu durum ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde daha önem kazanmaktadır. Dünya üzerinde yaşayan erkeklerin %20'si, kadınların %35'i, çocukların %40'ının demir eksikliği anemisi olduğu sanılmaktadır [6]. Gelişmiş ülkelerde anemi prevalansı %4-%20 arasında belirtilirken, az gelişmiş ülkelerde 0-5 yaş grubu çocuklarda bu rakam %80'lere varabilmektedir [7]. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda DEA sıklığı; Sivas'ta Berçem ve ark. [8] yaptığı çalışmada kızlarda %6,7, erkeklerde %4,2, Kılınç ve ark. [9] yaptığı çalışmada Çukurova bölgesinde erkeklerde %1,7, Yavuz ve ark. [10] Batı Karadeniz'de adölesanlarda yaptığı bir çalışmada ise kızlarda %2,8, erkekler ise %1,6 oranında saptanmıştır. Çocuklarda demir eksikliğine yol açan en sık nedenler hızlı büyümeye bağlı demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı ve kan kayıplarıdır. Demir eksikliği anemisinde (DEA) tüm anemilerde görülen anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın

rutin laboratuvar incelemeleri sırasında tesadüfen de tanı konulabilir [11]. Evliyaoğlu ve ark. [12] tarafından bölümümüzde 1995 yılında yapılan bir çalışmada 1-3 yaş grubunda en sık başvuru nedeni solukluk olarak bulunmuş olup, bizim çalışmamızda solukluk dördüncü sıradadır. Bizim çalışmamızda hastaların başvuru yakınmaları bir ile üç yaş grubunda sırasıyla 24'ünde (%82,8) büyüme geriliği, 24'ünde (%82,8) kilo alamama, 23'ünde (%79,3) iştahsızlık, 17'sinde (%58,6) solukluk, 4'ünde (%13,8) pika ve 2'sinde (%6,9) halsizlik şeklinde idi. Bu değerler göz önünde bulundurulduğunda 1-3 yaş arasında, büyüme geriliği ve kilo alamama en sık başvuru nedenleri olarak saptanmıştır. Bu farkın nedeni ise hastaya bakım verenlerin sosyokültürel ve ekonomik düzeyleri ile ilgili olabilir.

Evliyaoğlu ve ark. [12] yaptığı çalışmada okul öncesi dönemde en sık başvuru yakınması büyüme geriliği olup ikinci sırada iştahsızlık, 3. sırada kilo alamama olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda üç ile yedi yaş arası çocukların başvuru yakınmaları ise 22'sinde (%84,6) büyüme geriliği, 20'sinde (%76,9) iştahsızlık, 14'ünde (%53,8) kilo alamama, 14'ünde (%53,8) solukluk, 13'ünde (%50) halsizlik, 7'sinde (%26,9) pika öyküsü şeklinde idi. Evliyaoğlu ve ark.'nın [12] çalışmasında önde gelen başvuru nedeni büyüme geriliği olup, bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Evliyaoğlu ve ark.'nın [12] yaptığı çalışmada okul çocuğu grubunda da en sık başvuru yakınması kilo alamama ve büyüme geriliği idi. Bizim çalışmamızda 7-12 yaş arasındaki çocukların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde 25'inde (%80,6) kilo alamama, 21'inde (%67,7) büyüme geriliği, 17'sinde (%54,8) iştahsızlık, 10'unda (%32,3) halsizlik, 9'unda (%29) solukluk, 2'sinde (%6,5) PİKA öyküsü olarak saptandı. Bu bulgular Evliyaoğlu ve ark.'nın (12) çalışması ile uyumlu bulundu. Wood ve ark. [13] 15-75 yaş arasındaki 295 hasta ile yaptığı hemoglobin düzeyi ve semptomlar arasındaki

ilişkiyi inceleyen çalışmada, 15-24 yaş arası olan 50 hastanın en sık başvuru şikayeti iştahsızlık ve halsizlik olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 12-16 yaş arası çocuklarda başvuru nedenleri değerlendirildiğinde sırasıyla 5'inde (%80,6) kilo alamama, 5'inde (%67,7) büyüme geriliği, 3'ünde (%54,8) iştahsızlık, 3'ünde (%32,3) halsizlik, 2'sinde (%29) solukluk, olarak saptandı. İştahsızlık ve halsizlik bizim çalışmamızda önde gelen başvuru şikayetlerinden değildi. Bunun nedeni diğer çalışmaya göre hasta sayımızın az olması, yaş grubunun bizim hastalarımızda çocukluk yaş grubunda, diğer çalışmada ise erişkin yaş grubuna daha yakın olmasına ve grupların eğitim seviyelerindeki farka bağlı olabileceği düşünüldü. Demir eksikliği anemisi gelişiminde çevresel risk faktörlerinin araştırıldığı Tympan-Psirropoulou ve ark. [14] yaptığı 75 demir eksikliği anemili çocuk ve 75 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışmada kontrol grubunun daha uzun süre anne sütü aldığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta anne sütü alım süreleri benzerdi. Bunun nedeni gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de demir eksikliği anemisinin sosyoekonomik düzeyi geri olan ailelerde daha sık tespit edilmesi ve bu ailelerin ucuz, kolay ulaşılabilir olması ve düzenli temin edilemeyen alternatif gıdalar nedeniyle anne sütüne mümkün olduğunca uzun süre devam edilmesi olabilir.

Hepsidin karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile sentezi uyarılan hepsidin, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını azaltmaktadır. Plazma demirinin sabit bir aralıkta tutulmasını sağlarken, aşırı demir emilimini ve dokularda demir birikimini önlemektedir [15]. 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 uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferin saturasyonunun azalmasıdır [16]. Hepsidin bu işlevlerini Ferroportin adı verilen transmembran yerleşimli bir protein tarafından gerçekleştirmektedir. Ferroportin enterositler, makrofajlar, hepatositler, plasental trofoblastların yüzeyinde bulunur ve demirin bu hücrelerden atılımını sağlar. Hepatositler vücudun demir durumuna göre hepsidin salınımını arttırmakta ya da azaltmakta olduğundan, ferroportinin etkisinde merkezi bir işleve sahiptir. Hepsidin ferroportin ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir [17]. Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli çalışmalarında gösterilmiştir [18, 19]. Plazma

veya idrarda hepsidin düzeylerinin ölçümü, inflamasyon anemisi ile demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısına veya hemokromatozin tanısına katkı sağlamasına rağmen, henüz yaygın olarak kullanılan bir yöntem bulunmamaktadır [20]. Tanısal amaçlı kullanımının yanısıra hepsidin gelecekte demir metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisinde yer alacağı düşünülmektedir [21]. Ulukol ve ark. [22] yaptığı bir çalışmada 16 anemisi olan ve 54 anemisi olmayan infant hastada serum hepsidin düzeyleri bakılmıştır. Serum hepsidin düzeylerinin anemisi olan infant grubunda diğer gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da demir eksikliği anemili grupta hepsidin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışma gruplarımızdan sadece 1-3 yaş arası hasta grubunda da yine, hepsidin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum Ulukol ve ark. [22] çalışmasındaki verileri destekler niteliktedir.

Uyumlu olarak anemili hasta grubunda kontrol grubuna göre hepsidin düzeyleri düşük bulunmuştur. Sağlıklı bebekler ve erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda serum hepsidin düzeylerinde değişkenlik olmaması bizim çalışmamızda ki bu bulgunun pozitif yönde değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Chun ve ark. [23] yaptığı demir eksikliği anemisi tanımlı 51 çocuk hastada yaptığı bir çalışmada; hepsidin düzeyi ile hemoglobin, ortalama korpüsküler hacim, ortalama korpüsküler hemoglobin, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu, demir, transferrin saturasyonu ve ferritin ile pozitif korelasyon ve toplam demir bağlama kapasitesi ve transferrin ile negatif korelasyon göstermişlerdir. Bu çalışmada yaş gurubu 0,6 aylık ile 18,2 yaş arası şeklinde olup; bizim çalışmamız ile yaş grubu ve sonuçlar itibarıyla benzerdir.

Lopez ve ark. [24] çalışmasında ise hepsidin, demir homeostazında önemli bir role sahip olduğu ve demir eksikliği anemisinin teşhis ve tedavisinde kullanılabileceği iletilmiştir. Bizim çalışmamız da hepsidin bu özelliği vurgulanmıştır.

Dewan ve ark. [25] ise 6-60 aylık DEA'sı olan 30 çocuk ve olmayan 30 sağlıklı çocukta yaptığı çalışmalarında serum ve idrar hepsidin düzeylerini hesaplamışlardır. Sonuçta; DEA'lı çocuklarda ortalama (SD) serum hepsidin seviyeleri, DEA'sı olmayan çocuklardakinden önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ortalama üriner hepsidin seviyeleri de DEA'lı olan çocuklarda DEA'sı olmayan çocuklara göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Çalışmada serum ve üriner hepsidin seviyesinin, çocuklarda DEA teşhisi için yararlı olduğu iletilmiştir.

Pagani ve ark. [26] çalışmasında; serum hepsidin düzeyinin Sistemik demir homeostazının ana düzenleyicisi olduğu ve eritrosit üretimini ciddi bir şekilde etkilediği iletilmiştir.

Mahajan ve ark. [27] DEA'sı ve kronik hastalık anemisi (KHA) olan 30 çocuk hastada yaptıkları çalışma-

da; Hepsidin ölçümü, DEA'sini ayırmak için yararlıdır ve hatta KHA hastalarında demir eksikliğini tanımlamaya yardımcı olabilir şeklinde iletilmiştir.

Hepsidin ve demir metabolizmayla ilgili Daha farklı yaş grupları, altta yatan farklı hastalıkları olan çocuk hastaların katılımını içeren çalışmalar ile daha doğru sonuçlar alınması mümkün olacaktır.

Sonuç olarak, hepsidinin keşfi normal demir metabolizmasının fizyolojisine ve demir metabolizma anormallikleri ile ilişkili hastalıkların patofizyolojisine yeni bir bakış açısı getirmiştir. Ancak hepsidin ile ilişkili yanıtlanması gereken birçok soru daha vardır. Bu konunun aydınlatılması, hepsidinin demirle ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisindeki potansiyelinin değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu nedenle daha fazla klinik ve laboratuvar çalışmaları ile elde olan verilerin desteklenmesi ve bu şekilde yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada; serum hepsidin düzeyleri ile serum hemoglobin, ferritin ve demir düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Hepsidin düzeyi demir eksiliği anemili hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,05$). Bu bilgi ile hepsidinin; demir metabolizması bozuklukları sonucu gelişen hastalıkların ayırıcı tanı ve tedavisinde kullanılabilir değere sahip olduğunu; bu alanların belirlenebilmesi için kontrollü daha fazla çalışma gerekliliği olduğunu söyleyebiliriz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Çukurova Üniversitesi'nden (Tarih: 14.04.2009; Karar No: 2) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hasta ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Tasarım - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Denetleme - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Kaynaklar - E.A.S., H.A.S.; Malzemeler - E.A.S., H.A.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.A.S.; Analiz ve/veya Yorum - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Literatür Taraması - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Yazıyı Yazan - E.A.S., H.A.S.; Eleştirel İnceleme - H.A.S., Y.K.; Diğer - E.A.S., H.A.S., Y.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Çukurova University (Date: 14.04.2009; Decision No: 2)

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients parents who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Design - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Supervision - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Resources - E.A.S., H.A.S.; Materials - E.A.S., H.A.S.; Data Collection and/or Processing - E.A.S.; Analysis and/or Interpretation - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Literature Search - E.A.S., H.A.S., Y.K.; Writing Manuscript - E.A.S., H.A.S.; Critical Review - H.A.S., Y.K.; Other - E.A.S., H.A.S., Y.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

References

- Centers for disease control (CDC) (2002).
- Ganz T. Hepsidin in iron metabolism. *Current Opinion in Hematology* 2004; 11: 251-4. [\[Crossref\]](#)
- Rossi E. Hepsidin-the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 47-9.
- Hugman A. Hepsidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haem* 2006; 28: 7583. [\[Crossref\]](#)
- Florentino RF, Guirriec RM. Prevalence of nutritional anemia in infancy and childhood with emphasis on developing countries. In: Stekel A (Ed) *Iron Nutrition in Infancy and Childhood*. Vevey/New York: Nestle/Raven Press, 1984: 61-74.
- Jimenez E, Lozoff B. Iron Deficiency Anemia in Infants. *World Health Forum* 1989; 10-102.
- Calvo EB, Gnazo N. Prevalance of Iron Deficiency in Children Aged 9-24 Months from a Large Area of Argentina. *Am. Jour. Clin. Nutr* 1990; 52: 534-40. [\[Crossref\]](#)
- Berçem I, Içağasıoğlu D, Cevit Ö, Ergür AT, Berçem G, Gültekin A, et al. The prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in adolescents. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1999; 8: 15-20.
- Kılınc M, Yüregir GT, Ekerbiçer H. Anaemia and iron deficiency anaemia in South-East Anatolia. *Eur J Haematol* 2002; 69: 280-3. [\[Crossref\]](#)
- Yavuz T, Korkut S, Yavuz Ö, Kocabay K. Prevalence of anemia and iron deficiency anemia among adolescents in the Western Black Sea region. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004; 13: 71-5.
- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J. Poorer behavioural and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: 1-11. [\[Crossref\]](#)
- Evliyaoğlu N, Altıntaş DU, Atıcı A, Yüksel B. Iron status in infants fed with breast milk, cows milk and formula. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1996; 5: 241-9.
- Wood MM, Elwood PC. Symptoms of iron deficiency anaemia a community survey. *Brit J Prev Soc Med* 1966; 20: 117-21. [\[Crossref\]](#)

14. Tympa-Psirropoulou E, Vagenas C, Dafni O, Matala A, Skopouli F. Environmental risk factors for iron deficiency anemia in children 12-24 months old in the area of Thessalia in Greece *Hippokratia* 2008; 12: 240-50.
15. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 2007; 20: 665-74. [\[Crossref\]](#)
16. Ganz T. Heparin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 171-82. [\[Crossref\]](#)
17. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet* 2003; 33: 21-2. [\[Crossref\]](#)
18. Ganz T. Heparin and Its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology* 2006: 29-35. [\[Crossref\]](#)
19. Ganz T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8. [\[Crossref\]](#)
20. Dallio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003; 122: 996-1000. [\[Crossref\]](#)
21. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037-44. [\[Crossref\]](#)
22. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels in infants with iron deficiency anaemia *Int Jnl Lab Hem* 2008; 30: 546-47.
23. Chun S, Jeon JS, Lee MJ. Serum Heparin to Prohepcidin Ratio in Children with Iron Deficiency Anemia. *Ann Clin Lab Sci* 2019; 49: 639-44.
24. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907-16. [\[Crossref\]](#)
25. Dewan P, Dixit A, Gomber S, Kotru M, Banerjee BD, Tyagi V, et al. Serum and Urinary Heparin for Diagnosing Iron-deficiency Anemia in Under-5 Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41: e216-e220. [\[Crossref\]](#)
26. Pagani A, Nai A, Silvestri L, Camaschella C. Heparin and Anemia: A Tight Relationship *Front Physiol* 2019; 10: 1294. [\[Crossref\]](#)
27. Mahajan G, Sharma S, Chandra J, Nangia A. Heparin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood Res* 2017; 52: 212-7. [\[Crossref\]](#)