



Emrah ÇAYLAK^{1, a}

¹ Çankırı Karatekin
Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Çankırı, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0003-0408-9690

ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2022; 36 (1): 60 - 64
http://www.fusabil.org

Demir Eksikliği Anemisi: Tedavinin Oksidatif Stres ile Ghrelin ve Nesfatin-1 Düzeylerine Etkileri *

Amaç: Bu çalışmanın amacı, demir eksikliği anemisi (DEA) hastalarında tedavinin oksidatif stres ile ghrelin ve nesfatin-1 düzeylerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: İç Hastalıkları Kliniğine başvuran ve DEA tanısı konan 30 olgu ile 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. DEA hastalarından tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası örnekler alındı. Serum malondialdehit (MDA), total antioksidan kapasiteleri (TAK), ghrelin ve nesfatin-1 düzeyleri arasındaki farklılıklar üç grup arasında analiz edildi.

Bulgular: Tedavi öncesi DEA hastalarında, serum MDA ile nesfatin-1 seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek, TAK ile ghrelin seviyeleri ise anlamlı düşük olarak bulundu ($p<0.05$). Demir eksikliği tedavisi sonrası ise DEA'lı hastalarda demirin oksidatif stres göstergesi MDA seviyelerini düşürdüğü, TAK seviyelerini ise istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselttiği ölçülmüştür ($p<0.05$). Ghrelin seviyelerini ise yükselttiği, nesfatin-1 seviyelerini ise kontrol grubuna göre yüksek kalacak şekilde azalttığı belirlenmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Serum ghrelin ve nesfatin-1 düzeyleri demir tedavisi ile DEA hastalarında yükselmektedir. Demir tedavisi insan vücudunda ghrelin ve nesfatin-1 sentezini indüklemekte ve böylece artmış iştah ve besin alınımına neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anemi, ghrelin, nesfatin-1, oksidatif stres, tedavi

Iron Deficiency Anemia: Effects of Therapy on Oxidative Stress, Ghrelin and Nesfatin-1 Levels

Objective: The aim of this study was to investigate the effect of iron therapy on oxidative stress, ghrelin and nesfatin-1 levels in patients with iron deficiency anemia (IDA).

Materials and Methods: Thirty patients who applied to Internal Medicine Clinic and were diagnosed with IDA and 30 healthy individuals as a control were included in the study. The samples were collected from IDA patients before and after 3 month treatment. Differences in serum malondialdehyde (MDA), total antioxidant capacity (TAC), and ghrelin, nesfatin-1 levels were analyzed among the three groups.

Results: In pre-treatment stage, serum MDA and nesfatin-1 levels of the IDA patients were statistically higher than in the control group, and TAC and ghrelin levels were significantly lower ($p<0.05$). After iron deficiency treatment, it was determined that iron decreased the levels of MDA, an indicator of oxidative stress, and significantly increased the levels of TAC in patients with IDA ($p<0.05$). It was determined that it increased the ghrelin levels and decreased the nesfatin-1 levels while the latest remaining higher than the control group ($p<0.05$).

Conclusion: Serum ghrelin and nesfatin-1 levels increase with iron treatment in IDA patients. The iron therapy induces the synthesis of ghrelin and nesfatin-1 in human body, thus causes increased appetite and food intake.

Key Words: Anemia, ghrelin, nesfatin-1, oxidative stress, therapy

Giriş

Demir eksikliği anemisi (DEA) dünya üzerinde önemli bir sağlık sorunudur ve hastalıkta birçok organ ve sistem etkilenir. DEA'nın patolojisinde azalmış hemoglobin (Hb) üretimi ve oksijen taşıma kapasitesi ana rol oynamaktadır. Demir tüm organizmalarda eritropoetik fonksiyonlar ile oksidatif metabolizma için elzem bir elementtir. Eksikliği sonucu organizmada demir içeren sitokrom, myoglobin, katalaz ve peroksidazların üretimi de azalmaktadır. DEA'da oksidan miktarının artması ve antioksidan enzim kapasitesinin azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin artışı gözlenmektedir (1). Hücreleri oksidatif hasara karşı koruyucu olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GP) gibi antioksidan enzim aktivitelerinin DEA'da nasıl etkilendiği konusunda farklı araştırmalar vardır. Yoo ve ark. (2) DEA'da oksidatif kapasite belirteci malondialdehit (MDA) seviyelerini belirgin yüksek, total antioksidan ve katalazı düşük; yine Kurtoğlu ve ark. (3) da SOD, katalaz, ve GP aktivitesini düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada da yer alan MDA, hücrelerde oksidatif stresi oluşturan bir reaktif oksijen türü (ROS) olup, çoklu doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu sonucu meydana gelir. Vücutta ROS'ların meydana getirdiği oksidatif

* Uluslararası Biyobilim, Biyokimya ve Biyoinformatik Konferansı (ICBBB 2022), 7-10 Ocak 2022, Tokyo/JAPONYA.

Geliş Tarihi : 15.12.2021
Kabul Tarihi : 21.01.2022

Yazışma Adresi Correspondence

Emrah ÇAYLAK
Çankırı Karatekin
Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Çankırı - TÜRKİYE

emrah333@hotmail.com

stresi azaltmak için antioksidan savunma sistemi devreye girer. Total antioksidan kapasitesi (TAK), organizmadaki transferrin, seruloplazmin, proteinlerin – SH grupları, vitamin E ve C, ürik asit ve bilirubin düzeylerinin total seviyesini belirtir ve toplu halde, kolay ve ucuz bir şekilde ölçülebilmektedir (4).

Yeme bozuklukları, obezite ve kaşeksi dünyada milyonlarca insanı tehdit etmektedir. Fizyolojik olarak organizmanın kısa-dönem gıda alımı kontrolü gastrointestinal sistem, hipotalamus ve vücudun birçok noktasından salınan leptin, adinopektin, ghrelin ve nesfatin-1 gibi obezite hormonları tarafından düzenlenmektedir. Ghrelin ve nesfatin-1'in vücutta iştah, besin alımı, enerji harcanması, kısa ve uzun dönemde vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rolü vardır. Ghrelin, ilk kez Kojima ve ark. (5) tarafından farelerin midesinde tanımlanan, insan vücudunda gastrointestinal sistem tarafından üretilen ve santral etki ile iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan bir peptit hormondur. Ghrelin seviyelerinin obezite ve kalori alımı sonucu azaldığı, kaşeksi ve anoreksia nervozada, açlık durumunda yükseldiği tespit edilmiştir (6). Nesfatin-1 ise, hipotalamustan sentezlenen 82 aminoasitten müteşekkil NUCB2 denilen bir öncül proteinin parçalanması sonucunda oluşan ve iştahın düzenlenmesi ile vücut yağlarının üretiminden sorumlu anoreksijenik bir peptittir. Müteakip çalışmalar beyindeki aşırı nesfatin-1 düzeylerinin iştah kaybı, vücut yağ ve ağırlığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir (7, 8).

DEA'da oksidan/antioksidan düzeylerindeki değişimler ile ghrelin ve nesfatin-1 seviyeleriyle ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, DEA hastalarına tedavi amacıyla verilen demirin oksidatif stres, TAK, ghrelin ve nesfatin-1 seviyeleri üzerine etkisi araştırılacaktır. Aynı zamanda bu obezite hormonlarının düzeylerindeki değişiklikler incelenerek klinik tanı değerlerinin ortaya konulması da amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Araştırma, Çankırı Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine 2011 yılında başvuran ve anemi tanısı konan hastalara araştırma ile ilgili bilgi verildikten sonra gönüllülük esası alınarak yazılı onay verenler ile yürütülmüştür. Araştırmanın uygulanabilmesi Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylanmıştır (Tarih: 18.03.2011, karar no: 0045). Çalışma ayrıca Uluslararası Helsinki Deklerasyonu ilkelerine göre yürütülmüştür.

Çankırı Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine 2011 yılında başvuran ve anemi tanısı konan 100 olgu çalışma için değerlendirilmiştir. Hastaların çalışma grubuna alınmasında serum ferritin konsantrasyonu (≤ 14 ng/mL), kan Hb düzeyi (≤ 12 g/dL), serum demir (≤ 35), transferrin saturasyonu (≤ 17), ve eritrosit dağılım genişliği (RDW-CV, ≥ 13) kriter olarak alındı. 18 yaşından büyük ya da gebe olmayan, son 3 ay içinde eritrosit ya da tam kan transfüzyonu yapılmayan ve oral ya da parenteral demir preparatı kullanmayan, vitamin B₁₂ veya folat eksikliği nedeniyle anemi saptanmayan,

aktif inflamatuvar, hematolojik (talasemi, multipl miyelom, vs.) ya da enfeksiyöz hastalığı olmayan ya da onam veren toplam 30 kişi ile 30 sağlıklı kontrol birey (15'er kadın ve erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Ghrelin ve nesfatin-1'in iştah düzenleyici hormonlar olması ve vücut kitle indeksi (VKİ)'ne göre değişiklik göstermesinden dolayı çalışmaya alınan tüm olguların öncelikle VKİ'leri hesaplandı. Çalışmaya VKİ'si yüksek (obez; $\text{VKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$) veya düşük (anoreksiya, kaşeksi; $\text{VKİ} < 20 \text{ kg/m}^2$) bireylerin alınmamasına dikkat edildi. Hastaların tedavisinde oral olarak 3 ay boyunca demir-II-glisin-sülfat 5 mg/kg/gün şeklinde kullanıldı. Serum biyokimya ve obezite hormon analizleri için 5'er mL açlık venöz kan örnekleri çalışma başlangıcında ve 3 aylık tedavi sonrasında alındı. Ghrelin ve nesfatin-1, peptit yapılı hormonlar olması nedeniyle serum proteazlarına karşı koruyucu olarak kan tüplerine çalışmaya öncesi aprotinin (500 Kallikrein ünite/mL) konuldu. Örneklerin 3 mL'si bölünerek tam kan sayımı (Siemens, Advia 2120i Analyzer, Almanya), C-reaktif protein (CRP, enfeksiyon durumunu ekarte etmek amacıyla), total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri ile demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri (Roche, ticari kit, Mannheim Almanya; Beckman Coulter DX800 Analyzer, ABD) hastanede rutin biyokimya laboratuvarında çalışıldı. MDA, modifiye Trikloroasetik Asit-Tiyobarbitürik Asit (TCA - TBA) metodu ile ölçüldü (9). 0.5 mL seruma 3 mL %10'luk TCA eklenip iyice karıştırılarak, 10 dk bekletildi. Daha sonra 15 dk 5000 rpm'de 15 dk santrifüj edildi. 2 mL süpernatantı alınarak, 1.5 mL %0,67'lik TBA eklendi. Açık pembe renk belirince spektrofotometrede 530 nm değer okundu. TAK seviyeleri, Erel (10) tarafından geliştirilen otomatize kolorimetrik tayinle belirlendi. 200 μL TAK I reaktifi (asetat tampon 0.4 mol/L pH 5.8) ve 20 μL TAK II reaktifi (asetat tampon içinde ABTS [2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)]) 30 mmol/L pH 3.6) 5 μL serum ve standartlarla vortekslendi. 37°C'de absorbansı 660 nm spektrofotometrik olarak tayin edildi (Beckman Coulter DX800 Analyzer, ABD). Kalan 2 mL kan örneğinin serumu alınarak ve analize kadar -80° C'de saklandı. Serum ghrelin (Acylyated Ghrelin human EIA kit, SPI-Bio, Montigny-le-Bretonneux, Fransa) ve nesfatin-1 (Nesfatin-1 Human EIA Kit; Phoenix Pharmaceuticals, Inc., ABD) düzeyleri eliza yöntemiyle ticari kitlerle ölçüldü (en düşük test ölçüm seviyeleri ghrelin için 4 pg/mL ve nesfatin-1 için 0.1 ng/mL, idi; değişkenlerin inter-analiz ve intra analiz katsayıları sırasıyla ghrelin için 10%, 12% ile nesfatin-1 için 8%, 10%, idi).

İstatistiksel Analiz: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, ABD) 22.0 programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizlerde değişkenler için ortalama ve standart sapmalar ile median ve maksimum-minimum değerler kullanıldı. Normal dağılıma uyan ikiden fazla sayıdaki gruplar arasında; One-Way ANOVA, varyansların eşitliği söz

konusu değil ise Welch ANOVA testi uygulandı. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. İkişerli post-hoc karşılaştırmalar; Tukey testi, varyansların eşitliği söz konusu değil ise Tamhane T2 kullanılarak yapıldı. Gruplar içerisinde normal dağılım göstermeyen parametreler, Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler açısından gruplar ise Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım ölçütüne uyan nümerik değişkenler Pearson testi ile en az biri normal dağılım ölçütüne uymayan nümerik değişkenlerin korelasyon kat sayıları ve istatistiksel anlamlılıklar ise Spearman testi ile hesaplanıp harflerle gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı gruplar yapılan tüm istatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık için toplam hata düzeyi %5 olarak kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunda ortalama yaş (29.3±10.1); toplam 30 olguda ortalama yaş (32.2±13.7) olarak bulundu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). DEA hastalarının demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEA hastalarında tedavi öncesi Hb,

Tablo 2. DEA hastaları ile kontrol grubundaki hematolojik ve biyokimyasal parametreler.

	Kontrol	DEA Tedavi Öncesi	DEA Tedavi Sonrası	P
Hb (g/dL)	13.4±3.2 ^a 12.8 (8.3-24.1)	9.7±4.6 ^b 8.98 (7.6-22.1)	12.6±2.9 ^c 11.4 (10.7-23.4)	0.003
Hematokrit (%)	37.3±6.1 ^a 36.5 (17.4-56.8)	27.4±4.5 ^b 26.8 (19.3-35.1)	36.2±5.3 ^a 36.9 (21.5-50.8)	0.028
RBC (M/uL)	5.8±2.7 ^a 6.1 (3.5-10.3)	5.3±2.3 ^a 5.5 (4.8-11.7)	5.4±2.4 ^a 5.6 (3.7-12.1)	0.307
MCV (fL)	79.7±8.1 ^a 74.8 (37.4-112.5)	64.4±7.2 ^b 66.2 (40.9-96.7)	73.1±5.6 ^c 74.7 (36.8-105.4)	0.251
MCH (g/dL)	27.5±14.2 ^a 20.5 (19.3-35.1)	19.3±11.1 ^b 20.5 (13.3-35.1)	25.6±10.5 ^a 25.4 (15.6-38.3)	0.312
MCHC (pg)	34.2±14.5 ^a 33.8 (17.6-46.2)	30.3±12.3 ^b 31.9 (20.5-47.6)	33.1±12.6 ^a 32.7 (19.3-50.4)	<0.0001
RDW (%)	14.3±4.8 ^a 14.4 (8.5-27.6)	17.9±3.4 ^a 17.6 (9.2-28.3)	20.2±6.5 ^{ab} 20.5 (10.3-29.7)	0.258
WBC (10 ⁹ /L)	7.9±3.7 ^a 7.4 (4.6-12.5)	8.3±2.3 ^a 8.5 (3.9-13.2)	10.2±3.8 ^{ab} 9.9 (4.1-14.3)	0.004
PLT (10 ⁹ /L)	308.5±195 ^a 306.9 (273.5-511.4)	354.2±152 ^a 352.7 (289.6-480.2)	397.5±146 ^a 398.3 (350.8-460.5)	0.354
Serum Demir (µg/dL)	69±35 ^a 68.2 (21.8-94.6)	28.3±25 ^b 27.3 (18.9-44.3)	48.2±34 ^{ab} 48.4 (23.6-63.8)	0.018
TIBC (µg/dL)	346.2±42 ^a 345.9 (294.2-408.3)	416.9±68 ^b 415.3 (318.3-512.5)	371.5±49 ^{ab} 372.2 (301.7-475.6)	0.214
Ferritin (ng/mL)	54.5±11.6 ^a 54.6 (37.3-76.5)	15.3±2.1 ^b 14.7 (9.2-26.4)	63.5±1.9 ^{ab} 62.8 (39.9-84.3)	<0.001
Vitamin B ₁₂ (pg/dL)	285.6±15.4 ^a 285.8 (186.3-326.2)	283.2±11.8 ^a 282.6 (205.8-348.9)	290.1±10.5 ^a 291.2 (198.4-351.7)	0.718
Total kolesterol (mg/dL)	199.7±34.3 ^a 212.5 (161.2-262.6)	167.3±38.2 ^a 154.8 (101.5-239.3)	178.8±30.9 ^a 192.1 (118.6-268.5)	0.416
HDL kolesterol (mg/dL)	45.7±9.7 ^a 52.8 (26.9-86.2)	42.6±11.4 ^a 42.5 (31.2-77.8)	44.1±10.5 ^a 48.3 (30.6-69.3)	<0.001
LDL kolesterol (mg/dL)	125.8±28.2 ^a 140.3 (92.9-202.1)	116.5±27.3 ^a 120.2 (83.6-189.3)	118.4±26.3 ^a 111.6 (77.6-194.8)	0.076
Trigliserit (mg/dL)	136.8±95.4 ^a 139.2 (87.6-215.2)	141.2±56.4 ^a 145.2 (100.9-222.9)	133.8±68.4 ^a 131.6 (91.2-190.1)	0.458
CRP (mg/L)	0.54±0.06 ^a 0.49 (0.36-1.5)	0.92±0.08 ^a 0.86 (0.41-0.95)	0.61±0.05 ^a 0.59 (0.30-0.77)	0.317

Hb: Hemoglobin; RBC: Eritrosit sayısı; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini; MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu; RDW: Eritrosit dağılım genişliği; WBC: Lökosit sayısı; PLT: Trombosit; TIBC: Toplam demir bağlama kapasitesi; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; CRP: C-reaktif protein. ^{a,b,c}: Aynı satırda farklı harfleri içeren bulgularda istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, serum demir, TIBC ve ferritin istatistiksel olarak önemli derecede düşüktü ve bu değerler sağlıklı kontrol grubuna nazaran belirgin demir eksikliğine işaret etmekteydi (p=0.054). Yine tedavi sonrası ile kontrol grubu değerleri incelendiğinde serum demir miktarının önemli düşük; eritrosit dağılım genişliği (RDW), lökosit sayısı (WBC), toplam demir bağlama kapasitesi TIBC ve ferritin değerlerinin ise önemli yüksek olduğu ölçülmüştür. DEA grubunun tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında ise RDW, WBC, serum demir, TIBC ve ferritin değerlerinde tedavinin etkinliğini gösterir şekilde anlamlı bir artış mevcuttu.

Tablo 1. Kontrol grubu ve DEA'lı olguların demografik özellikleri

	Kontrol	DEA Tedavi Öncesi	P
N	30	30	
Yaş	29.3±10.1 ^a	32.2±13.7 ^a	<0.001
Ağırlık	63.2±8.08 ^a	61.1±7.4 ^a	0.412
Boy	164±9.05 ^a	165±8.3 ^a	0.358
VKİ	23.4±4.2 ^a	22.4±2.7 ^a	0.416

VKİ: Vücut kitle indeksi. Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir; ^a: anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 3. DEA hastaları ile kontrol grubundaki oksidatif stres, ghrelin ve nesfatin-1 düzeyleri

	Kontrol	DEA Tedavi Öncesi	DEA Tedavi Sonrası	P
MDA (nmol/L)	2.51±0.5 ^a 2.82 (0.9-8.0)	3.62±0.7 ^b 3.57 (1.15-9.42)	2.73±0.6 ^c 2.84 (1.25-7.52)	0.032
TAK (mmol/L)	1.84 ±0.4 ^a 1.76 (0.82-3.62)	1.26±0.3 ^b 1.37 (0.79-4.22)	1.61±0.5 ^{ab} 1.57 (0.94-3.85)	<0.0001
Ghrelin (pg/ml)	41.5±19.4 ^a 40.28 (20.12-72.71)	28.2±18.9 ^b 27.45 (19.82-42.38)	38.7±14.5 ^c 39.13 (20.79-54.47)	0.400
Nesfatin-1 (ng/ml)	1.41±1.01 ^a 1.38 (0.76-4.02)	2.5 ±1.5 ^b 2.66 (0.98-4.71)	2.06±1.3 ^{ab} 2.11 (1.03-4.94)	0.257

MDA: Malondialdehit; TAK: Total antioksidan kapasitesi, ^{a,b,c}: Aynı satırda farklı harfleri içeren bulgularda istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

Tedavi öncesi ölçümler değerlendirildiğinde (Tablo 3), hastaların kontrol grubuna göre MDA ile nesfatin-1 seviyelerinin anlamlı yüksek, TAK ile ghrelin seviyelerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (p=0.028). Demir ile tedavi sonrası DEA'lı hastalarda demirin oksidatif stres göstergesi MDA seviyelerini düşürdüğü, TAK seviyelerini ise istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselttiği ölçülmüştür (p=0.26). Ghrelin seviyelerini ise yükselttiği, nesfatin-1 seviyelerini ise kontrol grubuna göre yüksek kalacak şekilde azalttığı belirlenmiştir (p=0.009).

DEA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere ghrelin ve nesfatin-1 ile MDA ve TAK düzeyleri arasındaki Sperman korelasyonu analizi gerçekleştirilmiş ve Tablo 4'de gösterilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında, ghrelin seviyeleri ile MDA düzeyleri arasında negatif korelasyon var iken, TAK seviyeleri ile pozitif korelasyon gözlenmiştir. Nesfatin-1 düzeylerine bakıldığında ise tedavi öncesi ve sonrasında MDA düzeyleri ile pozitif, TAK seviyeleri ile ise negatif bir korelasyon saptanmıştır.

Tablo 4. DEA hastalarında tedavi öncesi ve sonrası ghrelin, nesfatin-1 ile MDA ve TAK düzeyleri arasındaki Sperman korelasyonu

Variables	Ghrelin Nesfatin-1		Ghrelin Nesfatin-1	
	r _s	p	r _s	p
MDA - Tedavi öncesi	-0.364	0.014	0.345	0.014
MDA - Tedavi sonrası	-0.372	0.014	0.286	0.254
TAK - Tedavi öncesi	0.392	0.015	-0.375	0.016
TAK - Tedavi sonrası	0.405	0.007	-0.214	0.323

p: istatistiksel önem endeksi, r_s: Spearman rho katsayısı, p<0.05.

Tartışma

DEA ülkemizde ve dünyada anemi önemli bir halk sağlığı sorunudur ve tüm anemilerin yaklaşık %50'sini oluşturur. DEA'nın etiolojisinde demir içeren besinlerin yetersiz alımı rol oynamaktadır (11). Oksidatif stres vücudta meydana gelen serbest radikaller ile antioksidan molekülleri arasında ibrenin serbest radikaller yönüne döndüğü bir dengesizlik halidir. Gıdalarla birlikte yetersiz olarak demir alınmasına sebebiyle ortaya çıkan DEA'nın patogenezinde önemli rol alır. DEA'da artmış oksidan stresi ya da azalmış antioksidan kapasitesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (12, 13). Sharma ve Nachane (12) yaptıkları çalışmada, oksidatif stresin göstergesi olan

MDA'nın DEA hastalarında yükseldiği, antioksidan etkili bir enzim olan SOD ile TAK seviyelerinin ise anlamlı değişmediği bildirilmiştir. Merono ve ark. (13) yaptıkları çalışmada ise, DEA'lı kadın hastalarda sağlıklı kontrol grubuna nazaran trigliserit ve MDA seviyelerinin yükseldiğini, HDL ve kolesterol seviyelerinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Antioksidan etkili PON ve arilesteraz aktivitelerinin de yine düşük olduğunu bildirmişlerdir. DEA tedavisi için uygulanan intravenöz demir verilmesi sonrası ise, anlamlı düzeyde MDA seviyelerinde düşme ve arilesteraz aktivitelerinde ise yükselme tespit edilmiştir (13). Bu çalışmada ise, DEA hastalarında kontrol grubuna göre serum MDA seviyelerinin anlamlı yüksek ve TAK seviyelerinin anlamlı düşük olduğu belirlenmiştir. Tedavi sonrası DEA'lı hastalarda demirin MDA seviyelerini düşürdüğü, TAK seviyelerini ise istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselttiği görülmüştür. Bu sonuçlar DEA'nın pataogenezinde yer alan yüksek oksidatif stres hipotezi ile uyumludur.

DEA'da halsizlik, iştah kaybı ve zayıflık gibi belirtiler gözlemlendiği ve demir ile tedavi sonrasında hastaların iştahlarının arttığını ve kilo aldıkları bildirilmektedir (14). Bu çalışmada yer alan ghrelin ve nesfatin-1 gibi peptitler vücudun çeşitli dokularından salgılanan ve iştah üzerinde etkili olan hormonlardır. Ghrelin yeme başlatıcı etkiye sahip iştahı arttıran bir hormonken, nesfatin-1'in ise iştahı azalttığı ve yeme isteğini baskıladığı bildirilmiştir. Literatürde yer alan araştırmalarda, DEA'lı hastalar ve kontrol grubu karşılaştırılmış, ghrelin düzeylerinin DEA grubunda anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (14, 15). Kucuk ve ark. (16) yapmış olduğu çalışmada ise, ghrelin düzeylerinin DEA hastası olan grupta demir tedavisi sonrası belirgin arttığını bildirmiştir. DEA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada da, nesfatin-1 seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu belirtilmiştir (17). Yaptığımız bu çalışmada ise serum ghrelin düzeyleri, DEA olan grupta kontrol grubuna göre düşük; nesfatin-1 seviyeleri ise yüksek olarak bulundu. Demir ile tedavi sonrası DEA'lı hastalardaki ghrelin seviyeleri tedavi öncesine göre önemli yüksek bulunmuştur ve önceki yapılan çalışmalarla uyumludur. Tedavi öncesi ve sonrasında, ghrelin seviyeleri ile MDA düzeyleri arasında negatif korelasyon var iken, TAK seviyeleri ile pozitif korelasyon gözlenmiştir. Nesfatin-1 seviyeleri ise kontrol grubuna nazaran halen yüksek seviyelerde kalmış tedavi ile yine de seviyesi biraz düşmüştür. Nesfatin-1 düzeylerine bakıldığında ise tedavi öncesi ve sonrasında MDA düzeyleri ile pozitif, TAK seviyeleri ile ise negatif bir

korelasyon saptanmıştır. Ghrelin ve nesfatin-1 ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu ve demir eksikliği anemisinde görülen iştahsızlığın, ghrelin düzeyindeki düşüklüğe ve nesfatin-1 düzeyindeki yüksekliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmanın sınırlı zaman ve hasta sayısı ile yapılması, kadın-erkek yada obez/obez

olmayan ayırımına gidilmemesi nedeniyle daha birçok çalışma dizayn edilebileceği aşıkardır. DEA'lı hastalarda artmış oksidatif strese karşı antioksidan vitaminlerin tedavi prosedürüne eklenmesiyle de hastaların daha kısa sürede iyileşmelerine katkı sağlanabilir.

Kaynaklar

- Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, et al. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. *Mutation Research* 2006; 601: 144-149.
- Yoo JH, Maeng HY, Sun YK, et al. Oxidative status in iron-deficiency anemia. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 319-323.
- Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 2003; 96: 117-123.
- Fraga CG, Oteiza PI, Galleano M. In vitro measurements and interpretation of total antioxidant capacity. *Biochimica Biophysica Acta* 2014; 1840: 931-934.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
- Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, et al. Regulation of the Ghrelin gene: Growth hormone-releasing hormone upregulates Ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001; 142: 4154-4157.
- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709-712.
- Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *J Am Physiol* 2001; 280: 1483-1487.
- Beuege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52: 302-310.
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-285.
- WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia, 2008.
- Sharma R, Nachane H. Oxidative stress in iron deficiency anaemia-a gender-based analysis-a pilot study. *J Evolution Med Dent Sci* 2020; 9: 3739-3742.
- Merono T, Dauteuille C, Tetzlaff W, et al. Oxidative stress, HDL functionality and effects of intravenous iron administration in women with iron deficiency anemia. *Clin Nutr* 2017; 36: 552-558.
- Ghrayeb H, Elias M, Nashashibi J, et al. Appetite and ghrelin levels in iron deficiency anemia and the effect of parenteral iron therapy: A longitudinal study. *PLoS One* 2020.
- Akarsu S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 384-387.
- Kucuk N, Orbak Z, Karakelloglu C, Akcay F. The effect of therapy on plasma ghrelin and leptin levels, and appetite in children with iron deficiency anemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32: 275-280.
- Ustabas Kahraman F, Vehapoglu A, Ozgen IT, et al. Correlation of brain neuropeptide (nesfatin-1 and orexin-A) concentrations with anthropometric and biochemical parameters in malnourished children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 197-202.