

Çocukluk çağı obezitesinin demir eksikliğine etkisi ve hepsidin, leptin, interlökin-6 ile ilişkisi

The impact of childhood obesity on iron deficiency and its relationship with hepcidin, leptin, interleukin-6

Burak SEYREK¹, Zühal ÖRNEK², Fatih BATTAL³

¹Çorlu Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tekirdağ

²Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Zonguldak

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çanakkale

ÖZ

Amaç: Obezitenin son yıllarda demir eksikliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak adipoz doku kaynaklı oluşan kronik inflamasyonun neden olduğu düşünülmüştür. İnflamasyonla hepsidin artışı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, obezite ve demir eksikliği arasındaki ilişki, obezitede hepsidin ve leptinin demir homeostazında yeri ve obezitede oluşan inflamasyonun saptanıp demir parametrelerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Elli dört obez (vücut kitle indeksi (VKİ)>95p) ve 51 normal kiloda (VKİ: 5p-95p) olan 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasıdır. İki grupta demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, tam kan sayımı, transferrin saturasyon indeksi (TSI), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), leptin ve hepsidin çalışıldı.

Bulgular: Obez grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, azalmış serum demir (p=0.004), hemoglobin (Hb) (p=0.010), TSI (p=0.001) düzeyi, artmış hepsidin (p=0.001), TDBK (p=0.041), leptin (p=0.001), CRP (p=0.001) düzeyleri bulundu. Obez grubunda Hb düzeyleri 18 (%33,3) olguda düşük saptanırken, bunların 8 (%14,8)'inde demir eksikliği anemisi (DEA) ile uyumlu parametreler saptanmıştır. Beş (%9,2) olgu ise kronik hastalık anemisi kabul edilmiştir. Obez grubunda DEA saptananların sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0.032). Hasta grubu Hb düzeyine göre karşılaştırıldığında, anemisi olan olguların VKİ'nin artmış (p=0.001), hepsidin (p=0.008) ve ferritin (p=0.006) düzeylerinin ise azalmış olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, demir eksikliği ile obezite birbiriyle ilişkili bulundu. Demir eksikliği nedeni olarak hepsidin etkisi gösterildi. Obezite, inflamasyon ve eritropoez arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik olarak yapılacak her çalışma, obez hastalarda demir eksikliği ortaya çıkmasını engellemek için nutrisyonel ve/veya farmakolojik terapiler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı obezitesi, demir eksikliği, inflamasyon, IL-6 hepsidin

ABSTRACT

Objective: The relationship between iron deficiency, and obesity has been shown in recent years. The reason is thought to be the anemia of chronic disease caused by chronic inflammation originating from adipose tissue. Our aim is to determine the relationship between obesity and iron deficiency, the place of hepcidin in iron homeostasis, and inflammation occurring in obesity, and also demonstrate its effect of the parameters of iron metabolism in obese children.

Methods: This study was performed with 54 obese (body mass index (BMI)>95p) and 51 normal weighted (BMI: 5-95p) children aged between 5-16 years. In two groups serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, hemoglobin, transferrin saturation index (TSI), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), leptin and hepcidin were studied.

Results: When compared with the control group; decreased serum iron (p=0.004), hemoglobin (Hb) (p=0.010), TSI (p=0.001), increased hepcidin (p=0.001), TDBK (p=0.041), leptin (p=0.001), CRP (p=0.001) levels were found in obese children. In 18 cases (%33.3) decreased levels of Hb were detected, while in 8 of these cases (%14.8) the parameters were found compatible with iron deficiency anemia (IDA). Five cases (%9.2) were accepted as anemia of chronic disease. In the obese group the number of patients with IDA was found statistically significantly higher (p=0.032). Besides higher BMI (p=0.001), however decreased hepcidin (p=0.008), and ferritin (p=0.006) levels were detected in anemia patients.

Conclusion: In our study obesity was found to be associated with iron deficiency. The effect of hepcidin was shown to be the cause of iron deficiency. Every study to be performed in order to understand the relationship between inflammation, obesity and erythropoiesis will contribute to the development of nutritional, and/or pharmacological therapies with the aim to prevent the onset of iron deficiency in obese patients.

Key words: Childhood obesity, iron deficiency, inflammation, hepcidin, interleukin-6

Alındığı tarih: 23.06.2016

Kabul tarihi: 08.11.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Zühal Örnek, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Esenköy-Zonguldak

e-mail: zuhalornek@gmail.com

GİRİŞ

Demir eksikliği dünyada en yaygın görülen nutrisyonel sorundur. Yapılan çalışmalar çocukluk çağındaki obeziteye demir eksikliğinin eşlik ettiğini göstermiştir ⁽¹⁾. Demir eksikliğinin obezitede sık görülmesinin nedeni olarak adipoz dokudan salgılanan adipokin ve sitokinlerin neden olduğu düşük dereceli kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır.

Demir metabolizmasının düzenlenmesinde, antimikrobiyal etkinliği olan ve idrarla atılan hepsidin temel hormon olarak kabul edilmektedir ⁽²⁾. Vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturan hepsidinin bağırsaklardan demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine negatif bir etkisi olduğu kabul edilir ⁽³⁾. Yağ dokusundan sentez edilen interlökin-6 (IL-6), immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar. İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezi belirgin olarak artar ve IL-6 bu artıştan sorumlu uyarıcıdır ⁽⁴⁾. Ayrıca IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da C-reaktif proteinin (CRP) major indükleyicisidir. Obezite ile birlikte, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar medyatörlerin artması obezitenin hafif dereceli inflamatuvar bir hastalık olarak nitelendirilmesine yol açmıştır ⁽⁵⁾.

Yapılan çalışmalar inflamasyonun demir eksikliğine ve sitokin bağımlı hepsidin artışına bağlı kronik hastalık anemisi (KHA) gelişmesine neden olduğunu göstermiştir ⁽⁶⁾. İnflamasyona bağlı anemi IL-6'dan hepsidine, hepsidinden hipoferremiye ve anemiye doğru uzanan bir kaskadı içermektedir.

Çalışmamızda, obez ve normal kilolu olmak üzere iki grupta demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu indeksi (TSİ), ferritin, hemoglobin (Hb), MCV, IL-6, CRP, leptin ve hepsidin bakılarak obezitede oluşan inflamasyonun demir metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk polikliniklerine Ekim 2013-Ağustos 2014 tarihleri arasında başvuran ve

çalışma için onam veren 59 obez (Vücut kütle indeksi (VKİ) >95p) ve 40 normal kiloda (VKİ: 5p-85p) olan 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasıdır. Etik Kurul onayı 01/10/2013 tarih ve 2013-111-01/10 protokol no ile Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır.

İki grupta demir, TDBK, ferritin, tam kan sayımı, TSİ, IL-6, CRP, leptin ve hepsidin çalışıldı. Çalışmaya son 6 ay içinde demir ilacı kullananlar, aktif enfeksiyonu olanlar, son 2 hafta içinde antibiyotik kullananlar, genetik, endokrin, inflamasyonun eşlik ettiği hastalığı olanlar, VKİ 85-95 p olanlar ve eritrosit fonksiyon bozukluğu olanlar dahil edilmedi.

VKİ tartının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile elde edildi. TSİ, (serum demiri/serum TDBK) x 100 formülü ile hesaplandı. VKİ değerleri Neyzi ve ark.'nın ⁽⁷⁾ yapmış oldukları çalışmaları baz alarak değerlendirildi. Demir eksikliği demek için serum demiri 50 ug/dl'nin altında, demir eksikliği anemisi (DEA) tanısı için Hb değerlerinin yaşa uygun düzeylerinin 2 SD altında, ferritin değerinin 12 ng/ml'nin altında ve transferrin saturasyon indeksinin % 16'nın altında olması dikkate alındı. DEA ile uyumlu olan olgular Türk Hematoloji Derneği kılavuzuna göre değerlendirilerek DEA tanısı almıştır ⁽⁸⁾. KHA tanısı için ise Hb, demir düşük; TSİ, TDBK ve ferritin normal sınırlarda olması kabul edildi ⁽⁹⁾.

İstatistik

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arası ilişkiler spearman korelasyon analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma çocuk polikliniğinde obezite nedeniyle takip edilen 59 obez olgu ile kilosu normal sınırlarda olan 40 kontrol olgu olmak üzere toplam 99 olgu

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Hasta (n=59)		Kontrol (n=40)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Yaş (ortalama)	10,01	(5-16)	9,92	(5-16)	0,821
Kız	30	50,8	13	32,5	0,054
Erkek	29	49,2	27	67,5	

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda bazı hemogram ve demir parametreleri.

	Obez (n=59) Ort±SD (min-max)	Kontrol (n=40) Ort±SD (min-max)	p
Hb (g/dl)	12,50±0,93 (8,90-14,10)	12,90±0,87 (11,20-15,20)	0,058
MCV(fl)	79,20±5,21 (59,70-87,50)	80,72±4,55 (70,10-88,60)	0,118
Ferritin (ng/ml)	22,67±12,55 (4,00-69,00)	21,03±9,31 (3,50-41,10)	0,786
Demir (ug/dl)	60,33±30,46 (5,00-129,00)	73,00±27,07 (21,00-129,00)	0,022
TDBK	373,25±39,28 (278,00-481,00)	351,00±45,11 (261,00-450,00)	0,007
TSİ (%)	16,49±8,51 (1,12-35,58)	21,11±7,99 (4,67-40,95)	0,008

Hb: Hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volume, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, TSİ: Transferrin saturasyon indeksi

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında Hepsidin, CRP, Leptin, IL-6 değerleri.

	Hasta (n=59) Ort±SD (min-max)	Kontrol (n=40) Ort±SD (min-max)	p
Hepsidin (ng/ml)	17,86±10,01 (2,15-39,33)	11,26±8,76 (1,58-32,61)	0,002
IL-6 (pg/ml)	34,33±24,41 (4,67-108,61)	27,61±20,89 (2,61-94,33)	0,123
Leptin (ng/ml)	9,34±1,36 (4,10-10,22)	5,377±1,44 (3,49-9,93)	<0,001
CRP (mg/l)	6,39±4,87 (0,90-22,30)	2,17±1,41 (0,90-6,64)	<0,001

IL-6: İnterlökin-6, CRP: C-reaktif protein

üzerinde yapılmıştır. Obez ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Obez grubunda DEA tanısı alan olgu sayısı 8 (%13,6), KHA tanısı alan olgu sayısı 5 (%8,5) idi.

Her 2 grup bazı hemogram ve demir parametrelerine göre değerlendirildi (Tablo 2). Gruplar DEA'lı hasta sayısı açısından (p=0,020) değerlendirildiğinde, obez grup lehine anlamlı fark tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarında bakılan hepsidin, CRP, leptin, IL-6 değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Obez hasta grubu Hb düzeyine göre karşılaştırıldığında, Hb düzeyi düşük saptanan olguların Hb değeri normal saptanan olgulara göre, VKİ'nin daha yüksek (p=0,004), ferritin (p=0,015) düzeylerinin ise daha düşüktü. Obez hasta grubu anemi tipine göre değerlendirildiğinde ise (DEA VE KHA olarak) hepsidin, IL-6, CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Obez hasta grubunda VKİ'nin artışı ile demir parametreleri (Hb, MCV, demir, TDBK, TSI) ve akut faz reaktanları (hepsidin, IL-6, CRP ve ferritin) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Obez hasta grubunda hepsidin ile IL-6 (r=0,445 p=0,001), ferritin (r=0,432 p=0,004) değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki vardı.

TARTIŞMA

Obezite ve demir eksikliği dünyada en yaygın görülen beslenme bozukluklarından (10). Obez olan ve olmayan çocuklar karşılaştırıldığında, obez olanların daha düşük serum demir seviyelerinin olduğu gösterilmiştir (1,11,12). Bu ilişkiyi açıklayan olası mekanizmaların, dilüsyonel hipoferremini, diyet ile demir alımının az olması, obez bireylerde azalmış demir absorpsiyonu ve/veya artmış demir gereksinimi olduğu düşünülmektedir. Fakat halen obezite ile ilişkili hipoferreminin tam olarak etiyolojisi bilinmemektedir (13,14). Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre ortalama demir düzeyleri daha düşük bulundu ve anlamlı farklılık saptandı (p=0,022). Serum demir düzeyleri diğer anemi parametreleri ile birlikte değerlendirildiğinde, DEA'lı hasta sayısı obez grubunda daha fazla saptan-

dı ve her 2 grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0,020$). Buna göre obeziteye yakınması ile getirilen hastalar, aynı zamanda demir eksikliği açısından da taranmalıdır.

Obezlerde demir eksikliği gelişmesinde başka bir neden olarak da bir endokrin organ olarak kabul edilen adipoz dokudan salgılanan adipokin ve sitokinlerin neden olduğu düşük dereceli kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır ⁽¹⁵⁾. İnflamasyonla birlikte hepatositlerden ve yağ dokudan salgılanan, demir metabolizmasının düzenlenmesinde, antimikrobiyal etkinliği olan ve idrarla atılan hepsidin temel hormon olarak kabul edilmektedir ^(2,16-20). Antimikrobiyal etkisini mikroorganizma membranında hasar yaparak ve inflamasyonda serum demirini düşürüp mikroorganizmalara uygunsuz bir çevre oluşturarak göstermektedir. Hepsidin bu düzenlemeyi demirin kullanımı ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır ⁽²¹⁾. Obez bireylerde hepsidin düzeyi daha yüksek ve subklinik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur ^(17,21,23). Çalışmamızda, obez grubun hepsidin değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu fakat hepsidin ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Hepsidin obezite ile ilişkisinin olduğu gösterildi, fakat obezitenin derecesiyle korele olmadığı görüldü.

Dallalio ve ark.'nın ⁽²⁴⁾ erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, serum hepsidin ve ferritin düzeyleri bakılmıştır. Bu çalışmada, serum ferritin ve hepsidin düzeyi arasında çok güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buna rağmen, demir düzeyini ve aneminin derinliğini yansıtan Hb ve serum demiri gibi diğer laboratuvar parametreleri ile serum hepsidin arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır. Periton diyalizi yapılan hastalarda, hepsidin ile inflamasyon göstergeleri ve demir parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada ise, hepsidin düzeyi aneminin derinleşmesi ile artmakta, inflamasyon göstergeleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ⁽²⁵⁾. Çalışmamızda, hepsidin ve demir metabolizması ile ilgili parametreler değerlendirildiğinde obezlerde hepsidin ile ferritin arasında pozitif korelasyon vardı. Fakat diğer demir parametreleri ve hepsidin arasında ilişki saptanmadı. Kronik inflamasyonun olduğu farklı durum-

larda hepsidin ve demir metabolizması arasındaki ilişki de değişmektedir. Hepsidin inflamatuvar durumlardaki etkilerine yönelik tedavi girişimleri inflamasyona bağlı aneminin tedavisinde rol oynayabilir. Bunun için ferritin ile birlikte hepsidin bakılması tanı ve tedavinin planlaması açısından daha yararlı olabilir.

Anormal sitokin üretimi, artmış akut faz reaktantları ve proinflamatuvar sinyal yollarının aktive olmasıyla karakterize olan obezitede, artan IL-6 serum hepsidin düzeylerini artırarak obez hastalarda kronik hastalık anemisine neden olur. Yapılan çalışmalarda, IL-6/hepsidin aksının hipoferremik yanıtta kritik bir öneme sahip olduğu ve hepsidin inflamasyonla ortaya çıkan hipoferremide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir ⁽²⁶⁾. Bereket ve ark.'nın ⁽²⁷⁾ yapmış oldukları çalışmada, obez grubunda IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda, ortalama IL-6 düzeyi için obez ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca VKİ ile IL-6 düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durumun hasta grubumuzun az sayıda olmasından dolayı olabileceğinin düşündük. Hasta grubunda hepsidin ve IL-6 değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür. Çalışmamızla da obezitede görülen inflamasyon anemisinin IL-6/hepsidin aksında yerinin olduğunu söyleyebiliriz.

IL-6 hepatik protein sentezinin ve dolayısıyla da CRP'inde major indükleyicisidir. Çalışmamızda da, hasta grubunun CRP değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonucun çalışmamızda, obezitede görülen kronik hastalık anemisini destekleyen bulgulardan olduğunu söyleyebiliriz.

Plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarının bir göstergesidir. Ferritin hem demir metabolizması bozukluklarında hem de inflamasyon sürecini içeren pek çok durumda, akut faz reaktanı olarak klinik değeri vardır. Obez hastalarda düşük dereceli inflamasyonla oluşan KHA'da ferritin seviyelerinin yüksek, demir seviyesinin düşük olduğu görülmüştür ⁽¹⁸⁾. DEA ve KHA ayrımında da kullanılan ferritin değerleri için obez ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun obez grupta hem DEA

hem KHA'li hastaların birarada olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Hasta grubu Hb düzeyine göre değerlendirildiğinde, Hb düzeyi düşük saptanan olguların VKİ'nin artmış ($p=0,004$), ferritin ($p=0,015$) düzeylerinin ise azalmış olduğu görüldü. Her iki grup arasında anlamlı fark vardı. Nedeninin DEA ve prelatent DEA olan hasta sayısının fazla olmasından dolayı olduğunu düşündük.

Leptin, sitokinlere benzeyen protein yapısında bir hormondur. Adipoz dokudan salınır ve obezitede kan düzeylerinin arttığı bilinmektedir^(28,29). Leptin, hepatic hepsidin ekspresyonunu, IL-6'nın hepsidin ekspresyonuna benzer şekilde aynı sinyal yolağından indükler⁽²⁹⁾. Buna göre yapılan bir çalışmada, obez çocuklarda leptin düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Bununla beraber, obez çocuklarda VKİ düşmesi aynı zamanda hepsidin ve leptin seviyelerinde de düşüşle ilişkilendirilmiştir⁽¹⁷⁾. Otuz üç normal kilolu, 85 obez çocukta yapılan kesitsel bir çalışmada, obez çocuklarda artmış leptin, IL-6, CRP, hepsidin ve serum transferrin reseptör seviyeleri seviyeleri olduğunu görülmüştür⁽²⁰⁾. Çalışmamızda, obez grubun ortalama leptin değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat obez grupta leptinin demir parametreleri ve diğer inflamatuar parametrelerle korelasyonu saptanmadı. Bunun hasta popülasyonunun yanlış seçiminden veya KHA'li hasta sayısının azlığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çalışmamızda demir eksikliği ile obezitenin birbiriyle ilişkili olduğu saptandı. Çocukluk çağındaki demir eksikliği bozulmuş kognitif işlevler, gelişme geriliği, davranış ve öğrenme bozukluklarına neden olmaktadır⁽³⁰⁾. Ayrıca egzersiz performansını da bozacağından dolayı obezite ile beraber görülmesi fiziksel ve psikolojik sağlığı da bozacaktır. Bu nedenle obez hastalar tetkik ve tedavi edilirken demir eksikliğinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hepsidinin keşfi normal demir metabolizmasının fizyolojisine ve demir metabolizma anormallikleri ile ilişkili hastalıkların patofizyolojisine yeni bir bakış açısı getirirse de henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Tanısal amaçlı kullanımının yanı sıra hepsidinin gelecekte demir

metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisinde yer alacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004;114(1):104-8. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.104>
2. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806-10. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008922200>
3. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49(10):1573-8. <https://doi.org/10.1373/49.10.1573>
4. Ganz T. Hepsidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;29-35, 507. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.29>
5. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc* 2012;71(2):332-8. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000092>
6. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25(4):888-95. <https://doi.org/10.1086/515549>
7. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökça G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
8. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Bölüm 2, 2011.
9. Brugnara C, Oski FJ, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, ed 7, Philadelphia, 2009, WB Saunders, p. 456.
10. Harris R. Nutrition in the 21st century: what is going wrong. *Arch Dis Child* 2004;89(2):154-158. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.019703>
11. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962;2(7251):327-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(62\)90110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(62)90110-1)
12. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, Sebring NG, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA. Inflammation and iron deficiency in the hypoferraemia of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(9):1412-1419. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803625>
13. 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(3):416-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802224>
14. Menzie CM, Yanoff LB, Denkinger BI, McHugh T, Sebring NG, Calis KA, Yanovski JA. Obesity-related hypoferraemia 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(1):145-8. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.10.034>
15. Nathan C. Epidemic Inflammation: Pondering Obesity. *Mol Med* 2008;14(7-8):485-492.
16. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe

- re obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131(3):788-96. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.007>
17. del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabro P, Wiegner ET, et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):5102-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1361>
 18. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. Etiology and Pathophysiology. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obesity Reviews* 2013;14:771-779.
 19. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, Ghabril M, Saxena R, Bell LN, et al. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(3):836-41. <https://doi.org/10.1002/oby.20403>
 20. 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(10):1111-7. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.146>
 21. Ganz T. Heparin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):171-82. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.08.020>
 22. 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(7):2461-3. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>
 23. 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. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1159>
 24. Dallaglio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003;122(6):996-1000. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04516.x>
 25. Aydın Z, Gürsu M, Uzun S, Karadağ S, Tatlı E, Şumnu A ve ark. Periton Diyalizi Hastalarında Hepsidin ile Anemi ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Kontrol Gruplu Çalışma. *Turk Neph Dial Transpl* 2012;21(1):66-71. <https://doi.org/10.5262/tndt.2012.1001.11>
 26. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6. <https://doi.org/10.1172/JCI200420945>
 27. Bereket A, Helvacıoğlu D. Çocukluk Çağındaki Obezitenin Demir Eksikliği Anemisine Neden Olmasının Araştırılması. *Uzmanlık Tezi*. 2012.
 28. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2006;6(2):27-31.
 29. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr* 2007;137(11):2366-70.
 30. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG, Auinger P, et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107(6):1381-6. <https://doi.org/10.1542/peds.107.6.1381>