

HEPSİDİNİN ANNE SÜTÜ DEMİR DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

The Effect of Hepsidin on Breast Milk Iron Level

Adem DURSUN¹, Fatma KILIÇ DOKAN², Ferhan ELMALI³, Sebahattin MUHTAROĞLU⁴, Meda KONDOLOT¹, Mehmet Akif ÖZDEMİR⁵

ÖZET

Amaç: Demir tüm canlıların büyüme ve gelişmesi için son derece önemli olan bir elementtir. Bu çalışmada annenin demir durumunun ve hepsidin düzeyinin, anne sütüne geçen demir miktarı üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Mayıs 2013 Kasım 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine başvuran bebeklerin annelerinden süt ve kan örnekleri alınarak yapıldı.

Bulgular: Annelerin 194 ünün (%80,8) hemogloblin değeri normal, 46 sının (%19,2) düşük bulundu. Yüz yetmiş annenin (%70,8) demir düzeyinin normal, 70 annenin (%29,2) düşük olduğu tespit edildi. Yüz kırk annenin (%58,3) ferritin düzeyinin normal, 100 annenin (%41,7) ferritin düzeyinin düşük olduğu görüldü. Hemogloblin, serum demir ve ferritin ile anne sütü demir konsantrasyonu arasında bir ilişki görülmedi. Hepsidin ile anne sütü demiri arasında pozitif bir korelasyonun olduğu dikkat çekti. Hemogloblin, serum demir ve ferritin düzeylerine göre ayrılan grupların anne sütü demir konsantrasyonları benzer bulundu. Hepsidin düzeyi yüksek olan grubun anne sütü demir konsantrasyonunun daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Annenin demir durumu anne sütüne geçen demir düzeyini etkilemez. Hepsidin yalnızca intestinal demir emiliminde değil aynı zamanda meme dokusunda da demir regülasyonundan sorumlu olan ve süte demir geçişinde etkili olan bir hormondur.

Anahtar Kelimeler: Anne Sütü; Hepsidin; Demir

ABSTRACT

Objective: The iron status of the mother, the level of hepcidin present in breast milk have been explored as for their effects on the level of iron transferred to the breast milk.

Material and Methods: This study was conducted with the milk and blood samples taken from the mothers of the babies applying Children's Hospital of Erciyes University Faculty of Medicine between May 2013 and November 2013.

Results: The haemoglobin level for 194 (80,8%) of the mothers was found to be normal while it was found to be low for the remaining 46 (19.2%) of them. For 170 (70,8%) of the mothers, the level of iron was found to be normal while it was found to be low for 70 (29.2%) of the mothers. For 140 (58.3%) of the mothers the ferritin level was normal, and it was low for the remaining 100 (41.7%) of the mothers. No relation between the concentration of iron in the breast milk and the level of haemoglobin, serum iron or ferritin was identified. There was a positive correlation between hepcidin and breast milk iron level. For the group having higher levels of Hepsidin, the breast milk iron concentration was also found to be higher.

Conclusion: The iron status of the mother has no influence on the levels iron and lactoferrin transferred to the breastmilk. Hepsidin is responsible not only for the intestinal absorption of iron but also for the regulation of iron in the mammary gland and it is influential for the transfer of iron to breast milk.

Keywords: Breast Milk; Hepsidin; Iron

¹Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim Dalı,
Kayseri/Türkiye
²Erciyes Üniversitesi,
Teknoloji Araştırma Uygulama Merkezi,
Kayseri/Türkiye
³Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyostatistik Anabilim Dalı,
Kayseri/Türkiye
⁴Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Kayseri/Türkiye
⁵Erciyes Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim Dalı,
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı,
Kayseri/Türkiye

Adem DURSUN, Uzm. Dr.
(0000-0003-0855-780X)
Fatma KILIÇ DOKAN, Öğr. Gör.
(0000-0001-7613-6420)
Ferhan ELMALI, Doç. Dr.
(0000-0002-1967-1811)
Sebahattin MUHTAROĞLU, Prof. Dr.
(0000-0002-5644-2620)
Meda KONDOLOT, Prof. Dr.
(0000-0002-1168-3228)
Mehmet Akif ÖZDEMİR, Prof. Dr.
(0000-0003-0464-3313)

İletişim:

Uzm. Dr. Adem DURSUN
Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Pediatri Anabilim dalı 38039,
Talas/Kayseri/Türkiye
Telefon: +90 352 207 6666-25385
e-mail: dr.ademdursun@gmail.com.tr

Geliş tarihi/Received: 18.05.2019

Kabul tarihi/Accepted: 24.07.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.567376

Bozok Tıp Derg 2020;10(4):21-27

Bozok Med J 2020;10(4):21-27

Giriş

Demir tüm canlıların büyüme ve gelişmesi için son derece önemli olan bir elementtir. Son 10 yılda organizmada demir döngüsü üzerinde önemli etkileri olan hepsidin keşfi ile birlikte demir metabolizmasının moleküler yolları ile ilgili çok büyük değişiklikler ve ilerlemeler olmuştur. 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 enterositlerden plazmaya taşıyan yolu bloke eder. Hipoksi ve demir depolarının düşük olduğu anemide ise, hepsidin üretimi azalır (1).

Yeryüzünde infantlar için anne sütünden daha üstün bir besin bulunmamaktadır. Özellikle ilk 6 aylık dönemde benzersiz içeriği ile infantların tüm ihtiyaçlarını karşılar. Bu nedenle anne sütünün içeriği üzerine yapılmış çalışmalara her geçen gün bir yenis eklenmektedir. Demir gibi hayati öneme sahip bir element için tek besin kaynağı anne sütü olduğundan bebeklerin anne sütünün demir konsantrasyonu ve buna etki eden faktörleri belirlemek önemlidir.

Bu çalışmada annenin demir durumunun ve hepsidin düzeyinin anne sütüne geçen demir miktarı üzerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma Mayıs 2013 Kasım 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesine başvuran bebeklerin annelerinden süt ve kan örnekleri alınarak yapıldı. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'na sunuldu ve 2012/200 protokol numarası ile onay alındı. Anneler yapılan çalışma hakkında bilgilendirilerek katılımları sağlandı. Annede bilinen bir kronik hastalık varlığı dışlama kriterleri olarak kullanıldı.

Çalışmada herhangi bir sağlık problemi olmayan, yaşları 18 ile 36 arasında değişen, laktasyonun 15. gün-18. ay arasında olan ve matür bebek doğuran toplam 240 anneden, 08.00-12.00 saatleri arasında süt ve kan numuneleri alındı. Süt numuneleri emzirmeden en az yarım saat önce her iki göğüsten elle sağılarak en az 2 ml olmak üzere deiyonize polietilen tüpler içerisine alındı. Süt numunelerinin bulunduğu tüplerin ağzı parafin ile kapatıldı. Alınan numuneler çalışma

yapılana kadar -20 C derecede saklandı. Alınan kan numunelerinde hemoglobin, serum demir ve ferritin, süt numunelerinde süt demir çalışıldı

Annelerden alınan kan örneklerinde hastanemiz merkez laboratuvarında tam kan sayımı Siemens Advia 2120i Hematology System, ferritin düzeyi Advia Centaur XP Immunoassay System, serum demir düzeyi Abbott Architect C16000 markalı cihazlarla çalışıldı.

Hepsidin çalışılabilmesi için annelerden 2 cc kan alındı. Annelerden alınan kan örnekleri 10 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışma yapılana kadar -20 C derecede saklandı. Serum hepsidin düzeyleri Wuhan ELAab Science marka ticari kit kullanılarak sandviç tip ELİSA yöntemi ile kit prospektüsündeki talimatlar uygulanarak tayin edildi.

Anne sütlerinde demir analizleri ICP MS metoduyla yapıldı. Numuneleri çözünürleştirmek için kullanılan mikrodalga cihazı kullanılarak uygun anne sütü çözme metodu kullanıldı. Örneklerden 1 ml alınarak mikrodalga çözünürleştirme cihazının sıcaklık ve basınca dayanıklı teflon hücrelerine yerleştirildi daha sonra üzerine %65'lik HNO3 den 5 ml ve %30'luk H2O2 den 5 ml ilave edildi, olası gaz çıkışları ve köpüklenmenin önlenmesi için en az 20 dakika numuneler mikrodalga çözünürleştiriciye yerleştirilmeden ağızları açık bir biçimde bekletildi. Daha sonra kapakları kapatılarak tablodaki uygun sıcaklık programı uygulandı. Çözünürleştirme işlemi bittikten sonra kapaklar açılarak elde edilen berrak çözeltiler 25 ml'lik balon jöjelere alındı hacimleri çift distile su ile tamamlandı. Numuneler ölçüme hazır hale getirildi.

Ölçüm öncesi artan derişimlerde standartlar hazırlandı (0, 1, 5,10, 20, 30, 40, 50 ppb). Hazırlanan standartlar cihaza tanıtıldı (Agilent 7500a series ICP/MS) Sonrasında numuneler belirlenen metotla okundu ve sonuçlar elde edildi.

İstatistiksel Analizler

Veriler IBM SPSS Statistics 21 istatistik paket programında değerlendirilmiştir (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Sayısal değişkenlerin normal dağılımına Shapiro-Wilk normallik testi ile bakıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için özet istatistikler medyan (25.persentil - 75. persentil) olarak

Tablo 1. Annelerin laboratuvar bulgularının medyan değerleri ve 25-75 percentilleri

	Medyan	25p-75p
Hemoglobin(g/dL)	13,1	12,3-13,8
Demir(μ g/dL)	63,5	45,2-94,0
Ferritin(ng/ml)	24,4	13,2-42,6
Anne sütünde demir(mg/L)	0,172	0,036-0,298
Hepsidin(ng/ml)	6,4	4,9-8,5

verildi. İki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon analizi ile bakıldı. Hepsidin için cutoff değerleri kümeleme ve ROC analizleri belirlendi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

BULGULAR

Çalışmaya toplam 240 anne dâhil edildi. Çalışmaya alınan annelerin laboratuvar bulgularının medyan değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Anneler hemoglobin, serum demiri ve ferritin düzeyleri erişkin yaş grubu için referansta belirtilen normal ve düşük oluşuna göre gruplara ayrıldı (2). Hemoglobin değeri normal grubun ($n=194$, % 80,8) medyan değeri 13,4 (12,7-14,0) g/dl, düşük olanların ($n=46$, % 19,2) 11,3 (10,7-11,8) g/dl, serum demiri normal grubun ($n=170$, % 70,8) medyan değeri 78,5 (62-107) μ g/dl düşük olanların ($n=70$, % 29,2) 39 (33-43,2) μ g/dl, ferritin değeri normal grubun ($n=140$, %58,3) medyan değeri 38,3 (28,3-61,1) ng/ml normal grubun ($n=100$, % 41,7) ki ise 11,5 (8,0-16,0) ng/ml olarak hesaplandı. Hemoglobin, serum demir ve ferritin ile anne sütü demir konsantrasyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında hemoglobin ($p=0,526$), serum demir ($p=0,929$) ve ferritin ($p=0,873$) düzeyleri ile anne sütündeki demir konsantrasyonu arasında bir korelasyonun olmadığı görüldü. Hepsidin düzeyi ile anne sütü demir konsantrasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde ise aralarında pozitif yönde bir korelasyonun olduğu dikkat çekmekteydi ($\rho=0,189$, $p=0,003$) (Şekil 1)

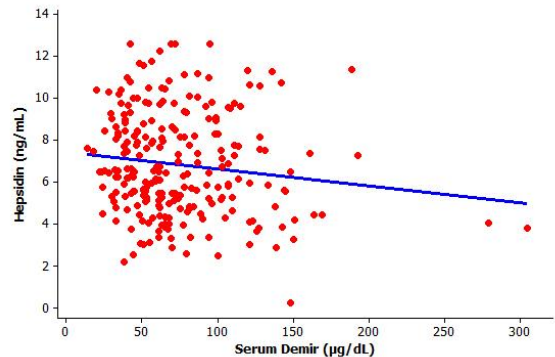
Hemoglobin, ferritin ve demir düzeyleri ile hepsidin seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Hepsidin ile hemoglobin ($p=0,418$) ve ferritin ($p=0,541$) düzeyleri arasında bir ilişki görülmezken demir ile hepsidin ($\rho=-0,127$, $p=0,049$) arasında negatif bir korelasyon

olduğu görüldü. (Şekil 1)

Çalışmaya katılan anneler hemoglobin düzeyi düşük ve normal olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grupların süt demir ve hepsidin düzeyleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Hemoglobin düzeyi normal olan grubun süt demir medyan değeri 0,172(0,037-0,314) mg/L, düşük olan grubun 0,175 (0,027-0,28) mg/L olarak bulundu ($p=0,661$). Hemoglobin düzeyi normal olan grubun hepsidin düzeyinin medyan değeri 6,4 (4,8-8,6) ng/ml, düşük olan grubunun ise 6,4(5,2-8,4) ng/ml olduğu görüldü ($p=0,947$).

Çalışma grubu demir düzeyi normal olanlar ve düşük olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldığında ise demir düzeyi normal grubun süt demir medyan değeri 0,165 (0,03-0,297) mg/L, normal grubun ise 0,199 (0,062-0,299) mg/L olduğu görüldü ($p=0,47$). Demir düzeyi normal grubun hepsidin düzeyi medyan değeri 5,9 (4,6-8,3) ng/ml, düşük grubun 7,3 (5,7-8,8) ng/ml olduğu tespit edildi ($p=0,021$). Ferritin düzeylerine göre karşılaştırıldığında ise ferritin düzeyi normal grubun anne sütü demir düzeyi 0,172 (0,05-0,29) mg/L, normal grubun 0,175(0,02-0,32) mg/L idi ($p=0,949$). Ferritin

Şekil 1. Demir ile hepsidin arasındaki negatif korelasyonun gösterilmesi



Tablo 2. Annelerin hepsidin düzeylerine göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişken	Süt Fe Medyan (25p-75p)	Anne Hgb Medyan (25p-75p)	Anne Fe Medyan (25p-75p)	Ferritin Medyan (25p-75p)
Hepsidin \geq 7,11 ng/ ml	0,213 (0,07-0,35) mg/L	13 (12,3-13,8) g/dl	63 (42-95) μ g/dl	25,3 (42-95,2) ng/ml
Hepsidin $<$ 7,11 ng/ ml	0,148 (0,008-0,265) mg/L	13,1 (12,2-13,8) g/dl	65 (48,7-94) μ g/dl	23,7 (14,8-42,6) ng/ml
<i>p</i>	0,012	0,722	0,499	0,613

düzeği normal grubun hepsidin düzeği 6,4 (5,1-8,2) ng/ml, düşük grubun 6,4(4,8-8,9) ng/ml olarak bulundu ($p=0,732$).

Çalışma grubu Hepsidin için hesaplanan cutoff değerine göre 7,11 ng/ml üstünde olanlar ve altında olanlar üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan annelerin 102 (%42) sinin hepsidin seviyesinin $>7,11$ ng/ml, 138 (%58) inin, 7,11 ng/ml olduğu görüldü. Grupların istatistiksel olarak değerlendirilmesi tablo 2'de verilmiştir. Buna göre hepsidin düzeği yüksek grubun anne sütü demir düzeği hepsidini düşük olan grubunkinden daha yüksek bulundu ve aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Grupların hemoglobin, serum demir ve ferritin düzeyleri yönünden karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi

TARTIŞMA

Demir eksikliğinin çocuklarda mental, motor, bilişsel fonksiyonlar ve immün sistem üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır ve yetersiz tedavi edildiğinde bebeklerin gelişimsel basamaklarında ve zekâ puanlarında kalıcı düşmeye neden olur. Bu yüzden anemi gelişmesini engellemek sağlık politikaları içerisinde öncelikli olmalıdır. Gelişmiş ülkelerde anemi prevalansı %4-%20 arasında belirtilirken, az gelişmiş ülkelerde ise, 4 yaşın altı çocukların üçte birinde, 5-15 yaş arası çocukların yarısında demir eksikliği anemisi olduğu ifade edilmektedir (3). Ne yazık ki sosyoekonomik düzeyle ilişkili olarak demir eksikliği ülkemizde de yaygın bir halk sağlığı sorunudur.

Anne sütündeki demir miktarı günün saatine, laktasyonun evresine hatta doğumun vajinal ya da sezaryenle oluşuna göre değişkenlik göstermektedir. Wu ve ark. (4) yaptığı bir çalışmada vajinal yolla

doğum yapan kadınların sütündeki ortalama demir konsantrasyonları sezaryenle doğum yapan kadınların sütündeki konsantrasyondan daha yüksek bulunmuştur. Anne sütündeki demir düzeği hakkında değişik ülkelerde yapılmış çok sayıda çalışmada birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Hatta aynı ülkede yapılmış çalışmalarda dahi birbirinden farklı sonuçlar göze çarpmaktadır. Tablo 3'te daha önce farklı ülkelerde yapılmış olan çalışmalar ile çalışmamızın sonuçları karşılaştırılmıştır (5).

Ülkemizde anne sütündeki demir miktarının ölçüldüğü çalışma sayısı sınırlıdır. Karakırılmaz ve ark. (6) yaptıkları çalışmada anne sütü demir dağılım aralığını 0,96-0,2 μ g/ml olarak tespit etmişlerdir. Ergül ve ark. (7) yaptığı çalışmada anne sütünde demir düzeği kolostrumda 1,36(0,44-11,60) mg/L, geçiş sütünde 1,11(0,11-0,63) mg/L ve olgun sütte 1,21(0,18-11,21) mg/L olarak bulunmuştur. Gerek diğer ülkelerde gerekse ülkemizde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında çalışmamızda anne sütündeki demir konsantrasyonu diğer çalışmalarla farklılık göstermekteydi. Anne sütündeki demir konsantrasyonu hakkında farklı ülkelerde hatta aynı ülkede yapılmış olan çalışmalarda dahi birbirinden farklı sonuçların bulunması anne sütünün demir konsantrasyonlarında coğrafi farklılığın etkisinin belirgin olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca coğrafi etkenler dışında sonuçlarımızın diğer sonuçlardan farklı olmasını çalışmalarda kullanılan metot, mevsimler, laktasyonun süresi, yaş, parite ve sütün alınış zamanı gibi etkenlerden de kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Annenin nütrisyonel durumu ve süte geçen demir miktarı ile ilgili literatürde birbiri ile çelişen çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Marin ve ark. (8) yapmış olduğu bir çalışmada gebelikleri esnasında düzenli

Tablo 3. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalardaki anne sütlerinin Fe konsantrasyonları

Ülke	Konsantrasyonlar (mg/l) Fe
Australya	0,46
Almanya	0,43
Honduras	0,21 ± 0,25
İran	0,43±0,04
İtalya	0,881
Kuveyt	0,33 – 0,70
İsveç	0,50 ± 0,12
Tayvan	0,25 ± 0,03
USA	0,29 ± 0,21
Çalışmamız	0,172(0,036-0,298)

demir kullanan annelerin süte geçen demir düzeyinin kullanmayanlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan Hannan ve ark. (9) yaptığı çalışma ise annenin diyetindeki demir ile anne sütü demiri arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir. Çalışmamızın sonuçları da bu çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Ayrıca annenin hemoglobin, demir ve ferritin düzeylerinin anne sütüne geçen demir miktarı üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Meme bezlerinden anne sütüne demir transportu tam olarak anlaşılammıştır. Annenin plazma ve süt demiri arasında bir ilişki olmadığından anne sütüne demir geçişinin pasif difüzyonla olamayacağı ve demirin anne sütüne geçişinin aktif bir süreç olduğu düşünülmektedir. Laktasyon dönemindeki ratlarda yapılan çalışmada transferrin reseptörlerinin meme dokusunda da bulunduğu keşfedilmiş ve bu reseptörlerin meme dokusuna demir transportunda sorumlu oldukları düşünülse de süt demiri ile transferrin arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Son zamanlarda keşfedilen ve intestinal demir transportundan sorumlu DMT1 ve ferroprotein 1'in meme bezlerinde de bulunduğu görülmüştür (10). Bilindiği gibi laktasyonun ilerlemesi ile süt demiri azalmaktadır. Leong W. ve Lonnerdal B.'nin yaptıkları hayvan çalışmasında meme dokusunda bulunan DMT1 ve ferroportin 1'in süt demiri ile korelasyon göstererek laktasyonun ilerlemesi ile azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum DMT1 ve ferroportin 1'in süte demir geçişinde sorumlu

olabileceğini düşündürmüştür (10). Çalışmalar demir eksikliğinde DMT1 proteininin upregüle olduğunu ve bu durumun süte demir transportunu artırdığını göstermiştir. Hemoglobin düzeyi düşük olan annelerin sütlerine neden daha fazla demir geçişi olduğunun bu mekanizmayla açıklanabileceği ileri sürülmektedir. Günümüzde hepsidin, demir metabolizmasının düzenlenmesindeki temel hormon olarak kabul edilmektedir. Hepsidin ferroportin ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlediği bilinmektedir. Hepsidin ferroportine direkt olarak bağlandığı, bu bağlanmanın ferroportinin internalize edilip, yıkılmasına yol açtığı ve ferroportinin hücre membranından kaybının hücrel demir atılımını sonlandırdığı bilinmektedir (11). Ulukol ve ark. anemisi olan ve olmayan infantlarda hepsidin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmasında hepsidin düzeylerinin anemisi olan infant grubunda diğer gruba göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda ise anemisi olan annelerle olmayan annelerin hepsidin düzeylerinde anlamlı bir farkın olmadığı görüldü. Gebelik, doğum ve laktasyon birçok hormonal mekanizma tarafından düzenlenir ve anne için büyük bir stresördür. Hepsidin düzeyi gebelikte artan demir gereksinimine paralel olarak ilk trimesterden itibaren azalmaya başlar ve üçüncü trimesterde en alt seviyeye iner (13). Gebelik boyunca serum demiri ve ferritin düzeyi ile hepsidin arasında pozitif bir korelasyonun olduğu görülmüştür (14).

Doğumu takip eden ilk üç gün içerisinde doğumun normal, acil sezaryen ve elektif sezaryen oluşuna göre hepsidin düzeylerinde 3-5 kat artışlar görülmüştür. Hepsidin düzeyindeki bu artışın psikolojik ve fizyolojik açıdan stresli bir eylem olan doğumda IL-6 gibi birtakım sitokinlerin ve stres hormonlarının salınımına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca gebelik boyunca pozitif korelasyon gösteren serum demir, ferritin ve hepsidin düzeyleri arasında doğumdan sonra bir ilişki olmadığı görülmüştür (14). Aydın S ve ark. çalışmasında plazma ve süt pro-hepsidin ve hepsidin-25 konsantrasyonları arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda ise annelerin hemoglobin ve ferritini ile hepsidin düzeyleri arasında bir ilişki görülmezken serum demiri ile hepsidin arasında negatif bir korelasyonun olduğu dikkat çekmiştir. Ayrıca annelerin hepsidin seviyelerine göre sınıflandırılmasında gruplar arasında hemoglobin, serum demiri ve ferritin yönünden fark görülmemiştir. Tıpkı gebelik ve doğumda olduğu gibi laktasyonunda anne için bir stresör olduğunu ve bu dönemde salınan sitokinler ve değişen hormonal denge nedeniyle laktasyondaki annelerin demir deposuyla hepsidin düzeylerinin ilişkisiz olabileceğini düşünüyoruz. Hepsidinle ilgili yanıtlanması gereken bir soru da hepsidinin anne sütüne geçen demir miktarı üzerine etkisi olmuştur. Bu konu ile ilgili literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın sonuçları annelerin hepsidin düzeyleri ile anne sütüne geçen demir miktarı arasında pozitif bir korelasyonun olduğunu göstermiştir. Çalışmamız hepsidin yalnızca intestinal demir emiliminde değil aynı zamanda meme dokusunda da demir regülasyonundan sorumlu olduğunu ve süte geçen demir miktarını artırdığını göstermiştir.

Son yıllarda demir metabolizmasına yeni bir bakış açısı getiren hepsidin keşfinden sonra araştırmalar bir plazma membran Serin proteazı olan Matriptase-2 ile hepsidin arasındaki ilişki üzerine odaklanmıştır. Matriptase-2'nin hemojuvelin üzerinden hepsidin aktivitesini baskıladığı görülmüştür (16). Çalışmamızda Matriptase-2 düzeyine bakılmamıştır. Bu konunun daha iyi anlaşılması için Matriptase-2 ve hepsidin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi uygun olacaktır.

SONUÇ

Anne sütünün salınımı birçok hormonu ilgilendiren karmaşık bir süreçtir ve annenin demir durumu anne sütüne geçen demir düzeyini etkilemez. Çalışmamızın hepsidin anne sütüne geçen demir düzeyi ile ilgili literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle önemli olduğunu ve bu konu ile alakalı bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz. Ancak anne sütüne demir geçişi ve hepsidin ile ilişkili yanıtlanması gereken birçok soru daha vardır. Bu konunun aydınlatılması, hepsidin demirle ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisindeki potansiyelinin değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu nedenle daha fazla klinik ve laboratuvar çalışmalar ile elde olan verilerin desteklenmesi ve bu şekilde yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Tasdik ve Teşekkür

Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rossi E. Hepsidin the iron regulatory hormone. Clin Biochem Rev. 2005;26(3):47-9
2. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine (23rd. ed) Saunders Publishers
3. Calvo EB, Gnazo N. Prevalence of Iron Deficiency in Children Aged 9-24 Months from a Large Area of Argentina. Am Jour Clin Nutr. 1990; 52(3):534-40
4. Siimes MA, Vuori E, Kuitunen P. Breast milk iron--a declining concentration during the course of lactation. Acta Paediatr Scand. 1979 ;68(1):29-31
5. Maru M, Birhanu T, Tessema DA. Calcium, magnesium, iron, zinc and copper, compositions of human milk from populations with cereal and 'enset' based diets. Ethiop J Health Sci. 2013 ;23(2):90-7
6. Köksal O, Aksu-Kocaoğlu B, Kayakırılmaz K. Some trace element contents of breast milk in Turkey. Prog Clin Biol Res. 1983; 129:227-33
7. Ergül AB, Öztürk AM, Leblebici Z. Erken ve Zamanında Doğmuş Bebeklerin Anne Sütlerinin Çinko, Bakır ve Demir Düzeylerinin Karşılaştırılması. Türk Ped Arş. 2010;45(3):272-9
8. Marin GH, Mestorino N, Errecalde J, Huber B, Uriarte A, Orchueta J. Personalized iron supply for prophylaxis and treatment of pregnantwomen as a way to ensure normal iron levels in their breast milk. J Med Life. 2012 22;5(1):29-32

9. Feeley RM, Eitenmiller RR, Jones JB Jr, Barnhart H. Copper, iron, and zinc contents of human milk at early stages of lactation. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(3):443-8
10. Hannan MA, Faraji B, Tanguma J, Longoria N, Rodriguez RC. Maternal milk concentration of zinc, iron, selenium, and iodine and its relationship to dietary intakes. *Biol Trace Elem Res.* 2009 ;127(1):6-15
11. Leong W-I, Lonnerdal B. Iron transporters in rat mammary gland: effect of different stages of lactation and maternal iron status. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):445– 53
12. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepsidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004; 306(5704): 2090-3
13. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels in infants with iron deficiency anaemia. *Int Jnl Lab. Hem.* 2008; 30(6):546–7
14. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, Cadwell B, Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients.* 2014 ;6(8):3062-83.
15. Van Santen S, Kroot JJ, Zijderveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman ME, Swinkels DW. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: A prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(7):1395–401
16. Lee P. Role of matriptase-2 (TMPRSS6) in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;122(2-3):87-96.