



**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**6 AYLIK BEBEKLERDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ SIKLIĞI  
VE DEMİR PROFİLAKSİSİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melda BERBER**

**ANKARA  
2013**



**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**6 AYLIK BEBEKLERDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ SIKLIĞI  
VE DEMİR PROFİLAKSİSİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melda BERBER**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Tansu SİPAHİ**

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübesinden her zaman yararlandığım, bu tezin her aşamasında çok değerli katkıları olan, hocalığıyla bana kattığı büyük değerlerin yanı sıra bir anne gibi desteğini, güleryüzünü, sevgisini esirgemeyen, üzerimde çok emeği olan, kendisini her zaman örnek aldığım, onun öğrencisi olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Tansu Sipahi* 'ye ;

Eğitimim boyunca bilgisini, tecrübesini, sevgisini, anlayışını ve hoşgörüsünü her zaman hissettiren, asistanlığım süresince her anımda benden desteğini esirgemeyen, onun öğrencisi olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Enver Ekici* 'ye;

Tezimde desteğini ve yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocam *Prof. Dr. Vedat Köseoğlu* 'na;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, davranışları, çalışkanlığı ve kişiliğiyle her zaman bizlere örnek olan, çok sevgili ve değerli ablam *Doç. Dr. Arzu Pampal* 'a;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum tüm Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarına ve arkadaşlarıma;

Bu yorucu süreç boyunca, bana büyük sabır göstererek sonsuz destek veren ve her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim eşsiz aileme, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Melda BERBER**

Destegini, emegini ve sevgisini hic esirgemeyen ilk oğretmenim canım büyükbabam,

*Hüseyin Türüdi 'ye ithaf edilmiştir ...*

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR .....	vii
TABLOLAR DİZİNİ .....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ .....	4
2.1.1. Demir Eksikliği Anemisinin Tanımı.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Demir Metabolizması.....	6
2.1.4. Vücut Demir Dağılımı.....	7
2.1.5. Diyetteki Demir İçeriği .....	9
2.1.6. Vücutta Demir İçeren Bileşikler .....	10
2.1.6.1. Metabolik ve Enzimatik Fonksiyonu Olan Proteinler.....	11
2.1.6.1.1. Hemoglobin.....	11
2.1.6.1.2. Miyoglobin .....	14
2.1.6.1.3. Enzimler .....	15
2.1.6.2. Demir Taşınması İle İlgili Proteinler .....	16
2.1.6.2.1. Transferrin (Tf).....	16
2.1.6.2.2. Transferin Reseptörü (TfR).....	16
2.1.6.3. Demir Depolanması İle İlgili Proteinler .....	17
2.1.6.3.1. Ferritin .....	17
2.1.6.3.2. Hemosiderin.....	17

2.2.1. Demir Absorbsiyonunu Etkileyen Faktörler .....	18
2.2.2. Diyetteki Demirin Biyoyararlanımı.....	19
2.2.3. Demir Homeostazının Düzenlenmesi.....	23
2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NEDENLERİ .....	23
2.4. DEMİR EKSİKLİĞİNİN SONUÇLARI .....	25
2.4.1. Klinik Bulgular .....	25
2.4.2. Demir Eksikliğinin Dokulara Etkileri .....	26
2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANISAL DEĞERLENDİRME .....	29
2.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE AYIRICI TANI .....	33
2.6.1. $\beta$ Talasemi Taşıyıcılığı .....	34
2.6.2. Alfa Talasemi Taşıyıcılığı .....	35
2.6.3. Enfeksiyonlar ve Kronik Hastalık Anemisi .....	35
2.6.4. Kurşun Zehirlenmesi .....	36
2.6.5. Sideroblastik Anemi.....	36
2.7. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİ.....	38
2.7.1. Oral Demir Tedavisi .....	39
2.7.2. Parenteral Tedavi.....	40
2.7.2.1. İntramusküler Tedavi.....	40
2.7.2.2. İntravenöz Tedavi .....	41
2.7.2.3. Kan Transfüzyonu .....	41
2.8. DEMİR PROFİLAKSİSİ .....	42
2.9. DEMİR FAZLALIĞININ VÜCUTTAKİ ETKİLERİ.....	43
2.9.1. Demirin Beyin Gelişimine Etkisi.....	44
2.9.2. Demirin Büyüme Üzerine Etkisi .....	47
2.9.3. Demirin Enfeksiyon Üzerine Etkisi .....	48
3. MATERYAL METOD .....	50
3.1. ÇALIŞMANIN TANIMLAMALARI .....	50
3.1.1. Çalışma Grubu .....	50

3.1.2. Hasta Kriterleri .....	50
3.1.3. Değerlendirilen Parametreler .....	51
3.1.4. Metod.....	51
3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	52
4. BULGULAR.....	53
4.1. ÇALIŞMANIN BULGULARI.....	53
4.1.1. Hasta Sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	53
4.2.2. Vakaların Hematolojik Parametreleri .....	53
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	66
7. ÖZET.....	68
8. ABSTRACT .....	70
9. KAYNAKLAR .....	72

## KISALTMALAR

<b>AAP</b>	: Amerikan Pediatri Akademisi
<b>ALA</b>	: Amino Levulinik Asit
<b>ALA- S</b>	: Amino Levulinik Asit Sentetaz
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>CI</b>	: Güven Aralığı
<b>D</b>	: Dalton
<b>DCytB 1</b>	: Duodenal sitokrom B1
<b>DE</b>	: Demir Eksikliği
<b>DEA</b>	: Demir Eksikliği Anemisi
<b>DMT -1</b>	: Divalent Metal Transporter 1
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>Fe</b>	: Demir
<b>FEP</b>	: Serbest Eritrosit Protoporfirini
<b>FPN</b>	: Ferroportin
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>HCP-1</b>	: Hem carrier protein -1
<b>HO-1</b>	: Hem Oksijenez -1
<b>Hp</b>	: Hephaestin
<b>IOM</b>	: The Institute of Medicine
<b>KK</b>	: Kırmızı Küre
<b>MCH</b>	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
<b>MCHC</b>	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu



<b>MCV</b>	: Ortalama Eritrosit Volümü
<b>NHANES- II</b>	: 'Second Health and Nutrition Examination Survey
<b>PANK 2</b>	: Pantothenate kinaz 2
<b>RDW</b>	: Ortalama Eritrosit Dağılım Genişliği
<b>RES</b>	: Retiküloendoteliyal Sistem
<b>SD</b>	: Serum Demir
<b>SDBK</b>	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences
<b>sTfR</b>	: Serum Transferrin Reseptörü
<b>Tf</b>	: Transferrin
<b>TfR</b>	: Transferrin Reseptörü
<b>TS</b>	: Transferrin Satürasyonu
<b>VMI</b>	: Visual Motor Integration
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> Hemoglobin, Hematokrit ve MCV değerlerinin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve - 2 SD dağılımları.....	4
<b>Tablo 2.</b> Çeşitli Besinlerdeki Demir Miktarı.....	10
<b>Tablo 3.</b> Hemoglobin Sentez Ontogenezi .....	14
<b>Tablo 4.</b> Demir İçeren Enzimler.....	15
<b>Tablo 5.</b> Gastrointestinal Sistemden Non-Hem Demir Emilimini Etkileyen Faktörler .....	19
<b>Tablo 6.</b> Demir Eksikliği Nedenleri .....	24
<b>Tablo 7.</b> Demir Eksikliği Gelişmesinin Evreleri.....	26
<b>Tablo 8.</b> Demir Eksikliğinin Dokulara Etkileri.....	27
<b>Tablo 9.</b> Demir Eksikliği Anemisi Tanı Testleri.....	30
<b>Tablo 10.</b> Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Kullanılan Testler ve Değerleri .....	31
<b>Tablo 11.</b> 1-5 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisinin tanısında sık kullanılan laboratuvar testlerinin cut-off değerleri .....	32
<b>Tablo 12.</b> Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı .....	33
<b>Tablo 13.</b> Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısının Özeti .....	37
<b>Tablo 14.</b> Demir bileşimi, değerleri ve elementel demir miktarları.....	38
<b>Tablo 15.</b> Yüksek ve düşük demir içeriği olan formüla ile beslenen infantların 10 yıl sonraki nöro-bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi.....	46

<b>Tablo 16.</b> Tüm Vakalardaki 6 Aylık Hematolojik Parametreleri Ortalaması ve Güven Aralıkları.....	53
<b>Tablo 17.</b> Demir Tedavisi Başlanan 6 Aylık Vakaları Kan Değerleri Ortalaması ve Güven Aralıkları.....	58
<b>Tablo 18.</b> Demir Tedavisi Almayan 6 Aylık Vakaların Kan Değerleri Ortalaması ve Güven Aralıkları.....	59
<b>Tablo 19.</b> Demir Tedavisi Almayan Vakaların 6. ay ve 1 yaş Kan Değerleri Ortalaması ve İstatistiksel Karşılaştırılması .....	60

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 1.</b> Okul öncesi yaştaki (0-5) çocuklarda ülkelere göre anemi prevalansı.....	5
<b>Şekil 2.</b> 70 kg ağırlığındaki erişkin erkekte majör demir dağılımı .....	8
<b>Şekil 3.</b> Günlük Demir Sirkülasyonu .....	8
<b>Şekil 4.</b> İnsanda Hem Biyosentez Yolağı .....	12
<b>Şekil 5.</b> Globin Gen Lokusunun Sistemik Sunumu .....	13
<b>Şekil 6.</b> Demir Absorbsiyonunun Moleküler Şeması; villöz epitelyal hücrelerden demir absorpsiyonu.....	20
<b>Şekil 7.</b> İnce Bağırsaktan Non-Hem Demir Emilimi .....	21
<b>Şekil 8.</b> Memeli Hücresinde Demirin Hücre İçine Alımı ve Hücreden Salınması .....	22
<b>Şekil 10.</b> Demir Eksikliği ve Fazlalığının Etkileri.....	44
<b>Şekil 11.</b> Çocukların 6. aydaki hemoglobin değerlerine (Hb) ve 6-12 ay arasında aldıkları mama içeriğine göre 10 yaşındaki (A) IQ, (B) Boyutsal hafıza, (C) Aritmetik başarı, (D) Görsel-Motor entegrasyon (VMI), (E) Görsel algı, (F) Motor kordinasyon skorları .....	47

## GRAFİKLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Grafik 1.</b> Olguların 6. ay Hemoglobin dağılımı.....	54
<b>Grafik 2.</b> Olguların 6. ay Hematokrit dağılımı .....	55
<b>Grafik 3.</b> Olguların 6. ay MCV dağılımı.....	55
<b>Grafik 4.</b> Olguların 6. ay Serum Demir Dağılımı .....	56
<b>Grafik 5.</b> Olguların 6. ay Serum Demir Bağlama Kapasitesi Dağılımı .....	56
<b>Grafik 6.</b> Olguların 6. ay Transferrin Saturasyon Düzeyi Dağılımı.....	57
<b>Grafik 7.</b> Olguların 6. ay Ferritin Düzeyi Dağılımı .....	57

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir dünyada bol bulunan bir element olmasına rağmen demir eksikliği anemisi (DEA), çocukluk çağının en sık rastlanılan anemilerindedir (1). Dünya genelinde nüfusun %30'unda demir eksikliği (DE) görülürken, bu oran gelişmiş ülkelerde %8'dir. Dünya çocuk nüfusunda demir eksikliği gelişmiş ülkelerde %13, gelişmekte olan ülkelerde %51'dir. Ülkemizin bazı bölgelerinde 4 yaş altı nüfusun %48'inde demir eksikliği olduğu bilinmektedir (2).

Önemli sağlık sorunlarından birisi olan demir eksikliği anemisi ile ilgili dünyada birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, ülkemizde yeterli ve geniş kapsamlı çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinin sosyoekonomik yönden geri kalmış bölgelerde ve özellikle süt çocuklarında daha sık olduğu görülmektedir (1, 3, 4). Demir eksikliği anemisi prevalansında; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye eklendiği ay ve demirden zenginleştirilmiş mamaların kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkeler arasında değişiklikler saptanabilmektedir (1). Ülkemizde de farklı bölgelerde farklı prevalans değerleri olduğu görülmektedir (5-9).

Bebeklerde demir eksikliği anemisini önlemek, ancak yeterli demir alımını sağlamakla olmaktadır (10). The Institute of Medicine (IOM), term infantta ilk 6 ay boyunca anne sütündeki ortalama demir içeriğinin 0.27 mg/g olduğunu ve bu miktarın yeterli demir alımını sağlayabileceğini belirtmektedir (11). 7 ay -12 ay arası infantta ise hızlı büyüme evresi nedeniyle demir ihtiyacı artmaktadır. Bu nedenle ilk 6 ay sadece anne sütü, 6 aydan sonra anne sütüne ilaveten ek gıdaların yeterli alınması gerekmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) demir eksikliği anemisi fazla olan gelişmekte olan ülkelerde bebeklere 4 aylıktan itibaren demir desteği önermektedir (12, 13). Fakat diğer elementlerin aksine, fazla demir insan vücudundan atılamayıp depolanmaktadır. Bu durum ise demirin vücutta istenmeyen etkilere yol açmasına neden olmaktadır. Demir depoları yeterli infantlara verilen fazla demir serbest radikallerin oluşumuna;

büyümede, kognitif gelişimde ve nörobilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabilmektedir (14-17). Son yapılan çalışmalar uyarınca; demir desteği, demir eksikliği olan bebeklere verildiğinde büyümede artışa yol açarken demir depoları yeterli olan bebeklere verildiğinde büyüme üzerine negatif etki gösterebilmektedir. Bu bebeklerin takiplerinde kilo alımının düşük olduğu ve gelişimlerinin durakladığı saptanmıştır (18). Enfeksiyon hastalıklarında da demirin çok önemli rolü vardır. Bütün patojenlerin (bakteri, virüs, protozoa) yaşamları için demir gerekli bir elementtir. Enfeksiyon sırasında mikroorganizmalar da demiri kullandığı için enfeksiyon geçirmekte olan çocuklarda demir alımına ara verilmektedir. Bu nedenle depoları yeterli olan bebeklerde demir desteği enfeksiyon riskini artırmaktadır (19).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, demir fazlalığının beyin gelişimi üzerine negatif etkisi olduğunu göstermektedir. Besinle yüksek miktarda demir alan farelerde yapılan deneylerde, Parkinson benzeri ilerleyici beyin dejenerasyonun geliştiği görülmüştür (20). Tüm bu yan etkilerinden dolayı demir deposu yeterli bebeklerde ek demir desteğinin yapıp yapılmamasının gerekliliği tartışılmaktadır.

Bu çalışma ile, Ankara ili hastanemiz yerleşim bölgesinde doğumdan itibaren sadece anne sütü almış, sağlıklı 6 aylık bebeklerde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin sıklığını saptamayı, demir profilaksisi verilmemiş olan aynı bebeklerde 1 yaşında demir eksikliği gelişip gelişmediğini tespit etmeyi amaçladık. Bunun sonucunda ülkemizde sosyoekonomik düzeyi iyi olan bölgelerde gerçekten demir profilaksisinin gerekli olup olmadığının tartışılması gerektiğini önerdik.

Bu çalışmada amacımız;

- 1) İlk 6 ay sadece anne sütü alan ve demir profilaksisi başlanmamış bebeklerde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sıklığının saptanması,
- 2) 6. ayda demir depoları yeterli olduğu için demir profilaksisi başlanmayan, anne sütü alan ve 6. aydan itibaren yeterli ek gıdaya başlanan bebeklerin 1. yaşta demir depolarının tekrar değerlendirilmesi,
- 3) Aynı bebeklerin 6. ay ve 1 yaş kan parametrelerini karşılaştırarak sosyoekonomik düzeyi iyi bölgelerde, demir depoları yeterli bebeklerde demir

profilaksisinin gerçekten gerekli olup olmadığının araştırılması, böylece bebeklerin fazla demirin yan etkilerinden korunmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

#### 2.1.1. Demir Eksikliği Anemisinin Tanımı

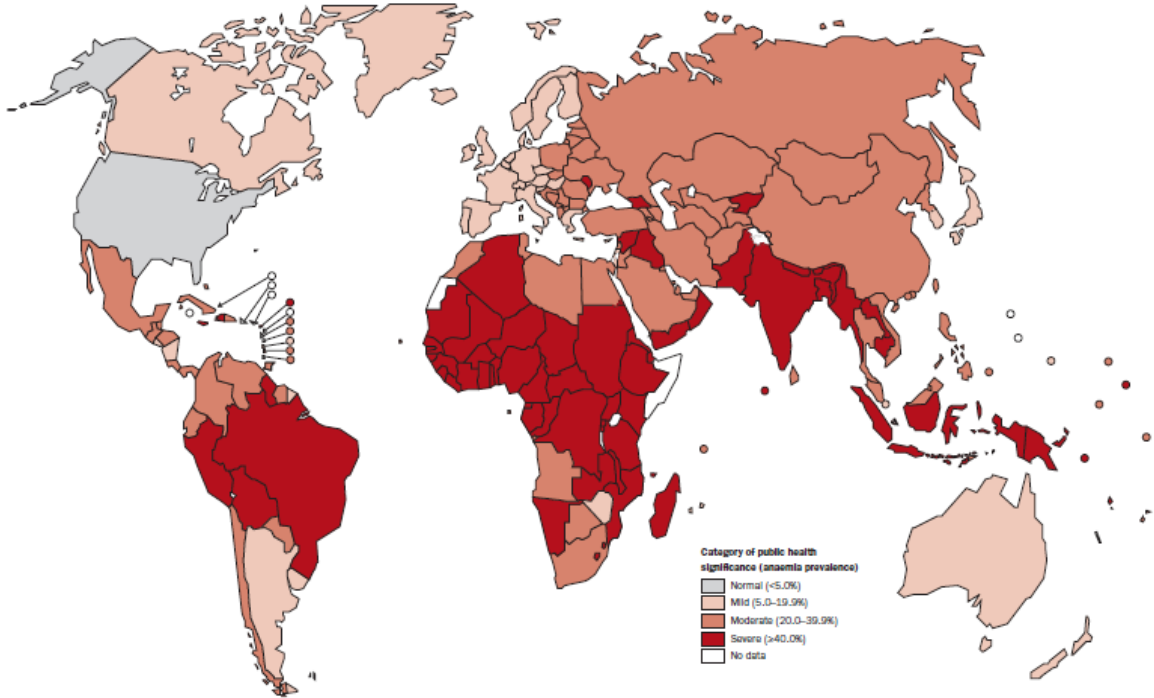
Çocuklarda anemi kırmızı küre kitlesi ve Hemoglobin (Hb) yoğunluğunun o yaş için normal değerlerin - 2 SD altına düşmesi olarak tanımlanır (21-23). Birçok parametre gibi eritrositlerle ilgili tüm değerler doğumdan itibaren yaşla birlikte farklı yönlerde önemli değişimler gösterdiğinden anemiyi tanımlarken her bir yaş için normalin alt sınırının belirlenmesi gerekir (24). Tablo 1’de hemoglobin, hematokrit (Htc) ve MCV değerlerinin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve - 2 SD dağılımları gösterilmiştir (25).

**Tablo 1.** Hemoglobin, Hematokrit ve MCV değerlerinin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve - 2 SD dağılımları (25)

YAŞ	Hemoglobin (g/dl)		Hematokrit (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD
Kordon kanı	16,5	13,5	51	42	108	98
1-3 günlük	18,5	14,5	56	45	108	95
1 haftalık	17,5	13,5	54	42	107	88
2 haftalık	16,5	12,5	51	39	105	86
1 aylık	14,0	10,0	43	31	104	85
2 aylık	11,5	9,0	35	28	96	77
3-6 aylık	11,5	9,5	35	29	91	74
6 ay-1 yaş	12,0	10,5	36	33	78	70
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	81	75
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	86	77
12-18 yaş (kız)	14,0	12,0	41	36	90	78
12-18 yaş (erkek)	14,5	13	47	41	88	78

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Anemi tüm dünyada yaklaşık 1.62 milyon insanı (%24.8) etkilemektedir (26). Anemi sıklığı yaş, cinsiyet, coğrafya, beslenme alışkanlıkları, araştırılan yaş grubu ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişkenlik gösterir (27). Özellikle etkilediği yaş grubu okul öncesi çocukluk dönemidir. Bu dönemde prevalans %47.4'e çıkmaktadır. WHO'nun 1993-2005 yılları arasında tüm dünyadaki okul öncesi yaştaki (0-5 yaş) çocukların verileri toplanarak hazırlanmış çalışma, Şekil 1 ile gösterilmiş olup buna göre anemi prevalansı; Afrika'da %67.3, Amerika'da %29.3, Güneydoğu Asya ülkelerinde %65.5, Avrupa'da %21.7, Doğu Akdeniz ülkelerinde %46.7, Batı Pasifikte %23.1 olarak saptanmıştır (26).



**Şekil 1.** Okul öncesi yaştaki (0-5) çocuklarda ülkelere göre anemi prevalansı (26)

Türkiye'de 1974 yılında yapılan çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığı %73 (28), 1975'teki çalışmada %79 (29), 1997'de İstanbul'da yapılan çalışmada %44.3 olarak bulunmuştur (30). 2003 yılında İstanbul'da yapılan diğer bir alan tarama

çalışmasında, anemi sıklığı %28 olarak saptanmıştır (31). Sipahi ve arkadaşlarının Ankara ilinde 2003 yılında yaptıkları okul taramasında 11-17 yaş grubunda anemi prevalansı %7,6 olarak bulunmuştur (8). Ülkemizde yapılan çalışmalarda süt çocuklarında demir eksikliği anemisinin (DEA) diğer yaş gruplarına göre daha fazla olduğu görülmektedir. DEA'nın sosyoekonomik yönden geri kalmış yörelerimizde daha sık olduğu saptanmıştır. Fakat bu çalışmalarda vakalar arasında homojenlik yoktur (5).

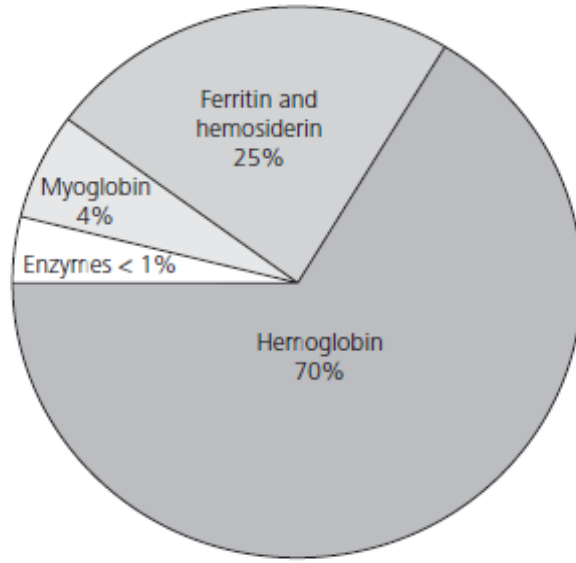
### **2.1.3. Demir Metabolizması**

Demir, doğada en yaygın bulunan elementlerden birisi olup, tüm canlılar ihtiyaç duyar. Demir, vücutta yeniden dolaşıma uğrar ve atılımı sınırlıdır (32). Demir, doğada ferrik ( $Fe^{+3}$ ) formda bulunur. Ferrik demirin nötral pH'da çözünür olmaması, dünya katmanının %4'ünün demir olmasına ve diyetle çok miktarda demir bulunmasına rağmen demirin çoğunun kullanılamamasına neden olmaktadır (4).

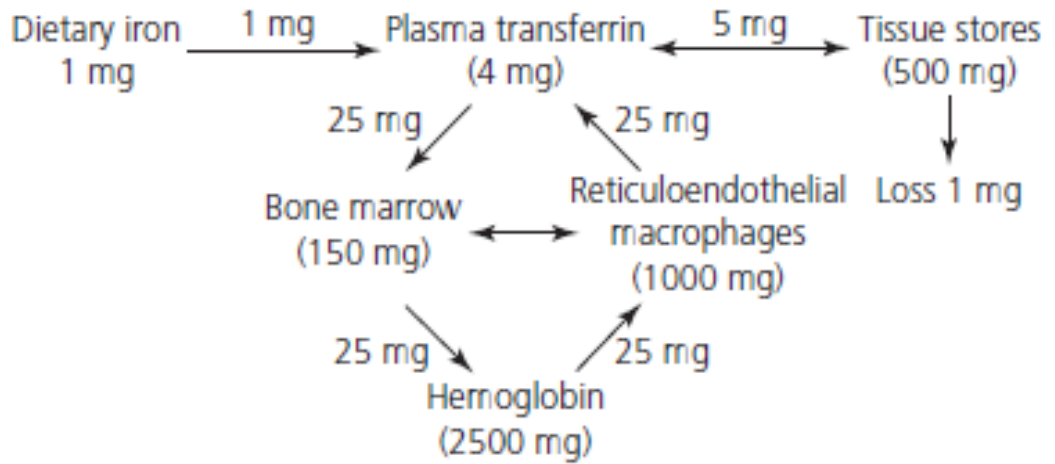
Demir iki stabil formda bulunur; bunlar inaktif ferrik  $Fe^{+3}$  ve biyokimyasal olarak aktif ferröz ( $Fe^{+2}$ ) formdur (32). Demirin bu iki formda bulunabiliyor olması onu kimyasal olarak elektron alıcısı ve vericisi olabilme özelliği, elektron transportu ve redoks reaksiyonları için önemli kılar. Demir miktarının yeterli olması elektron transfer reaksiyonu, gen düzenlenmesi, oksijen bağlanması ve transferi, dokularda depolanması hücre büyüme ve farklılaşması ve oksidatif enerji metabolizması gibi biyokimyasal reaksiyonların gerçekleşmesi için zorunludur. Demir ayrıca sitokrom a,b,c, süksinat dehidrogenaz, sitokrom c oksidaz, sitokrom p450, katalaz, miyeloperoksidaz, triptofan pirolaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz gibi enzimlerin işleyişi için hayati öneme sahiptir (4, 32, 33).

#### 2.1.4. Vücut Demir Dağılımı

Erişkinde vücut demir konsantrasyonu erkekte yaklaşık 50 mg/kg, kadında ise yaklaşık 40 mg/kg'dır. En büyük pay dolaşımdaki hemoglobine (%70) aittir ki 450 ml/1 ünite kan, yaklaşık 200 mg demir içerir. Geri kalan demir ise depo proteinleri olan ferritin ve hemosiderinde bulunmaktadır. Geri kalan demirin çoğu (%25) depo proteinleri olan ferritin ve hemosiderinde bulunmaktadır. Vücut demirinin bu kısmının 1/3'ü karaciğer, 2/3'ü retiküloendotelyel sistem (RES) makrofajlarındadır. Küçük bir kısım demir de (%4) miyoglobin ve (%1) hücre enzimlerinin yapısında yer almaktadır (4, 32) (Şekil 2). Doğumdaki vücut demir miktarı kan volümü ve hemoglobin konsantrasyonuna bağlıdır. Kordonun geç klemplenmesi ile ortaya çıkan plasental transfüzyona bağlı bebekte sekonder kırmızı küre kitlesinde artış görülür. Annenin demir depolarının fetal döneme etkisi çok azdır. Term bir yenidoğan yaklaşık 80 mg/kg demire sahiptir. Yenidoğanın demir rezervleri büyüme için kullanılır. Altı ay ile 2 yaş arasındaki infantlarda demir deposu yeterli değildir. Daha sonraki çocukluk yaşlar demir depoları kademeli olarak doldurulur (yaklaşık 5 mg/kg olacak şekilde). Erkeklerde 15-30 yaşları arasında yaklaşık 10-12 mg/kg'a kadar bir artış görülürken, kadınlarda demir depoları menopoza kadar düşük seyretmeye devam eder (ortalama 300 mg). En büyük pay dolaşımdaki hemoglobine aittir (%70). Her gün yaklaşık 25 ml kırmızı küre hücresinin yerine konulması gerekir. Bunun için 25 mg demire ihtiyaç vardır. Halbuki diyetle alınan demirin günde sadece 1 mg'ı emilir, diğer 24 mg'lık kısım dokulardaki depolardan ve kırmızı kürelerden resirkülasyonla elde edilmektedir. Şekil 3'te demir resirkülasyonu gösterilmiştir (32).



**Şekil 2.** 70 kg ağırlığındaki erişkin erkekte majör demir dağılımı (demir miktarı = 3.5-4.0 g) (32)



**Şekil 3.** Günlük demir sirkülasyonu (32)

### 2.1.5. Diyetteki Demir İçeriği

Total demir miktarı, bağırsaktan demir absorpsiyonunu etkileyen en önemli faktördür. Yetişkin bir erkeğin diyetle aldığı demirin yaklaşık %10'u (0.5-1 mg/g) emilmektedir. Demir eksikliğinde bile bu oran en fazla 3.5 mg/g'a çıkmaktadır (34). Vejetaryen beslenmede emilim daha da azalır. Ayrıca hayvansal gıdalardan alınan demir, bitkisel gıdalara göre daha iyi emilmekte ve anne sütündeki demirin emilimi de alınan gıdalardan olumsuz etkilenmektedir (4).

İnek sütünde anne sütünden daha fazla demir bulunmasına rağmen, içeriğindeki kalsiyumun fazla olması nedeniyle emilen demir oranı %10 civarındadır. Halbuki anne sütü ile beslenen bebeklerde laktoferrin sayesinde demir emilimi %49'u bulmaktadır (10). IOM, term infantta ilk 6 ay boyunca anne sütündeki ortalama demir içeriğinin 0.27 mg/g olduğunu ve yeterli demir alımının bu sayede sağlanabileceğini belirtmektedir. Anne sütündeki ortalama demir miktarı 0.35 mg/l'dir. Anne sütü ile beslenme sonucunda günlük alınan ortalama anne sütü miktarı 0.78 l'dir.. Bu rakamlar da göstermektedir ki; term infantta ilk 6 ayda 0.27 mg/g yeterli demir alımını sağlamaktadır. IOM raporuna göre bu miktarın yeterliliğinde infantın boyu ve anne sütünün içeriği arasında bir korelasyon olmasına rağmen, infantın ağırlığı ile ilgili bir korelasyon saptanmamıştır (11).

IOM'nin raporuna göre 7 ay - 12 ay arası infantta, diyetle demir alım miktarı 11 mg/g'dir. Bu aylarda üriner sistem, gastrointestinal sistem ve derinin epitelyel hücrelerinden demir kaybı olmaktadır. Bununla birlikte artan kan hacmi, doku ve depo miktarı demir ihtiyaç miktarını da artırır. Bu nedenle ilk 6 ay sadece anne sütü, 6 aydan sonra ise anne sütüne ilaveten ek gıdaların yeterli alınması mutlak gereklidir. Tablo 2'de, gıdalar ve içerdikleri demir miktarı gösterilmektedir (11, 12, 35).

**Tablo 2.** Çeşitli besinlerdeki demir miktarı (11, 12, 35)

<b>Hem Demiri</b>		<b>Non –Hem Demiri</b>		
<b>Yiyecek (75 g)</b>	<b>Demir (mg)</b>	<b>Yiyecek</b>	<b>Ölçü</b>	<b>Demir (mg)</b>
Dana eti	2,4	Kabak	60 ml (1/4 ölçü)	8,6
Dana karaciğeri	4,9	Yeşil fasulye	175 ml (3/4 ölçü)	3,1
Tavuk eti	0,7	Mercimek	175 ml (3/4 ölçü)	4,9
Tavuk karaciğeri	8,7	Pekmez	175 ml (3/4 ölçü)	3,6
Hindi	1,5	Bezelye	175 ml (3/4 ölçü)	3,1
Balık (sardalya)	2,0	Patates	170 gr	0,7
		Ispanak	110 gr	0,7
		Pirinç	1 tabak	1,2
		Beyaz peynir	30 gr	0,1
		Tarhana Çorbası	30 gr toz	2,0
		Yumurta sarısı	1 adet	1,2
		Ekmek	50 gr	0,4

### **2.1.6. Vücutta Demir İçeren Bileşikler**

Vücutta demir içeren bileşikler üç grupta incelenebilir.

- 1) Metabolik ve enzimatik fonksiyonu olanlar
- 2) Demirin taşınması ile ilgili proteinler
- 3) Demirin depolanması ile ilgili proteinler

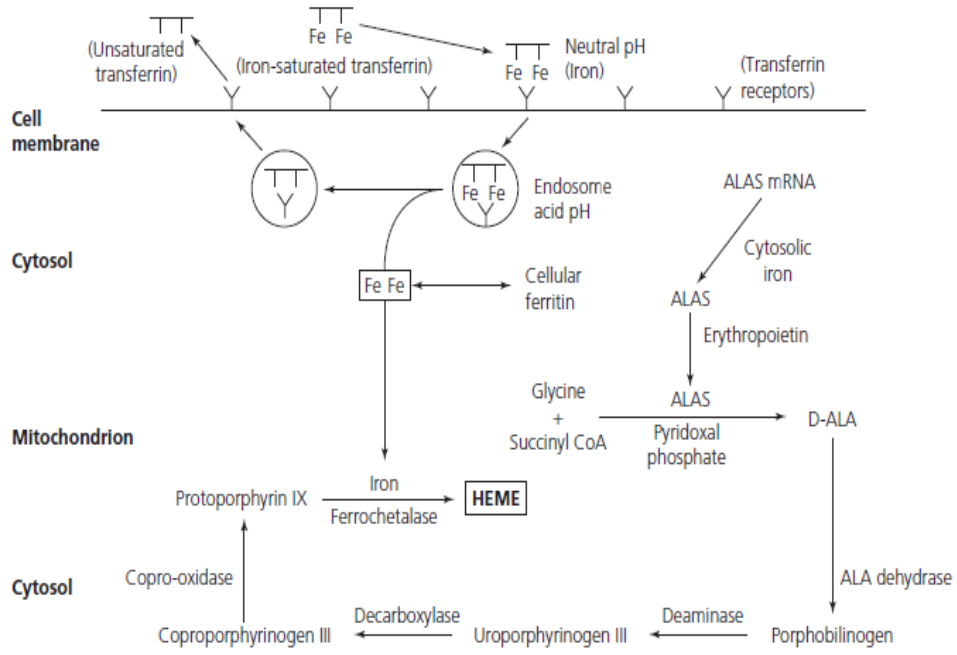
## 2.1.6.1. Metabolik ve Enzimatik Fonksiyonu Olan Proteinler

### 2.1.6.1.1. Hemoglobin

Hemoglobin (Hb), molekül ağırlığı 65400 D olan, dört globin zincirine bağlı, dört hem grubu ve dört molekül oksijen içeren bir moleküldür (4). Hb, demir içeren hem grupları ve protein içerikli globinden oluşan kompleks bir proteindir. Hem ve globin arasındaki dinamik etkileşim hemoglobine reversibl oksijen transportu özelliği sağlar. Normal erişkin hemoglobini (HbA), bir çift alfa ( $\alpha$ ) ve bir çift beta ( $\beta$ ), polipeptit zincirinden ( $\alpha_2 \beta_2$ ) oluşur (3).

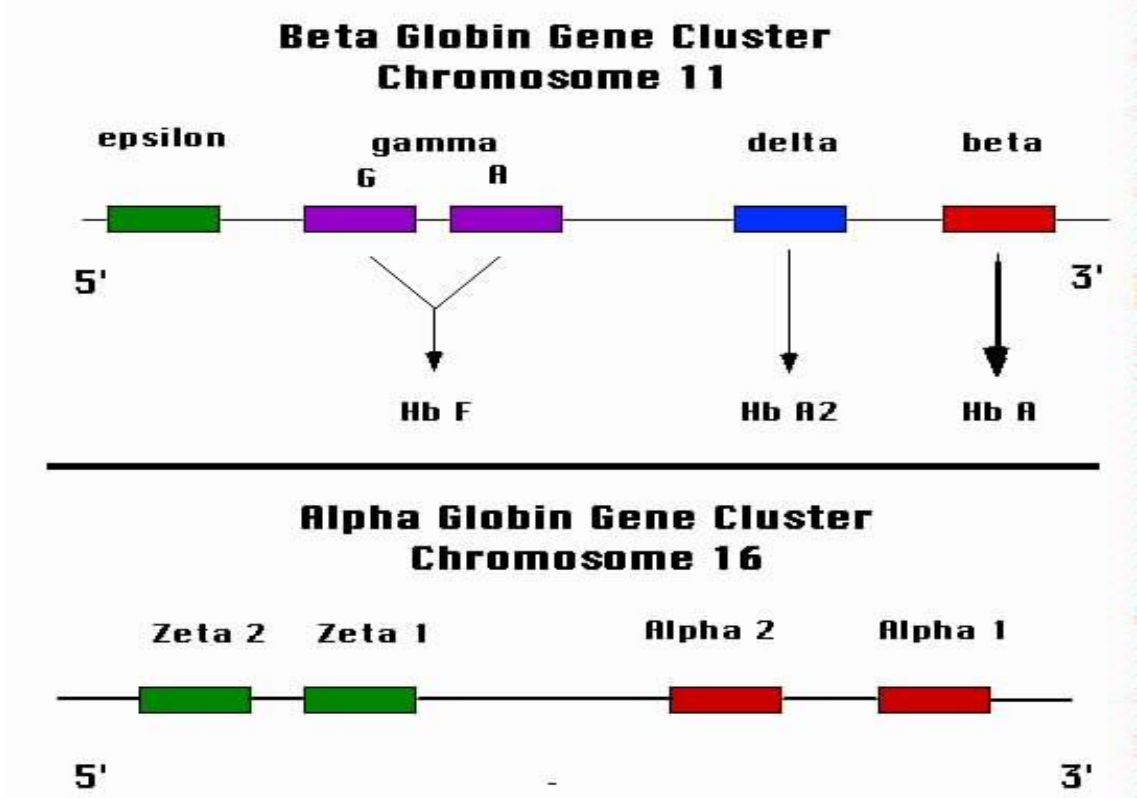
Hem sentezi, mitokondri ve sitozolde gerçekleşen kompleks basamaklar içerir. Glisin ve süksinil koA'dan hem sentezlenmesi, sekiz enzimatik basamak ile gerçekleşir. Hem sentezinde ilk reaksiyon ve son üç reaksiyon mitokondride, diğerleri sitozolde meydana gelir. Hem biyosentezi için ilk reaksiyon ALA sentaz (5'-aminolevulinat sentaz) enzimi yardımı ile mitokondride, pridoksal fosfat ve süksinil koA'nın aktive ettiği, glisinden D-aminolevülinat (ALA) oluşumudur. Bu hız belirleyici enzim; ilaçlar, steroid ve çeşitli kimyasallar tarafından karaciğerde indüklenebilir. ALA sentazın kromozom 3p21.1 (ALAS1) ve Xp11.2 (ALAS2) üzerinde lokalize farklı genler tarafından kodlanan eritroid tipleri bulunmaktadır (36). Şekil 4'te hem biyosentezi şematize edilmiştir (32).





**Şekil 4.** İnsanda Hem Biyosentez Yolağı (32)

Hemoglobinin diğer komponenti olan globin gen lokusunun sistemik sunumu Şekil 5'te gösterilmiştir. Alt panel, kromozom 16 üzerinde bulunan alfa globin odağını gösterir. Dört alfa globin geninin her biri, alfa globin protein sentezine katkıda bulunur. Üst paneli, beta globin odağı gösterir. İki gama globin genden oluşan ve fetal büyüme sırasında aktif olan Hb F ile doğumdan sonra olan yetişkin gen, beta ve delta şematize edilmiştir (37).



**Şekil 5.** Globin Gen Lokusunun Sistemik Sunumu (37)

Embriyo, fetüs, çocuk ve erişkin eritrositler içinde normalde 6 farklı hemoglobin tespit edilebilir; embriyonik hemoglobinler, Gower -1, Gower-2 ve Portland, fetal hemoglobin HbF ve erişkin hemoglobini HbA ve HbA2'dir (3). Tablo 3'te, hemoglobin sentezinin ontogenezi gösterilmiştir (37).

**Tablo 3.** Hemoglobin Sentez Ontogenezi (37)

Embriyonik Hemoglobin	Fetal Hemoglobin	Yetişkin Hemoglobin
Gower 1- zeta (2), epsilon (2)	Hemoglobin F- alpha (2), gamma (2)	Hemoglobin A- alpha (2), beta (2)
Gower 2- alpha (2), epsilon (2)		Hemoglobin A2-alpha (2), delta (2)
Portland- zeta (2), gamma (2)		

Hemoglobin, oksijen taşıyan bir proteindir ve bu nedenle oksijene yeteri kadar afinitesinin olması gerekmektedir. Ancak bu afinite, oksijeni akciğerde bağlaması ve oksijen ihtiyacı olan dokulara bırakabilmesine olanak sağlayıcı düzeydedir (38).

Yenidoğanda ortalama Hb değeri 17 g/dl'dir. İntrauterin dönemdeki düşük arteriyel oksijen basıncı ve HbF artmış oksijen afinitesi nedeniyle yenidoğan polisitemiktir. Doğumla birlikte arteriyel oksijenizasyon, ekstrauterin oksijenden zengin çevre nedeniyle artmakta ve eritropoetin konsantrasyonu azalmaktadır. Hem azalmış yapım hem de kısa ömür nedeniyle zamanında doğan bebeklerde Hb düzeyi ilk 8-10 haftaya kadar azalmakta ve Hb 11 g/dl civarına gerilemektedir. Buna "yenidoğanın fizyolojik anemisi" denir (fizyolojik anemide Hb alt sınırı 9.5 g/dl'dir). Bu aşamadan sonra eritrosit yapımı artışa geçmekte ve Hb konsantrasyonu artmaktadır. İlk 1 yıl içinde kan volümünde (yaklaşık 3 kat artış) ve vücut ağırlığındaki artışa rağmen Hb değeri ortalama 11-13 g/dl düzeyinde sabitlenmektedir (38).

#### **2.1.6.1.2. Miyoglobin**

Miyoglobin, molekül ağırlığı yaklaşık 17800 D olan kompakt bir hem proteindir. Miyoglobinin tek polipeptit zinciri 153 aminoasit ve molekül yaklaşık 1200 atom (hidrojen hariç) içerir. Primer olarak kalp ve iskelet kasında bulunur. Oksijen depolanmasında ve mitokondride, oksidatif fosforilasyonda oksijen transportunda rol oynar (39).

### 2.1.6.1.3. Enzimler

Mitokondri, çok sayıda demir içeren hem ve non-hem enzimler içerir. Bu enzimler elektron transport zincirini oluşturur ve ATP üretiminde önemlidir. Krebs siklusu enzimlerinin yaklaşık yarısı demir içermektedir. Tüm bu enzimler, Tablo 4'te gösterilmiştir (1, 4, 32).

**Tablo 4.** Demir İçeren Enzimler (4)

Demir İçeren Enzimler
Sitokrom a,b,c
Süksinat dehidrogenaz
Sitokrom c oksidaz
Sitokrom p450
Katalaz
Miyeloperoksidaz
Triptofan pirolaz
Ksantin oksidaz
NADH dehidrogenaz
Ribonükleotit redüktaz
Açıl koenzim A dehidrogenaz
Laktoperoksidaz
Akotinaz

## **2.1.6.2. Demir Taşınması İle İlgili Proteinler**

### **2.1.6.2.1. Transferrin (Tf)**

Tf, demir için özelleşmiş plazma transport proteindir. 679 aminoasitli tek polipeptit zincirden oluşur. Plazma yarılanma ömrü 8-10 gün kadardır (32). Protein yoğun olarak karaciğerde sentezlenmekte ve sentezi demir depoları ile ters orantı göstermektedir. Her molekül, iki atom ferrik demir bağlar. Transferrin aynı anda vücut demirinin sadece 4 mg'ını barındırabilmesine rağmen günde 30 mg demirin taşınımını sağladığı için demirin taşınmasında önemli rol oynar (4).

### **2.1.6.2.2. Transferrin Reseptörü (TfR)**

Transferrinden demirin alınabilmesi için proteinin hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanması lazımdır. TfR, disülfid bağ ile bağlı iki alt birimden oluşan transmembran glikoproteindir (4). Hücre yüzeyindeki transferrin reseptörlerinin sayısı hücre içine demir alımının temel belirleyicisidir. Plazma serum transferrin reseptörlerinin (sTfR) miktarı, eritropoezin hızı ve Fe düzeyi ile değişir. Demir eksikliği olan bireylerde miktarı belirgin artmıştır. Serum transferrin reseptörünün ölçümü, özellikle DEA ve kronik hastalık anemisinin ayırımında fayda sağlar (27). Her bir TfR, iki Tf molekülü bağlayabilir. TfR'nin, monoferrik Tf ile karşılaştırıldığında, diferrik Tf için afinitesi daha fazladır. İkinci reseptör TfR2 de transferrin bağlayabilir (4, 32).

Bir hücrenin yüzeyinde bulunan TfR sayısı, hücrenin demir kabul edebilme yeteneğini gösterir. Bundan dolayı da TfR, demir ihtiyacının fazla olduğu eritroid prekürsörlerinde, retikülositte ve plasenta trofoblastlarında daha fazla miktarda bulunur (4, 32). Ferritin inflamasyon ve karaciğer hastalıklarında Fe depoları ile orantısız olarak yüksek bulunurken, transferrin reseptörü bu durumdan etkilenmez ve demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabilir (27). Transferrin reseptörü, kronik inflamasyondan ve enfeksiyondan etkilenmediğinden ferritinden daha değerlidir (40).

### **2.1.6.3. Demir Depolanması İle İlgili Proteinler**

#### **2.1.6.3.1. Ferritin**

Demir depo proteini olan ferritin, hem prokaryot, hem de ökoryatlarda bulunur. 24 alt birimden oluşan yaklaşık 500 kDa'lık moleküler kütleyle sahip olan bir protein yapıdan oluşur (41). İki immunolojik tipten meydana gelir; H ve L. 12 farklı kromozomda bulunan, çoğunlukla da psödogenlerden oluşan birçok gen kopyası vardır. Ferritinin merkezindeki ferrik hidroksifosfatı örten küresel apoproteinden oluşur. Bu sayede 4500'e kadar demir atomu tutabilir. Ferritin molekülünün iç boşluğu dışarıyla 6 kanal aracılığıyla iletişim sağlamaktadır. Plazma ferritin konsantrasyonu hücrel demir depoları ile ilişkilidir (1, 4, 32).

Ferritin, hemen tüm hücrelerde bulunur ve demirin toksik olmayan şekilde depolanmasını ve gereğinde kolayca salınmasını sağlar. Demir, ferritin ve hemosiderinde depolanır. Ferritin suda çözünebilir bir proteindir ve ihtiyaç olduğunda kullanılmaya hazır demir deposudur. Örneğin ani hemoraji durumunda demir kaybı ferritinden karşılanır (32). Ferritin, eritroid öncülü hücreler ile Fe metabolizması ve depolanmasında özel rolleri olan makrofaj ve hepatositlerde en yüksek miktarda bulunur. Normalde plazma ferritin düzeyi, hücre içi ferritin miktarı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle plazma ferritin konsantrasyonu, vücut demir deposunu yansıtır. Ferritin sentezi, demir tarafından indüklenir (32, 41).

#### **2.1.6.3.2. Hemosiderin**

Hemosiderin insolubl protein demir kompleksidir ve lizozomlarda birikir. Kısa süreli metabolik ihtiyaçlarda daha az kullanılır. Normalde demir deposunun çoğunluğunu ferritin oluşturur (yetişkin erkekte 1 mg, çocuklarda ve premenstrual kadınlarda daha az). Fakat depolanma devam ederse hemosiderin miktarı da artar (41). Primer karaciğer Kupffer hücrelerinde, dalak makrofajlarında ve kemik iliğinde bulunur. Demirin fazla yüklenmesi de, karaciğer ve diğer organların parankimal hücrelerindeki hemosiderinde depolanması ile başlar (4, 32).

Ferritinden saflaştırılmış örnekler; dimer, trimer ve oligomer şeklinde küçük oranda moleküller içerir. Bu moleküller hemosiderin oluşmasında ara birleşikler olabilir (42). Solubl ferritinden izole edilen demir yüklü fare karaciğer lizozomlarında 17.3 kDa moleküler kütledeki peptit, insolubl hemosiderinin prekürsörü olabilir (43). Hemosiderin preparatlarından elde edilen peptidler ferritin antikorları ile reaksiyona girebilir (44).

## **2.2. DEMİR ABSORBSİYONU**

### **2.2.1. Demir Absorbsiyonunu Etkileyen Faktörler**

Diyetteki demirin biyoyararlanımı için absorbe edilen demir miktarı önemlidir. Diyetteki demir iki formda bulunur. Bunlar organik (hemoglobin ve miyoglobinden elde edilen hem demiri) ve inorganik (non-hem demiri) şeklindedir. Hem ve nonhem demirinin bağırsaktan emilim yolları da birbirinden farklıdır (32).

- 1) Hem demiri mukozal membrandaki spesifik reseptörlerinden direkt alınır ve değişmeden sitoplazmaya geçer. Hem demiri, non-hem demirin aksine intralüminal faktörlerden çok etkilenmez.
- 2) Non-hem demiri insolubl ferrik tuzları şeklinde vardır. Ferrik tuzlarının emilimi için ferröz forma dönmesi ve bağırsak demir transport proteini olan mukozal apoferritine bağlanması gerekir. Apoferritine bağlandıktan sonra non-hem demiri bağırsak mukoza hücrelerine girer. Demir, hücre içinde transferrinden ayrılır ve aynı hem demir havuzuna katılır (32).

Diyetle alınan demirin miktarı ve gastrointestinal faktörler demir absorpsiyonunu etkiler. Tablo 5'te gösterildiği gibi yiyeceklerdeki demir emilimi absorpsiyonunu artıran ya da azaltan maddelerden etkilenebilir. Diyetteki et, bağırsak lümeninden non-hem demir emilimini artırır. Diğer yandan çay ve kahvedeki tannat (45), yumurtadaki bazı maddeler de non-hem demir absorpsiyonuna negatif etki eder (46).

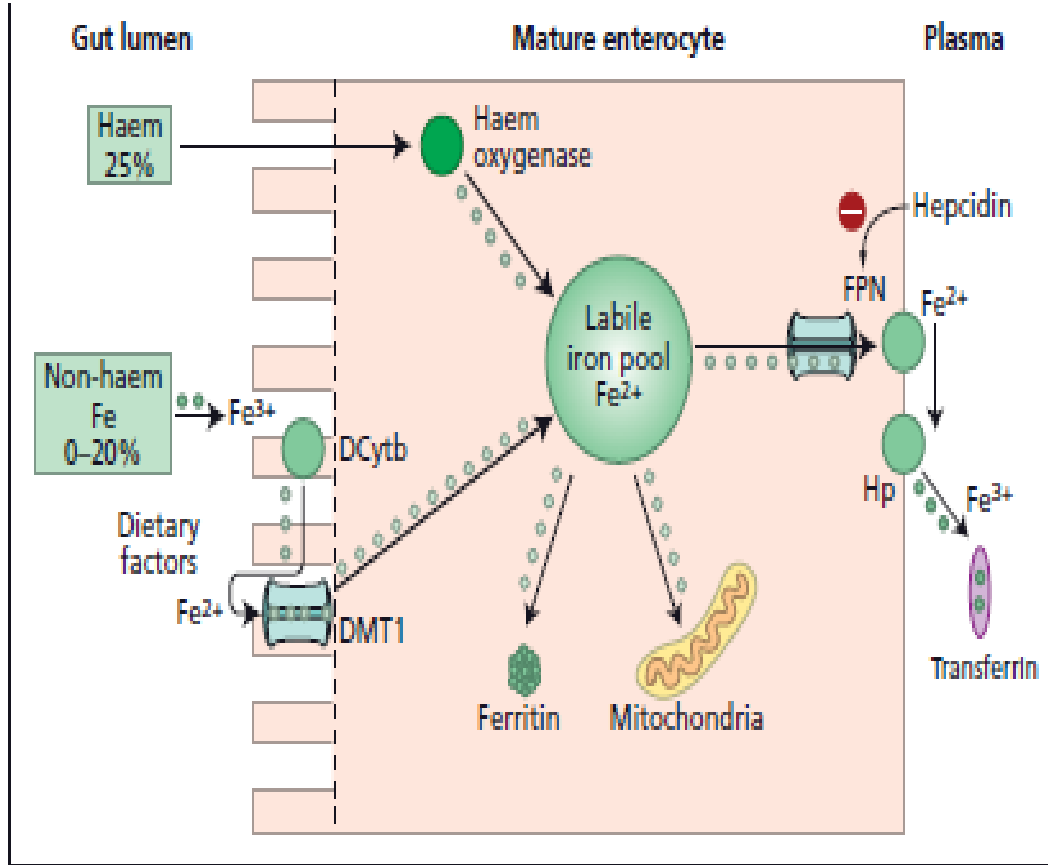
**Tablo 5.** Gastrointestinal Sistemden Non-Hem Demir Emilimini Etkileyen Faktörler  
(27)

<b>Absorbsiyonu Artıranlar</b>	<b>Absorbsiyonu Azaltanlar</b>
<b>Asitler</b>	<b>Alkaliler</b>
Askorbik asit	Antiasitler
Sitrik asit	Pankreas sekresyonları
	Hipoklorhidri
<b>Çözünen maddeler</b>	<b>Tetikleyici ajanlar (sebzelerde)</b>
Şeker	Fitat
Amino asitler (etteki)	Fosfat
	Kalsiyum
	Tannin

### 2.2.2. Diyetteki Demirin Biyoyararlanımı

Demir emiliminin tamamı, duodenumda villöz enterositler tarafından yapılmaktadır. Yukarıda bahsedilen hem ve non-hem demiri olarak farklı yapıdaki demirlerin emilimi enterosit apikal yüzeyindeki ayrı mekanizmaları, Şekil 6'da detaylı şekilde gösterilmiştir. Diyetteki biyoyararlanım için uygun olmayan okside ( $Fe^{+3}$ ) haldeki non-hem demirin, intestinal epitelyum içerisine taşınabilmesi için  $Fe^{+2}$  haline indirgenmesi gerekir (4). Bu işlem duodenum fırçamsı kenarında yerleşmiş, membrana bağlı “duodenal sitokrom B1 (DCytB)” olarak adlandırılan enzim tarafından sağlanır. İndirgenmiş demir ( $Fe^{+2}$ ), fırçamsı kenar apikalinde bulunan “divalent metal transporter 1 (DMT-1)” tarafından hücre içine taşınır. DMT-1, demir eksikliğinde up regüle olur (2, 4). Hem yapısı içerisindeki demir ise HCP-1 (Haem Carrier Protein-1) tarafından enterosite kazandırılan hemin, HO-1 (Hem Oksijenaz-1) ile parçalanmasıyla ayrılır (47, 48).

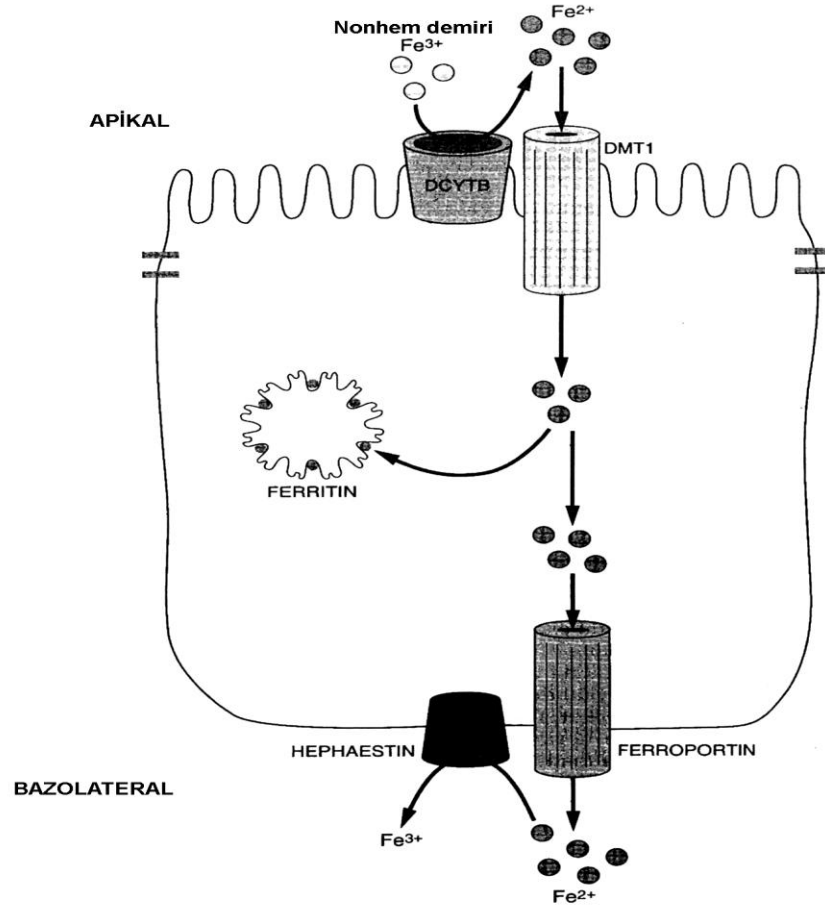




**Şekil 6.** Demir Absorbsiyonunun Moleküler Şeması; villöz epitelyal hücrelerden demir absorpsiyonu (4).

**DMT-1:** Divalent Metal Transporter 1; **FPN:** Ferroportin; **Hp:** Hephaestin; **Tf:** Transferrin; **TfR:** Transferrin Reseptörü

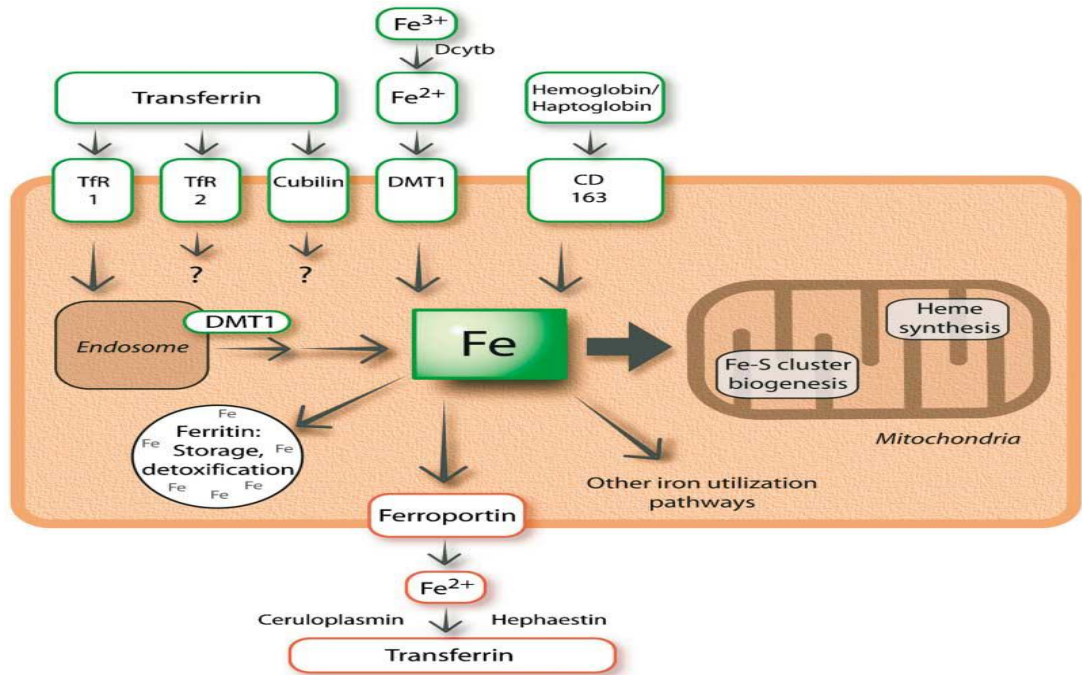
Enterosit içersine alınan demir labil demir havuzuna girip, bir kısmı ferritin olarak depo edilir ya da bazolateral membrandan demir aktarıcı ferroportin (Fpn 1) aracılığıyla dolaşıma geçer (49) (Şekil 7).



Şekil 7. İnce Bağırsaktan Non-Hem Demir Emilimi (49)

Plazmaya aktarılan ferröz demirin dolaşımında transferrine (Tf) bağlanabilmesi için önce hücrelerdeki ferooksidaz enzim “hephaestin” ile tekrar Fe<sup>+3</sup> haline okside edilmesi gerekir. Oksidasyon sonrası demir plazmada Tf'e bağlanıp demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyindeki transferrin reseptörü (TfR-1) aracılığıyla hücelere girer (4). TfR-1 tüm hücrelerden, TfR-2 ise sadece hepatosit, duodenal kript hücresi ve eritroid hücrelerden salınır (50). Diyetteki Fe<sup>+3</sup> formuna indirgendikten sonra DMT-1 tarafından hücreye alınır. Tf döngüsüyle alınmış olan demir, ferrik redüktazla Fe<sup>+3</sup> ten Fe<sup>+2</sup> ye indirgenerek DMT-1 aracılığıyla endozomal membrandan sitoplazmaya taşınır. Apo-Tf ve TfR-1 yeniden demir bağlayıp alınmasını sağlayarak tekrar kullanılmak üzere hücre yüzeyine çıkıp döngüye girer. TfR-1 her zaman salgılandığı için çoğu hücre tipinde demir alımının Tf aracılığıyla olduğu düşünülür. Daha

spesifik olan TfR-2 gen mutasyonunun hemokromatozise yol açtığı ortaya konmuştur (51). TfR-2 nin Tf'ye afinitesi, TfR-1'den 30 kez daha düşüktür. Tf bağlı demir için üçüncü alım mekanizması megalin bağımlı, kubilin aracılı endositoz yoludur (52). İntestinal hücreler diyetdeki Tf'ye bağlı olmayan demiri, DMT-1 aktivitesi ile doğrudan alır. DMT-1, diğer divalan metallerin de ( $Mn^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ) taşınmasını sağlar. Demir hücreler tarafından, asidifiye izoferritin veya hemoglobin gibi proteine bağlanmış diğer formlarda da alınabilir. Hemoglobin yıkımını değerlendiren reseptör (CD 163), haptoglobulin aracılığıyla hemoglobinin monosit makrofajlar tarafından alınmasını sağlar (53-55). Böylece farklı demir formlarının hücrelere alımında her forma özel düzenlenen değişik mekanizmalar kullanılmaktadır (47) (Şekil 8). Seruloplazmin ve intestinal homoloğu hephaestin hücreden çıkan  $Fe^{+2}$ 'nin transferrine bağlanabilmesi için okside olmasını sağlar. Hücre içindeki demir trafiği mitokondri içerisinde gerçekleşen hem sentezi ve Fe-S kümesi biyogenezinde sürdürülür (49).



Şekil 8. Memeli Hücresinde Demirin Hücre İçine Alımı ve Hücreden Salınması (47)

### **2.2.3. Demir Homeostazının Düzenlenmesi**

Demir homeostazı, intestinal demir emiliminin düzenlenmesini, hücrel demir taşınımını ve demir depolanmasını gerektirir. İnsanlarda fizyolojik bir demir atılım mekanizması yoktur. Bu yüzden demir dengesinin kontrolü intestinal emilim düzeyindedir (32, 38).

Hepsidin, demir homeostazının düzenlenmesinde intestinal demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımında negatif düzenleyici olarak santral rol oynayan küçük bir peptid hormondur. Hepsidin, direkt ferroportin üzerinde onun hücre içine alınması ve parçalanması, böylece plazmadaki demir uygunluğunun sınırlanması yoluyla etki etmektedir (38).

İntestinal demir emilimi, en az beş fizyolojik mekanizma ile düzenlenmektedir. Bunlar besinsel demir yükü, vücut demir depoları, eritropoeze bağlı regülasyon, hipoksi ve inflamasyondur. Son dördü ortak mekanizma ile hepsidini kullanmaktadır. Demir doymuşluğu veya fazla yüklenme durumları artmış hepsidin ekspresyonu ile sonuçlanır ki, demir eksikliğinde bu durumun tersi görülür. Artmış hepsidin ekspresyonu hücrel demir birikimi, azalmış serum demiri, demirden yetersiz eritropoez ve kalıcı olursa kronik inflamasyon anemisi gelişimine neden olur (38).

### **2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN NEDENLERİ**

Demir eksikliği anemisinin çok çeşitli sebepleri vardır. Bunlar Tablo 6'da şöyle özetlenmiştir (25).

**Tablo 6.** Demir Eksikliği Nedenleri (25)

<b>I) Alım azlığı</b>
Diyet (süt, 0.5 mg demir /l)
<b>II) Yetersiz absorpsiyon</b>
Yetersiz demir biyoyararlanamı: hem absorpsiyonu $Fe^{2+} > Fe^{3+}$ : anne sütünde demir > inek sütündeki demir
Antiasit tedavisi veya yüksek gastrik pH ( <i>gastrik asit inorganik demirin solubilitesi artmaya yardımcıdır</i> )
Kepek, fitat, nişasta emilimi (organik polifosfatlar içerir.)
Enterosit absorpsiyonunun disfonksiyonu ya da kayıp ( <i>inflamatuvar barsak hastalığı, Crohn hastalığı</i> )
<b>III) Artan demir İhtiyacı</b>
Büyüme ( <i>düşük doğum ağırlığı, prematürite, çoğul gebelik, aölesan ,hamilelik</i> )
Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı
<b>IV) Kan kaybı</b>
A. Prenatal
1) Plasental
a. Transplasental kanama
b. Retroplasental ( <i>prematüre plasental ayrışma</i> )
c. İntraplasental
d. Fetal kan kaybı: doğumda veya öncesinde ( <i>plasenta previa</i> )
e. Monokromik ikizlerde fetofetal kanama
f. Plasental anormallikler
2) Umbilikal
a. Rüptüre umbilikal kord ( <i>vaza previa</i> )
b. Yetersiz kord klempi
c. Transfüzyon sonrası
B. Postnatal
1) Gastrointestinal sistem
a. İnek sütü hipersensivitesi
b. Barsağın anatomik lezyonları
c. Aspirin, adrenokortikal tümör, indometazin, fenilbutazon kullanımına bağlı gastrit
d. İntestinal parazitler
e. Henoch-Schönlein Purpurası
2) Hepatobilier sistem: hematozilyon
3) Akciğer hastalıkları: tüberküloz, bronşiektazi
4) Rekürren epistaksis
5) Menstrual kayıp
6) İntrakardiyak miksom, valvüler yama
7) Renal sistem ile ilişkili hastalıklar ( <i>Nefritik Sendrom, Berger hastalığı ,Goodpasture sendromu</i> )
8) Ekstrakorporyel: hemodiyaliz, travma
<b>V) Absorpsiyon Bozukluğu</b>
Malabsorpsiyon sendromları, Çölyak Hastalığı, Ciddi uzamış ishal, İnflamatuvar barsak hastalığı, Kronik gastrit.
<b>VI) Eritroid Prekürsörlere Yetersiz Demir İletimi</b>
Atransferrinemi
Anti transferin reseptör antikoru
<b>VII) Anormal İntraselüler Transport</b>
Eritroid demir transfer defekti
Hem biyosentez defekti

## 2.4. DEMİR EKSİKLİĞİNİN SONUÇLARI

Demir eksikliği bir hastalık değil, hastalığın bir klinik görünümüdür. Semptomların başlangıcı sessiz olup, progresyon yavaştır. Bu nedenle hastalar anemiye uyum sağlar. Demirin insan organizmasında yaygın kullanılması nedeniyle eksiklik durumlarında tüm sistemler etkilenir ve pek çok sistemik belirti ve bulgu ortaya çıkabilir. Demir eksikliğinde görülen klinik bulgular şu şekilde özetlenebilir (1, 56, 57).

### 2.4.1. Klinik Bulgular

Vücuttaki demirin büyük bir kısmı, Hb sentezinde kullanıldığı için demir eksikliğinde görülen, en belirgin bulgu anemidir. Anemi, üç evrede gelişir.

**a) Prelatent demir eksikliği:** Anemi görülmez. Eritrositler normal büyüklük, görünüm ve sayıdadır. Ancak organizmada negatif demir dengesi gelişince önce vücut demir depoları azalmaya başlar. Bu durumda demir absorpsiyonu artar ve serum demiri (SD) normal düzeyde tutulmaya çalışılır. Bu evrede serum ferritin düzeyi düşmüş (<12 µg/l), kemik iliğinde demir azalmıştır (1, 4, 22, 58).

**b) Latent demir eksikliği:** Eritropoezde demir eksikliği ortaya çıktığı için düşük ferritin düzeylerinin yanında eritrosit protoporfirin değerinde artış görülmektedir. Bu evrede SD↓, SDBK↑, TS %15↓ bulunur. Ayrıca serbest transferrin resptör düzeyi (sTfR) de artmış, kemik iliğinde demir deposu tükenmiştir. sTfR düzeyi >8.5mg/l ve serum eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyi >99 mmol /l'ye yükselmiştir. Bu evrede Hb, MCV, MCH gibi eritrosit indeksleri halen normaldir (1, 4, 22, 58).

**c) Demir eksikliği anemisi:** Vücutta negatif demir dengesi devam ederse aşikar anemi ortaya çıkar. Hastada halsizlik, yorgunluk, solukluk ve taşikardi gibi semptomlara neden olabilir.

**Erken demir eksikliği anemisi:** Demir eksikliğinin eritropoez üzerine etkisi belirgin olmaya başlamakta, MCV ve hemoglobin değerlerinde hafif düşme görülmektedir.

**Geç demir eksikliği anemisi:** Hemoglobin, MCV, ferritin serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmış; RDW ve serbest eritrosit protoporfirini artmış bulunmaktadır (1, 4, 22, 58).

Demir eksikliği gelişmesinin evreleri tablo 7’de özetlenmiştir (22).

**Tablo 7.** Demir Eksikliği Gelişmesinin Evreleri (22)

	<b>Evre I (Prelatent)</b>	<b>Evre II (Latent)</b>	<b>Evre III (Anemi)</b>
<b>Hemoglobin</b>	N	N	D
<b>MCV</b>	N	N	D
<b>Retikülosit Hb</b>	N	D	D
<b>s TfR</b>	N	Y	Y
<b>FEP, Zinc PP</b>	N	Y	Y
<b>Transferrin Saturasyonu</b>	N	< % 16	< % 16
<b>Serum ferritin</b>	D	<12 µg /L	<12 µg /L
<b>Kİ demiri</b>	D	(-)	(-)
<b>Semptomlar</b>	Halsizlik, yorgunluk		Solukluk, pika, epitelyum değişikliği

Not: N: normal, D: düşük, Y: yüksek

#### **2.4.2. Demir Eksikliğinin Dokulara Etkileri**

Anemi doku oksijenizasyonunu bozarak baş dönmesi, halsizlik ve solukluk semptomları yaratır. Mikrositer hipokrom anemi derinleştikçe, fizik muayenesinde solukluk, taşikardi ve sistolik üfürüm daha sık saptanır. Dilin papillaların atrofisi ve kaşık tırnak gibi epitel değişiklikleri erişkinlerde görülebilir ama çocuklarda daha nadirdir (38).

Demir, eritrosit dışında birçok biyolojik olayda gerekli bir elementtir. Demir eksikliği, anemi ile birlikte olsun ya da olmasın 2 yaşından küçük çocuklarda büyümeyi etkileyebilir, geri dönüşümsüz mental psikomotor gelişimsel anomalilere neden olabilir (38).

Demir eksikliği; gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, kas iskelet sistemi, immünolojik sistemlerde de, Tablo 8’de gösterilen değişikliklere neden olur (25).

**Tablo 8. Demir Eksikliğinin Dokulara Etkileri (25)**

<b>D) GASTROİNTESTİNAL SİSTEM</b>
a. Anoreksi
1) Ağırlık persentilleri düşük olanlarda insidansı artmış
2) Büyüme hızı düşük olanlarda
b. Pika, pagofaji, geofaji
c. Atrofik glossit, (atrofik, dilde lingual papillalar düzleşmiş ve parlak – düz dil yüzeyi)
d. Disfaji
e. Özefajial web (Kelly-Paterson Sendromu)
f. Gastrik asit azalması
g. Sızıntılı barsak sendromu (leaky gut syndrome)
1) Gaytada gizli kan pozitifliği
2) Enteropati (gastrointestinal sistemden protein, albumin, iimmunglobulin, bakır, kalsiyum, kırmızı küre hücreleri)
h. Malabsorbsiyon sendromu
1) Sadece demir
2) Generalize malabsorbsiyon: ksiloz, yağ, vitamin A, duodenojejunal mukozal atrofi
i. Betüri
j. Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azalma
k. Disakkaridazlarda azalma
l. Kadmiyum ve kurşun absorpsiyonunda artış (demir eksikliği olan çocuklarda kurşun absorpsiyonu artar.)
m. Barsak permabilitesinde artış
<b>II) SANTRAL SİNİR SİSTEMİ</b>
a. İrritabilite
b. Yorgunluk ve aktivite azalması
c. Düşük mental motor gelişim (Bayley Skalasında test skorlarıyla uzun dönem sonucu olarak saptanabilir)
d. Ders başarısında düşüklük
e. Düşük kognitif performans
f. Katılma nöbeti
g. Papilödem
<b>III) KARDİYOVASKÜLER SİSTEM</b>
a. Kalp hızı ve kardiyak outputun artışı
b. Kardiyak hipertrofi
c. Plazma volümü artar
d. Dakikadaki veniilasyon artar
e. Digitale tolerans artar
<b>IV) KAS İSKELET SİSTEMİ</b>
a. Myoglobin ve sitokrom C eksikliği
b. Egzersiz performansında azalma
c. Fizyolojik performansta azalma
d. Egzersizde doku laktik asidoz oluşumu artar ve mitokondrial alfa-gliserofosfat oksidaz aktivitesi azalır.
e. Kemik diploe mesafesinde radyografik değişiklikler
f. Yara iyileşmesinde gecikme



**Tablo 8 (devamı). Demir Eksikliğinin Dokulara Etkileri (25)**

<b>V) İMMÜNOLOJİK SİSTEM</b>
A. Enfeksiyona eğilimde artış
1) Klinik
a. Akut hastalıkta demir yeterli çocukların akut hastalıktan iyileşme oranı, demir eksikliği anemili çocuklarla karşılaştırıldığında daha azdır.
b. Demir eksikliğinde solunum sistemi hastalıklarının sıklığı artar.
2) Laboratuvar
a. Lökosit dönüşümünde bozulma
b. Graülosit nitroblue tetrazolium (NBT) üretiminde ve öldürme fonksiyonunda bozulma
c. Lökosit miyeloperoksidazda azalma
d. Kutanöz hipersensivitesinde azalma
e. Demir eksikliği olan hayvanlarda enfeksiyon duyarlılığında artma
B. Enfeksiyona eğilimde azalma
1) Klinik
a. Bakteriyel enfeksiyon sıklığında azalma
b. Demirin fazla olduğu durumlarda enfeksiyon sıklığı artar
2) Laboratuvar
a. Transferrin demire bağlanarak bakteri üremesini engeller
b. Demir tarafından nonpatogenik bakterilerin üremesi artar.
<b>VI) HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLER</b>
A. KIRMIZI KÜRE
1) Eritropez artar
2) Kırmızı küre ömrü azalır. (asplenik vakalarda normaldir)
3) Otohemoliz artar
4) Kırmızı küre rigidite artar
5) Süfhidril inhibitörleri artar
6) Hem üretimi azalır
7) Globin ve $\alpha$ - zincir sentezi azalır.
8) Hücre membranlarında
9) Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesi azalır.
a. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> detoksifikasyonu etkisiz
b. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> hemolizi artar
c. Hücre membranındaki oksidatif hasar
d. Selüler rigidite artar.
10) Glikoliz artar
11) NADH-methemoglobin redüktaz artar
12) Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminaz (EGOT) artar
13) Serbest eritrosit protoporfirin artar
14) Kemik iliği hücrelerinde RNA ve DNA sentezi bozulur.
B. DİĞER DOKULAR
1) Hem sentez enzimlerinde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz)
2) Demir bağımlı enzimlerinde azalma (süksinat dehidrogenaz, akotinaz)
3) Monoamin oksidazda azalma
4) Üriner norepinefrin atılımı artar
5) Tirozin hidroksilaz da azalma
6) Hayvanlarda hücresel büyümede, DNA, RNA ve protein sentez
7) Sürekli eksiklikte beyin demiri etkilenir.
8) Plazma çinkoda azalma

## 2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANISAL DEĞERLENDİRME

Progresif demir eksikliğinde sırasıyla hematolojik ve biyokimyasal olaylar gelişir. Tablo 9’da, demir eksikliği anemisi tanı testleri özetlenmiştir (25). Öncelikle doku demir depolarını yansıtan kemik iliği hemosiderini kaybolur. İnflamatuvar bir hastalık olmadığında depo demir proteini olan ferritinin serum seviyeleri vücut demir depolarını rölatif şekilde doğru olarak gösterir. Normal değerleri yaşa göre değişir ve azalmış seviyeleri demir eksikliğine eşlik eder. Daha sonra yine yaşa göre değişen serum demir seviyesi azalır, serumdaki demir bağlama kapasitesi, serum transferrini artar ve saturasyon yüzdesi normalin altına iner. Demirin miktarı, hemoglobin sentezi için gerekli düzeyin altına düştüğünde FEP düzeyi artar (3).

Eksiklik arttıkça eritrosit boyutu normale göre küçülür ve hemoglobin içeriği düşer. Eritrositlerdeki morfolojik özellikler en iyi ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) ile değerlendirilir. MCV’deki gelişimsel değişiklikler mikrositoz tanısı için yaşlara göre standart değerler gerektirir (1) (Tablo 10). Artan eksiklikle beraber eritrositler deforme ve kötü şekilli hale gelirler ve mikrositoz, hipokromi, poikilositoz ve artmış eritrosit dağılım genişliği (RDW) gösterirler. Retikülosit yüzdesi normal veya orta derecede artmış olabilir ama mutlak retikülosit sayısı anemiye verilen cevabın yetersiz olduğunu gösterir. Anemi şiddetli ise bazen periferik kanda eritrositler görülür. Beyaz küre sayıları normaldir. Trombositoz ( $600.000 - 1 \text{ milyon/mm}^3$ ) görülebilir. Çocukluktaki geçici eritroblastopeni vakalarında olduğu gibi trombositoz artmış eritropoetine bağlıdır, çünkü eritropetin ile trombopoetin arasında yapısal benzerliklerin olduğu bilinmektedir. Ancak çok şiddetli demir eksikliği anemisinde bazen trombositopeni de görülebilir. Bu durumda diğer kemik iliği yetmezlikli hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Kemik iliği, eritroid hiperplazi nedeni ile hiperselülerdir. Normoblastlar, fragmente hemoglobinden fakir ve yetersiz sitoplazmaya sahip olabilirler. Lökosit ve megakaryositler normaldir. Demir boyası ile kemik iliğinde retikulum hücrelerinde demirin olmadığı görülür. Vakaların 1/3’ünde gaitada gizli kan saptanabilir (3).

**Tablo 9.** Demir Eksikliği Anemisi Tanı Testleri (25)

1) Kan Sayımı
a. Hipokromik mikrositer eritrositler (1) MCV normal yaşlılarından az (2) MCH 27 pg altı (3) MCHC %30' un altı b. RDW nin %14, 5 'un üstü
2) Serbest eritrosit protoporfirinde artma
3) Serum ferritinde azalma
4) Serum demir ve demir bağlama kapasitesi
a. Serum demiri azalır. b. Serum demir bağlama kapasitesi artar. c. Transferrin saturasyonu %16' nın altı
5) Oral demirin terapötik cevap
a. Tedavinin 5-10 gününde retikülosit piki b. Retikülositosiz pikinde hemoglobin seviyesi 0,25-0,4 g/dl/g ve hematokrit %1 /g artar
6) Serum transferrin reseptör seviyesi
7) Kırmızı küre hücre çinko protoporfirin / hem oranı
8) Kemik iliği
a. Sitoplazmik matürasyonda azalma b. Demir miktarında azalma

Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi (AAPNC) ve 1976-1980'deki "Second Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II)"nin demir eksikliği anemisi tanısı için önerdiği hematolojik testler ve sınır değerler, Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterilmiştir (1).

**Tablo 10.** Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Kullanılan Testler ve Değerleri (1)

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

**Tablo 11.** 1-5 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisinin tanısında sık kullanılan laboratuvar testlerinin cutoff değerleri (1)

<b>TEST Biyokimyasal Testler</b>	<b>YAŞ</b>	<b>CUT OFF DEĞERİ</b>	
SD	1-2	< 30 g/dl	
	3-5	< 30 g/dl	
SDBK	1-2	>480 g/dl (86 mol/lit)	
	3-5	>470 g/dl (84,2 mol/lit)	
TS	1-2	< % 16	
	3-5	< % 16	
FEP	1-5	>35 g/dl (tam kanda mol/lit) >90 g /dl (eritrositte 1,6 mol/lit)	
Serum Ferritin	1-5	8-12 g/ lt	
<b>Hematolojik Testler</b>		<b>NHANES II</b>	<b>AAP</b>
Hb	1-2	<10,7 g/dl	< 11 g/dl
	3-5	<10,9 g/dl	< 11 g/dl
Hct	1-2	<%32	< %33
	3-5	<%32	< %34
MCV	1-2	<67 fl	< 70 fl
	3-5	<73 fl	< 73 fl
MCH	1-2	<22 pg	-
	3-5	<25 pg	-
MCHC	1-2	<32 g/dl	-
	3-5	<32 g/dl	-
RDW	1-5	<% 14,5	-

## 2.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE AYIRICI TANI

**Tablo 12.** Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı (59)

1- Hemoglobinopatiler
<ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\alpha</math> ve <math>\beta</math> talasemiler</li><li>- Hemoglobin H</li><li>- Hemoglobin E</li><li>- Hemoglobin Köln</li><li>- Hemoglobin Lepore</li></ul>
2- Hem Sentez Bozukluğuna Neden Olan Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"><li>- Kurşun İntoksikasyonu</li><li>- Pirazinamid ve İzoniazid kullanımı</li></ul>
3- Sideroblastik Anemiler
<ul style="list-style-type: none"><li>- İdiyopatik Hereditör X'e Bağlı Ailesel Hipokrom Anemiler Piridoksine Cevap Veren Tip</li><li>- Sekonder İlaçlar (İzoniazid, Kurşun, Sikloserin) Sistemik Hastalıklar (Romatoid Artrit, Poliarteritis Nodosa) Maligniteler (Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Hastalıklar)</li></ul>
4- Kronik infeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar
5- Hereditör Orotik Asidüri
6- Hipotransferrinemi, atransferrinemi
<ul style="list-style-type: none"><li>- Konjenital</li><li>- Edinsel (karaciğer hastalıkları, malign hastalıklar, protein enerji malnütrisyonu, nefrotik sendrom)</li></ul>
7- Bakır eksikliği
8- Demir metabolizmasına ait bozukluklar
<ul style="list-style-type: none"><li>- Konjenital eritrosit demir transportu defekti</li></ul>

Demir eksikliğini diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırtetmek önemlidir. Ayırıcı tanıda en çok karışan hastalıkları tek tek ele alırsak ilk sırayı talasemiler alır. En sık demir eksikliğini  $\alpha$  ve  $\beta$  talasemiler taşıyıcılığından ve özellikle Hb E ile diğer hemoglobinopatilerden ayırt etmek gerekir. Bu durumların ayırıcı tanısında ilk bakılacak eritrosit sayısıdır. Demir eksikliğinde MCV ve hemoglobinle birlikte eritrosit sayısı düşükken, talasemiler ve diğer hemoglobinopatilerde sayı normalin üstündedir.  $\alpha$  ve  $\beta$  talasemi taşıyıcılığı ile demir eksikliği arasındaki diğer önemli fark demir eksikliğinde RDW artarken talasemi taşıyıcılığında RDW normaldir (3). Tablo 12’de demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısındaki hastalıklar tablo 13’de ise ayırıcı tanıda kullanılan laboratuvar testlerinin özeti gösterilmektedir (25,59).

### **2.6.1. $\beta$ Talasemi Taşıyıcılığı**

Akdeniz kuşağı, Asya ve Afrika sık görüldüğü yerlerdir. Hafif mikrositer anemi vardır. Hb A2 ve/veya fetal Hb konsantrasyonları artmış, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin normaldir ve elektroforezde hemoglobin anormalliği görülmez. Eritrosit sitogramına bakıldığında, demir eksikliği anemisinde hipokrom hücrelerin oranı, mikrositer hücrelerin oranına göre daha fazladır. Talasemi ve talasemi taşıyıcılığında ise bunun tam tersi geçerlidir. Demir tedavisi verilmesine rağmen düzelme olmaması talasemi taşıyıcılığı açısından uyarıcı olmalıdır (60, 61). Homozigot  $\beta$  talasemi (veya talasemi majör) belirgin eritroblastosiz ve ciddi hemolitik komponentleri ile tanı karışıklığına yol açmadığından ayırıcı tanıda yer almaz (3). Eritrosit indeksleri kullanılarak elde edilen bazı oranlar da talasemi taşıyıcılığı ile demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanılır. Mentzer indeksi (= MCV/KK) bunlardan biridir. Bu indeksin 12’den küçük olması talasemi taşıyıcılığını, 13’ten büyük olması ise demir eksikliği anemisini düşündürür (60).

### 2.6.2. Alfa Talasemi Taşıyıcılığı

Çinlilerde, Güneydoğu Asyada ve siyah ırkta daha sık görülür. Alfa globulin üretimini düzenleyen dört genden ikisinin delesyonu hafif mikrositer anemiye sebep olur. Klinikte eğer hastada ailesel hipokrom mikrositer anemi öyküsü var ise demir parametreleri (ferritin dahil, Hb F ve Hb A2 düzeyleri ve hemoglobin elektroferesi normal ise  $\alpha$  talasemi taşıyıcılığı düşünülebilir. Yenidoğan döneminde,  $\alpha$  talasemi taşıyıcıları %3-10 hemoglobin Barts'a ( $\gamma_4$ ) sahiptir. Alfa talasemi sendromları için spesifik tanı yöntemi genetik yöntemlerdir, bunlar prenatal tanı için de önemlidir.

Alfa talasemilerin diğer formu olan Hb H Hastalığı, dört  $\alpha$  globin geninin üçünün silinmesi ile oluşur. Hipokromi ve mikrositoz ile karakterizedir, ama bunlara ek olarak  $\alpha$  globin incirlerinin eksik olmasından dolayı oluşan unstable  $\beta$  zincir tetramerlerinden (Hb H) dolayı hafif hemolitik komponenti de vardır. Hb H, elektroforez ile tanınır. Yenidoğan döneminde orta derecede şiddetli  $\alpha$  globin eksikliği daha fazla  $\gamma$  zincirlerinin birikmesine izin verir ve Hb Barts konsantrasyonu %20'nin üzerindedir (3).

### 2.6.3. Enfeksiyonlar ve Kronik Hastalık Anemisi

Bazen hafif mikrositer olmasına rağmen, enfeksiyonlar ve kronik hastalık anemisi de normositerdir. Demir eksikliği anemisinin tersine bu inflamatuvar durumlarda serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu düşmüş, ferritin seviyeleri normal veya artmıştır. Serum transferrin reseptör (TfR) seviyesi demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisini ayırmada kullanılır, çünkü TfR enfeksiyondan etkilenmez. TfR konsantrasyonu demir eksikliğinde artar, kronik hastalık anemisinde ise normaldir. TfR/log ferritin oranındaki artış, özellikle demir eksikliği anemisini saptamada duyarlıdır (3).



#### **2.6.4. Kurşun Zehirlenmesi**

Kurşun zehirlenmesi ve demir eksikliği anemisinin her ikisi de FEP artışıyla ilişkilidir. Kurşun zehirlenmesi vakaları demir eksikliği ile ilişkilidir ve eritrositler morfolojik olarak benzerdir. Ama kurşun zehirlenmesinde eritrositlerde bazofilik noktalanma sıkça belirgindir. Kan kurşun, FEP ve idrar koproporfirin seviyelerinde artış görülür (3).

#### **2.6.5. Sideroblastik Anemi**

Hem sentezinin akkiz ve herediter hastalıkları sonucu gelişir. Hipokromik mikrositer eritrosit ve normal eritrositlerde karışık olarak iki tip eritrosit popülasyonu oluşur ve çok yüksek eritrosit dağılım genişliği (RDW) gözlenir. Serum demir konsantrasyonu ve transferrin saturasyonu artmıştır. Bozulmuş hem sentezi sonucu hastalığın bütün tiplerinde demir mitokondrilerde birikir. Kemik iliğinde perinükleer dağılım gösteren demir granülleri içeren çekirdekli eritrositler gözlenir. Ring sideroblast olarak adlandırılan bu hücreler diffüz sitoplazmik ferritin granülleri içeren ve kemik iliğinin normal elemanları olan sideroblastlardan farklıdır. Tanı için ring sideroblastlar eritroid prekürsörlerin  $\geq 10\%$ unu oluşturmalıdır. Sideroblastik anemiye sıklıkla erişkin çağlarda rastlanır. Çocuklarda sideroblastik anemilerin az tipi görülür (62).

**Tablo 13.** Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısının Özeti (25)

Hastalıklar	Etnik köken	Hb	MCV	Ailenin MCV değeri	RDW	FEP	Ferritin	Serum Demir	SDBK	Kemik iliği demir durumu	Hb elektroforezi	Diğer bulgular
<b>Demir eksikliği anemisi</b>	Özellik yok	D	D	N	Y	Y	D	D	Y	D	N	
<b>B talasemi</b> B talasemi taşıyıcı (heterozigot)	Akdeniz	D	D	Birinde D	N	N	N veya Y	N	N	N	A2 artmış F N veya Y	Normal FM
B talasemi (homozigot)		D	D	İkisinde D	N	Y	Y	Y	Y	Y	F Y (%60-90)	HSM
<b><math>\alpha</math> talasemi</b> Sessiz taşıyıcı	Asyalılar, Zenciler	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Hematolojik anormallik yok
Talasemi taşıyıcı		N/D	D	Birinde D	N	N	N/Y	N	N	N	N	Eritrositler içindeki inklüzyon cisimcikler
Hemoglobin H hastalığı		D	D		Y	N	N/Y	N/Y	N	Y	Hemoglobin H (%2-40)	
<b>Kronik enfeksiyon anemisi</b>	Özellik yok	D	N	N	N	Y	N/Y	D	N/D	N/Y	N	
<b>Sideroblastik anemi</b>	Özellik yok	D	N	N	Y	N/Y	N/Y	N/Y	N/D	Y	N	

Not: N: Normal, D: Düşük, Y: Yüksek

## 2.7. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİ

Demir eksikliği anemisi tedavisinde, öncelikle etioloji araştırılır. Özellikle süt çocukluğu ve adölesanlarda demir eksikliği anemisine en sık yol açan neden, hızlı büyüme ile artan demir ihtiyacının beslenme ile karşılanamamasıdır. Özellikle adölesanda demir eksikliği anemisi saptandığında dönemde altta yatan kanama, paraziter hastalıklar ve çölyak hastalığı gibi emilim bozukluklarının araştırılması önerilmektedir. Tedavide öncelikle altta yatan nedenin ortadan kaldırılması amaçlanır (63, 64).

Tedavi seçimi, hastanın klinik durumu ile yakından ilişkilidir. Hastada hemodinamik bozukluk yoksa anemiyi düzeltmek için tercih edilen yol, demir preparatları ile tedavidir. Anemiye bağlı hemodinamik bozukluk varsa acil olarak eritrosit transfüzyonu yapıp, sonrasında demir tedavisi başlanır. Demir tedavisi oral veya parenteral yapılabilir (65).

Demir preparatlarını ağızdan almayı engelleyen bir durum yoksa demir tedavisi mutlaka ağızdan verilir. Basit ferröz tuzlar ( $Fe^{+2}$  sülfat, glukonat, fumarat), etkili ucuz ve yeterli tedavi sağlar. Ferröz demirin (ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz askorbat, ferröz laktat, ferröz süksinat, ferröz fumarat ve ferröz glisin sülfat) emilimi daha iyidir. Ferrik demir ( $Fe^{+3}$ ) daha az emilir, bu yüzden daha az tercih edilmelidir. Tablo 14'te demir bileşimi, değerleri ve elementel demir miktarları gösterilmiştir (2, 25, 33, 58).

**Tablo 14.** Demir bileşimi, değerleri ve elementel demir miktarları (58).

Demir Bileşimi	Preparat	Değerlik	Elementel Demir (mg)
Ferröz sülfat	Ferröz sülfat	++	65
Ferröz glukonat	Ferro vital	++	200
Ferröz glycin sülfat	Ferrosanol süsp Ferrosanol damla	++ ++	30 (5 cc)
Ferrum protein süksinat	Ferpleks Süsp Damla	+++ +++	1,1 (1 damla) 40 (15 ml)
Ferrolil hidroksit polimaltoz	Ferrum Hausmann Süsp Damla	+++ +++	50 (5 cc) 2,5 (1 damla)

### 2.7.1. Oral Demir Tedavisi

Akut ve kronik enfeksiyonu olmayan sağlıklı bir bebekte demir profilaksisi almamış ise, inek sütü ile besleniyor, et tüketimi yetersiz (15 g/günün altında) ve pikası yoksa, kan sayımında mikrositer anemi saptandığında 3 mg/kg/g ferröz sülfat, 1-3 dozda verilip 1 ay sonra kontrole çağrılır. Kontroldeki hemoglobin değerinde en az 1 g/dl yükselme varsa hasta kesin demir eksikliği anemisi olarak kabul edilip, demir tedavisine hemoglobin değeri normale geldikten sonra depoları doldurmak amacıyla 2-3 ay daha devam edilir.

Daha büyük çocuklarda ise anemi tanısı ve nedeni kesinleştirdikten sonra tedaviye başlanması önerilir. Demir eksikliği anemisinde 4-6 mg/kg/g ferröz sülfat ağızdan olmak üzere 2-3 dozda uygulanır. Emilim yeterli olması için yemekten 1 saat önce veya 2 saat sonra ve C vitamini içeren çeşitli meyvelerle birlikte alınması önerilir. İnek sütü tüketimi günde 500 ml ile sınırlandırılmalıdır.

Demir takviyesine başlandıktan sonraki 5-10. günde retikülosit pik yapar. Retikülosit pikini takiben ilk 7-10 gün içinde hemoglobin ortalama 0.25- 0.4 g/dl/g ve hematokrit seviyesi %1/g artar. Daha sonraki günlerde hemoglobinin artış hızı biraz azalır (0.1-0.15 g/dl/g). 2 ay sonra da başlangıç Hb ne olursa olsun normal Hb düzeyine ulaşılır. Hemoglobin normale geldikten sonra depoların dolması ile tedavi 2-3 aya uzatılır. Tedavi süresi en az 3 ay en fazla 5 aydır (2, 25, 33).

Demir tedavisine yetersiz yanıt alındığında hastanın ilacı uygun şekilde alıp almadığı sorgulanır. Gastrointestinal emilim bozukluğu veya başka bir mikrositer aneminin varlığı araştırılır. Emilim bozukluğu olduğunda veya oral tedaviye kesin olarak intolerans varsa parenteral uygulama yapılabilir (25).

## 2.7.2. Parenteral Tedavi

### 2.7.2.1. İntramusküler Tedavi

Demir dekstran, parenteral kullanım için uygun elementel demir formudur. İnfanlarda akut hastalıkta (akut diyare dahil) bile tolere edilebilen, etkili ve güvenilir bir ajandır. Demir dekstran, 50 mg/ml elementel demir içerir (25).

#### Parenteral Demir Tedavisi Endikasyonları:

- 1) Oral demirin tolere edilmediği durumlar
- 2) Ciddi bağırsak hastalığı (inflamatuvar bağırsak hastalığı)
- 3) Kronik hemoraji (herediter telenjektazi, menoraji, prostetik kalp hastalığına bağlı kronik hemoglobinüri)
- 4) Demir depolarının hızlı düzeltilmesi gereken durumlar
- 5) Diyaliz hastaları gibi eritropoetin kullanılması gereken durumlar

<b>Tedavide Gereken Demir Miktarı Hesaplanması =</b>
$\frac{\text{Normal hemoglobin} - \text{başlangıç hemoglobin} \times \text{kan volümü (ml)} \times 3.4 \times 1.5}{100}$

- 1) Normal hemoglobin değerleri (Tablo 10'da gösterilmiştir)
- 2) Kan volümü – 80 ml/kg ya da 40 ml/lb vücut ağırlığı
- 3) 3.4 ile çarpım – gram cinsinden hemoglobini demirin miligramına çevrilmesi için
- 4) 1.5 ile çarpım – dokulardaki depo demirini dahil etmek için ekstra demir sağlar (25)

İntramusküler demir tedavisinin yan etkileri, lokal inflamasyon, mide bulantısı, baş dönmesi ve enjeksiyon yerinde deri renginde değişiklik olabilir (25).

### **2.7.2.2. İntravenöz Tedavi**

İntravenöz demir dekstranla karşılaştırıldığında sodyum ferrik glukonat ve demir (III) hidroksit sükroz kompleks, kullanımı daha güvenli ve daha etkilidir. Özellikle anemili hastada böbrek yetmezliği eşlik ediyorsa intravenöz kullanım uygundur. 1-4 mg/kg, haftada bir doz şeklinde kullanılabilir. Anafilaktik reaksiyonu önlemek için küçük miktar test dozu yapıp, 30 dakika beklendikten sonra yapılması önerilir.

#### **Parenteral demir tedavisinin kontraendikasyonları:**

- 1) Demir eksikliğine bağlı olmayan anemi
- 2) Demirin fazla yüklenmesi
- 3) Parenteral demir preparatlarına hipersensivite
- 4) Anafilaktik reaksiyon ve ciddi alerji öyküsü
- 5) Klinik ya da biyokimyasal olarak gösterilmiş karaciğer hasarı
- 6) Akut veya kronik enfeksiyon
- 7) Yenidoğan dönemi

### **2.7.2.3. Kan Transfüzyonu**

Kan transfüzyonu sadece anemi çok şiddetli ise veya cevabı engelleyecek bir enfeksiyonla birlikte ise endikedir. Şiddetli transfüzyonda hızlı bir şekilde düzeltmek gereksizdir. Çünkü hipervolemi ve kardiyak dilatasyon nedeniyle işlem tehlikeli olabilir. Hemoglobin seviyesi 4 g/dl'nin altında olan şiddetli anemik çocuklara 2-3 mg/kg eritrosit süspansiyonu verilmelidir (3, 25).

## 2.8. DEMİR PROFİLAKSİSİ

Demir desteği gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliğini kontrol edebilmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Destek belirli bir hedef gruba (gebeler, altı aydan büyük çocuklar) yüksek dozda mikronütrient verilmesi için yapılan uygulamadır. Bu uygulama ile gerekli tüm mikronütrientlerin verilmesi zordur. Ayrıca hedef nüfusta olmayanlar ihmal edilir. Desteğin sık ve uzun süre alınması gerektiğinde buna uyum genellikle kötüdür (13, 66).

Anemi prevalansının %40'tan fazla olduğu veya demirden zenginleştirilmiş besinlerin bulunmadığı ülkelerde 6-23 aylık tüm bebeklerde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2 mg/kg/g demir desteği önerilmektedir (13).

Anne sütünde demir miktarı fazla olmakla birlikte, bu demirin emilme oranının %50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir. En az 6 ay anne sütü verilmelidir. Demir ihtiyacı 6 aydan sonra demirden zengin ek besinler ve demir ilaveli çocuk besinleri ile karşılanır. Demirle zenginleştirilmiş (6-12 mg/dl) formüla mamalar kullanılabilir. Zenginleştirilmiş tahıllar 6 ay-1 yaş arası verilebilir. İnek sütünden 1 yaşa kadar uzak kalınmalıdır. Çünkü inek sütündeki demirin biyoyararlanımı zayıftır. İnek sütündeki protein gastrointestinal sistemde kanamaya neden olabilir. Gelişmekte olan ülkelerde term bebeklere önerilen koruyucu doz 1 mg/kg/g'dır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir takviyesi şu şekilde yapılmalıdır; doğum ağırlığı 1,5-2 kg olan infantta: 2 mg/kg/g demir takviyesi, doğum ağırlığı 1-1.5 kg olan infantta: 3 mg/kg/g demir takviyesi, doğum ağırlığı 1 kg altı olan infantta: 4 mg/kg/g demir takviyesi şeklindedir. Vitamin C (domates, patates...gibi), et, balık, tavuk gibi yiyeceklerin diyetle katılmasıyla demir absorpsiyonu artırılabilir. Çay, fosfat, fitat gibi gıdalar ise demir absorpsiyonunu azalttığı için diyetten uzaklaştırılmalıdır (3, 25).

Diyetteki demir büyüme için gerekli bileşenlerin (çinko gibi) absorpsiyonunu inhibe edebilir. Fazladan verilen demir desteği; diyet alımında azalma, zayıf besin absorpsiyonu ve negatif enerji dengesi sonucunda morbiditede artışa neden olur.

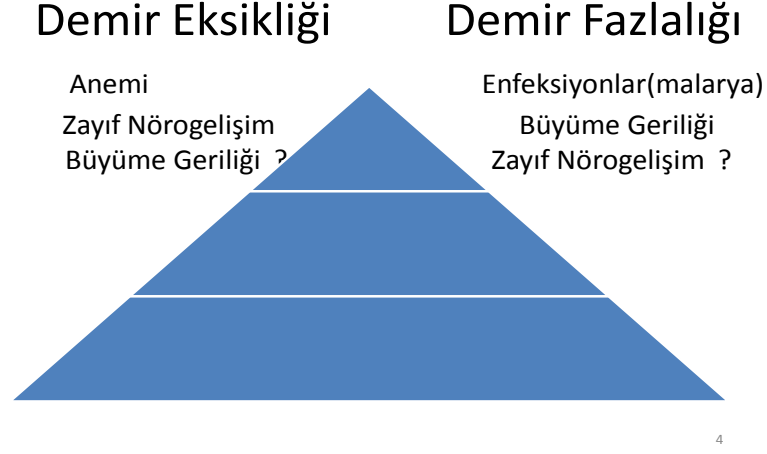
## 2.9. DEMİR FAZLALIĞININ VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Demir vücuttan kolayca atılamadığından, dolaşımında bulunan fazla demirin birçok zararı vardır. Hemokromatozis (kronik fazla demir yüklenmesi durumu) ile ilgili yapılan çalışmalar fazla demirin vücutta yarattığı sorunları açıklamaya yardımcıdır. Fazla demir fenton reaksiyonu sonucu hidroksi radikallerine katalize olur (67). Bu serbest radikaller ve hücrel yıkım sonucu oluşan doku hasarı, özellikle karaciğerde meydana gelir. Ayrıca bu oksidatif yıkım DNA, protein ve lipidleri de etkilemektedir (68, 69).

Özellikle genetik olarak yatkın çocuklarda fazla demirin motor, davranışsal ve bilişsel gelişim üzerinde zararlı etkileri vardır. Böyle çocuklarda pantothenate kinaz 2 (PANK 2) gen kodunda mutasyon saptanmıştır (Hallervorden-Spatz sendromu). Bu mutasyona sahip çocuklarda nöronlarda demir birikimi olmaktadır. Bu durum distoni, disatri, rijidite ve erken ölüme yol açmaktadır (70).

Demir depoları yeterli farelere verilen demir desteği, serbest radikallerin oluşumuna ve peroksidatif hasarın oluşumuna bağlı bağırsak duyarlılığında artışa neden olur (68, 71). Vücutta oluşan bu serbest radikallere karşı bilinen savunma sistemleri vardır. Selenyum, glutatyon gibi antioksidanlar, serbest radikal hasarına karşı koruyan savunma sistemleridir. Örneğin anne sütünde bulunan laktoferrinin daha çok enfeksiyondan koruma özelliğinin olmasının yanında, demir şelasyonunda görevli olduğu düşünülmektedir (72). Fazla verilen demir desteğinin, serbest radikallerin oluşumuna neden olmasının yanısıra beyin gelişimine ve büyümeye negatif etkisi vardır. Patojen mikroorganizmaların çoğalmasına ve konak savunma sisteminin enzim aktivitesinin baskılanmasına da neden olur (73, 74). Şekil 10'da demir eksikliği ve fazlalığının etkileri gösterilmiştir (75).





**Şekil 10.** Demir Eksikliği ve Fazlalığının Etkileri (75).

### 2.9.1. Demirin Beyin Gelişimine Etkisi

Santral sinir sisteminin gelişimi yaşamın ilk yıllarında diğer yaşlara oranla daha fazladır. Demir beyin gelişimi için çok kritik öneme sahiptir. Myelinizasyon, monoamin sentezi ve glial hücreler için enerji metabolizmasını sağlar (76). Demir eksikliği olan hayvanlar üzerine yapılan çalışmada motor aktivitede azalma, kognitif ve davranışsal fonksiyonlarda negatif etki saptanmıştır (76-78). Demir eksikliği olan çocuklarda nöral gelişim bozulmuştur, fakat demir desteğinin bu durumu önleyip önlemediği net değildir (79). Fazla demir alımının kognitif gelişim üzerindeki negatif etkisi hakkındaki fizyolojik mekanizma bilinmemektedir, ama demir ile ilişkili oksidatif stresin sorumlu olduğu düşünülmektedir (20).

Çocuklarda yapılan 17 randomize klinik çalışmanın meta-analiz sonuçlarına göre, demir desteği demir eksikliği olanlara verildiğinde kognitif gelişimde önemli fayda sağlar, mental gelişim üzerinde anlamlı pozitif etkisi vardır. Mental gelişim indeksi hesabına göre 100 puan üzerinden 1.5-2 puan artış sağlar (75, 80). Fakat bu çalışma demir takviyesi alan 2 yaş altı çocuklarda nörogelişimsel verilerin ikna edici bir kanıt oluşturmadığını ifade etmektedir (75).

Son zamanlarda fazla demir alımının beyin gelişimi üzerine negatif etkisini gösteren çalışmalar artmıştır. Fare modellerinde diyetle alınan yüksek demir alımından sonra Parkinsonizm benzeri ilerleyici nörodegenerasyon meydana gelmiştir (20).

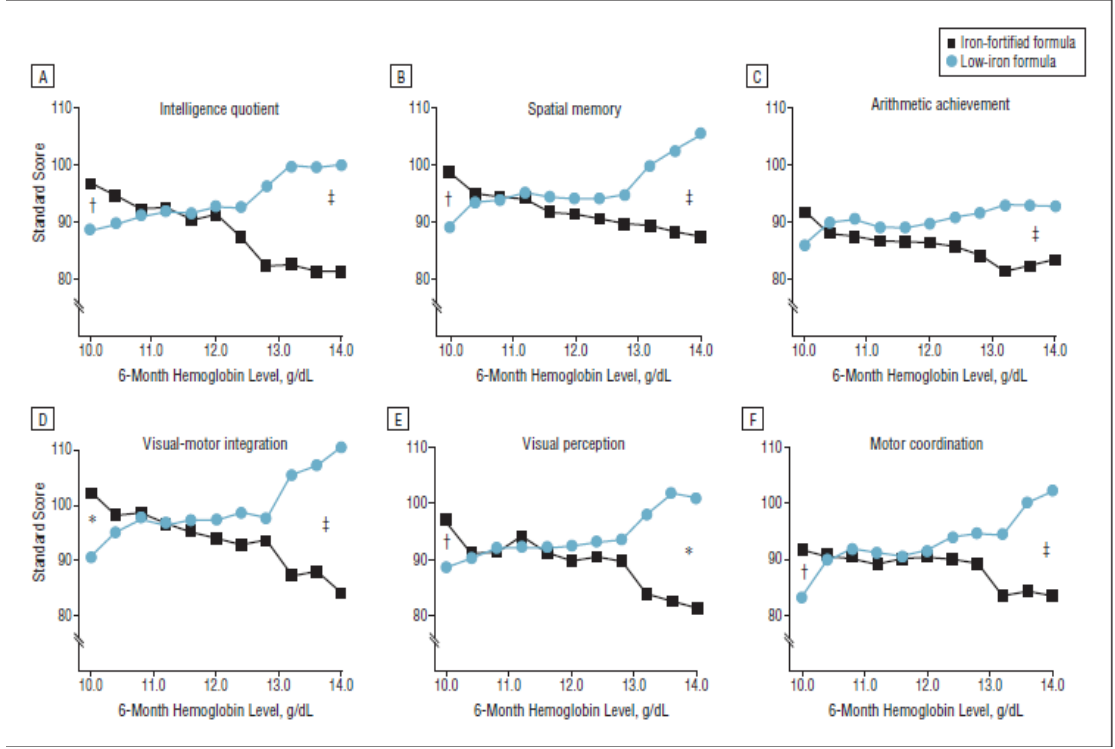
2012 yılında Lozoff ve arkadaşları 6-12 aylar arasında demir içeriği yüksek mamalarla beslenen çocukların, 10 yaşına geldiklerinde nöro-bilişsel fonksiyonlarının azaldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada 6-12 aylık dönemde demir içeriği yüksek (12.7 mg/l) ve demir içeriği düşük (2.3 mg/l) mamalarla beslenen toplam 835 bebek 10 yıl sonra tekrar çağırılmıştır. Ulaşılabilen çocukların; nöro-bilişsel fonksiyonları, motor gelişimleri, kognitif gelişimleri, boyutsal hafızaları, okuma-aritmetik yetenekleri, visual-motor becerileri değerlendirilmiştir. Altıncı ayda hemoglobin düzeyi düşük olan (10.5 g/dl) çocukların, demirden zengin mama ile beslendiklerinde boyutsal hafıza ve visual-motor beceri katsayılarının arttığı görülmüştür. Hemoglobin düzeyi 12.8 gr/dl'nin üzerinde olan çocuklarda ise demir içeriği yüksek mamalarla beslenmenin boyutsal hafıza ve visual motor beceride azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Bu çocuklarda visual ve motor beceride -2 SD ve 15 puan gerileme saptanmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada hemoglobin değerleri normal ve yüksek olanlara verilen demir desteğinin, uzun dönem nöro-gelişimsel fonksiyonlarda zayıflamaya neden olduğunu ortaya konmaktadır. Halbuki düşük hemoglobin seviyesinde verilen demir desteğinde bu negatif etki görülmemektedir. Araştırmada infanta demir desteğine başlamadan önce, hemoglobin seviyesinin erken bebeklik (6. ay) döneminde değerlendirilmesi önerilmektedir. Tablo 15 ve Şekil 11'de çalışmadaki çocukların 6. aydaki Hb değerlerine ve 6-12 ay arasında aldıkları mama içeriğine göre 10 yaşındaki nöro-bilişsel fonksiyonlarının skorları gösterilmiştir (17).

**Tablo 15.** Yüksek ve düşük demir içeriği olan formula ile beslenen infantların 10 yıl sonraki nöro-bilişsel fonksiyonlarının değerlendirilmesi (17)

Nöro-Bilişsel Fonksiyonlar	Yüksek Demir İçeriği olan formula alanlar (n=244)	Düşük Demir içeriği olan formula alanlar (n=229)	Etki ölçüsü (%95 CI)	P
Zeka katsayısı (IQ), WISC	91,5 (0,9)	93,3 (0,9)	-0,13 (-0,25 / -0,01)	0.06
Boyutsal hafıza KABC'nin alt testi	86,8 (1,0)	91,4 (1,0)	-0,21 (-0,38/ -0,04)	0.02
Aritmetik başarı WRAT-R	87 (0,8)	88,4 (0,8)	-0,10 (-0,19/-0,01)	0.07
Visual Motor Entegrasyon (VMI)	97,2 (0,9)	99,8 (0,9)	-0,21 (-0,40/ -0,02)	0.046
Visual algı (VMI ek testi)	90,8 (1,0)	93 (1,0)	-0,16 (-0,33/0,01)	0.06
Motor koordinasyon (VMI ek test)	88,7 (0,8)	90,4 (0,8)	-0,13 (-0,32/0,05)	0.01
Motor yeterlilik	44,2 (0,6)	45,1 (0,6)	-0,08 (-0,25/0,09)	0.026

**IQ:** Intelligence quotient **KABC:** Kaufman Battery for Children; **VMI:** Beery- Buktenica Developmental Test of Görsel- Motor Integration; **WISC:** Wechster Intelligence Scale for Children; **WRAT-R:**Wide Range Achivement Test- Revised

Motor yeterlilik hariç tüm testler 100 puan üzerinden, motor yeterlilik 50 puan üzerinden değerlendirilmeye alınmıştır (81).



**Şekil 11.** Çocukların 6. aydaki hemogloblin değerlerine (Hb) ve 6-12 ay arasında aldıkları mama [demirden zengin (■) ya da demirden fakir (○) ] içeriğine göre 10 yaşındaki (A) IQ, (B) Boyutsal hafıza, (C) Aritmetik başarı, (D) Görsel-Motor entegrasyon (VMI), (E) Görsel algı, (F) Motor kordinasyon skorları (17)

### 2.9.2. Demirin Büyüme Üzerine Etkisi

Demir desteği alan çocuklarda yapılan çoğu çalışma demirin büyüme üzerine etkisini gösterememektedir. Demir desteğinin anemili bireyde pozitif etkilerinin yanısıra demir depoları yeterli bireyde negatif etkileri de vardır (18).

Idjradinata P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, demir desteğinin demir yeterli infantta büyüme üzerine negatif etkisini göstermektedir. Çalışmada 12-18 aylık bebeklere 4 ay boyunca 3 mg/kg/g'den demir takviyesi yapılmıştır. Bu bebeklerin takiplerinde demir yeterli infantta düşük kilo alımı saptanmıştır. Çalışmada başlangıçta demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi olanlar bebeklerde ise büyümede artış saptanmıştır (82).

İsveç ve Amerikalı infantlarda yapılan başka bir çalışmada, 1 mg/kg/g'den yapılan demir takviyesinin büyüme üzerine negatif etkisi saptanmıştır. Bu etki beslenmesi iyi olan ve başlangıç Hb düzeyi >11 g/dl İsveçli ve Amerikalı infantlarda yapılmıştır. Eğer infantların başlangıç Hb 11 g/dl'nin üstündeyse demir desteğinin boy uzaması üzerine hiçbir etkisi saptanmamıştır (14).

Majumdar I. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada demir depoları iyi olan 6-24 aylık 100 infant iki gruba ayrılmış, bir gruba 2 mg/kg/g'den demir desteği, diğer bir gruba da plasebo verilerek karşılaştırma yapılmıştır. Başlangıçta demir eksikliği tespit edilenlere ise 6 mg/kg/g'den 4 ay boyunca demir verilmiştir. Başlangıçta demir eksikliği saptanıp demir tedavisi verilenlerin, büyüme ve boy uzamasında artış saptanmıştır. Fakat başta demir yeterli olup demir desteği verilenlerin büyüme ve boy uzamasında azalma meydana getirmiştir (83).

Ayrıca bir başka araştırmada, demir depoları yeterli iken demir desteği alan Endonezyalı infantların büyümeleri incelenmiştir. Bu çalışmaya 6-12 ay arasındaki 10 mg/g'den demir desteği alan ve ek olarak çinko alan veya almayan 680 infant alınmıştır. Demirin büyüme üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Fakat başlangıçtaki demir miktarları yeterli olan infantlarda (154 infant), demirin kilo alımı üzerine negatif etkisi saptanmıştır. Bu kilo farkı 400 g'dan fazladır. Demir desteği alan demir miktarları yeterli olan infantlarda, serum çinko konsantrasyonu da azalmıştır (84).

### **2.9.3. Demirin Enfeksiyon Üzerine Etkisi**

Enfeksiyon sırasında vücut immün cevap olarak; patojen organizmalarla savaşırken gerekli elementleri tüketir. Demir de bu elementlerin başında gelmektedir. Enfeksiyonlara karşı mücadelede demirin çok önemli rolü vardır. Bütün patojenlerin (bakteri, virüs, protozoa) yaşamları için demir gerekli bir elementtir. Enfeksiyonlarda serbest demir, akut faz reaktanı olarak sistemik dolaşımda azalır (19). Karaciğerdeki hepsidin üretiminin bu mekanizmayı başlattığı düşünülmektedir. Hepsidin, enfeksiyon olduğunda demir emiliminde down regülasyona uğrar ve RES

makrofajlarından demir sekresyonuna neden olur (85). Patojen mikroorganizmaların demiri kullanımına bağlı olarak ferritin de (demir sekestrasyon proteini) akut faz reaktanı olarak artar (86).

Plazmodiumun yerleşim yeri Hb'den zengin eritrosit içi olsa bile hem demirini kullanamaz. Bunun yerine plazmodium sitoplazmadaki küçük serbest demir havuzuna bağlı olarak bulunur. Besinsel faktörlerden kaynaklanan demir konsantrasyonlarında faydalanır (87).

Richard ve arkadaşlarının 2003'te yaptığı çalışmaya 24076 çocuk alınmıştır. 1-35 ay arası çocuklar iki gruba ayrılıp, bir gruba günlük 12.5 mg oral demir desteği ve folik asit beraber verilmiştir. Diğer bir gruba sadece plasebo verilmiştir. Demir ve folik asit alanlarda plasebo alanlara göre %15 oranında malaryadan ölüm riski ve %11 oranında da hastaneye yatış riski artmıştır. Demir miktarı yeterli olanlara fazladan demir verilmesi sonucunda malaryanın yan etkilerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (88). Demir yeterli çocukta, oral demir desteği malaryanın görüldüğü bölgede ciddi enfeksiyona neden olur ve ölüm riskini artırır (79).

### **3. MATERYAL METOD**

#### **3.1. ÇALIŞMANIN TANIMLAMALARI**

##### **3.1.1. Çalışma Grubu**

Bu çalışmada Temmuz 2009-Ocak 2013 tarihleri arası poliklinikte izlenen, sadece anne sütü alan, demir desteği başlanmamış olan, aylık düzenli kontrolleri yapılan sağlıklı 560 bebeğin; 6. ayda tam kan sayımı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerine bakılmıştır.

##### **3.1.2. Hasta Kriterleri**

###### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

1. Sağlam çocuk polikliniğimizde takipli,
2. Term doğum olan
3. Ağırlığı 2500 gramın üzerinde olan
4. Perinatal kanama komplikasyonu olmayan,
5. Fototerapi gerektiren sarılığı olmayan
6. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen
7. Malnütrisyonu olmayan sağlıklı bebekler alınmıştır.

###### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:**

1. Altıncı ayda kontrole geldiğinde akut enfeksiyon bulgusu olanlar
2. Altta yatan sistemik ve kronik hastalığı olanlar
3. Bilinen metabolik hastalığı olanlar
4. Bilinen konjenital anomalisi olanlar

5. D vit 3 damla dışında multivitamin veya herhangi bir ilaç kullanımı olanlar
6. Altıncı ay ve öncesinde demir profilaksisine başlanmış olanlar
7. 4-6 aydan önce erken ek gıdaya başlananlar
8. Talasemi taşıyıcısı olduğu tespit edilmiş hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Altıncı ayda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi saptanmayan, demir profilaksisi başlanmamış olan bebeklerin bir grubunda 1 yaşında kanları alınmış ve demir parametreleri yeniden değerlendirilmiştir.

Demir eksikliği anemisi tanısı sık kullanılan hemoglobin, MCV, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin gibi laboratuvar parametreleri ile konulmuştur. Hb değeri yaşa göre -2 SD altında, transferrin saturasyonu %16'nın altında, ferritin 12 ng/ml'nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edilmiştir.

### **3.1.3. Değerlendirilen Parametreler**

- 1) Tam kan sayımı
- 2) Serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyon oranı
- 3) Ferritin

### **3.1.4. Metod**

**Tam Kan Sayımı:** EDTA'lı tüpe 0.5 cc kan örneği alınıp, Beckman Coulter LH 780 cihazı kullanılarak, kalorimetrik cihazla ölçülmüştür. Hastaların Hb, Htc, MCV, MCH, MCHC, RDW değerleri elde edilmiştir.

**Serum Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Saturasyonu:** Deiyonize tüpe 1.5 cc kan örneği alınıp, Cobas Integra 800 Roche Diagnostic cihazıyla spektrofotometrik metodla ölçülmüştür. Laboratuvarımızdaki serum demir



normal değer aralığı 65-175 µg/dl, serum demir bağlama kapasitesi normal aralığı 112-347 µg/dl'dir. Transferrin satürasyonu ise "SD/SDBK×100" oranı hesaplanarak elde edilmiştir.

**Ferritin:** Düz tüpe 1 cc kan örneği alınıp, Roche Diagnostic Elecsys 2010 cihazıyla elektrokemiluminesens yöntemi ile ölçülmüştür. Laboratuvarımızdaki ferritin normal değer aralığı 21-275 ng/ml'dir.

### 3.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiksel analizler için SPSS (Statiscal Package for Social Sciences) Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerden sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve %95 güven aralığı (alt ve üst sınır) kullanılmıştır. 6 ay ve 1 yaş kan değerlerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösterenler değişkenler için parametrik testlerden bağımlı t test istatistiği, normal dağılım göstermeyenlerde ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. p değeri 0,05'den küçük olanlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ÇALIŞMANIN BULGULARI

#### 4.1.1. Hasta Sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

Çalışma grubunu oluşturan 560 bebeğin 280'i (%50) erkek, 280'i (%50) kız bebekten oluşmuştur. Altıncı ayda araştırılan hematolojik parametrelere göre %6.8'inde (n=38) demir eksikliği %9.3'ünde (n=52) demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Bunların 65'i (%72.22) erkek, 25'i (%27.78) kızdır. Bebeklerin 470'inde (%83.93) demir eksikliği ve/veya anemisi saptanmamış ve demir profilaksisi başlanmamıştır. 470 bebeğin 215'i (%45.75'i) erkek, 255'i (%54.25) kızdır. Demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi saptanmamış ve profilaksisi başlanmamış bebeklerin 43'ünden 1. yaşında da aynı hematolojik parametrelere bakılmış ve her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

#### 4.2.2. Vakaların Hematolojik Parametreleri

**Tablo 16.** Tüm Vakalardaki 6 Aylık Hematolojik Parametreleri Ortalaması ve Güven Aralıkları

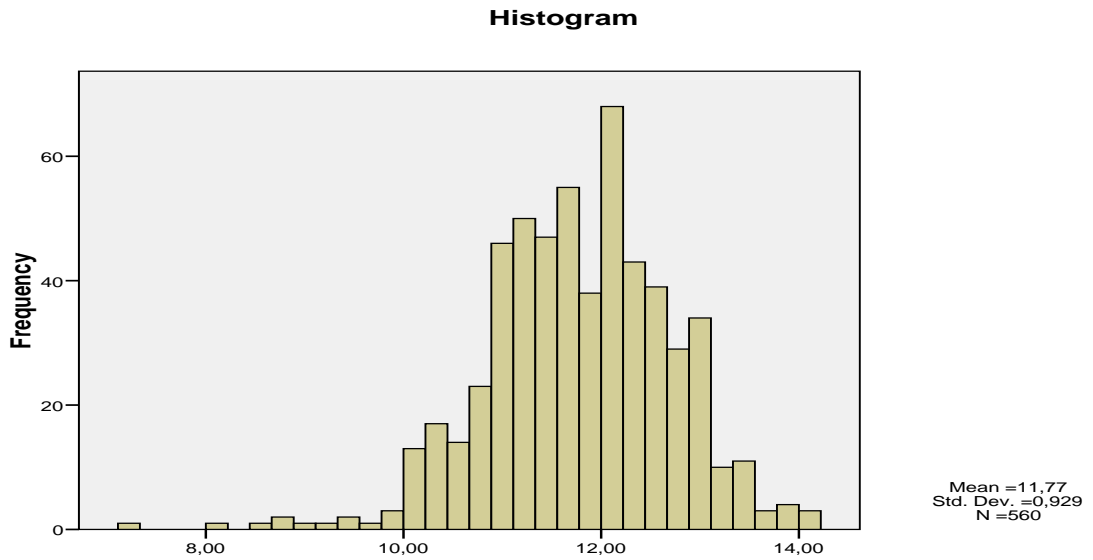
Hematolojik Değerler n = 560	X± SD	%95 güven aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır
Hemoglobin (g/dl)	11,77 ± 0,93	11,69 / 11,85
Hematokrit (%)	34,73±2,56	34,52 / 34,94
MCV (fl)	75,17±3,86	74,85 / 75,49
Demir (µg/ dl)	51,75±20,11	48,36 / 55,15
SDBK (µg/ dl)	343,33±71,86	331,19 / 355,47
TS (%)	16,02±7,7	14,72 / 17,32
Ferritin (ng/ml)	37,27±29,6	34,75 / 39, 78

Olguların hepsinden alınan 6. ay kan değerlerinden Hb ortalama  $11.77 \pm 0.93$  g/dl (11.69-11.85), Hct ortalama  $\%34.73 \pm 2.56$  (34.52-34.94), MCV ortalama  $75.17 \pm 3.86$  fl (74.85-75.49) olarak saptanmıştır.

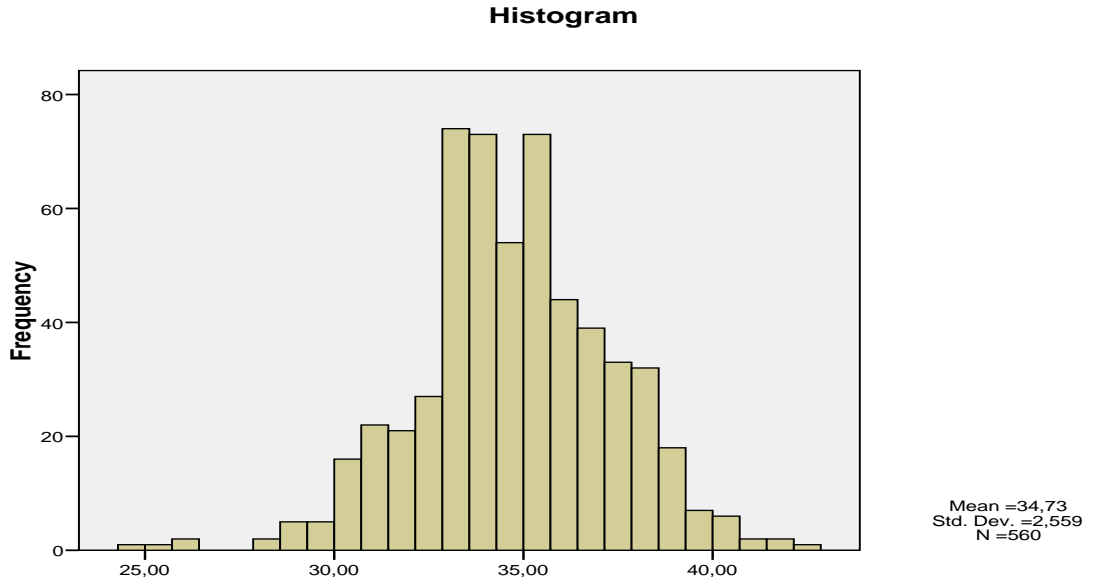
560 olgunun 137'sinde (%24.5) sinde serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu bakılabilmüş; serum demir ortalama  $51.75 \pm 20.11$  g/dl (48.36-55.15), serum demir bağlama kapasitesi ortalama  $343.33 \pm 71.86$   $\mu$ g/dl (331.19-355.47), transferrin saturasyon değeri ortalama  $\%16.02 \pm 7.7$  (14.72-17.32) bulunmuştur.

560 olgunun 535'inden (%95.5), 6. ayında alınan kan değerlerinden ferritin değeri ortalama  $37.27 \pm 29.6$  (34.75-39.78) g/dl saptanmıştır (Tablo 16).

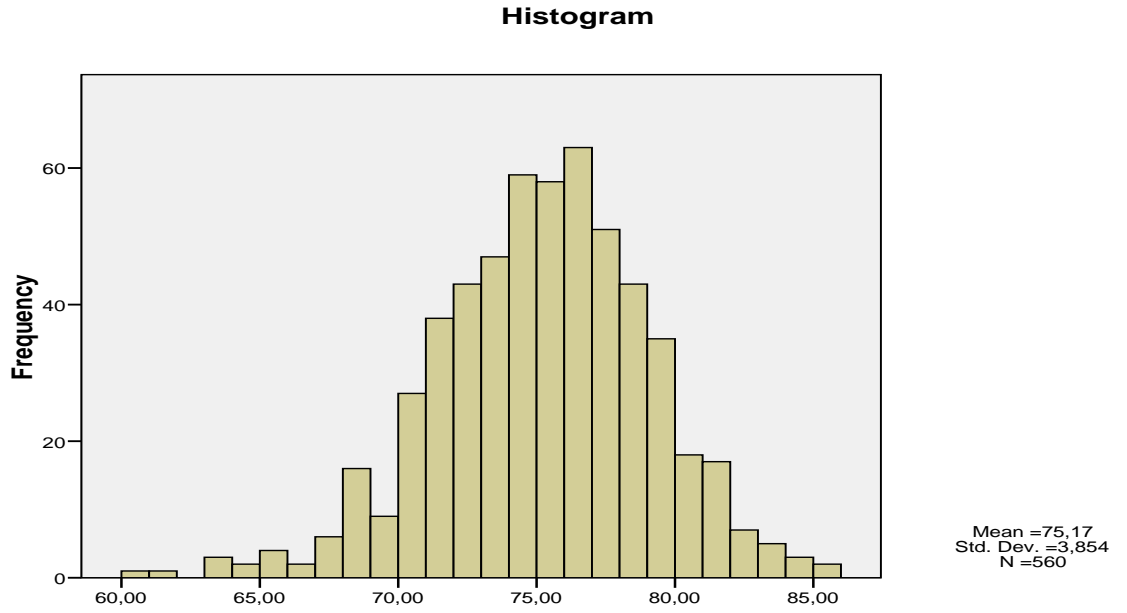
Aşağıdaki grafiklerde (Grafik 1-7) sırasıyla, çalışmamızdaki tüm olguların Hb, Hct, MCV, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, serum transferrin saturasyon düzeyi ve ferritin değerlerinin dağılımları gösterilmektedir.



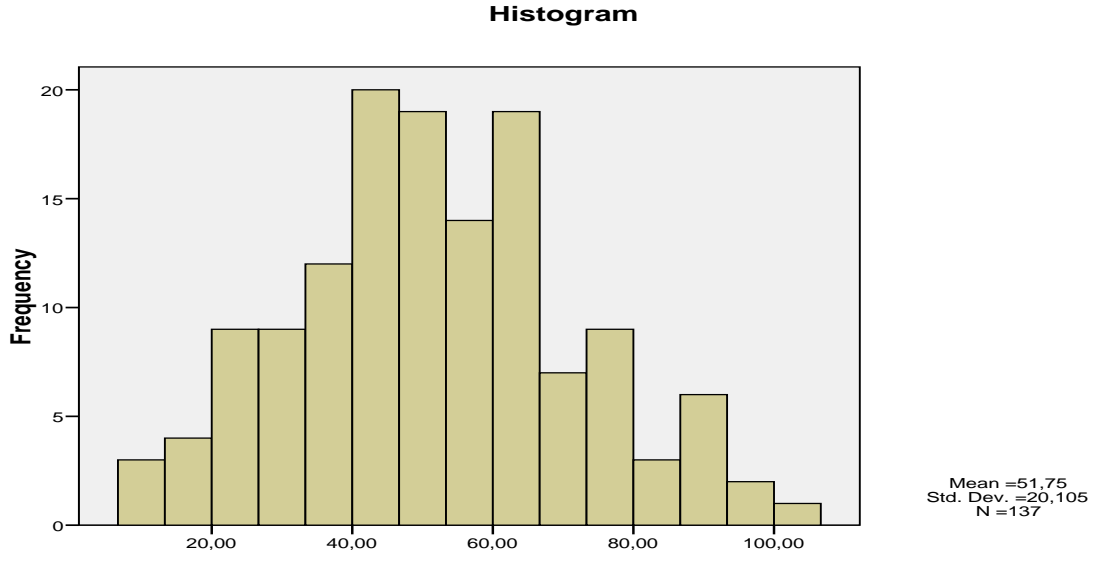
**Grafik 1.** Olguların 6. ay Hemogloblin dağılımı



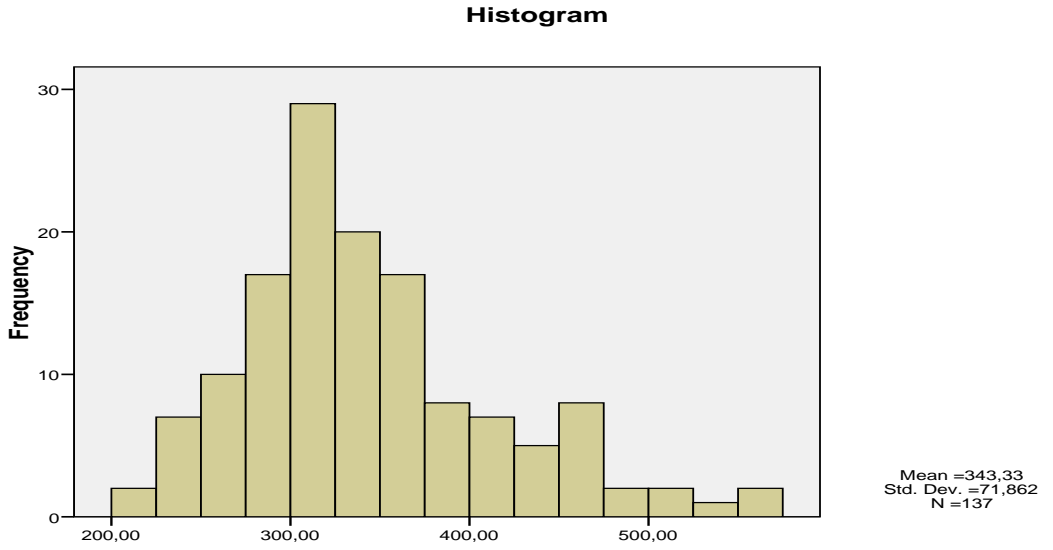
**Grafik 2.** Olguların 6. ay Hematokrit dağılımı



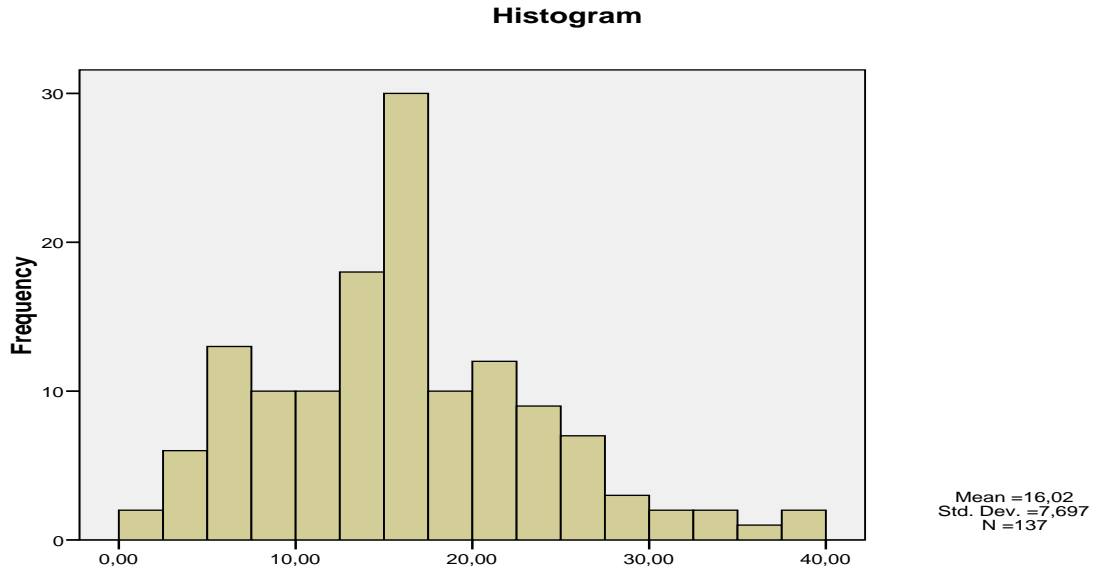
**Grafik 3.** Olguların 6. ay MCV dağılımı



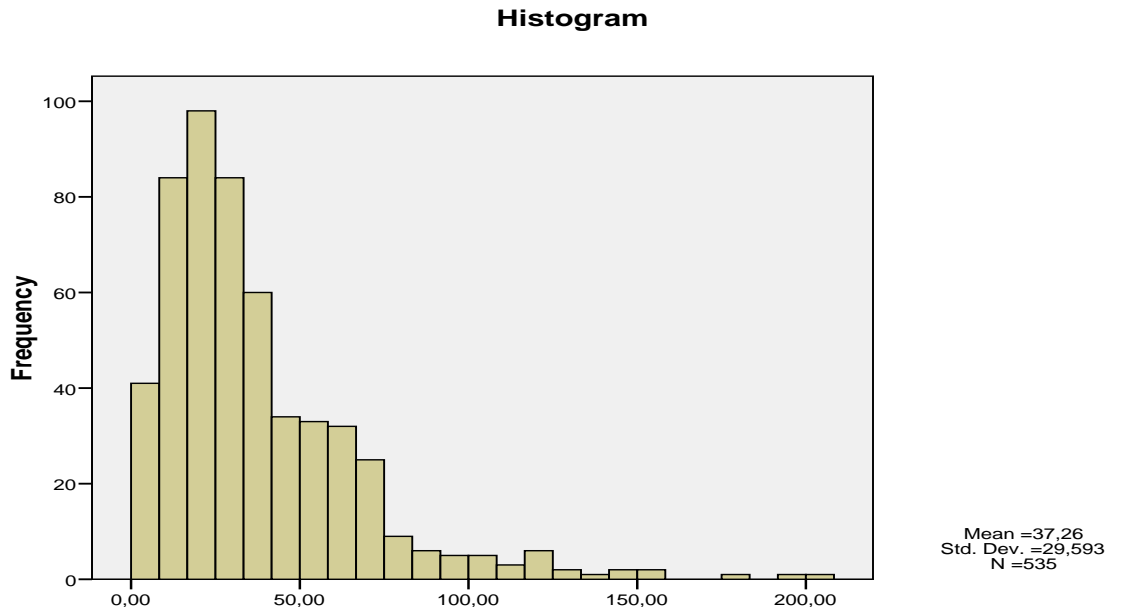
**Grafik 4.** Olguların 6. ay Serum Demir Dağılımı



**Grafik 5.** Olguların 6. ay Serum Demir Bağlama Kapasitesi Dağılımı



**Grafik 6.** Olguların 6. ay Transferrin Saturasyon Düzeyi Dağılımı



**Grafik 7.** Olguların 6.ay Ferritin Düzeyi Dağılımı

**Tablo 17.** Demir Tedavisi Başlanan 6 Aylık Vakaları Kan Değerleri Ortalaması ve Güven Aralıkları

Hematolojik Değerler n= 90	X± SD	%95 güven aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır
Hemoglobin (g/dl)	10,71±0,94	10,51 / 10,91
Hematokrit (%)	32,21±2,55	31,68 / 32,75
MCV (fl)	71,29±4,17	70,42 / 72,17
Demir (µg/ dl)	31,65±12,19	27,52 / 35,77
SDBK (µg/ dl)	399,94±71,47	375,76 /424,12
TS (%)	8,13±3,75	6,87 /9,41
Ferritin (ng/ml)	12,1±11,46	9,7 /14,5

560 olgunun 90'ında (%16.1) demir eksikliği (%6.8) veya demir eksikliği anemisi (%9.3) saptanmıştır. Bu 90 olgudan, 6. ayda alınan kan değerlerinden; Hb ortalama 10.71±0.94 g/dl (10.51-10.91), Hct ortalama %32.21±2.55 (31.68-32,75), MCV ortalama 71.29±4.17 fl (70.42-72.17), serum demir ortalama 31.65±12.19 (27.52-35.77) g/dl, serum demir bağlama kapasitesi ortalama 399.94±71.47 (375.76-424.12) µg/dl, transferrin saturasyonu değeri ortalama %8.13±3.75 (6.87-9.41), ferritin ortalama 12.1±11.46 g/dl (9.7-14.5) saptanmıştır (Tablo 17).

**Tablo 18.** Demir Tedavisi Almayan 6 Aylık Vakaların Kan Değerleri Ortalaması ve Güven Aralıkları

Hematolojik Değerler n = 470	X± SD	%95 güven aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır
Hemoglobin (g/dl)	11,97± 0,78	11,90 / 12,04
Hematokrit (%)	35,21± 2,27	35,01 / 35,42
MCV (fl)	75,91± 3,32	75,61 / 76,21
Demir (µg/ dl)	58,92± 17,33	55,5 / 62,34
SDBK (µg/ dl)	323,15± 60,58	311,19 / 335,1
TS (%)	18,83± 6,73	17,49 / 20,16
Ferritin (ng/ml)	42,35± 29,54	39,60 / 45,11

560 olgunun 470'inde (%83.93) demir eksikliği saptanmamış ve demir tedavisi verilmemiştir. Bu olguların 6. ayında alınan kan değerlerinden Hb ortalama 11.97±0.78 g/dl (11.90-12.04), Hct ortalama %35.21±2.27 (35.01-35.42), MCV ortalama 75.91±3.32 fl (75.61-76.21), serum demir ortalama 58.92±17.33 g/dl (55.5-62.34), serum demir bağlama kapasitesi ortalama 323.15± 60.58 (311.19-335.1) µg/dl, transferrin saturasyonu ortalama %18.83±6.73 (17.49-20.16), ferritin ortalama 42.35±29.54 g/dl (39.60-45.11) olarak saptanmıştır (Tablo 18).



**Tablo 19.** Demir Tedavisi Almayan Vakaların 6. ay ve 1 yaş Kan Değerleri Ortalaması ve İstatistiksel Karşılaştırılması

Hematolojik Değerler n = 43	Demir Tedavisi Almayan Bebeklerin 6 aydaki Değerleri		Demir Tedavisi Almayan Bebeklerin 1 yaştaki Değerleri		İstatistiksel Karşılaştırma p
	X± SD	%95 güven aralığı (CI) Alt Sınır /Üst Sınır	X± SD	%95 güven aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır	
Hemoglobin (g/dl)	11,86 ± 0,69	11,65 / 12,07	12,01± 0,9	11,74 / 12,29	0,538
Hematokrit (%)	34,91±1,95	34,31 /35,51	35,68± 2,19	35,01 /36,36	0,671
MCV (fl)	75,71±3,80	74,54 /76,88	76,18± 4,53	74,79 /77,57	0,000
Demir (µg/ dl)	56,83 ±14,15	49,56 /64,11	63,38± 24,53	48,55/ 78,21	0,392
SDBK (µg/ dl)	322,37±67	287,92 / 356, 81	373,31± 91,73	317,88/428,74	0,325
TS (%)	18,55 ±4,19	16,4 /20,71	19,04± 7,91	14,27 /23,82	0,05
Ferritin (ng/ml)	40.35 ± 26,73	32,13 / 48,58	35,61± 19,34	29,26/41,97	0,081

Demir desteği almayan 470 olgunun 43'ünden (%9.2) 1 yaşında da kan parametrelerine bakılarak 6 ay ve 1 yaş değerleri karşılaştırılmıştır. Bu olguların 6 ay ve 1 yaş kan parametreleri ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 19'da görülmektedir.

Tabloda görüldüğü gibi 6 ay kan parametrelerine göre, 1 yaşında Hb, Hct, MCV, SD, SDBK, TS değerlerinde artma saptanmıştır. Serum ferritin 6. ayda 40.35±26.73 ng/ml (32.13- 48.58), 1 yaşında 35.61± 19.34 ng/ml (29.26-41.97) bulunmuş ancak bu iki değer arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05).

## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında en sık görülen anemi demir eksikliği anemisi ve demir eksikliği anemisi dünyada en sık karşılaşılan nutrisyonel anemilerdendir (1). WHO'nun raporlarına göre 2 milyar kişi anemiktir (56). Dünya nüfusunun %30'unda demir eksikliği görülürken, bu oran gelişmiş ülkelerde %8'dir. Dünya çocuk nüfusunda ise demir eksikliği gelişmiş ülkelerde %13, gelişmekte olan ülkelerde %51'dir. Ülkemizde bazı bölgelerde 4 yaş altı nüfusun %48'inde demir eksikliği olduğu bilinmektedir (2).

Önemli sağlık sorunlarından birisi olan demir eksikliği anemisi ile ilgili dünyada birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen ülkemizde yeterli ve geniş kapsamlı çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinin sosyoekonomik yönden geri kalmış bölgelerde ve özellikle süt çocuklarında daha sık olduğu görülmektedir (1, 3, 4).

Demir eksikliği anemisi prevalansında; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye eklendiği ay ve demirden zenginleştirilmiş mamaların kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkeler arasında değişiklikler saptanabilmektedir (1). Ülkemizde de farklı bölgelerde farklı prevalans olduğu görülmektedir (5-9). Manisa ilinde 0-14 yaş grubunda yapılan bir çalışmada çocukların %44'ünde anemi bulunduğu, bunların %17.8'inde demir eksikliği anemisi olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada yaş gruplarına göre 2-6 ay arasındaki bebeklerin %7.5'inde, 7-24 ay arasındaki bebeklerin %31.7'sinde ise demir eksikliği anemisi saptanmıştır (6). İstanbul'un çeşitli semtlerinde oturan sağlıklı çocuk ve adölesanlarda anemi prevalansı %44.3 olarak bulunmuştur. En yüksek prevalans %75.1 ile 6 ay-2 yaş grubu çocuklarda saptanmış olup, diğer yaş gruplarında yaklaşık %30 civarında bulunmuştur (7). Bahar ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı başka bir çalışmada ise süt çocuklarında anemi prevalansı %39, diğer yaş grubunda ise sırasıyla; 3-7 yaş arası %24, 8-10 yaş arası %16 ve 11-14 yaş arası %7 olarak bulunmuştur. Süt çocuklarında demir eksikliği anemisi anlamlı

olarak daha yüksek saptanmıştır (89). Ankara ilinde Sipahi ve arkadaşlarının random seçilmiş çeşitli okullarda yaptığı tarama çalışmasında 11-17 yaş grubunda 1650 çocuk incelenmiş ve anemi prevalansı %7.6 olarak bulunmuştur (8). Ankara ilinde Başkent üniversitesinde yapılan bir başka çalışmada ise sadece anne sütü ile beslenen 115 bebeğin 6. ayında demir parametrelerine bakılmış %12'sinde demir eksikliği anemisi saptanmıştır (90).

Male ve arkadaşlarının yaptığı, 2001 yılında yayınlanan Avrupa'nın 11 değişik bölgesini kapsayan, 1 yaşındaki 488 infantın oluşturduğu çalışmada demir eksikliği prevalansı %7.2, demir eksikliği anemisi prevalansı %2.3 bulunmuştur. Aynı çalışmada sosyoekonomik durumu kötü olan bölgelerde demir eksikliği anemisinin prevalansı %5.1 iken, sosyoekonomik durumun iyi olduğu bölgelerde prevalansın sıfır olduğu görülmüştür. Sosyoekonomik durum ile demir eksikliği anemisi prevalansı arasında güçlü bir ilişki saptanmış, sosyoekonomik durumun iyi olduğu bölgelerde prevalans daha düşük bulunmuştur (91). Sipahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde anemi prevalansı ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişki vurgulanmış, Ankara'da sosyoekonomik durumun iyi olduğu bölgelerde prevalans %5.4 iken, kötü olduğu bölgelerde %9.9 bulunmuştur (8).

Çalışma grubumuzda 6 aylık 560 bebekte demir eksikliği prevalansı araştırılmış, demir eksikliği %6.8, demir eksikliği anemisi ise %9.3 olarak bulunmuştur. Çalışma grubumuzu aylık düzenli doktor kontrolüne gelebilen bebeklerin oluşturması, hastanemizin sosyoekonomik durumu daha iyi olan ailelerin bulunduğu bölgede olması nedeniyle anemi prevalansı Türkiye genelinden daha düşük çıkmış olabilir diye düşünmekteyiz.

Lonnerdal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sadece anne sütü alan bebekler ile 4 mg/ l ve 7 mg/ l demir içeren formülalarla beslenen infantların demir durumları, 6. aydaki hematolojik parametreleri çalışılarak karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Serum transferrin reseptör konsantrasyonunun sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde en yüksek düzeyde olduğu, demir içeriği yüksek formula (7 mg/l) ile beslenen bebeklerde ise en düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (92). Anne sütündeki demir miktarı laktasyonun erken

döneminde en yüksek miktarda iken (0.97 mg/ml) giderek azalmakta ve bebek 6 aylık olduğunda 0.2 mg/ml'ye inmektedir (93-96). Ancak anne sütündeki demir ve laktoferrinin bağırsaktan emilimi çok iyi olmakta ve demirin depolanmasının oluşmasını sağlamaktadır. Bu yüzden yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenen term bebekler için demir kaynağı yeterli olmakta, bu bebeklerde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi gelişmesi engellenmektedir. Bundan dolayı bu dönemde demirden zenginleştirilmiş gıdalar ve ek demir desteğine ihtiyaç yok gibi görülmektedir (14).

Duncan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada altı ay sadece anne sütü alan 33 bebekte hemoglobin, MCV ve ferritin düzeyleri değerlendirilmiş ve hiçbirinde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi görülmemiştir (97).

Raj ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptıkları prospektif çalışmada, anemik olan ve anemik olmayan annelerden doğan term bebekler doğumdan itibaren 6 ay takip edilmiş, yaşamın 1. gününde ve 6. ayında kan parametrelerine bakılmıştır. Anemik olan ve olmayan annelerin bebeklerinde değerlendirilen demir ve laktoferrin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak ilk 6 ay boyunca anemik olan ya da olmayan annelerin sütüyle beslenen bebeklerde demir eksikliği veya demir eksikliği anemisi gelişmeyebileceği belirtilmiştir (98).

İtalya'da Pisacane ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada doğumdan itibaren sadece anne sütü ile beslenen ve anne sütüne 7 aydan uzun süre devam eden, inek sütü hiç başlanmamış, medikal olarak demir desteği ya da demirle zenginleştirilmiş mama takviyesi verilmemiş bebekler ile 7 aydan az anne sütü alan, 4. aydan sonra demir ve ek gıda verilen (inek sütü ve mama) bebeklerin kan değerleri 12. ve 24. ayda karşılaştırılmıştır. Hemoglobin ve ferritin düzeylerinde 12. ve 24. ayda anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Dolayısıyla 6. ayda katı gıdaya başlayarak en az 1 yaşına kadar anne sütü ile beslenmenin, bebeğin 12-24. aydaki demir durumu üzerine olumlu etkisi vurgulanmıştır (99).

Çalışmamızda 6. ayında alınan kan değerlerinden Hb değeri ortalama  $11.77 \pm 0.93$  g/dl, Hct ortalama  $\%34.73 \pm 2.56$ , MCV ortalama  $75.17 \pm 3.86$  fl, serum demiri ortalama  $51.75 \pm 20.11$  g/dl, serum demir bağlama kapasitesi ortalama  $343.33 \pm 71.86$

$\mu\text{g/dl}$ , transferrin saturasyonu ortalama  $\%16.02\pm7.7$ , ferritin ortalama  $37.27\pm29.6$   $\text{g/dl}$  saptanmıştır (Tablo 16). Bu bize zamanında doğmuş ve ilk 6 ayda sadece anne sütüyle beslenmiş bebeklerde, aneminin daha az sıklıkta görülebileceğini düşündürmektedir.

Gökçay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilk 4 ay sadece anne sütü alan 105 infant iki gruba ayrılmış, birinci gruba 6. aydan itibaren  $1 \text{ mg/kg/g Fe}^{+2}$ , diğer gruba plasebo verilmiş, 6 ay sonra (1. yaşta) yeniden hematolojik parametreler değerlendirilmiştir. Buna göre ortalama hemoglobin değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış, ferritin değerleri ise demir profilaksisi verilen grupta daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak infantlarda demir eksikliği anemisini önlemede beslenmenin demir desteğinden daha önemli olabileceği vurgulanmıştır (100).

2012 yılında Lozoff ve arkadaşları 6-12 aylar arasında demir içeriği yüksek mamalarla beslenen çocukların, 10 yaşına geldiklerinde nöro-bilişsel fonksiyonlarının azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmada 6-12 aylık dönemde demir içeriği yüksek ( $12.7 \text{ mg/l}$ ) ve demir içeriği düşük ( $2.3 \text{ mg/l}$ ) mamalarla beslenen toplam 835 bebek 10 yıl sonra tekrar çağırılmıştır. Ulaşılabilen çocukların nöro-bilişsel fonksiyonları, motor gelişimleri, kognitif gelişimleri, hafızaları, okuma-aritmetik yetenekleri, visual-motor becerileri değerlendirilmiştir. Altıncı ayda hemoglobin düzeyi düşük olan ( $<10.5 \text{ g/dl}$ ) çocukların, demirden zengin mama ile beslendiklerinde boyutsal hafıza ve visual motor beceri katsayılarının arttığı görülmüştür. Hemoglobin düzeyi  $12.8 \text{ g/dl}$ 'nin üzerinde olan çocuklarda ise demir içeriği yüksek mamalarla beslenmenin boyutsal hafıza ve visual motor beceride azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Bu çocuklarda visual ve motor beceride  $-2 \text{ SD}$  ve 15 puan gerileme saptanmıştır. Sonuç olarak bu makalede hemoglobin değerleri normal ve yüksek olan bebeklere verilen demir desteğinin uzun dönem nöro-bilişsel fonksiyonlarda zayıflamaya neden olduğu vurgulanmıştır. Halbuki düşük hemoglobin seviyesinde verilen demir desteğinde bu negatif etki görülmemektedir. Araştırmada, infant demir desteği başlamadan önce, hemoglobin seviyesinin erken bebeklik (6. ay) döneminde değerlendirilmesi önerilmektedir (17).

Çalışmamızda infantların 6. ayında kan parametreleri değerlendirilmiş demir depoları yeterli olanlara demir profilaksisi başlanmamıştır. Bu bebeklerin 1. yaşında da kontrol kanları alınarak demir durumları yeniden değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 6. ay ve 1. yaşında kan parametrelerine bakılabilen bebeklerin 6. aydaki değerleri; Hb ortalama  $11.86 \pm 0.69$  g/dl, Hct  $\%34.91 \pm 1.95$ , MCV  $75.71 \pm 3.80$  fl, serum demir ortalama  $56.83 \pm 14.15$  g/dl, serum demir bağlama kapasitesi ortalama  $322.37 \pm 67$   $\mu$ g/dl, transferrin satürasyonu ortalama  $\%18.55 \pm 4.19$  ferritin ortalama  $40.35 \pm 26.73$  g/dl olarak hesaplanmıştır (Tablo 19). Aynı olguların 1 yaş değerleri; Hb ortalama  $12.01 \pm 0.9$  g/dl, Hct  $\%35.68 \pm 2.19$ , MCV  $76.18 \pm 4.53$ , serum demir ortalama  $63.38 \pm 22.27$  g/dl, serum demir bağlama kapasitesi ortalama  $373.31 \pm 90.73$   $\mu$ g/dl, transferrin satürasyonu ortalama  $\%19.04 \pm 7.91$ , ferritin ortalama  $35.61 \pm 19.34$  g/dl bulunmuştur (Tablo 19). Bu değerlendirmedeki amaç, profilaksi başlanmayan bebeklerin, 6. aydan sonra ortaya çıkabilecek demir eksikliğini gözden kaçırmamaktır. Bu bebeklerin 1 yaşındaki kan değerlerinin ortalamaları 6. ayındaki değerlerle karşılaştırıldığında Hb, Hct, SD, SDBK ve ferritin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Transferrin satürasyonu ve MCV değerleri ise 1 yaşında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo 19). Bu bebekler 6 ay sadece anne sütü alıp, 6. ayda ek gıdaya [ $\text{Fe}^{+2}$  den zengin (kırmızı et)] başlanan bebeklerdir. Sadece anne sütü ile beslenen, 6. ayında ek gıdaya başlanan, demir depoları yeterli olan bebeklere, gereksiz demir desteği vermek ilerleyen dönemlerde nöro-bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olabileceğinden, hematolojik parametrelere bakarak demir desteğine karar vermenin daha yararlı olduğu kanısındayız. Bu nedenle ülke genelinde çeşitli bölgelerde daha geniş grupları içeren çalışmalar planlanmalıdır.

Sonuç olarak her bebeğe rutin demir profilaksisi başlamadan önce infantın demir durumunu erken bebeklikte tespit edip, demir profilaksisini bu değerlere göre başlamanın daha etkili olacağı kanısındayız. Böylece gereksiz verilen demir desteğinin nöro-bilişsel fonksiyonlarda meydana getirebileceği yan etkilerden infantı koruyabiliriz. Bunun için tercihen infantlarda 6. ayda demir durumunu tespit etmenin, gereksiz demir takviyesinden kaçınmanın, aileleri 6. aydan sonra da anne sütü ve ek gıdalarla beslemeye teşvik etmenin çocuklarımızın sağlığı açısından daha yararlı olacağı düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmaya Temmuz 2009-Ocak 2013 tarihleri arasında poliklinikte izlenen sadece anne sütü alan, demir desteği başlanmamış olan, aylık düzenli kontrolleri yapılan sağlıklı 560 bebek alınmıştır. Bu olguların 6. ayda tam kan sayımı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerine bakılmıştır. Bu bebeklerden demir eksikliği ve/veya anemisi saptanmamış ve demir desteği de verilmemiş olanların 1. yaşında da demir durumlarını tekrar değerlendirmek amacıyla kanları alınmıştır. Bu değerleri 6. aydaki kan parametreleri ile karşılaştırılarak, demir desteği almamasına rağmen sadece ek gıdalar ve anne sütü ile beslenme sonucunda kan değerlerindeki değişikliğin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmadan elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

- 1) Çalışma grubunu oluşturan 560 bebeğin 280'i (%50) erkek, 280'i (%50) kız bebekten oluşmuştur.
- 2) 6. ay bakılan hematolojik parametrelere göre, çalışma grubunda demir eksikliği %6.8; demir eksikliği anemisi %9.3 olarak saptanmıştır.
- 3) Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi saptanmayıp, profilaksi başlanmamış olan bebeklerin 43'ünde demir durumlarını tekrar değerlendirmek amacıyla 1 yaşında da hematolojik parametrelere bakılmıştır. Bu bebeklerin 6 ay ve 1 yaş kan parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve Hb, Hct, SD, SDBK ve ferritin değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Transferrin saturasyonu ve MCV değerleri ise 1 yaşında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 19).
- 4) İlk 6 ay sadece anne sütü, 6. aydan sonra anne sütü ve yeterli ek gıda alan bu 43 vakada demir profilaksisi başlanmamasına rağmen 1. yaşında alınan hematolojik parametrelerden tam kan sayımı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonunda yükselme saptanmıştır. Ferritindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 19).

Sonuç olarak demir profilaksisi verilirken, demir eksikliği anemisi prevalansının bölgelere göre değişiklik gösterebileceğini dikkate almak gerektiğinin önemli olduğu kanısındayız. Çünkü son zamanlarda yapılan çalışmalara göre demir profilaksisinin gereksiz verilmesinin yan etkileri vardır ve bu durum çocukların gelecekte nöro-bilişsel ve motor fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmektedir (17, 20, 75-77). Bu olumsuz etkilerden bebekleri koruyabilmek için, ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenen, altıncı aydan sonra anne sütü ile beraber yeterli ve dengeli ek gıda alan bebeklerin belli aralıklarla demir durumunun tespiti için hematolojik parametrelerine bakılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.



## 7. ÖZET

### 6 Aylık Bebeklerde Demir Eksikliği Anemisi Sıklığı ve Demir Profilaksisi

**Amaç:** Önemli sağlık sorunlarından birisi olan demir eksikliği anemisi ile ilgili dünyada birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, ülkemizde yeterli ve geniş kapsamlı çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinin sosyoekonomik yönden geri kalmış bölgelerde ve özellikle süt çocuklarında daha sık geliştiği görülmektedir. Demir eksikliği anemisi prevalansında; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye eklendiği ay ve demirden zenginleştirilmiş mamaların kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkeler arasında değişiklikler saptanabilmektedir. Ülkemizin farklı bölgelerinde farklı prevalansın olduğu görülmektedir.

Bu çalışma ile Ankara ili hastanemiz yerleşim bölgesinde doğumdan itibaren sadece anne sütü almış, sağlıklı 6 aylık bebeklerde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin sıklığını saptamayı, demir profilaksisi verilmemiş aynı bebeklerde 1 yaşında demir eksikliği gelişip gelişmediğini test etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Temmuz 2009-Ocak 2013 tarihleri arasında poliklinikte izlenen sadece anne sütü alan, demir desteği başlanmamış olan, aylık düzenli kontrolleri yapılan sağlıklı 560 bebek alınmıştır. Bu olguların 6. ayda tam kan sayımı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin değerlerine bakılmıştır. Bu bebeklerden demir eksikliği ve/veya anemisi saptanmamış ve demir desteği de verilmemiş olanların 1 yaşında demir durumlarını tekrar değerlendirmek amacıyla kan parametrelerine bakılmıştır. Bu değerler 6. aydaki kanları ile karşılaştırılarak, demir desteği almamasına rağmen sadece ek gıdalar ve anne sütü ile beslenme sonucunda kan değerlerindeki değişiklikler gösterilmiştir.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve %95 güven aralığı (alt ve üst

sınır) kullanılmıştır. 6 ay ve 1 yaş kan parametrelerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenlerde parametrik testlerden bağımlı değişken t test, normal dağılım göstermeyenlerde Wilcoxon testi kullanılmıştır. p değeri 0,05 altında sonuçlar ise anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 560 bebeğin 6. ay bakılan hematolojik parametrelere göre, %6,8 oranında demir eksikliği ve %9,3 oranında demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi saptanmayıp, profilaksi başlanmamış bebeklerin 43'ünde 1 yaşında da demir durumlarını tekrar değerlendirmek amacıyla hematolojik parametrelere bakılmıştır. Bu bebeklerin 6 ay ve 1 yaş kanları istatistiksel karşılaştırılmış ve Hb, Hct, SD, SDBK ve ferritin değerleri açısından ise anlamlı farklılık bulunmamıştır. MCV ve transferrin saturasyonu değerleri 1 yaşında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

İlk 6 ay sadece anne sütü, 6. aydan sonra anne sütü ve yeterli ek gıda alan bu 43 vakada demir profilaksisi başlanmamasına rağmen 1. yaşında alınan hematolojik parametrelerden tam kan sayımı, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonunda yükselme saptanmış fakat istatistiksel farklılık saptanmamıştır.. Ferritindeki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Demir profilaksisi verilirken, demir eksikliği anemisi prevalansının bölgelere göre değişiklik gösterebileceğini dikkate almak gerektiğinin önemli olduğu kanısındayız. Yapılan çalışmalara göre demir profilaksisinin gereksiz verilmesinin yan etkileri vardır ve bu durum çocukların gelecekte nöro- bilişsel ve motor fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilmektedir Bu olumsuz etkilerden bebekleri koruyabilmek için, ilk altı ay sadece anne sütü ile beslenen, altıncı aydan sonra anne sütü ile beraber yeterli ve dengeli ek gıda alan bebeklerin belli aralıklarla demir durumunun tespiti için hematolojik parametrelerine bakılmasının faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, demir profilaksisi, infant

## 8. ABSTRACT

### **The Prevalence of Iron Deficiency Anemia in 6 Month Old Infants and Iron Supplementation**

**Objective:** Iron deficiency is an important health issue and studied globally, whereas there is a lack in number of sufficient and comprehensive studies in our country. In these studies it is noted that iron deficiency anemia is more common in low socio-economic status and among infants. Prevalence of iron deficiency anemia is affected by socio-economic status, lactation period, the age of cow milk addition to diet and usage of iron rich nutrients etc. These factors and prevalence of iron deficiency anemia differ between countries likewise between regions of our country.

The objective of this study is to detect the prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in healthy 6 month old infants only breastfed and not given iron supplementation after birth and to find out whether iron deficiency occur to the lack of iron supplementation.

**Material and Methods:** This study was conducted among 560 children seen regularly every month in our clinic between July 2009 and January 2013 only breastfed and not given iron supplementation. At 6 months age total blood count, serum iron level, serum iron binding capacity and transferrin saturation and ferritin values were noted. Infants without iron deficiency and iron deficiency anemia and not given iron supplementation were again tested in 1 year age. Values were compared and the change of values after only breastfeeding and nutrition were shown.

Data were evaluated with descriptive statistical methods, total number, percent, mean, standart deviation, minimum and maximum values and %95 confidence interval. To compare the values of 6 month age and 1 age with normal distribution dependent variable t test, without normal distribution Wilcoxon test was used. The results with p value under 0.05 was considered significance.

**Results:** Among 560 of 6 month old infants in this study %6,8 iron deficiency and %9,3 iron deficiency anemia was found. %43 of infants without iron deficiency or iron deficiency anemia nor given supplementation was again evaluated in their first age. No significance difference has been seen in comparison of hemoglobin, hematocrite, serum iron level, serum iron binding capacity or ferritin. Transferrin saturation and MCV values have been found high in 1 age significance. ( $p > 0.05$ )

The 43 infants whom only breastfed for the first 6 months, breastfed and given additional nutrients after 6 months have been seen high of the values total blood count, serum iron level, serum iron binding capacity and transferrin saturation. Low values of ferritin has not been seen statistically significance. ( $p < 0.05$ )

**Conclusion:** Using iron supplementation it is important to know that prevalence of iron deficiency anemia could differ between regions. Because latest data suggest overusage of iron supplementation has adverse effects and neurocognitive and motor development of children could be effected. In conclusion, we believe these negative side effects can be prevented by evaluating the hematological parameters for iron status of the infants whom only breastfed for the first 6 months and who thereafter received sufficient complementary food, then iron supplementation must be considered.

**Keywords:** iron deficiency anemia, iron supplementation, infancy

## 9. KAYNAKLAR

1. Orkin HS, Nathan GD. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood/ Disorders of Erythrocyte Production.7 th edition(2009):521-70.
2. Anak S. Pediatrik Hematoloji, Demir Metabolizması ve Hastalıkları 2011(1. Baskı):Bölüm 3 ; 213-48.
3. Kliegman Robert SG, Schor,Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics,Iron-Deficiency Anemia. 2012(19th Edition): Chapter 449;1648-58.
4. Hoffbrand A, Catovsky D, Edward G. Postgraduate Haematology, Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. 2011(sixth edition):Chapter3;26-46.
5. Erduran E. Türkiye' de Demir Eksikliği Anemisi ve Güncel Yaklaşım. XXXVI Ulusal Hemaoloji Kongresi. 2010:75-7.
6. Eren EÇ. Çocuklarda yaş gruplarına ve cinslerine göre anemi ve demir eksikliği anemisi sıklığının incelenmesi Uzmanlık Tezi. 2008:47-50.
7. Çetin E, Aydın A. İstanbul'da Yaşayan Çocuk ve Adölesanlarda Anemi Prevalansı ve Anemilerin Morfolojik Dağılımı: Çocukların Yaş, Cinsiyet ve Beslenme Durumu İle Anne-Babaların Ekonomik ve Öğrenim Durumunun Anemi Prevalansı Üzerine Etkileri. Türk Pediatri Arşivi. 1999;34(1).
8. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler Kongre Konuşması, Ulusal Hematoloji Kongresi. 2006.
9. Vatandaş N, Atay G, Tarcan A. Hayatın ilk yılında demir proflaksisi ve anemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007;50:12-5.
10. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorbtion in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorbtion and by the concentration of serum ferritin. J Pediatr. 1977;91(1):36-9. Epub 1977/07/01.
11. The Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K ,arsenic, boron,chromium, copper, iodine ,iron, manganese,

molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. 2003. National Academies Press.

12. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040-50. Epub 2010/10/07.
13. WHO. A Guide for Programme Managers. Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control. 2001.
14. Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr*. 2002;132(11):3249-55. Epub 2002/11/08.
15. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9505):133-43. Epub 2006/01/18.
16. Lozoff B, Castillo M, Smith JB. Poorer Development Outcome at 10 years with 12 mg /l Iron Fortified Formula in Infancy. Honolulu, Pediatric Academic Societies. 2008.
17. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, Smith JB. Iron-fortified vs low-iron infant formula: developmental outcome at 10 years. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(3):208-15. Epub 2011/11/09.
18. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(6):1261-76. Epub 2006/12/13.
19. Doherty CP. Host-pathogen interactions: the role of iron. *J Nutr*. 2007;137(5):1341-4. Epub 2007/04/24.
20. Kaur D, Peng J, Chinta SJ, Rajagopalan S, Di Monte DA, Cherny RA, et al. Increased murine neonatal iron intake results in Parkinson-like neurodegeneration with age. *Neurobiology of aging*. 2007;28(6):907-13. Epub 2006/06/13.

21. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatric clinics of North America*. 1996;43(3):599-622. Epub 1996/06/01.
22. Sipahi T. Demir Eksikliği Anemisi. *Ufuk Üniversitesi Dr Rıdvan Ege Hastanesi*. 2013;Öğrenci Eğitim Dersi.
23. Tavil B, Sipahi T. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde İntermitant ve Klasik Tedavilerin Karşılaştırılması, *Uzmanlık Tezi*, 2001.
24. Soyacan LY. Çocukta Anemiye Yaklaşım: Sınıflama ve Ayırıcı Tanı Sürekli Tıp Eğitimi 2001;Anemiler Sempozyumu:127-35.
25. Lanskowsky P. Iron Deficiency Anemia : In manual of pediatric Hematology and Oncology,. 2011(Fifth Edition):38-58.
26. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public health nutrition*. 2009;12(4):444-54. Epub 2008/05/24.
27. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2009;44 Özel Sayı: 8-14.
28. Köksal O. Türkiye 1974 Beslenme-sağlık ve Gıda Tüketimi Araştırması. 1977.
29. Gedikoğlu G. Marmara Bölgesinde demir eksikliği taraması. *Tıp Fakültesi Mecmuası*. 1975;38:19-33.
30. Çetin E. İstanbulda yaşayan çocuk ve adölesanlarda anemi prevalansının araştırılması. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi , Pediatri Uzmanlık Tezi*. 1997.
31. Gur E, Yıldız I, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. *Journal of tropical pediatrics*. 2005;51(6):346-50. Epub 2005/08/30.
32. Arceci JR, Hann MI, Smith OP. *Pediatric Hematology. Disorders of iron metabolism*. 2006;Third edition:79-104.
33. Özdemir M, Uysal Z. *Pediatric Hematoloji, Demir Metabolizması ve Hastalıkları*. 2010:213-48.

34. Finch CA, Cook JD, Labbe RF, Culala M. Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood*. 1977;50(3):441-7. Epub 1977/09/01.
35. Association BCM. Iron Deficiency- Investigation and Management. Guidelines & Protocols. 2010:1-9.
36. Rudolph C. Rudolph Pediatri; Nükleik Asitler , Hem Metabolizması ve Metallerin Taşınması Bozuklukları ; Hem Biyosentez Bozuklukları. 2013(22. Basım ): Bölüm 11;662-4.
37. Bunn HF, Forget BG. Hemoglobinopathy; Hemoglobin; Hemoglobins; Hemoglobinopathies. 1986:690. W.B. Saunders Co. (Philadelphia).
38. Rudolph C. Rudolph Pediatri ; Kan Hastalıkları İlkeleri ; Hematolojik Hastalıklara Yaklaşım, Demir Eksikliği Anemisi. 2013(22. Basım ): Bölüm 11; 1535-48.
39. Alison Jayne Anderson FMH. The Temperature Dependence of the Formal Potential and the Rate Constant of the Heterogeneous Electron-Transfer Reaction of Myoglobin. 1999(Chapter 2). Virginia Commonwealth University Richmond, Virginia.
40. Cook JD. Defining optimal body iron. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 1999;58(2):489-95. Epub 1999/08/31.
41. WHO. Assessing the Iron Status of populations. 2004(Second Edition):34-64.
42. Williams MA, Harrison PM. Electron-microscopic and chemical studies of oligomers in horse ferritin. *The Biochemical journal*. 1968;110(2):265-80. Epub 1968/11/01.
43. Andrews SC, Treffry A, Harrison PM. Siderosomal ferritin. The missing link between ferritin and haemosiderin? *The Biochemical journal*. 1987;245(2):439-46. Epub 1987/07/15.
44. Weir MP, Gibson JF, Peters TJ. Haemosiderin and tissue damage. *Cell biochemistry and function*. 1984;2(4):186-94. Epub 1984/10/01.



45. Disler PB, Lynch SR, Charlton RW, Torrance JD, Bothwell TH, Walker RB, et al. The effect of tea on iron absorption. *Gut*. 1975;16(3):193-200. Epub 1975/03/01.
46. Miller J, McNeal LS. Bioavailability of egg yolk iron measured by hemoglobin regeneration in anemic rats. *J Nutr*. 1983;113(1):115-23. Epub 1983/01/01.
47. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1999;31(10):991-4. Epub 1999/12/03.
48. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell*. 2005;122(5):789-801. Epub 2005/09/07.
49. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97. Epub 2004/04/28.
50. Kawabata H, Yang R, Hirama T, Vuong PT, Kawano S, Gombart AF, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *The Journal of biological chemistry*. 1999;274(30):20826-32. Epub 1999/07/20.
51. Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nature genetics*. 2000;25(1):14-5. Epub 2000/05/10.
52. Kozyraki R, Fyfe J, Verroust PJ, Jacobsen C, Dautry-Varsat A, Gburek J, et al. Megalin-dependent cubilin-mediated endocytosis is a major pathway for the apical uptake of transferrin in polarized epithelia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12491-6. Epub 2001/10/19.
53. Meyron-Holtz EG, Ghosh MC, Iwai K, LaVaute T, Brazzolotto X, Berger UV, et al. Genetic ablations of iron regulatory proteins 1 and 2 reveal why iron regulatory protein 2 dominates iron homeostasis. *The EMBO journal*. 2004;23(2):386-95. Epub 2004/01/17.

54. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001;409(6817):198-201. Epub 2001/02/24.
55. Graversen JH, Madsen M, Moestrup SK. CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2002;34(4):309-14. Epub 2002/02/21.
56. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler. 9 Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu.44-50.
57. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisi önleme yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2009;52:224-31.
58. Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisine Yaklaşım. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 1999.
59. Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. *Advances in pediatrics*. 2001;48:385-408. Epub 2001/08/02.
60. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *British journal of haematology*. 1999;106(2):270-80. Epub 1999/08/25.
61. d'Onofrio G, Zini G, Ricerca BM, Mancini S, Mango G. Automated measurement of red blood cell microcytosis and hypochromia in iron deficiency and beta-thalassemia trait. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1992;116(1):84-9. Epub 1992/01/01.
62. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. 2010(1. Baskı):Bölüm 14;974-985.
63. Türk Hematoloji Derneği, Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi , Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011;Bölüm 2:13-20.
64. William W. Hay J, Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug, Sondheimer JM. *CURRENT Diagnosis & Treatment: Pediatrics, Hematologic Disorders, Nutritional Anemias* ; 2012( 21 th edition):Chapter 30
65. Eren EÇ. Çocuklarda Yaş Gruplarına ve Cinslerine Göre Anemi ve Demir Eksikliği Anemisi Sıklığının İncelenmesi Uzmanlık Tezi. 2008:27-30.

66. Özmert E. Erken Çocukluk Gelişiminin Desteklenmesi - I: Beslenme. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:179-95.
67. Shils Maurice SM, Ross Catharine, . Modern nutrition in health and disease. Lippincott Williams & Wilkins. 1999.
68. Kadiiska MB, Burkitt MJ, Xiang QH, Mason RP. Iron supplementation generates hydroxyl radical in vivo. An ESR spin-trapping investigation. The Journal of clinical investigation. 1995;96(3):1653-7. Epub 1995/09/01.
69. Aust SD, Morehouse LA, Thomas CE. Role of metals in oxygen radical reactions. Journal of free radicals in biology & medicine. 1985;1(1):3-25. Epub 1985/01/01.
70. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. The New England journal of medicine. 2003;348(1):33-40. Epub 2003/01/03.
71. Srigiridhar K, Nair KM. Iron-deficient intestine is more susceptible to peroxidative damage during iron supplementation in rats. Free radical biology & medicine. 1998;25(6):660-5. Epub 1998/11/04.
72. Golden MH, Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. The Proceedings of the Nutrition Society. 1987;46(1):53-68. Epub 1987/02/01.
73. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. J Nutr. 2001;131(2S-2):568S-79S; discussion 80S. Epub 2001/02/13.
74. Fischer Walker C, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. The American journal of clinical nutrition. 2005;82(1):5-12. Epub 2005/07/09.
75. Domellof M. Benefits and harms of iron supplementation in iron-deficient and iron-sufficient children. Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme. 2010;65:153-62; discussion 62-5. Epub 2010/02/09.
76. Beard J. Recent evidence from human and animal studies regarding iron status and infant development. J Nutr. 2007;137(2):524S-30S. Epub 2007/01/24.

77. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(4):931-45. Epub 2007/04/07.
78. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutrition reviews*. 2006;64(5 Pt 2):S34-43; discussion S72-91. Epub 2006/06/15.
79. Domellof M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2007;10(3):329-35. Epub 2007/04/07.
80. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public health nutrition*. 2005;8(2):117-32. Epub 2005/05/10.
81. Angulo-Kinzler RM, Peirano P, Lin E, Garrido M, Lozoff B. Spontaneous motor activity in human infants with iron-deficiency anemia. *Early human development*. 2002;66(2):67-79. Epub 2002/03/02.
82. Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet*. 1994;343(8908):1252-4. Epub 1994/05/21.
83. Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The effect of iron therapy on the growth of iron-replete and iron-deplete children. *Journal of tropical pediatrics*. 2003;49(2):84-8. Epub 2003/05/06.
84. Lind T, Seswandhana R, Persson LA, Lonnerdal B. Iron supplementation of iron-replete Indonesian infants is associated with reduced weight-for-age. *Acta Paediatr*. 2008;97(6):770-5. Epub 2008/04/22.
85. Robert Deicher WHH. Heparin: a molecular link between inflammation and anaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;19(3):521-4.
86. Ratledge C, Dover LG. Iron metabolism in pathogenic bacteria. *Annual review of microbiology*. 2000;54:881-941. Epub 2000/10/06.

87. Scholl PF, Tripathi AK, Sullivan DJ. Bioavailable iron and heme metabolism in *Plasmodium falciparum*. *Current topics in microbiology and immunology*. 2005;295:293-324. Epub 2005/11/04.
88. Richard SA, Zavaleta N, Caulfield LE, Black RE, Witzig RS, Shankar AH. Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2006;75(1):126-32. Epub 2006/07/14.
89. Bahar A, Karadem F, Aral Z, Göçmen İ, Gültepe M. Çocuklardaki demir eksikliğinin tespitinde serum demiri ve eritrosit çinko protoporfirin/hem oranının yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:24-9.
90. Vatandaş N, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Altı aylık çocuklarda beslenme şekli ile hemoglobin düzeyi ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:221-5.
91. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). *Acta Paediatr*. 2001;90(5):492-8. Epub 2001/06/30.
92. Lonnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. *Acta Paediatr*. 1994;83(4):367-73. Epub 1994/04/01.
93. Shashiraj, Faridi MM, Singh O, Rusia U. Mother's iron status, breastmilk iron and lactoferrin--are they related? *European journal of clinical nutrition*. 2006;60(7):903-8. Epub 2006/03/04.
94. Lauber E, Reinhardt M. Studies on the quality of breast milk during 23 months of lactation in a rural community of the Ivory Coast. *The American journal of clinical nutrition*. 1979;32(5):1159-73. Epub 1979/05/01.
95. Vaughan LA, Weber CW, Kemberling SR. Longitudinal changes in the mineral content of human milk. *The American journal of clinical nutrition*. 1979;32(11):2301-6. Epub 1979/11/01.

96. Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. *Pediatric research*. 1982;16(2):113-7. Epub 1982/02/01.
97. Duncan B, Schiffman RB, Corrigan JJ, Jr., Schaefer C. Iron and the exclusively breast-fed infant from birth to six months. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1985;4(3):421-5. Epub 1985/06/01.
98. Raj S, Faridi M, Rusia U, Singh O. A prospective study of iron status in exclusively breastfed term infants up to 6 months of age. *International breastfeeding journal*. 2008;3:3. Epub 2008/03/04.
99. Pisacane A, De Vizia B, Valiante A, Vaccaro F, Russo M, Grillo G, et al. Iron status in breast-fed infants. *J Pediatr*. 1995;127(3):429-31. Epub 1995/09/01.
100. Gokcay G, Ozden T, Karakas Z, Karabayir N, Yildiz I, Abali S, et al. Effect of iron supplementation on development of iron deficiency anemia in breastfed infants. *Journal of tropical pediatrics*. 2012;58(6):481-5. Epub 2012/07/04.