

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEMİR EKSİKLİĞİNİN KAN HÜCRELERİNİN
HACİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Mustafa Çağlar YÖRGÜÇ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2016

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİMDALI

DEMİR EKSİKLİĞİNİN KAN HÜCRELERİNİN
HACİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Mustafa Çağlar YÖRGÜÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meryem ALBAYRAK

KIRIKKALE-2016

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/02/2016

Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Jüri Başkanı

Prof. Dr F. Selda BÜLBÜL	Prof. Dr. H. Fulya GÜLERMAN
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi	Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye	Üye

Doç. Dr. Meryem ALBAYRAK	Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞANLI
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi	Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye	Üye

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren sevgi ve özverisini bizden esirgemeyen, bölümümüzde huzurlu ve verimli çalışma ortamı sağlayan, ellerimizi minik ellerle buluşturan, gülen yüzünü hiç unutmayacağım Sayın Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU'na minnet ve şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile doktorluk anlayışımı şekillendiren, bilimsel kişiliği ile doktorluğun bir meslek değil, hayat tarzı olduğunu bize öğreten, üstlendiği doktorluk misyonu ile vaka zenginliğimize katkıda bulunup, bilgi ve beceri yanında gerekli olan analitik düşünme tarzını bize aktaran, kırmızı ve beyaz küreler ile bizi dost eden, hayat öğretmenim, tez hocam Sayın Doç. Dr. Meryem ALBAYRAK'a teşekkür ediyorum. Tez hazırlamam sırasında göstermiş olduğu sabır ve iyi niyet nedeni ile minnet ve şükranlarımı sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimleri ile eğitimim döneminde bana büyük katkıları olan, bende bilimsel ve sosyal güzel anılar bırakacak olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümümüzün değerli hocaları Sayın Prof. Dr. Selda Fatma BÜLBÜL'e, Sayın Prof. Dr. Ayça ERGÜR'e, Sayın Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN'a, Sayın Prof. Dr. Banu ACAR'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cihat ŞANLI'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Nilüfer GÜZOĞLU'na, Sayın Uzm. Dr. Dilek AZKUR'a şükran ve minnetlerimi sunuyorum.

Asistanlık hayatına başladığımda ilk kıdemlim olarak bilgi ve becerileri ile görüş açımı genişleten, duruşu ve kişiliği ile her zaman hem bir dost hemde abim olan, Sayın Uzm. Dr. Ramazan DULKADİROĞLU'na, disiplin ve düzenin üzerine kurulu doktorluk anlayışı ile daima bana örnek teşkil etmiş, içinde bulunduğumuz tebabet sanatında her zaman ustam olacak olan Sayın Uzm. Dr. Fitnat ULUĞ'ya şükran ve minnetlerimi sunuyorum.

Yaşamımın her döneminde sevgisini ve desteğini hep arkamda hissettiğim, beni her zaman küçük, büyümeyen oğulları gibi görüp, üzerime titreyen babam Mehmet YÖRGÜÇ ve annem Semiran YÖRGÜÇ'e, hayat yoldaşım kardeşim Berker YÖRGÜÇ'e, huzur kaynağım, bitmek tükenmez sevgisine sahip olduğum eşim, can yoldaşım Eda YÖRGÜÇ'e ve hayatıma anlam ve renk katan kızım Nil'e sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Mustafa Çağlar YÖRGÜÇ

ÖZET

Yörgüç M. Ç., Kırıkkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji bölümüne başvuran demir eksikliği saptanan hastalarda, demir eksikliğinin kan hücre hacim üzerine etkisi , Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Demir, DNA, RNA sentezinde rol oynayan ve antioksidan özellik gösteren enzimlerin sentez ve fonksiyonlarında gerekli en önemli elementlerden biridir. Demir eksikliğinde hücre proliferasyon ve farklılaşmasında aksaklıklar meydana gelmektedir. Demirin, DNA yapımından sorumlu ribonükleotid redüktaz gibi enzimlerin yapımında rol oynaması, DNA dizisinin devamlılığını sağlayan telomeraz düzeylerinin demir eksikliğinde azalması, demir eksikliği ile beraber antioksidan özelliklik gösteren katalaz, süperoksit dismutaz gibi enzimlerin üretim ve fonksiyonlarının azalması ile beraber DNA hasarının artması nedeni ile hematopoez sırasında hücre proliferasyonu ve farklılaşması etkilenmektedir. Demir eksikliği anemisi ile ortalama eritrosit hacmi(MCV), ortalama retikülosit hacmi(MRV) ve ortalama trombosit hacmi(MPV) düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmakta iken diğer kan hücrelerinin ortalama hacimlerini ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Demir eksikliği ile beraber MCV, MRV ve MPV gibi diğer kan hücrelerinin ortalama hacimlerinde değişiklik olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda demir eksikliğinin ortalama eritrosit hacmine etkisi ile beraber, ortalama retikülosit hacmi(MRV), ortalama lenfosit hacmi(MLV), ortalama monosit hacmi(MMV), ortalama nötrofil hacmi(MNV), ortalama eozinofil hacmi(MEV) ve ortalama trombosit hacmine(MPV) etkisini araştırdık. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne Haziran 2015 ile Aralık 2015 tarihleri arasında halsizlik, efor kapasitesinde düşme, unutkanlık, solukluk, kilo alamama gibi anemi kliniği ile başvuran 2 ile 18 yaş arası, son 6 aydır demir tedavisi almayan, kronik hastalığı ve aktif enfeksiyonu olmayan çocuklar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulardan 22 parametrelili tam kan sayımı, retikülosit, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferrin saturasyonu, C-Reaktif Protein(CRP) ve/veya prokalsitonin çalışıldı. Ferritin değeri 12 ng/ml altında olanlar demir eksikliği olarak kabul edildi. Demir eksikliği saptanan 96 çocuk ile demir eksikliği saptanmayan 76 çocuk çalışmaya dahil edildi. İki grubun ortalama kan hücre hacimleri karşılaştırıldı. Vücut demir düzeyi ile ortalama kan hücre hacimleri arasındaki ilişki araştırıldı. Grupların dermatografik özellikleri açısından fark saptanmadı. Tüm yaş

gruplarında demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre MCV, MRV istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. MLV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında yüksek saptanıp, bu yükseklik 6-11,9 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. MNV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında düşük olarak saptanıp, bu düşüklük 12-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. MPV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında yüksek olarak saptanıp, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Tüm yaş gruplarında demir ve ferritinin azalması ile beraber MCV ve MRV'de istatistiksel olarak anlamlı azalma, MPV'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile beraber MLV'de artış saptandı. Bu artış 2-5,9 yaş grubu ve 6-11,9 yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanıp, 12-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Tüm yaş gruplarında demir ve ferritinin azalması ile beraber MMV'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile beraber MNV 'de istatistiksel olarak azalma saptandı. Oniki-18 yaş grubunda demirin azalması ile beraber MEV'de azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

Sonuç olarak demir eksikliği kan hücrelerinde nitelik ve nicelik olarak değişikliklere yol açmaktadır. Çalışmamızda demir eksikliğinde MCV, MRV, MNV ve MEV de azalma, MLV, MMV ve MPV'de artış dikkat çekiciydi. Hematopoez fizyolojik büyüme ile farklılaşma göstermektedir. Demir eksikliğinin yaş arttıkça hematopoez üzerine etkisi değişmektedir. Demir düzeyi ile değişim gösteren kan hücreleri hacimleri, 22 parametrelili hemogram cihazında tam kan sayımı ile kolay ve ucuz çalışılabilmektedir. Bu parametrelerin klinik kullanıma girmesinin, tanıya yönelik tetkiklerin ve sağlık harcamalarının azalmasına olanak sağlayacağını, klinisyenlere izlemde destek olacağını düşünüyoruz. Literatürdeki diğer çalışmalara göre olgu sayısının daha fazla olması ve çocukluk yaş grubunda yapılmış olması nedeni ile çalışmamız farklılık göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği, Ortalama Eritrosit Hacmi, Ortalama Retikülosit Hacmi, Ortalama nötrofil hacmi, Ortalama Eozinofil Hacmi, Ortalama Lenfosit Hacmi, Ortalama Monosit Hacmi

ABSTRACT

Yorguc M. C., Iron Deficiency's Effect on Blood Cell Volume in Iron Deficiency-Diagnosed Patients Who Applied to the Pediatric Hematology and Oncology Department in Kırıkkale University Hospital, Kırıkkale University Faculty of Medicine Pediatrics Department, Dissertation, Kırıkkale, 2016

Iron is the one of the most important elements that has a role in DNA and RNA synthesis and also is essential for both synthesis and function in antioxidant enzymes. Defect in both cell proliferation and differentiation occur in iron deficiency. Cell proliferation and differentiation are affected during hematopoiesis just because iron has a role in production of enzymes, like ribonucleotide reductase, which play a part in forming DNA, iron deficiency affects telomerase enzymes that maintain continuity of DNA sequence and decreased levels of antioxidant enzymes such as catalase, superoxide dismutase are observed in iron deficiency. Increase in DNA damage is also seen in iron deficiency. There are studies in the literature which investigate the relationship between iron deficiency and mean corpuscular volume (MCV), mean reticulocyte volume (MRV) and mean platelet volume (MPV); however, there are any study that observes the relationship with mean volumes of other blood cells. It is thought that other mean blood cell volumes may change in iron deficiency just like MCV, MRV and MPV. In our study, we observed the effect of iron deficiency in mean corpuscular volume, mean reticulocyte volume (MRV), mean lymphocyte volume (MLV), mean monocyte volume (MMV), mean neutrophil volume (MNV), mean eosinophil volume (MEV) and mean platelet volume (MPV). Patient who are 2-18 years old, have no signs of active infection and chronic disease; no history of iron treatment for last six months; and applied to the Kırıkkale University Faculty of Medicine Pediatric Department Pediatric Hematology and Oncology Polyclinic with the anemia, symptoms of fatigue, decrease in effort capacity are taken into the study. 22-parameter complete blood count, reticulocyte, serum iron, iron binding capacity, ferritin and transferrin saturation, C-Reactive Protein (CRP) and/or procalcitonin are performed in all cases. Patients with <12 ng/ml ferritin value are accepted as iron deficiency patients. 96 children with iron deficiency and 76 children who had not iron deficiency are included in the study. Mean blood cell volumes of two groups are compared. Relationship between mean blood cell volumes and body iron level are observed. There was no difference in demographic features of groups. Comparing the control group, iron deficiency group had significantly lower MCV and MRV in all age groups. MLV values were higher in iron deficiency group in all age groups, significantly higher in 6-11.9

age group. MNV values were lower in iron deficiency group in all age groups, significantly lower in 12-18 age group. Comparing the control group, iron deficiency group had significantly lower MPV in all age groups. Along with the decrease of iron and ferritin values; significant decrease in MCV and MRV, significant increase in MPV are observed. In conjunction with the decrease of iron values, increase in MLV values are observed in all age groups. This increments were statistically significant in the age groups of 1-5.9 and 6-11.9; however no statistically significant increment is stated in 12-18 age group. Along with the decrease of iron and ferritin values; significant increase in MMV and decrease in MNV values are observed in all age groups. Statistically significant decrease in MEV values in 12-18 age group with the decrease of iron values.

Consequently, iron deficiency results in both quantitative and qualitative changes in blood cells. It is interesting that decrease in MCV,MRV,MNV and MEV and increase in MLV,MMV and MPV are stated in our study. Hematopoiesis demonstrates differentiation with physiologic growth. Effect on iron deficiency into hematopoiesis changes with the increase of age. Blood cell volumes that change with iron levels could evaluate in 22-parametres automatized complete blood count analyzers in cheaply and easily. We think that take into consideration of These parametres into clinical usage could decrease both investigation and health expenses for diagnose. Our study has different from other studies just because our study has more number of cases and evaluated in childhood.

Key Words: Iron deficiency, mean corpuscular volume, mean reticulocyte volume , mean neutrophil volume, mean eosinophil volume, mean lymphocyte volume , mean monocyte volume

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜRLER.....	II
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER.....	III
ABSTRACT and KEY WORDS.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
TABLO LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Demir ve Demir Metabolizması.....	2
2.1.1. Vücutta Demir Dağılımı.....	2
2.1.2. Demir Emilimi.....	4
2.1.3. Hücreler Tarafından Demir Alınması.....	8
2.1.4. Hücre İçi ve Hücre Dışı Demir Konsantrasyonunun Düzenlenmesi.....	10
2.1.4.1. Organizmadaki Demir Dengesi.....	10
2.1.4.2. Hepsidin ve Sistemik Demir Dengesi Üzerine Etkisi.....	11
2.1.4.3. Organizmanın Sellüler Demir Dengesi.....	13
2.2.Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi.....	14
2.2.1. Demir Eksikliği.....	15
2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi.....	17
2.2.2.1 Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisi.....	18
2.2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Klinik Bulguları.....	22

2.2.2.3. Demir Eksikliği Anemisi Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	26
2.2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı.....	32
2.2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi.....	33
2.2.2.5.1. Oral Demir Tedavisi.....	34
2.2.2.5.2. Parenteral Demir Tedavisi.....	36
2.2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinden Korunma.....	37
2.3. Hematopoez.....	40
2.4. Demirin Hematopoez Üzerine Etkisi.....	50
2.5. Demirin Hücre Siklusu, Proliferasyonu ve Boyutu Üzerine Etkisi.....	51
2.6. Kan Hücre Hacimlerinin Enfeksiyon ile İlişkisi.....	59
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	61
3.1. Çalışma Grupları Seçimi.....	61
3.1.1. Demir Eksikliği Grubu.....	61
3.1.2. Kontrol Grubu.....	62
3.2. Araç-Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri.....	62
3.3. İstatistiksel Analiz.....	63
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA.....	122
6. SONUÇ.....	134
7. KAYNAKLAR.....	137

KISALTMALAR LİSTESİ

DE: Demir eksikliği	DMT: Divalan metal transporter
DEA: Demir eksikliği anemisi	DCYTB: Askorbat bağımlı duodenal sitokrom b
Hb: Hemoglobin	HO: Hem oksijenaz
Hct: Hematokrit	Tfr: Transferrin reseptörü
Rbc: Kırmızı kan hücresi	Th1: T yardımcı hücre 1
MCHC: Eritrosit hemoglobin konsantrasyonu	Th2: T yardımcı hücre 2
MCH: Eritrosit hemoglobin miktarı	IRP: Demir bağlayıcı protein
RDW: Eritrosit dağılım genişliği	IRE: Demir duyarlı element
Plt: Trombosit	IL: İnterlökin
Ret: Retikülosit	DSÖ: Dünya sağlık örgütü
Fe: Demir	MAO: Monoaminooksidaz
TDBK: Total demir bağlama kapasitesi	ATP: Adenozin 3'-trifosfat
MCV: Ortalama eritrosit hacmi	TNF: Tümör nekroz faktör
MRV: Ortalama retikülosit hacmi	INF: İnterferon
MLV: Ortalama lenfosit hacmi	EPO: Eritropoetin
MMV: Ortalama monosit hacmi	TPO: Trombopoetin
MNV: Ortalama nötrofil hacmi	FEP: Serbest Protoporfirin
MEV: Ortalama eozinofil hacmi	CLP: Ortak lenfoid preküsör
MPV: Ortalama trombosit hacmi	MEP: Megakaryosit eritroid preküsör
CRP: C- reaktif protein	GMP: Granülosit monosit preküsör
DNA: Deoksiribonükleik asit	CMP: Ortak myeloid preküsör
RNA: Ribonükleik asit	MPP: Multipotent preküsör
mRNA: mikrozomal RNA	HSC: Hematopoetik kök hücre,
T ₃ : Triiodatironin	

* Uluslararası Tıp Editörleri Komitesi tarafından hazırlanan kısaltmalardır.

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil Numarası:	Sayfa Numarası:
Şekil 1. Vücut demir dağılım oranları	3
Şekil 2. Demir emilim yolları.....	5
Şekil 3. Demirin enterosit yüzeyinde emilimi ve plazmaya Salınımı.....	7
Şekil 4. Farklı vücut demir konsantrasyonlarında, IRP/IRE İlişkisi.....	11
Şekil 5. İnce barsak membranında hepsinin etki mekanizması.....	13
Şekil 6. Demir eksikliği anemisi periferik yayma görüntüsü.....	27
Şekil 7. Periferik kan yaymasında kan hücre görüntüsü.....	41
Şekil 8. Eritrositer seri üretim aşaması.....	43
Şekil 9. Myeloid seri olgunlaşma safhaları.....	45
Şekil 10. Granülositlerin olgunlaşma basamakları.....	46
Şekil 11. Lenfopoez basamakları.....	48
Şekil 12. Agranülositer seri üretim aşaması.....	49
Şekil 13. Kemik iliğinde megakaryosit görüntüsü.....	50
Şekil 14. Hücre siklusu evreleri.....	52
Şekil 15. Telomeraz enzimi fonksiyonu.....	55
Şekil 16. Eritroid öncü hücrelerin içeriği.....	56

Şekil Numarası:	Sayfa Numarası:
Şekil 17. Hücre siklusunda rol oynayan siklinler.....	58
Şekil 18. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon.....	73
Şekil 19. Ferritin ile MCV arasındaki kolerasyon.....	74
Şekil 20. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon.....	75
Şekil 21. Ferritin ile MRV arasındaki kolerasyon.....	76
Şekil 22. Demir ile MLV arasındaki kolerasyon.....	77
Şekil 23. Ferritin ile MLV arasındaki kolerasyon.....	78
Şekil 24. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon.....	79
Şekil 25. Ferritin ile MMV arasındaki kolerasyon.....	80
Şekil 26. Demir ile MNV arasındaki kolerasyon.....	81
Şekil 27. Ferritin ile MNV arasındaki kolerasyon.....	82
Şekil 28. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon.....	83
Şekil 29. Ferritin ile MPV arasındaki kolerasyon.....	84
Şekil 30. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	87
Şekil 31. Ferritin ile MCV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	88
Şekil 32. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	89
Şekil 33. Ferritin ile MRV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	90
Şekil 34. Demir ile MLV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	91
Şekil 35. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	92
Şekil 36. Ferritin ile MMV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	93
Şekil 37. Demir ile MNV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).	94
Şekil 38. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	95
Şekil 39. Ferritin ile MPV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş).....	96
Şekil 40. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	99
Şekil 41. Ferritin ile MCV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	100

Şekil Numarası:	Sayfa Numarası:
Şekil 42. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	101
Şekil 43. Ferritin ile MRV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	102
Şekil 44. Demir ile MLV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	103
Şekil 45. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	104
Şekil 46. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	105
Şekil 47. Ferritin ile MPV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş).....	106
Şekil 48. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	109
Şekil 49. Ferritin ile MCV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	110
Şekil 50. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	111
Şekil 51. Ferritin ile MRV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	112
Şekil 52. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	113
Şekil 53. Ferritin ile MMV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	114
Şekil 54. Demir ile MNV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	115
Şekil 55. Demir ile MEV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	116
Şekil 56. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	117
Şekil 57. Ferritin ile MPV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş).....	118
Şekil 58. Hematopoetik kök hücreden olgun kan hücrelerine dönüşüm basamakları.....	131

TABLO LİSTESİ

Tablo Numarası:	Sayfa Numarası:
Tablo 1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler.....	7
Tablo 2. Diyetteki Demir Kaynakları.....	8
Tablo 3. Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalama ve alt sınırları.....	15
Tablo 4. Demir eksikliği evrelendirilmesi.....	17
Tablo 5. Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri.....	21
Tablo 6. Demir eksikliği anemisin sistemik bulguları.....	25
Tablo 7. Demir eksikliği tanısında kullanılan değerler.....	31
Tablo 8. Hipokrom Mikrositer anemi yapan nedenler	32
Tablo 9. Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı	33
Tablo 10. Demir tedavisine yanıt süreleri.....	35
Tablo 11. Günlük demir ihtiyacı.....	38
Tablo 12. Besinlerin demir içeriği.....	38
Tablo 13. Besinlerdeki demirin emilim oranları.....	39
Tablo 14. Prematür bebeklerde günlük demir takviyesi dozları.....	39
Tablo 15. Kan hücrelerin gelişim basamakları.....	41
Tablo 16. Demir bağlantılı antioksidan ve nükleoik asit Metabolizmasında rol alan enzimler.....	54
Tablo 17. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı.....	64
Tablo 18. Grupların yaş ortalaması dağılımı.....	64

Tablo Numarası:	Sayfa Numarası:
Tablo 19. Gruplara göre boy ve kilo persentil dağılımları.....	65
Tablo 20. Demir eksikliği ve kontrol grubunun cinsiyet, sosyo-kültürel ve ekonomik açıdan karşılaştırılması.....	66
Tablo 21. Anemi kliniği ile başvuran hastaların şikayet sıklığı.....	67
Tablo 22. Hastaların şikayetlerinin ortalama süreleri.....	68
Tablo 23. Demir eksikliği ve anemisi tanısında kullanılan parametrelerin gruplara göre ortalama değer dağılımı.....	68
Tablo 24. Gruplara göre kan hücre hacim değişiklikleri.....	71
Tablo 25 . Yaşın etkisi mevcut iken demir ve ferritin ile kan hücre hacimleri arasında kolerasyon.....	72
Tablo 26. İki-5,9 yaş arası olguların ortalama kan hücre hacimlerinin Karşılaştırılması.....	85
Tablo 27. Demir ve ferritin ile kan hücre hacim kolerasyonu(2-5,9 yaş).....	86
Tablo 28. Altı-11,9 yaş arası olguların ortalama kan hücre hacimlerinin karşılaştırılması.....	97
Tablo 29. Demir ve ferritin ile kan hücre hacim kolerasyonu(6-11,9 yaş).....	98
Tablo 30. Oniki-18 yaş arası olguların ortalama kan hücre hacimlerinin Karşılaştırılması.....	107
Tablo 31. Demir ve ferritin ile kan hücre hacim kolerasyonu(12-18 yaş).....	108
Tablo 32. Yaş gruplarına göre demir eksikliği grubu ve kontrol grubu ortalama kan hücre hacimlerinin karşılaştırılması.....	119
Tablo 33. Yaş gruplarına göre demir ve ferritin ile ortalama kan hücre volümleri arasındaki ilişki.....	121

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demir birçok canlı türü için, esansiyel bir element özelliğine sahip olup, eritropoetik fonksiyon, oksidatif metabolizma ve hücrel immunitede görev alması nedeni ile eksikliğinde bir çok sistemde fonksiyon kaybı ve işlev bozukluğu meydana gelmektedir. Elektron transport etme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji üretimi, DNA, RNA ve protein sentezinde yer almaktadır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gerekli bir elementtir (1).

Demir eksikliği, genel olarak biyolojik yoğun büyüme dönemi gibi demir ihtiyacının arttığı dönemlerde diyetle yetersiz demir alımı, gastrointestinal kayıp veya kanama gibi nedenler sonucu, ferritin seviyelerinin ihtiyacın altına indiği dönemleri kapsamaktadır (2). Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemidir. Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda demir eksikliği anemisi sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (3). Demir eksikliğinde merkezi sinir sistemi, kalp ve damar sistemi, kas ve iskelet sistemi, sindirim sistemi, immun sistem gibi bir çok sistemde belirtiler görülmektedir.

DNA, RNA sentezinde rol oynayan ve antioksidan özellikleri olan enzimler üzerinde demirin kofaktör veya enzim yapısına katılma özelliği olması nedeni ile demirin azaldığı durumlarda, DNA, RNA ve birçok protein sentezi bozulmakta, antioksidan kapasite azalmaktadır. Antioksidan kapasitenin azalması ile beraber yapımı azalan DNA'nın yıkımında da artış görülmektedir. Demirin mevcut özelliklerinden dolayı demir eksikliği durumunda birçok hücrenin yapımı ve proliferasyonu sırasında aksaklıklar yaşanmaktadır (4,5). Bununla beraber demir eksikliği sırasında artan eritropoetin, megakaryopoezi trombopoetinden bağımsız şekilde uyarmakta ve megakaryopoez sırasında hücre proliferasyon ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (6).

Demir eksikliğinde ortalama eritrosit hacminde azalma bilinmektedir. Ortalama retikülosit hacmi ve ortalama trombosit hacmine demir eksikliğinin etkisini bildiren sınırlı sayıda literatür bulunmaktadır. Literatür taramalarında lenfosit, monosit, nötrofil ve eozinofil ortalama hacimlerine demir eksikliğinin etkisini bildiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda demir eksikliğinin ortalama kan hücre hacimleri üzerine etkisi ve vücut demir düzeyleri ile ortalama kan hücre hacimleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demir ve Demir Metabolizması

2.1.1. Vücutta Demir Dağılımı

Demir, birçok canlı türü için eritropoetik fonksiyon, oksidatif metabolizma ve hücrel immunitede görev alması nedeniyle esansiyel bir element özelliğini taşımakta olup, hücre döngüsü için yaşamsal öneme sahiptir. Elektron transport etme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer almaktadır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir. Vücutta ferrik(Fe^{+3}) ve ferröz(Fe^{+2}) olmak üzere 2 formda bulunmaktadır (1).

Demirin elektron değişimi ($Fe^{+3} \leftrightarrow Fe^{+2}$), redoks aktivitesi için gerekli olup, demir fazlalığında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olmakta ($Fe^{+2} + H_2O_2 \longrightarrow Fe^{+3} + HO^- + OH^-$) ve serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla hücre ölümüne ve toksisiteye yol

açmaktadır. Bu nedenle vücut, ferritin şeklinde fazla demiri depolamakta ve serbest demir dolaşımını azaltmak amacı ile transferrin denilen transport proteinler ile demiri organizma içerisinde dolaşıma katmaktadır (1,7).

Vücutta bulunan demirin % 60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, % 10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerdedir. Kalan % 20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarında olmak üzere depolanır (8).(Şekil 1.)

Vücutta bulunan demir başlıca 3 ana alanda bulunmaktadır. Bunlar fonksiyonel demir (Hemoglobin(%31-28), miyoglobin(%5-4), hem enzimleri(%1),non-hem enzimler), transport demiri (Transferrin (%<1) ve depo demir(Ferritin (%8-4), hemosiderin) şeklinde 3 havuzda toplanmışlardır (9). Bununla beraber, vücut demirinin %2,2 sini içeren labil havuz demiri adı verilen dördüncü bir kompartman mevcuttur (10).



Şekil 1. Vücut demir dağılım oranları

2.1.2 Demir Emilimi

Demir Emilimi, sınırlı olarak intestinal kanalın bütün bölümlerinden gerçekleşse de, başlıca emilim yeri duodenumdur. Emilim, hem veya ferröz şeklinde olmaktadır, buranın asidik ortamı ferrik demirin, ferröz (iki değerli) demire dönüştürülüp, emilimine yardımcı olmaktadır. Hidroklorik asit, askorbik asit gibi diğer indirgeyici maddeler emilime yardımcı olurken; fosfatlar, fitatlar, tannat, antasitler emilimi olumsuz etkilemektedir. Ferrik (Fe^{+3}) demir, mide asiti ile 2 değerli ferröz haline indirgendikten sonra absorbe edilebilir (11).

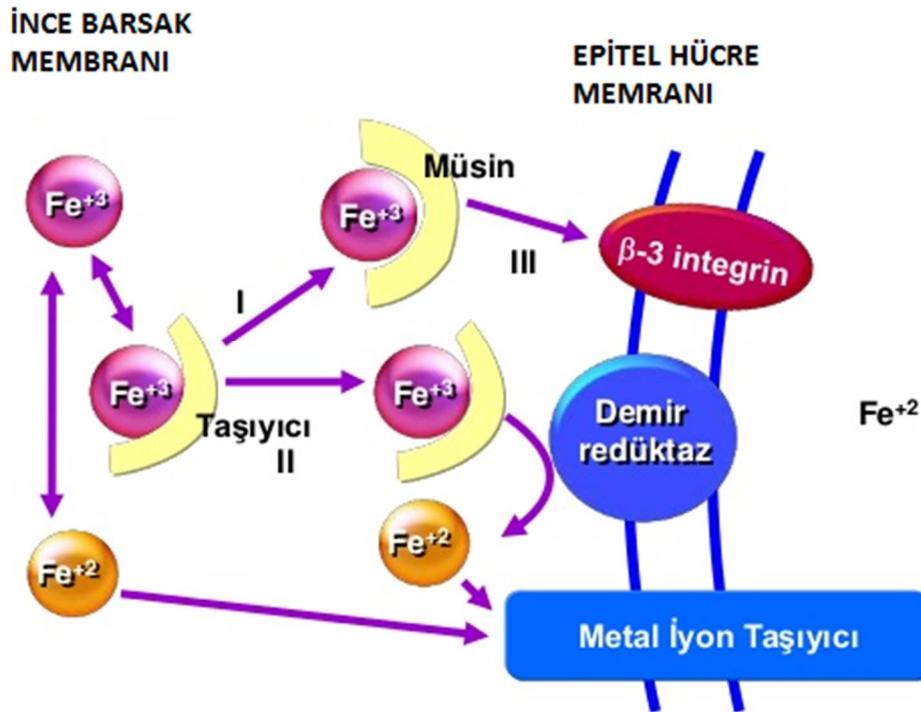
Emilen demir miktarı, sindirilen demir miktarının artması ile artar; ancak çok fazla miktarda alındığında emilim yüzdesi azalır. Sağlıklı insanlarda diyetdeki demirin yaklaşık % 10'u emilir. Emilen demir miktarı, anemi varlığında veya artmış eritropoez varlığında artarken, kemik iliği hipoplazi varlığında azalır (11). Çocuklardaki demir emilimi genellikle erişkinden fazladır. Anne sütündeki demirin %50'si emilirken, zenginleştirilmemiş inek sütü formüllerindeki demirin %10'u emilmektedir (12).

Normal batı diyeti toplamda 15-20 mg, hem formunda(%10) ve non-hem formunda (iyonik, %90) demir içerir ve günlük olarak bunların 1-2 mg(%5-10)'ı en çok duodenumdan olmak üzere ince barsaklardan emilir. Dökülen intestinal mukoza hücreleri, menstruasyon ve diğer kan kayıplarına karşı demir absorpsiyonu dengelenmektedir (13).

Hem demiri ferröz formda olup, demir eksikliği olduğunda emilimi 2-3 kat artmaktadır. Hem demiri emilimi için duodenal düşük pH'a ve gastrik asiditeye ihtiyaç yoktur. Emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere

gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir (14).

1993'te demir absorpsiyon mekanizmasını açıklayan yeni bir model ortaya konmuştur. Bu modele göre, birçok demir molekülünü bağlayabilme kapasitesi olan "musin" adlı protein, demirle musin-demir kompleksini oluşturmakta ve duodenumun alkali ortamında bile absorpsiyonu için gerekli olan çözünebilir formda kalabilmektedir. Böylece intestinal pH'da, absorpsiyon için uygun hale gelen demir, absorbtif hücrelerin yüzeyinde bulunan "integrinler" aracılığı ile membrandan geçer ve sitoplazmik bir demir bağlayıcı protein olan "mobilferrin" ile bağlanır. Her bir molekül mobilferrin bir molekül demir bağlar ve bu bağlanma asit pH'larda artar. Mobilferrin, demiri, plazmaya verileceği, hücrenin bazolateral yüzeyine taşır (15).(Şekil 2.)



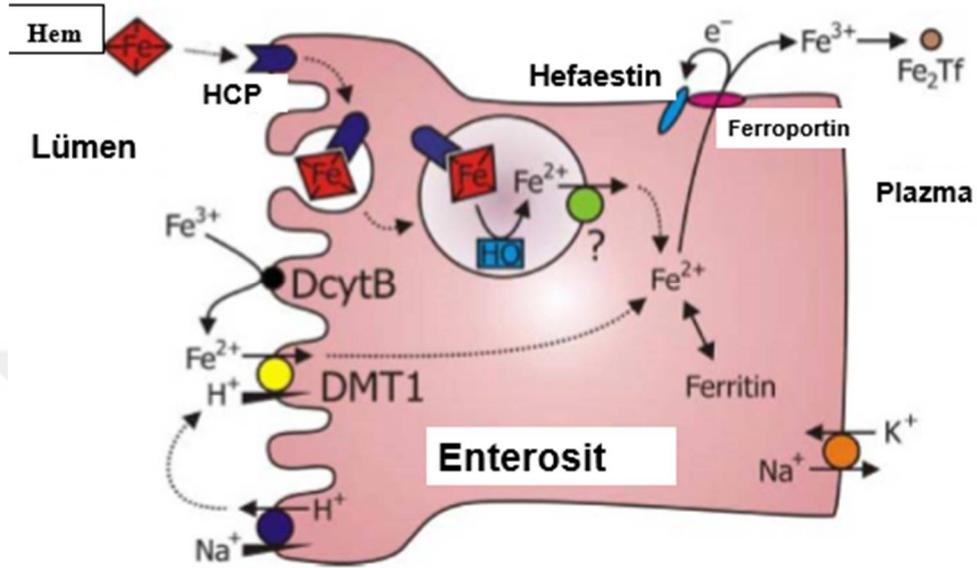
Şekil 2. Demir emilim yolları

İnce barsaklarda villüslerin tepe kısmında bulunan olgun enterositlerce demir emilimi sağlanır. Enterositin apikal tarafından emilen demir hücre içinde bazolateral tarafa taşınır ve bazolateral membrandan plazmaya gönderilir. Emilen demirin bir kısmı enterositte ferritin olarak depolanır. Bu hücreler döküldüğü zaman içlerindeki demir de atılmış olur (16).

Et türü gıdalardan alınan (hemoglobin, miyoglobinden vb.) hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demirin emilim yolları birbirinden oldukça farklıdır. Hem, duodenal enterosite hem taşıyıcı protein 1 denilen taşıyıcı protein ile girer. Mukozal hücre içinde hemin, proporfirin halkası hem oksijenaz(HO) enzimi aracılığıyla yıkılır ve demir açığa çıktıktan sonra inorganik demirle aynı yolağı kullanarak devam eder. İnorganik demirin emilimi çok kompleks ve moleküler olarak çok sıkı kontrol gerektiren bir sistem içinde düzenlenmektedir. Hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe^{+3}) demir şeklinde olup, lümeden, duodenal villüstaki enterosite alımı için düşük lümen içi pH'a yani mide asiditesine gereksinim duyar (16).

Emilimde ilk basamak; ferrik demirin membrana bağlı bir redüktaz olan, askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCYTB) (ferriredüktaz olarak fonksiyon gören bir enzimdir) tarafından ferröz (Fe^{+2}) şekle redükte edilmesidir. Fe^{+2} , olgun enterositin lümen bakan yüzeyinde bulunan divalen metal transporter 1 (DMT1) ile luminal yüzeyden enterosit içine alınır. DMT1, non-hem demir alımını sağlayan en önemli proteindir. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır ki bu da en önemli fizyolojik demir kaybı mekanizmasıdır. Organizmada demir ihtiyacı varsa, emilimden sonra enterositin bazolateral tarafına taşınır ve oradan insanda bilinen tek demir atıcısı olan ferroportin ile plazmadaki transferrine yüklenir. Fakat önce seruloplazmin homologu ve bir transmembran proteinini olan hefaestin ile Fe^{+2} , Fe^{+3} haline okside edilmelidir. Ferroportin aracılığıyla demirin hücreden çıkışı önemli bir sınırlayıcı basamak olarak kabul

edilmektedir.(Şekil 3.) Demir, ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (Tfr1) aracılığı ile hücelere alınmaktadır (17).



Şekil 3. Demirin enterosit yüzeyinde emilimi ve plazmaya salınımı

Non-hem demirin absorpsiyonunu etkileyen faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir. Hem demiri diyetle alınan demirin % 10 kadarını oluşturur. Diyetteki demir kaynakları ve emilim oranları Tablo 2’de özetlenmiştir (18).

Tablo 1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler

<p>1. Diyetle ilgili faktörler:</p> <p>a. Emilimi arttıran faktörler;</p> <ul style="list-style-type: none"> -Askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler -Et. (Kümes hayvanları, balık ve diğer deniz ürünleri.) - Düşük pH <p>b. Emilimi inhibe eden faktörler;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fitatlar - fosfat, kalsiyum - Polifenoller (çaydaki tanin) – - Oksalat (ıspanakta) - kepek <p>2. Konak faktörleri;</p> <p>a. Demir durumu</p> <p>b. Sağlık durumu (enfeksiyonlar, malabsorpsiyon)</p>
--

Tablo 2. Diyetteki Demir Kaynakları

Diyetteki Demir Kaynakları
1- Hem demiri : Et, balık, kümes hayvanları ve kan ürünlerinde bulunur. Gelişmiş ülkelerde diyetdeki demirin % 10-15'ini, gelişmemiş ülkelerde ise % 10'undan azını hem demiri oluşturur. Emilimi % 20-30 oranındadır.
2- Non-hem demiri : Tahıllar, sebzeler ve bitkilerde bulunur. Gelişmemiş ülkelerde başlıca demir kaynağıdır. Emilimi çok değişkendir, gıdalardan etkilenir ve % 10 civarındadır.
3- Kontamine demir : Toz, su ve toprak ile alınır. Bu yolla büyük miktarlarda demir alınmasına rağmen Emilimi son derece düşüktür.
4- Zenginleştirilmiş demir : Bebek mamalarına katılan zenginleştirilmiş demirdir. Emilimi %4 oranındadır.

Vücutta ferrik demir, plazmada karaciğer tarafından üretilen bir protein olan transferrine bağlı olarak dolaşır. Transferrin üzerinde, Fe^{+3} 'e kuvvetli bağlanma özelliği gösteren iki bölgesi mevcuttur Demirin bu alanlara bağlanması bikarbonat iyonunun varlığını gerektirir. Normal şartlar altında transferrin saturasyonu % 30'dur. Transferrinin demir bağlama kapasitesi doyduğunda demir serumda serbest halde bulunabilir (19).

2.1.3 Hücreler Tarafından Demirin Alınması

Normal şartlarda demir-transferrin yapısının hücre içine taşınması, çoğu hücrenin yüzeyinde bulunan özel membran reseptörleriyle sağlanır. Transferrin reseptörü(TfR) denilen bu özel membran proteinleri 95 kDa ağırlığında, iki benzer alt birimi olan bir dimerdir. Transferrin reseptörünü kodlayan iki farklı gen (TfR1 ve TfR2) vardır. TfR2 geninin üretimi ve düzenlenmesi sadece karaciğere sınırlı olup TfR1'inkinden farklıdır (20, 21). Transferrinin TfR2'ye duyarlılığı TfR1'e göre 30 kez daha azdır. TfR2 genindeki mutasyonlar insanlarda karaciğerde demir depolanması ile giden bir

tür hastalık olan herediter hemokromatoza (HFE3) yol açmaktadır (22). Bu durum TfR2'nin TfR1'in aksine demir alımından sorumlu olmayıp demir depoları ve duodenum arasındaki haberleşmeye katkıda bulunduğu düşüncesini güçlendirmektedir (23).

Hepatositlerin demir alımı transferrin reseptörleri (TfR1, TfR2) aracılığı ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler (24). İki ayrı genle kodlanan TfR1 ve TfR2 şeklinde, iki farklı transferin reseptörü vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde bulunur. TfR2, TfR1'in homoloğu olup bu reseptöre diferrik transferin bağlanır. TfR2 ise en çok karaciğerde, eritrositlerde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur (25).

Kemik iliğindeki eritroid öncül hücreler yüzeylerinde çok sayıda TfR1 molekülü bulundurmaktadırlar. Her bir TfR molekülü, iki adet Tf-Fe yapısını, dolayısıyla 4 adet Fe^{+3} molekülünü hücre içine endositoz ile taşır. Endozomun bir proton pompası yardımıyla asidifikasyonundan sonra Fe^{+3} , transferrinden ayrılır ve yeni tanımlanmış ferrireduktaz olan Steap3 ile Fe^{+2} formuna indirgenir (26). Bu indirgenmiş demir sitozole demir ve protonların ortak taşıyıcısı olan DMT1 tarafından taşınır (27). DMT1 hem bağırsak mukozasından, hem hücre yüzeyinden, hem de endozomdan demir taşınmasını sağlayan bir moleküldür. DMT1'in çeşitli izoformları tanımlanmıştır (28). Bir izoformu duodenal enterositlerin apikal kısmında çokça bulunur ve burada inorganik demirin emilmesinde çok özel bir yol oluşturur (29). Diğer form hemen hemen tüm dokularda bulunur ve endozomal demir taşıyıcılığı yapar (30).

Makrofajlar ise, önce fagosite ettikleri sirküle eden yaşlı eritrositlerdeki hemoglobinden demir alırlar. Eritrosit lizisi ile açığa çıkan hemoglobinden, hem

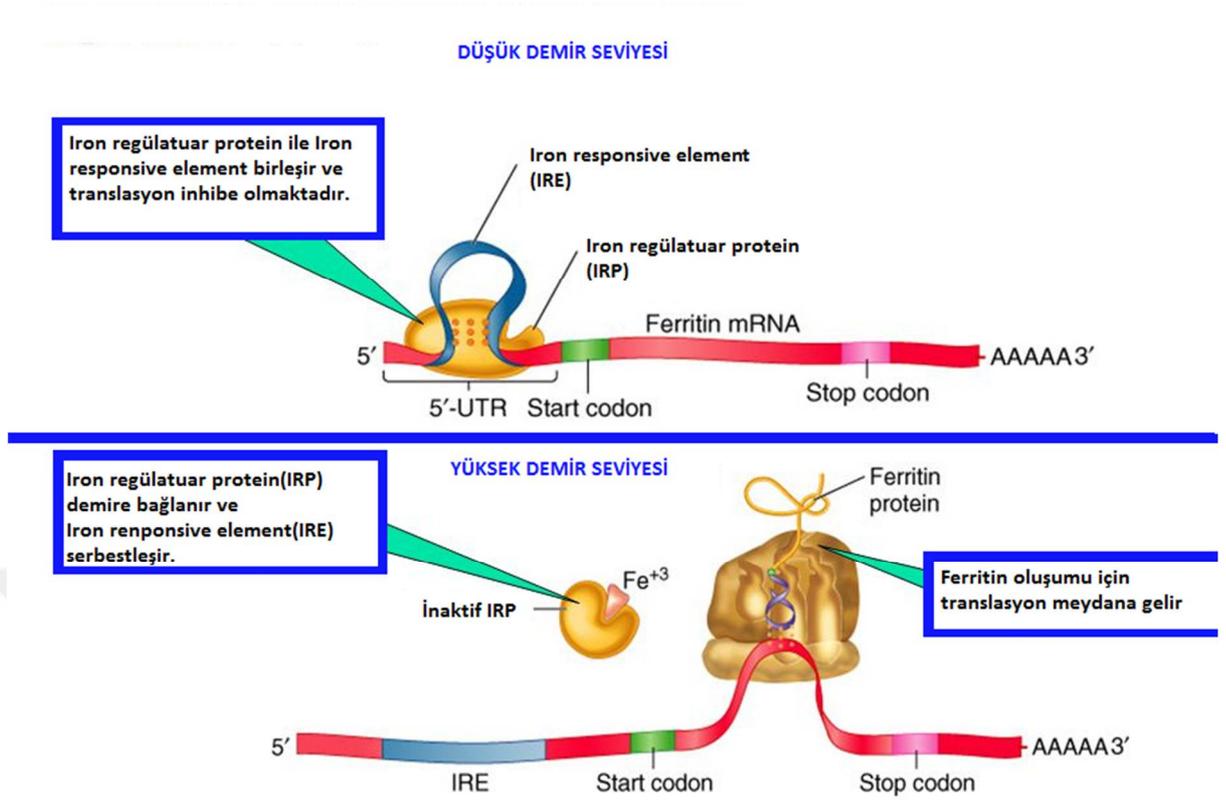
oksijenaz ile demiri açığa çıkarırlar. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu gene DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan, demir ya tekrar organizmada dolaşan demir olması için makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin şeklinde depolanmaktadır (31,32).

Makrofajdan demir plazmaya verilirken transferrine yüklenebilmesi için yine ferrik forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon işleminde plazmada bulunan, bakıra bağlı ferriksidaz işlevi gören seruloplazmin rol alır (33).

2.1.4. Hücre İçi ve Hücre Dışı Demir Konsantrasyonunun Düzenlenmesi

2.1.4.1. Organizmadaki Demir Dengesi

Demirin taşınması, depolanması, kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyonal düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Bu düzenlenme sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri hisseden, hücrel demir sensör proteinleri olan “iron regulatuar proteinler” (IRP) ile demir proteinlerinin mRNA’ları üzerinde 30 nukleotidlik bölgeyi içeren “iron responsive element” (IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda IRP’ler ile IRE’ler bağlanırlar. Bu bağlanma transferin reseptörü ve DMT1’in degradasyonunu azaltıp, translasyonunu artırırken, ferritin, ferroportin ve aminolevulinik asit sentezini durdurur. Hücre dışı demir konsantrasyonu normal sınırlarda iken hücrel demir dengesi, IRP/IRE sistemi ile düzeyleri ayarlanan proteinlerle düzenlenmektedir. Hücrel demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE’lere bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulup, degradasyonu artıp hücre demir alımı dururken, ferritin sentezi artarak demir depolanır (34-36). (Şekil 4.)



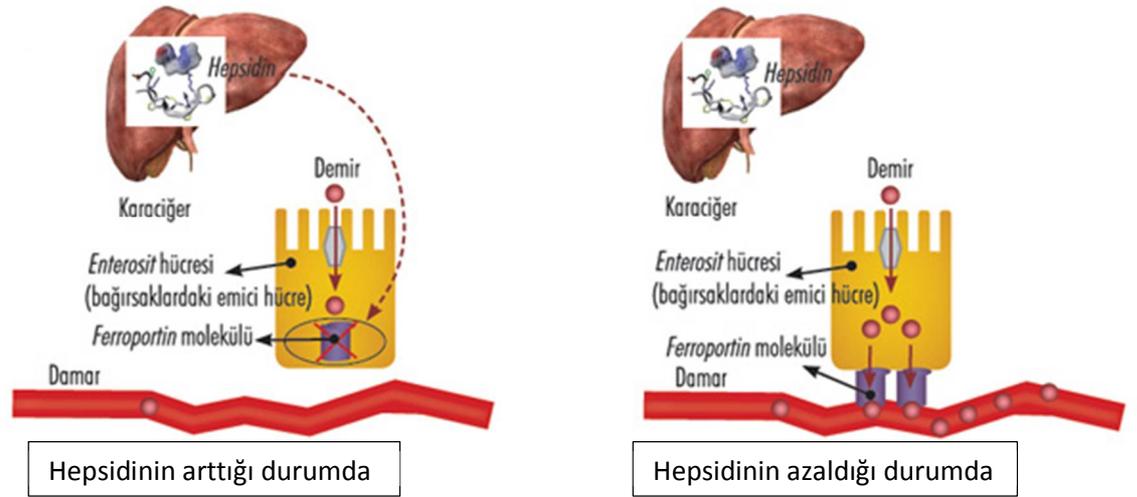
Şekil 4. Farklı vücut demir konsantrasyonlarında, IRP/IRE ilişkisi

2.1.4.2. Hepsidin ve Sistemik Demir Dengesi Üzerine Etkisi

Organizmanın fazla demiri atması için özel bir mekanizma olmaması nedeniyle demir yüklenmesi sadece bağırsaktan emilimin iyi ayarlanması ve makrofajların demir döngüsü ile engellenmektedir (37). Bağırsaktan demir emiliminin düzenlenmesi hemakromatoz genleri ve hepsidin keşfi ile açıklık kazanmıştır. Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Ondokuzuncu kromozomda bulunan HAMP geninde kodlanır. HAMP geni mutasyonu ile ağır demir birikimi olur. Hepsidin, vücutta demir dengesinin düzenlenmesini, demirin kullanım ve depolanmasını koordine ederek ve demirin plazmaya çıkışını

engelleyerek yapmaktadır.(38,39) Hepsidinin reseptörü, bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Ferroportin demirin hücreden plazmaya çıkarılmasını ve hefastinin yardımı ile plazma transferinine yüklenerek taşınmasını sağlar. Gelişmiş canlılarda hepsidinin rolü demir hemostazına yönelmiştir, ancak antibakteriyel etkisi de mevcuttur (40). Hepsidin geninde mutasyon olduğu durumlarda karaciğer, pankreas ve kalpte demir birikimi olduğu, makrofajlarda demir depolarının da tükendiği görülmüştür (41). Hepsidin, enterosit ve makrofajlardaki ferroportine bağlanarak onun membrandan ayrılmasına ve sitoplazmada yıkılmasına neden olmaktadır (42,43). Hepsidin yokluğunda artmış intestinal demir emilimi makrofajlardan demir çıkışının artışına ve dokularda demir birikimine yol açmaktadır (41,43). Hepsidinin ferroportine bağlanması, onun internalizasyonuna ve lizozomal degradasyonuna yol açar. Bunun sonucunda ferroportinin membrandan kaybına yol açar. Hepsidin/ferroportin sistemi ayrıca patojenlerin demiri almalarını engelleyerek konakçı savunmasına katkı sağlar. (Şekil 5.) İnterlökin 6(IL-6) ve diğer sitokinlerle uyarı sonucu hepsidinin arttığı belirtilmiştir. Düzeyi artan hepsidin, hemoglobin sentezi ve eritropoez için kullanılacak demirin emilimini engelleyerek azalttığı, makrofajlardan demir atılımını azalttığı ve hepsidinin arttığı bütün durumlarda anemi olduğu gösterilmiştir. Hepsidinin, hipoferrinemi yapıcı etkisi yanında eritroid öncü hücrelerinin çoğalmalarını ve yaşamlarını bozarak eritropoezi baskılayıcı etkisi de gösterilmiştir.(38,39)

IL6, hepsidinin geni olan HAMP transkripsiyonunu STAT3 aktivasyonu ile yapmaktadır. STAT3, HAMP genin başlangıç bölgesindeki düzenleyici elemente bağlanması ile hepsidin ekspresyonu uyarılmaktadır. Enflamasyonda hepsidin artışı IL6/STAT yolu ile olmaktadır (44).



Şekil 5. İnce barsak membranında hepsinin etki mekanizması

2.1.4.3 Organizmanın Sellüler Demir Dengesi

İntestinal demir emilimi IRP/IRE sistemi tarafından regüle edilmektedir. Demirin sistemik regulasyonu, duodenal olgun enterositlerin ne kadar demir alacakları, apikal DMT1 düzeyine bağlıdır ve bu düzey bazoleteral taraftan HFE ile sinyal alan kript hücresindeki demir miktarının etkilediği IRP/IRE sistemi tarafından ayarlanır. Kript HFE'si, plasmadaki TfR1 ile fizyolojik ilişkisi ile organizma demir durumunu hissederek kript içi demir miktarını belirler. HFE, β_2 mikroglobülinle hücre yüzeyine gelip demirle doymuş transferrinle temas edip, kriptin demir alınmasını sağlar. Kript içi demir miktarı ayarlanır. HFE eksikliğinde, kript içinde demir eksikliği oluşur ve 2–3 gün sonra kript olgun enterosit olunca eksik demire göre yanlış programlandığı için fazla sentezlenmiş DMT1 de fazlaca demir alınmasına ve enterosit içinde demir birikimine neden olur. Barsak hücresi içinde demir fazlalığı oluşacağı için IRP/IRE bağlanması olamayacak ferroportin sentezi artarak absorbe edilen demir plazmaya verilecektir. Otozomal resesif kalıtılan HFE gen mutasyonu sonucu HFE eksikliği erişkin tipi olan ve en çok görülen hemokromatosis'e yol açmaktadır (45-48).

2.2 Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi

Anemi hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) değerlerinin, o yaş ve cinsiyet için normal kabul edilen değerin iki standart sapma değeri altına inmesi olarak kabul edilir. Dünya nüfusunun en az % 32.9'unun anemiden etkilendiği düşünülmektedir (49). Türkiye genelinde 5 yaş altındaki çocuklarda anemi sıklığı 1984'lü yıllarda % 84 iken 1990'lı yıllarda % 45 bulunmuştur (50,51). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemiktir (52). Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda demir eksikliği anemisi(DEA) sıklığı % 15,2 ile % 62,5 arasında bildirilmiştir (3).

Anemi tanısında yaşa göre alt sınır kullanılması uygun olur (Tablo 3.)

Tablo 3. Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalama ve alt sınırları(53)

Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalama ve alt sınırları(-2SD)												
Yaş	Hb(gr/dl)		Htc(%)		RBC($10^{12}/L$)		MCV(fL)		MCH(pg)		MCHC(g/dl)	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kord kanı	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
1 aylık	14	10	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
2 aylık	11,5	9	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30
0,5-2 yaş	12	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31
12-18 yaş												
KIZ	14	12	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
ERKEK	14,5	13	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31

2.2.1. Demir Eksikliği

Vücutta demir miktarı, ağırlık, cinsiyet, hemoglobin düzeyi ve vücut demir depolarının büyüklüğüne göre değişir (3). Demir eksikliği, genel olarak biyolojik yoğun büyüme dönemi gibi demir ihtiyacın arttığı dönemlerde diyetle yetersiz demir alımı sonucu, ferritin seviyelerinin ihtiyacın altına indiği dönemleri kapsamaktadır. Bunların dışında malabsorbsiyon durumlarında ve okült kan kaybının meydana geldiği akut durumlarda da serum ferritin düzeyinde düşmeler saptanabilir (2). Demir

eksikliğinin en önemli göstergesi anemi olduğu için demir eksikliği(DE) ve DEA çoğu zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Halbuki anemi olmadan da DE gelişebilir. Demir eksikliği farklı evrelerde ortaya çıkar. Eğer demir gereksinimi, alımın altında kalırsa, ilk önce demir depolarında azalma olur. Demir depoları azaldıktan sonra hemoglobin düzeyi bir süre normal kalabilir yani anemi olmadan demir eksikliği görülür. Bu dönemde sadece plazma ferritin düzeyi ve plazma transferin saturasyonu azalır. Demir depoları tüketildikten sonra devam eden negatif demir dengesi hemoglobinde azalmayla kendini gösterir. Sonuçta vücuttaki demir depolarının azalması DE, bu durumun daha da ağırlaşıp anemi gelişmesi ise DEA olarak tanımlanmıştır (3).

Demir eksikliği dünya çapında 1,6 milyon kişiyi etkilediği düşünölmektedir (54).

Demir eksikliği 3 evrede değerlendirilir(55)(Tablo 4.);

Evre 1: Yalnızca depo demirnin azaldığı evredir. Ferritin düşük, serum transferrin reseptör düzeyi azalmıştır. Kemik iliğinde, makrofaj ve eritroid öncü hücrelerin hemosiderin içermediği saptanır. Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri normaldir. Anizositoz, poikilositoz görülmez.

Evre2: Anemisiz demir eksikliğinin geliştiği evredir. Demir düşük, TDBK(Total demir bağlama kapasitesi) artmış, transferrin saturasyonu azalmıştır. Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır. Hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri normaldir.

Evre 3: Demir eksikliği anemisinin klinik ve laboratuvara yansıdığı evredir. Hemoglobin, hematokrit düşük, MCV, MCH, MCHC azalmış, RDW, Mentzer indeksi(MCV/RBC) yüksektir. Evre 1 ve 2 deki bulguların yanında periferik yaymada eritrositlerde hipokromi, anizositoz ve poikilositoz gözlenir.

Tablo 4. Demir eksikliği evrelendirilmesi

	NORMAL	PRELATENT EVRE	LATENT EVRE	ERKEN EVRE	GEÇ DÖNEM
Kemik iliği demir seviyesi	Normal	Düşük	Düşük/Yok	Düşük/Yok	Düşük/Yok
Serum ferritini	Normal	Düşük	<12	<12	<12
Transferrin Satürasyonu	Normal	Normal	<16	<16	<16
Hb	Normal	Normal	Normal	8-14	< 8
MCV	Normal	Normal	Normal	Normal/Düşük	Düşük

2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi

Demirin beslenme ve metabolizmadaki yerini vurgulayan bilimsel çalışmaların temeli Stockholm Karolinska Enstitüsü profesörü olan Berzelius tarafından ilk kez 1800'lü yılların başlarında atılmıştır. Berzelius 1806'da kanın kırmızı rengini veren maddenin demir içeren organik bir bileşik olduğunu göstermiş, daha sonra 1838'de bu renkli maddenin yüksek miktarlarda oksijen taşıyabildiğini ve doku solunumunda rol oynadığını saptamıştır (56).

Demir eksikliği anemisi ile ilgili ilk bilimsel veriler ise, 1832'de Fransız doktor Blaud'un "chlorosis" diye tanımlanan ve sıklıkla genç kadınlarda solukluk ve halsizlik ile karakterize tabloyu başarıyla tedavi ettiğini bildirmesiyle elde edilmiştir (56). Helen Mackay 1928'de düşük sosyoekonomik düzeye sahip 434 süt çocuğunu izlemiş ve doğumdan sonra başlayıp ikinci aya kadar süren hemoglobindeki ilk düşme ile beşinci aydan sonra başlayan ikinci bir düşme olduğunu ve sadece bu ikinci düşmenin demir tedavisine yanıt verdiğini göstermiştir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü ile beslenenlere oranla daha az demir eksikliği anemisi görüldüğünü de gözlemlemiştir (56).

Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliği sonucu Hb ve Hct miktarının azalmasıdır. Bebeklik ve çocukluk döneminin en sık görülen kan hastalığıdır (57). Türkiye’de 1974’te 0-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada DEA sıklığı %73, 1997 ve 2005 yıllarında yapılan çalışmalarda, 6 ay-19 yaş ve 6-11 yaş arası çocuk ve ergenlerde DEA sıklığı %44.3 ve %28 olarak bildirilmiştir (58).

Sağlık Bakanlığı tarafından yakın zamanda yapılan ve çocuklardaki DEA sıklığını araştıran kapsamlı bir araştırmada, 12-23 aylık çocuklardaki DEA sıklığı araştırılmıştır. “Demir gibi Türkiye” programı öncesinde çocukların yaklaşık dörtte birinin öyküsünde kan sayımı yapıldığı ve kan sayımı yapılan çocukların da üçte ikisine anemi tanısı koyulduğu bildirilmiştir. “Demir gibi Türkiye” programı sonrasında bu yaş grubundaki DEA sıklığı %7.8 olarak saptanmıştır (59).

2.2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisi

Çocuklarda görülen DEA’nın en sık nedenleri hızlı büyüme ile birlikte yetersiz alım, düşük doğum ağırlığı ve fazla miktarda inek sütü alınmasına bağlı sindirim sistemi kayıplardır. Demir eksikliği olgularının büyük çoğunluğunda bu nedenlerin birlikteği söz konusudur. Hızlı büyüme ile diyetteki alım azlığı en sık görülen durumdur. Kan kaybı, çocukluk yaş grubunda erişkin yaş grubuna göre daha az demir eksikliğine neden olmaktadır (3).

DEA prevalansı; sosyo-ekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye katıldığı yaş ve demirden zengin formül sütlerin kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak değişmektedir. Diyetin, demirden fakir olması sonucu nutrisyonel eksiklik, DEA’nın en sık nedenidir.

Süt çocuklarında inek sütü verilmesi veya demir içermeyen mamalarla beslenmeyi takiben sıklıkla demir eksikliği gelişmektedir. Süt çocukluğu çağında diyetdeki inek sütünün demir eksikliğine yol açmasının nedeni yalnızca gastrointestinal kanamaya neden olması değil, aynı zamanda demir içeriğinin de az olmasıdır. Ayrıca prematüre bebekler anneden fetusa demir geçişinin son aylarda olması nedeniyle yüksek oranda demir eksikliği riski taşırlar. Süt çocukluğu döneminde anne sütü veya inek sütü ile beslenme DE gelişimi açısından önemlidir. Anne sütünün ve inek sütünün demir içeriği benzerdir ve 0.5-1.2 mg/L'dir. Ancak, anne sütündeki demirin yaklaşık yarısı emilirken, inek sütündeki demirin %10'u emilmektedir (60,61). Anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütünde bulunan laktoferrin demirin emilimini arttırdığından (% 60 düzeyinde) DE nadir görülmektedir (62).

İnek sütünde whey proteinlerinin büyük bir kısmını beta-laktoglobulin oluşturur. Bu protein, allerjen olup infantlarda gastrointestinal irritasyon yapar ve kanamaya yol açarak DE'ne neden olabilir. Kan kayıpları, gastrointestinal sistemin olgunlaşmamış olması nedeniyle demir emiliminin azalmış ve ihtiyacın artmış olması sadece inek sütü ile beslenen çocuklarda DE gelişiminde önemli unsurlardır (63).

Anne sütündeki demir miktarı ilk bir ayda en fazladır ancak laktasyonun ilerleyen dönemlerinde gittikçe düşerek yaklaşık beş aylık dönemde 0,3 mg/L kadar iner (64). Annenin diyetinin anne sütündeki demir miktarını etkilemediği gösterilmiştir (65). Eğer ilk altı ayda anne sütü yanında başka besinler de veriliyorsa bunların anne sütündeki demirin emilimini bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu besinlerin anne sütüyle farklı öğünlerde verilmesi gerekir. Sonuç olarak emilim miktarı fazla olsa da büyüme için gerekli olan miktardan az olduğu için bebekler ilk altı ayda gıdalarla alacakları demirin miktarı artana kadar demir depolarından kullanırlar.

Altıncı aydan sonra verilen ek besinlerin özellikle demirden zengin olması gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 6-23 aylık bebeklerde demir gereksiniminin %98'nin ek gıdalardan sağlanması gerekir (66). Ek gıdaların bu miktarda demir gereksinimini karşılayabilmesi için fazla miktarda et, balık, yumurta ve C vitamininden zengin yiyecekler içermesi gerekir.

Puberte ve menarş nedeniyle demir ihtiyaçları artan adölesanlarda ek olarak hızlı büyüme nedeniyle artan demir ihtiyacı, DEA'ne yol açabilir. Gebelik ve laktasyon da demir ihtiyacının arttığı durumlardır (67).

Malabsorbsiyon sendromları, çölyak hastalığı, uzun süreli ishaller, intestinal volvulus ve invajinasyon operasyonları sonrası, gastrektomilerden sonra, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında demir emilimi olumsuz etkilenmektedir (68). Meckel divertikülü, varisler, polipler, kolitler, herediter telenjiektaziler, peptik ülser kanamaya neden olarak anemiye yol açabilir. Bağırsak parazitleri de emilimi azaltarak ve/veya sindirim sisteminde kayba neden olarak DEA'ne neden olabilir. Özellikle Ancylostoma duodenale ve Necator americanus duodenuma yapışarak demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir (69). Helikobakter Piloni(HP) infeksiyonunun, belirgin bir kanama olmaksızın oral demir tedavisine dirençli DEA'ya yol açtığı ve bu durumun gastrik atrofi ile veya otoimmünite ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. HP tedavisinde kullanılan antiasitler ve motilite artırıcılar da DE'ne neden olabilmektedir (70).

Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda +2 değerli hem demiri bulunmaktadır ve kolaylıkla (% 30 oranında) emilmektedir. Bu gıdalardan eksik beslenen büyüme çağındaki ve menstruel kanaması olan demir ihtiyacı artmış çocuklarda da demir eksikliği görülebilmektedir (71).

Tablo 5. Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri(61).

1.	Diyete bağlı alım azlığı
2.	Artmış demir ihtiyacı <ul style="list-style-type: none"> • Düşük doğum ağırlığı • Prematürelilik • Adolesan dönemi • Hızlı büyümenin olduğu süt çocukluğu dönemi • Siyanotik konjenital kalp hastalığı
3.	Kan kaybı <ul style="list-style-type: none"> • Prenatal-Perinatal Dönem; <ol style="list-style-type: none"> a. Fetomaternal kanama b. Plasenta Previa c. İkizden ikize kanama d. Transplesantal, retroplesantal, intraplesantal kanama e. Umbilikal kord rüptürü • Postnatal Dönem <ol style="list-style-type: none"> a. Gastrointestinal Sistem; <ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal kanama İnek sütü allerjisi İntestinal paraziter enfeksiyonlar(N. Amerikanus, A. Duodenale vb.) İlaçlara bağlı gastrik kanama(Asitik Salisilik Asit, steroid, indometazin vb.) Anatomik lezyonlar(Varis, hietal herni, ülser, ileit, meckel divertikülü, barsak dublikasyonları, herediter telenjektazi, polip, hemoroid, alerjik gastroenteropati) b. Solunum Sistemi <ul style="list-style-type: none"> Pulmoner hemosiderozis Good Pasture sendromu IgA eksikliğinin eşlik ettiği defektif demir mobilizasyonu c. Böbrekler <ul style="list-style-type: none"> Hematüri Travmatik hemolitik anemi Nefrotik Sendrom Hemosiderinüri Kronik intravasküler hemoliz(Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi) d. Ekstrakorporal <ul style="list-style-type: none"> Travma Hemodiyaliz e. Sık kan donörlüğü f. Burun kanamaları g. Menstruel kanamalar
4.	Azalmış demir absorpsiyonu <ul style="list-style-type: none"> • Malabsorbsiyon sendromları • Kronik diyare • Gastrektomi sonrası • İnflamatuvar barsak hastalıkları

2.2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Klinik Bulguları

Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu hemoglobin sentezi için kullanıldığından, demir eksikliğinin en önemli bulgusu anemidir. Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görüldüğü gibi anemiye ikincil klinik bulgular olabileceği gibi hiç klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki sırasında da tanı konulabilir (3). Demir eksikliği anemisinde semptomlar spesifik değildir ve yavaş gelişir. Hafif eksiklik durumları genellikle semptomsuzdur.

Yavaş ilerleyen solukluk ailenin dikkatini çekmeyebileceği gibi Hb düzeyi 4-5 g/dL oluncaya kadar anemi iyi tolere edilebilmekte ve genellikle başka bir nedenle hastaneye başvuruda tanı konulmaktadır (72).

Demir eksikliği anemisinin üzerinde en fazla durulan bulgusu nörokognitif sistem üzerine etkileridir. Birçok iyi düzenlenmiş ileriye dönük yapılan çalışma, demir eksikliği olan çocuklarda motor ve bilişsel gerilik ve duygulanım bozuklukları görülebildiğini göstermiştir (73-75). Lozoff ve ark. demir eksikliği anemisi olan çocukların tamamen sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldıklarında daha kolay yorulduklarını, daha az oyun oynadıklarını ve daha tutuk olduklarını göstermiştir (76). Daha da önemlisi bu etkiler tedaviden 10 yıl sonra da devam etmiştir (77).

Demir eksikliği anemisine ilerlememiş demir eksikliğide mental ve motor işlevlerde bozulmaya neden olabilir ve bu etkiler kalıcı olabilir. Demir eksikliğinin hangi mekanizmayla nörokognitif bozukluklara neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığı, miyelinizasyonu bozduğu veya sinir dokusunda görevli çeşitli enzimlerin işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (78-80).

Demir eksikliği anemisinde apati, iritabilite, dikkat zayıflığı, mental skorlarda gerilik gibi santral sinir sistemi bulguları da gelişmektedir. Bu bulguları bazı araştırmacılar monoaminooksidaz (MAO) enzimidaki azalmaya bağlamaktadır (67,81). Demir eksikliği, MAO aktivitesinin azalmasına neden olarak dopamin, norepinefrin ve

serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin üretilmesini veya katabolizmasını etkilemektedir (81). Bu durum çocukların entellektüel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır (82-84). Katılma nöbetleri ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir (85, 86). Pika hastalarda sık görülmektedir fakat fizyopatolojisi tam açıklanamamıştır. Pikalı çocuklarla ilgili yapılan bir çalışmada, en sık yenilen maddeler; toprak (% 85.9), duvar sıvaları (% 15.9), kil (% 9.3), taş parçaları - kum (% 7.5) ve kül (% 5.6) olarak bulunmuştur. Vakaların % 21'inin, birden fazla madde yediği tesbit edilmiştir. Bu çocukların % 57'sinde anemi, % 76.6'sında demir eksikliği bulunurken, demir eksikliği ve aneminin ağırlığı ile pika süresi ve çoklu parazit varlığı arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir (87).

Kalp kasında da elektrofizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu bulgulardan en önemlisi elektrokardiyografide ST segment çökmeleridir ve demir tedavisiyle tamamen düzelmektedir (88).

Demir eksikliğinde tiroid fonksiyonlarında da bozulma olduğu ve triiodotironin(T3) yapımının azaldığı öne sürülmekte ve bu durumun demir eksikliğindeki ısı düzenleme bozukluğundan sorumlu olabileceği belirtilmektedir (89).

Kronik demir eksikliği anemisinde dokulardaki fonksiyonel demirin azlığına bağlı gastrointestinal sistem bulguları olarak angüler stomatit, dil papillalarında silinme, glossit, gastrik atrofi, özofageal striktür gibi bulgular daha çok erişkinlerde görülür. Hepatosplenomegali % 10-15 olguda olabilir (77).

Demir eksikliğinde enfeksiyon riski artmaktadır. Demir, immun hücrelerin, özellikle T lenfosit, B lenfosit ve doğal öldürücü hücreler(NK)'in aktivasyonundan ve proliferasyonundan ve sitokinlerin(IL-2, TNF alfa-beta, INF gama) aktivasyonundan sorumludur (90).

Demir, makrofajların bakterisidal etkilerinde, özellikle hücresel peroksidaz ve nitrik oksit üretiminde görevli olup, ayrıca T helper'lerin sayısında ve fonksiyonlarında

görevlidir. Demir takviyesi alan anemik HIV ile enfekte çocuklarda, CD4+ T-hücresi sayılarında bir artış gözlenmiştir (91).

Demir bağlayan proteinlerin bakteriostatik etkileri ilk 20. Yüzyılda gösterilmiştir. Karaciğerden salgılanan bir protein olan hepsinin hipoferrinemi yapıcı etkisi enfeksiyondan koruyucu bir savunma mekanizması oluşturmaktadır. Demir bağlayıcı proteinler olan transferrin, laktoferrin ve ferritin hem akut faz reaktanı görevini üstlenmekte hem de potansiyel patojenlere karşı konak savunmasına destek olmaktadır (92).

Demir eksikliği anemisinde, hücre aracılı ve humoral immunitenin bozulduğu, peroksidaz ve nitrik oksit üreten enzimlerinin biyosentezinin ve sitokin üretiminin azaldığı, endotelial disfonksiyonunun meydana geldiği, oksijen saturasyonlarında düşme olabileceği ve oksitadif strese bağlı enfeksiyona olan yatkınlığın artabileceği söylenmektedir (90,91). Örneğin monositlerin fagositik etkinliklerinin demir eksikliği anemisi olan hasta grubunda azaldığı bildirilmiştir. Demir eksikliği anemisinde T lenfositlerin mitojenlere karşı bozulmuş yanıtı, doğal öldürücü hücrelerinin etkilerinin ve nötrofil ve makrofajların bakterisidal aktivitelerinin azaldığı rapor edilmiştir (92-94).

Demir eksikliği anemisi olan premenopozal kadınlarda, anemi olmayanlara oranla daha az T-lenfositlerin olduğu gösterilmiştir. Lenfositin etkilerinin, özellikle de interlökin(IL)-2 üretiminin, demir eksikliği olan çocuklarda bozulduğu gösterilmiştir (95).

Enfeksiyon sırasında IL-6 etkisi ile karaciğerden hepsidin yapımı uyarılır. Aynı mekanizma ile demir akışını sağlayan bir protein olan ferroportinde uyarılır. Her iki

uyarı ile beraber ferroportin içerisinde demir taşıyıcı proteinlerde lizozomal degranülasyon meydana gelir ve enterositte demir emilimi engellenip, vücut demir yükü azaltılır. Demir taşıyıcı proteinler olan transferrin, laktoferrin ve ferritin patikülleri bir akut faz reaktanı olması nedeni ile plazmada dolaşan demirin eksikliğine neden olup, anlatılan her iki mekanizma ile patojenlerin demir alımı kısıtlanır ve özellikle intrasellüler enfeksiyon yapan patojenler ile enfeksiyon riski azaltılmaya çalışılır (96).

Genel sistemik bulguları ise Tablo 6. de belirtilmiştir.

Tablo 6. Demir eksikliği anemisinin sistemik bulguları

<p>Cilt Solukluk</p> <p>Tırnaklar Kaşık tırnak</p> <p>Kas ve iskelet sistemi Efor kapasitesinde azalma Egzersiz kısıtlılığı</p> <p>Kalp ve damar sistem Kalp debisinde artış Taşikardi Kardiyomegali Kalp yetersizliği</p> <p>Sindirim sistemi İştahsızlık Angüler stomatit Atrofik glosit Yutma güçlüğü Pika Glutene duyarlı enteropati Plummer-Vinson sendromu</p>	<p>İmmünite bozuklukları Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu</p> <p>Merkezi sinir sistemi İritabilite-halsizlik Bayılma Papil ödemi Psödötümör serebri 6. sinir felci Huzursuz bacak sendromu Katılma nöbeti Uyku bozukluğu Dikkat eksikliği Öğrenme güçlüğü Davranış bozukluğu Algılama işlevlerinde azalma Motor ve mental gelişme testlerinde gerili</p> <p>Ağır metal emiliminde artış Kurşun zehirlenmesi</p>
---	---

2.2.2.3. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Tıpta genel kural olarak tüm hastalıkların tanısında iyi bir öykü ve fizik bakı temeldir. Yapılan bir çalışmada iyi bir öykü ile anemi tanısının %71-79 özgül ve özgünlükte konulabileceği gösterilmiştir (97). Özellikle prenatal dönem, beslenme, anne sütü ve ek besinlere başlama zamanları, kanama öyküsü iyi sorgulanmalıdır. Fizik bakıda anemi ve eşlik edebilecek diğer sistemik hastalıkların bulguları aranmalıdır. İlk yapılması gereken tam kan sayımı ve birlikte periferik yayma istemektir. Tam kan sayımı iyi değerlendirildiğinde, çocukluk çağının birçok hastalığının tanısında çok sayıda ipucu verebilir (98). Tam kan sayımında öncelikle hemoglobin ve hematokrit değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal mi, yani anemi var mı kontrol edilmelidir.

Başlıca laboratuvar bulgularında değişiklik;

Hemoglobin ve hematokrit:

Yaşa ve cinse göre normal değerlerin altındadır.

Eritrosit indeksleri:

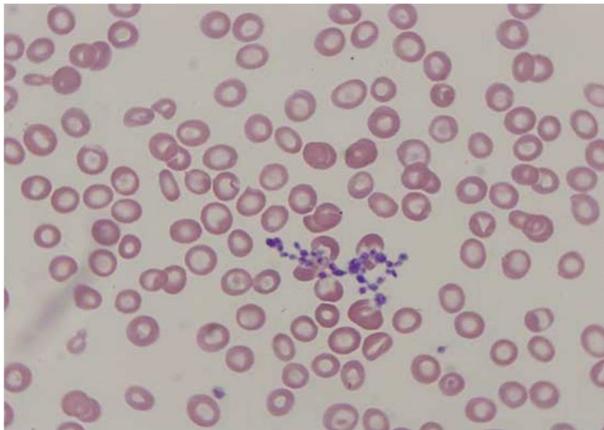
Eritrositler, içlerindeki hemoglobin miktarı azaldığında normalden daha küçük ve soluk görünürler. Bu bulgu tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobininin (MCH) azalmasıyla kendini gösterir. Yani eritrositleri periferik yaymada mikrositer ve hipokrom şeklinde görürüz. Genellikle

MCH 27 pg'in altında, MCHC %30'un altında olması anlamlı olarak kabul edilmektedir. Periferik yaymaya anizositoz, kan sayımına ise eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış olarak yansır. Temelde kan sayımında anemi ile birlikte RDW artışı var ise besinsel eksiklik düşünmek gerekir; birlikte MCV düşük ise demir eksikliği, MCV yüksek ise B12 veya folik asit eksikliği söz konusu olabilir. Normal bir RDW ve mikrositoz demir eksikliği anemisinden çok talasemi taşıyıcılığını düşündürür. Eritrosit dağılım genişliği aynı zamanda demir eksikliği anemisinde kan sayımında ilk değişen değişkendir. DEA'nin periferik yaymadaki ilk bulgusu da anizositozdur (3).

MCV/RBC'de DEA'de RBC düşük olduğundan daha büyük, talasemide ise RBC sayısı daha büyük olduğundan sonuçta daha küçük bir sayı elde edilmektedir. Metzner indeksi denilen bu formül sonucu 13'ün altındaysa talasemi, 13'den büyükse DEA düşündürür (3).

Periferik yayma:

Hipokrom mikrositer eritrositler görülmesi tipiktir. Anizositoz DEA'nin destekleyen, ayırıcı tanıda önemli bir parametredir. Poikilositoz görülebilir. (Şekil 6.) Genelde hemoglobin 10 g/dl altında olduğunda bulgular belirgin olur.



Şekil 6. Demir eksikliği anemisi periferik yayma görüntüsü

Trombosit sayısı:

DEA bağlı olarak tam kan sayımında trombositoz ortaya çıkabilmektedir. Trombositozun nedeni DEA'da artan eritropoetin megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyon vererek trombosit artımına yol açmasıdır. Çok nadiren de olsa DEA bağlı trombositopeni görülebilmektedir (99).

Retikülosit:

Retikülosit sayısı genelde normal veya düşüktür. Yalnız anemiye sebep olacak kan kaybı ile seyreden demir eksikliği tablolarında retikülosit %3-4'e kadar yükselebilir.

Serbest eritrosit protoporfirini(FEP):

Normal değeri 15-20 mg/dl olup üst sınırı 40 mg/dl'dir. Demir eksikliğinde 40 mg/dl 'nin üzerine çıkar. FEP anemi gelişmeden demir eksikliğini göstermesi nedeniyle önem kazanmaktadır. Biyosentez aşamasında, hem molekülünün demirle birleşmesinden bir önceki basamakta protoporfirin yer alır. Hem sentezi için gerekli demir sağlanamadığında, normoblastların içinde kullanılmamış protoporfirin oranı artar ve dolaşıma yüksek miktarda serbest protoporfirin (FEP) içeren eritrositler salınır. FEP düzeyi gün içi değişiklikler göstermez . Demir tedavisi sonlanana kadar FEP değeri yüksek olarak devam eder. FEP düzeyi α talasemilerde ve β talasemi taşıyıcılarında yükselmez (3).

Serrum Ferritin:

Serum ferritin düzeyi vücut demir deposunun en iyi göstergesidir ve DE'de ilk azalan biyokimyasal parametredir. Yaşa göre istenilen normal değerler Tablo 9. da verilmiştir. Serum ferritin düzeyinin 12 µg/L'den daha düşük olması demir eksikliğinin kuvvetli destekleyicisidir, ancak ferritin bir akut faz göstergesidir ve enfeksiyon, enflamasyonda artabileceği unutulmamalıdır.

Serum demiri, demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyonu:

Plazma demiri, vücut demir depoları tüketildikçe azalır. Gün içerisinde değişiklik gösterdiğinden ve diyetten etkilendiğinden örneklerin sabah ve aç karnına alınması gerekir. Plazma demiri ayrıca kronik hastalık anemisinde de azalacağından DEA ile ayrıca tanı açısından faydalı değildir. Plazmadaki demir bağlama kapasitesi (total demir bağlama kapasitesi=TDBK) serum demiri azaldıkça artar. Serum demirinin TDBK bölünmesiyle elde edilen değer transferin saturasyonunu gösterir ve DE'de düşer. Transferrin saturasyonu, demir eksikliğinde %30'un altına düşer. %16 nin altında mutlak demir eksikliğini düşündürür ve %10 un altında olması DEA için tipiktir. (Tablo 7.) Yine demir ve TDBK de akut faz reaktanlarıdır, enflamasyon ve enfeksiyonda artarlar (61).

Kemik iliği incelemesi:

Kemik iliği serum demirinin ilk azaldığı yer olduğu için kemik iliği aspirasyonu DEA tanısında altın standarttır, ancak rutinde kullanılmaz. Özellikle demir depolarını

göstermek için prusya mavisi ile boyanan preparatlar incelenir. Demir eksikliği anemisinde boyanma çok az veya hiç görülmez (61).

Serum transferin reseptörü:

Serum transferin reseptörü bazı laboratuvarlarda immünoassay yöntemiyle bakılabilmektedir. Bu reseptör retikülositler üzerinde bulunmaktadır ve DEA'de transferin reseptörlerinde artış olur. Hücre düzeyinde demir eksikliğinin en iyi göstergelerinden birisi serum transferrin reseptörü artışıdır. DEA'nde sTfR artarken, kronik hastalık anemisinde normal düzeydedir. Serum ferritin aksine, sTfR infeksiyon, kronik hastalıklar ve inflamatuvar olaylardan etkilenmez. sTfR düzeyinin logaritmik ferritin seviyesine oranı da (sTfR-F indeksi) ayırıcı tanıda en iyi göstergelerden biri sayılmaktadır. Oranın 1'den düşük olması kronik hastalık anemisi, 2'den yüksek olması DEA lehine değerlendirilir (100,101)

Retikülosit hemoglobini:

Normal hemoglobin ömrü 120 gün olan eritrositlerden bakıldığından tanıda gecikme olacaktır, ancak retikülosit ömrü sadece 24-48 saat olduğundan retikülosit hemoglobini daha erken düşer. Bazı çalışmalarda DEA tanısında en hassas değişken olarak gösterilmiş olsa da, Türkiye için en önemli kısıtlayıcı özelliği talasemi taşıyıcılığında da düşük olmasıdır (3).

Tedaviye cevabın takibi ile DEA'nin desteklenmesi:

Kısıtlı imkanların olduğu bölgelerde DEA'den şüphelenilen hastalarda demir tedavisi başlanıp hemoglobin, hematokrit ve retikulosit sayılarak tedaviye cevap beklenen değerlerde ise tanı doğrulanır. Tedaviye başladıktan sonra 5-10 gün içerisinde retikulosit piki olur ve takiben hemoglobin 0,25-0,4 g/dl/gün veya hematokrit %1/gün artar. Yeterli cevap alınamayan vakalarda etraflı değerlendirme yapılmalıdır (67).

Tablo 7. Demir eksikliği tanısında kullanılan değerler

Farklı Yaş Gruplarında Normal Değerler			
	Yaş	Normal Aralık	Demir Eksikliği Anemisi
Serum Ferritini (ng/mL)	Yenidoğan	6-400	Azalır
	1-6 ay arası	6-410	
	7 ay-5 yaş arası	6-80	
	6-10 yaş arası	10-55	
	10-19 yaş arası	23-70	
Serum Demiri (mcg/dl)		22-162	Azalır
Transferrin Satürasyonu	1-5 yaş arası	%7-44 arası	Azalır
	6-9 yaş arası	%17-42 arası	
	10-14 yaş arası	%11-36 arası	
STfR (mg/L) (Soluble transferrin reseptör)	6-24 ay arası	1,37-2,85	Azalır
	2-6 yaş arası	1,05-3,05	
	7-12 yaş arası	1,16-2,72	
	13-17 yaş arası	0,97-2,60	

2.2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı

Demir eksikliğinin ayırıcı tanısında başlıca hipokrom mikrositer anemi yapan nedenler dışlanmalıdır. Anemiler içinde mikrositer anemi oranını % 41.4-64.8 olarak bildirmiştir (102,103). Ayırıcı tanısında beta talasemi taşıyıcılığı, kurşun zehirlenmesi, bakır eksikliği, sideroblastik anemi gibi diğer hipokrom mikrositer anemiler ve kronik hastalık anemisi akla gelmelidir.

Başlıca hipokrom mikrositer anemi yapan nedenler Tablo 8. da sıralanmıştır.

Tablo 8. Hipokrom Mikrositer anemi yapan nedenler(104)

Hipokrom Mikrositer anemi yapan nedenler
1. Demir eksikliği anemisi
2. Kronik inflamasyon
3. Talasemi sendromları
4. Kronik kurşun zehirlenmesi
5. Sideroblastik anemiler
6. Bazı unstable hemoglobinopatiler
7. Hemoglobin E taşıyıcılığı
8. Bakır eksikliği

Beta talasemi taşıyıcılığı ülkemizde %3 civarında seyretmekte olup, en çok akla gelmesi gereken ayırıcı tanıdır. Bu hastalarda MCV'nin kırmızı küre sayısına bölünmesiyle elde edilen Mentzer indeksi 13'n altında, RDW genellikle normal ve Hb elektroforezinde Hb A2 %3.5'in üzerindedir (105).

Kronik inflamatuvar durumlarda ve infeksiyonlarda eritrositler normokromi ile birlikte mikrositer görünümde olabilir. Bu durumda serum demiri ve demir bağlama kapasitesi azalmıştır, bir akut faz reaktanıda olan serum ferritin düzeyi normal veya yüksektir. Ayrıca RDW değeri genelde normal, kemik iliğinde demir normal veya yüksektir (106).

Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler aynı olmakla birlikte bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kanda kurşun düzeyinin yüksekliği, demir eksikliğinde olduğu gibi serbest eritrosit protoporfirininin yüksekliği mevcut olup bununla beraber idrarda koproporfirinlerin artışı tanı koydurucudur (61).

Tablo 9. Hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı(107)

Bulgular	DEA	Kronik hastalık anemisi	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	↓		↓↓	N, ↓, ↑
Serum ferritin	↓	N, ↓	N ↑	↑
TDBK	↑	N, ↑	N	N
Serum demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin sat.	↓	↓	N	N, ↑
İlik demiri	—	N, ↓	+	+
FEP	↑	+	N	N
HbA2-HbF	N	↑	N, ↑ (beta)	N

2.2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

DEA de tedavinin ilk aşaması etyolojinin ortaya konulmasıdır. Özellikle süt çocukluğu ve adolesan dönemde DEA gelişmesine en sık yol açan neden, artan demir ihtiyacının beslenme ile karşılanmamasıdır; çocukluk ve adolesan dönemde altta yatan kanama, parazitoz veya çölyak hastalığı gibi emilim bozukluklarının araştırılması önerilir. Etyoloji ortaya konulduktan sonra etyolojiye yönelik tedavi ile beraber demir tedavisin şekillendirilmesi uygundur (72).

Tedavinin seçimi hastanın klinik durumu ile de 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 tedavisine başlanır. Demir tedavisi oral veya parenteral yapılabilir.

2.2.2.5.1. Oral Demir Tedavisi

Demir preparatları ferröz(Fe^{+2}) veya ferrik(Fe^{+3}) şekilde olabilir. Ferrik şekli emilim için önce ferröz şekle dönmelidir. Bu nedenle biyolojik olarak önemi olan +2 değerlikli ferröz demirdir. Ağızdan tedavide en sık kullanılan iki değerlikli ferröz demir preparatları ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz fumarat ve ferröz süksinatdır. İlk kez 1950 yılında Nathan Smith yaptığı bir çalışmada 1970 demir preparatı içinde en ucuz ve etkini ferröz sülfat olarak göstermiştir (108).

Ferröz bileşikler demirin emilimi açısından çok küçük farklılıklar gösterirken, ferrik bileşiklerin emilimi daha azdır. Heinrich ve ark. demir depoları normal ve eksik olan vakalarda Fe^{+2} ve Fe^{+3} kullanarak biyoyararlanımlarını karşılaştırmış ve Fe^{+2} 'nin depoları normal olanda da, düşük olanda da iyi emildiğini, intestinal mukozadan 30 dk.'da transfer olduğunu göstermişlerdir (109).

Fe^{+2} anemiyi hızlı düzeltmekle birlikte, ciddi gastrointestinal yan etki ve toksik doza kolay ulaşılabilmesi açısından kullanımı sorgulanmaktadır. Fe^{+3} de ise yan etkilerinin az olması avantaj olarak sunulmasına rağmen, biyoyararlanımı tartışma konusu olmuştur (110).

Jacobs ve ark. yaptığı çalışmada Fe^{+2} alan olguların %20 sinde tedavi kesimini gerektirecek şiddette gastrointestinal sistem yan etkisi bulunmuştur (111).

Ferröz sülfatın (ferröz sülfat kompleksi: Türkiye'de örnek preparat Ferrosanol) emilimi çok iyi, biyoyararlanımı yüksektir, fakat sindirim sisteminde irritasyon, kabızlık, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi yan etkileri olabilmektedir. Ülkemizde damla ve şurup şekilleri vardır: Ferrosanol® sırasıyla 1 damla: 1 mg, 1 ölçek: 20 mg elementer demir içerir. Bunun dışında daha büyük çocuklar için kapsül (100 mg elementer demir) bulunmaktadır.

En sık kullanılan tedavi dozu günde 3-6 mg/kg'dır. Literatüre ve hematoloji ile ilgili temel kitaplara baktığımızda dozla ilgili farklı öneriler vardır. Örneğin Nathan ve Oski Hematoloji Kitabı'nda öneri 3 mg/kg; Lanzkowsky Pediatrik Hematoloji

Onkoloji Kitabı'nda 4,5-6 mg/kg/gün, Williams Hematoloji Kitabı'nda 6 mg/kg/gün'dür. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği demir eksikliği anemisinde 3-6 mg/kg/gün, demir eksikliğinde 2-3 mg/kg/gün kullanılmasını önermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol Merkezi 1998 yılında dozu basitleştirmek ve uyumu arttırmak için 3 mg/kg/gün elementer demir kullanımını önermiştir, ancak bu klinik çalışmalara değil uzman görüşüne dayanan bir öneridir.

C vitamini Fe^{+3} emilimini artırdığı, hem demiri emiliminde etkisi olmadığı bilinmektedir (112). Vitamin A'nın demir emilim ve/veya metabolizmasında, demir depolarının kan dolaşımına verilmesinde etkili olduğu ile ilgili teoriler bulunmaktadır (113). Fishman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada riboflavin, vitamin B6, vitamin E gibi birçok vitaminin demir tedavisine hematolojik yanıtı arttırdığı belirtilmiş, vitaminlerle demirin metabolizma ve emilimi ile ilişkili olarak aralarında kompleks bir ilişki olduğu düşünülmüştür (114). Demir eksikliğine %9 oranında çinko eksikliğinin eşlik ettiğini gösterilmiş olup, çinko bakılmayan merkezlerde çinko ve demir tedavisinin beraber verilmesi önerilmektedir (115).

Ağızdan demir tedavisine cevapsızlık söz konusu ise;

- 1- Ailelerin preparatı düzenli verip vermedikleri kontrol edilmeli,
- 2- Dozun yeterliliği kontrol edilmeli,
- 3- Preparatın efektif olup olmadığı kontrol edilmeli,
- 4- Persistan veya bilinmeyen bir yerden kanama varlığı kontrol edilmeli,
- 5- Yanlış tanı olasılığı gözden geçirilmeli,
- 6- Absorbsiyonu etkileyebilecek faktörler kontrol edilmelidir.

Tablo 10. Demir tedavisine yanıt süreleri(116)

Demir tedavisine yanıt süreleri
12-24 saat İntraselüler enzimlerin yerine konması, iritabilitenin azalması, iştah artışı
36-48 saat Kemik iliği yanıtının başlaması, eritroid hiperplazi
48-72 saat Retikülositoz başlaması
4-30 gün Hb miktarında artma
1-3 ay Demir depolarının dolması

2.2.2.5.2. Parenteral Demir Tedavisi

Ağızdan demir tedavisi tolere edilemediğinde, aneminin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda, çölyak hastalığı veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi sindirim emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir. Yan etkileri nedeni ile dikkatli bir şekilde tedavi gerçekleştirilmelidir. Özellikle hızlı infüzyon sonrasında alerji, anafilaksi, tansiyon düşüklüğü, bulantı kusma ve karın ağrısı gibi bulgular gelişebilir (3).

Demir dekstran sıklıkla kullanılan ve önerilen demir preparatıdır. Mililitresinde 50 mg elementer demir içermektedir. İntramüsküler veya intravenöz olarak uygulanabilir. Bir defada uygulanacak miktar 100 mg'ı aşmamalıdır (117).

Parenteral yolla verilecek demir dozu şu formül ile hesaplanır (117);

$$\frac{(\text{istenen Hb}) - (\text{Hasta Hb})}{100} \times \text{kan volümü (80 ml/kg)} \times 3,4 \times 1,5$$

Parenteral demir uygulamasına cevap oral demir uygulamasına olandan hızlı değildir. Hastaların %0,5-1'inde anafilaktik reaksiyon ve intramuskuler uygulamada kas nekrozu, deride renk değişikliği, flebit ve persistan ağrı gibi reaksiyonlar olabilir. Anafilaktik reaksiyon olasılığına karşı parenteral uygulama öncesinde 0,5 ml kadar test dozunun uygulanması önerilmektedir. Test dozu sonrasında reaksiyon yoksa tedavi dozu 5-10 dakikadan az olmayan bir sürede verilmeli, parenteral demir tedavisi sonrası ateş, ürtiker, başağrısı, lenfadenopati ve artralji sık görülen yan etkilerdir (118)

Aneminin hızlı yükselmesi gereken dekomprese kalp yetmezliklerinde, ciddi pulmoner hastalık ve serebral iskeminin eşlik ettiği acil durumlarda 5-10 cc/kg dan 3-4 saatte eritrosit infüzyonu tedavisi verilebilir. (9)

2.2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinin Korunma

Gelişmekte olan ülkelerde demir destek programları büyük ölçüde problemin çözümünde etkili olmuştur. Özellikle ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın uyguladığı 'Demir gibi Türkiye' projesiyle sorunun çözümünde önemli bir adım atılmıştır.

Amerikan Pediatri Akademisi, Dünya Sağlık Örgütü ve diğer bilinen pediatri örgütleri tüm dünyada en sık görülen besinsel eksiklik olan demir eksikliğinin önlenmesi için birçok öneride bulunmuştur. Bunlar arasında besinlerin demirden zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zenginleştirilmiş formüle besinlerin verilmesi, ilk bir yıl inek sütünün verilmemesi, 9-12. ayda bebeklerin demir eksikliği açısından taranması ve bebeklere demir profilaksisi verilmesidir (119). Ancak 9-12. aylarda sadece kan sayımıyla yapılacak taramalarda DE olan birçok çocuk atlanacak ve geri dönüşümsüz nörokognitif değişiklikler çoktan gelişmiş olacaktır.

Çocuklarda ilk 1 yılda demirden fakir gıdalar ile beslenme önerilmemekte ve özellikle ilk 6 ay demirden fakir gıdaların verilmemesi, demir içeriği az olmasına karşın biyoyararlanımı fazla olması nedeni ile anne sütü ile beslendirilmesi önerilmektedir (116). İlk 1 yıl inek sütü önerilmemekte olup, 1 yaş sonrasında ise günlük kullanılacak inek sütü miktarı 500 ml geçmemelidir (117).

Altıncı aydan sonra ek besinlere başlanması ile beraber demir içeriği yoğun olan hayvansal gıdaların tüketilmesi özellikle kırmızı et tüketilmesi önerilmektedir. Özellikle hayvansal besinlerin tüketiminin artırılması sonucu başta demir olmak üzere pek çok gereksinim karşılanacaktır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde et tüketimi oldukça azdır ve geleneksel olarak yufka ve lavaş gibi mayasız ekmek, tahıl, un tüketimi fazladır. Birçok Türk ailesi için çay vazgeçilmezdir. Altıncı ayda sonra ek gıdaya geçilmesi ile yetersiz demir alımı nedeni ile demir depoları azalmaktadır (120).

Sağlıklı bir insanda günde 1 mg demirin diyetle alınması yeterlidir. Yenidoğan vücudunda 0.5 gr, erişkinde 5 gr kadar demir vardır. İlk 15 yıl içinde günde 0.8 gr demir emilimi olur. Diyetteki demirin %10'u emilir, bu nedenle günlük diyetle 8 - 10 gr demir olması gerekir (121).

Tablo 11. Günlük demir ihtiyacı

Günlük demir ihtiyacı	
İnfant ve çocuk	1 mg
Adelosan	
Erkek	2-3 mg
Kadın	2-3 mg
Gebelik	3-4 mg

Tablo 12. Besinlerin demir içeriği(122)

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

Tablo 13. Besinlerdeki demirin emilim oranları(121)

Besinlerdeki demirin emilim oranları	
Organ Etleri	%25-30
Yumurta	%15-20
Yeşil yapraklı sebzeler	%7-9
Tahıllar	%4
Kurubaklagiller	%20

Zamanında doğan bebeklerde demir depoları 5.-6. aya kadar yeterlidir. Diyetle demir takviyesi verilmez ise 6. aydan itibaren demir eksikliği gelişir. Prematür ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde depoların yetersiz olması ve hızlı büyüme evresine girmeleri nedeni ile bu durum daha ciddi bir boyuttur. Prematür bebeklerde 6-8. haftada, matür bebeklerde ise 8-12. haftada demir eksikliği gelişir (67). Term bebeklerde 4. aydan itibaren 1-2 mg/kg/gün, preterm bebeklerde 2. aydan itibaren 2 mg/kg/gün ortalama demir takviyesi önerilir (68).(Tablo 16.)

Tablo 14. Prematür bebeklerde günlük demir takviyesi dozları(68)

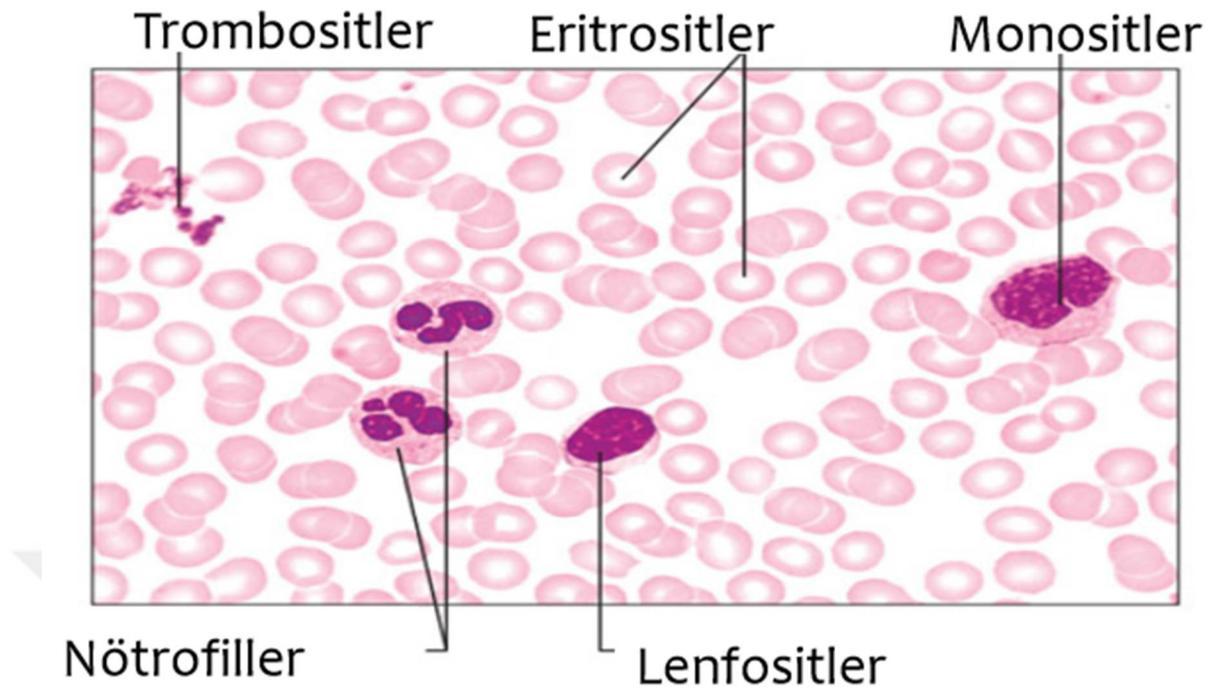
Prematür bebeklerde günlük demir takviyesi dozları	
Doğum Ağırlığı (g) (mg/kg/gün)	Demir Dozu (Ferröz sülfat)
<1000 gr	4
1000-1500 gr	3
1500-2000 gr	2

2.3. HEMATOPOEZ

Kan hücre elemanlarının üretimi hematopoez(Hemato=kan,poiesis/poietic=üretim) olarak isimlendirilmektedir.

Hematopoetik kök hücre; bölünerek kendini yeniden üretme özelliği (Mitotik) (Self-renewal), farklılaşarak olgun kan hücrelerine dönüşebilme(Differansiasyon) özelliğine sahip olup, farklılaşma sonucu fonksiyonel hücreye dönüşür. Hematopoez dinamik bir süreçtir ve tüm hayat boyunca devam etmektedir (123). Günlük 175 milyar kırmızı küre/gün, 70 milyar beyaz küre/gün (nötrofil, eozinofil, bazofil) üretilmekte olup, üretim kapasitesi ihtiyaç halinde 10 katı artırılabilir.

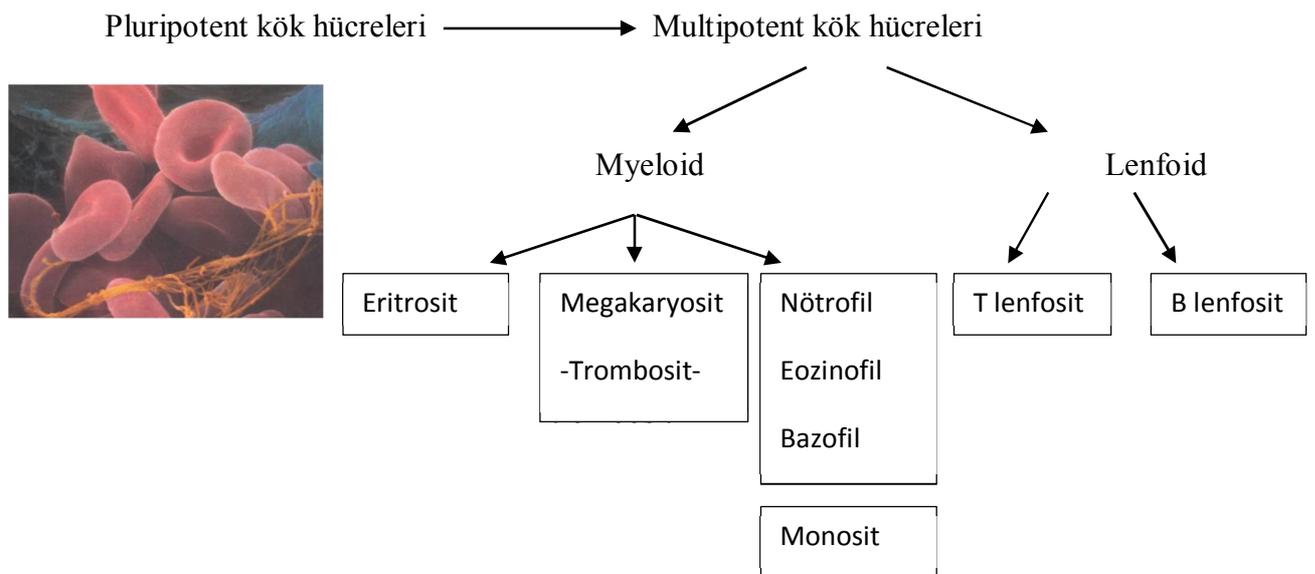
Tüm kan hücreleri ortak pluripotent kök hücreden oluşur ve bu pluripotent kök hücreler, multipotent kök hücrelere dönüştürülerek, kemik iliğinde myeloid dizi veya lenfoid dizi hücrelerine dönüşmeye yönlendirilir. Multipotent myeloid kök hücreler tüm myeloid dizi hücrelerini; eritrosit, granülosit (nötrofil, eozinofil, bazofil), monosit ve trombositleri oluşturur. Multipotent lenfoid kök hücreler ise lenfoid dizi hücrelerine (B ve T lenfositler) dönüşür (124).(Şekil 7.)



Periferik kan yayması

Şekil 7. Periferik kan yaymasında kan hücre görüntüsü

Tablo 15. Kan hücrelerin gelişim basamakları



Eritrosit olgunlaşması(124): (Şekil 8.)**EVRE₁: Proeritroblast:**

- Nukleusu çok az heterokromatin içerir.
- Nukleus belirgindir.
- Büyük bir hücredir, sitoplazmada bol miktarda poliribozom (bazofili) bulunur.

EVRE₂: Bazofilik eritroblast:

- Nukleus küçülmüştür.
- Kromatin yoğunlaşmıştır.
- Nukleolus görülmez.

EVRE₃: Polikromatofilik eritroblast:

- Sitoplazmada hem hemoglobin, hem de poliribozom olduğundan asidofilik ve bazofilik boyanır. Poliribozomlardan hemglobin sentezi gerçekleşmektedir.
- Nukleusta kromatin miktarı biraz daha artmıştır.
- Nukleus iyice küçülmüştür.

EVRE₄: Ortokromatofilik eritroblast (Normoblast)

- Organel sayısında azalma görülür.
- Sitoplazma tamamen asidofiliktir çünkü Hem sentezi maximum düzeydedir.
- Hücrenin çekirdeği önce kenara itilir sonra bir miktar sitoplazma ile birlikte atılır.

Retikülosit:

- Hücrenin nükleusu bulunmaz.
- Sitoplazma içinde poliribozom kalıntıları bulunur ve yüzeyinde küçük çıkıntılar bulunur.
- Parlak kretil mavisi ile boyandığında ribozomları ağsı yapı gösterir.

Olgun Eritrosit:

- Retikülositlerden sonra hücre eritrosit olarak dolaşıma verilir.
- Nükleusu olmadığı için iç kısmı çukur para gibi gözlenir.
- Fe, folik asit, B₁₂ ve Eritropoetin olgunlaşma için gerekli bileşiklerdir.



Şekil 8. Eritrositer seri üretim aşaması

Granülositlerin Olgunlaşması(124): (Şekil 9.)

İlk hücre grubu myeloblasttır.

1. Myeloblast:

- Çapları büyüktür.
- Nukleuslarındaki heterokromatin miktarları azdır.
- Nukleolus belirgindir.
- Sitoplazmada granül yok.
- Sitoplazma bazofiliktir.

2. Promyelositler:

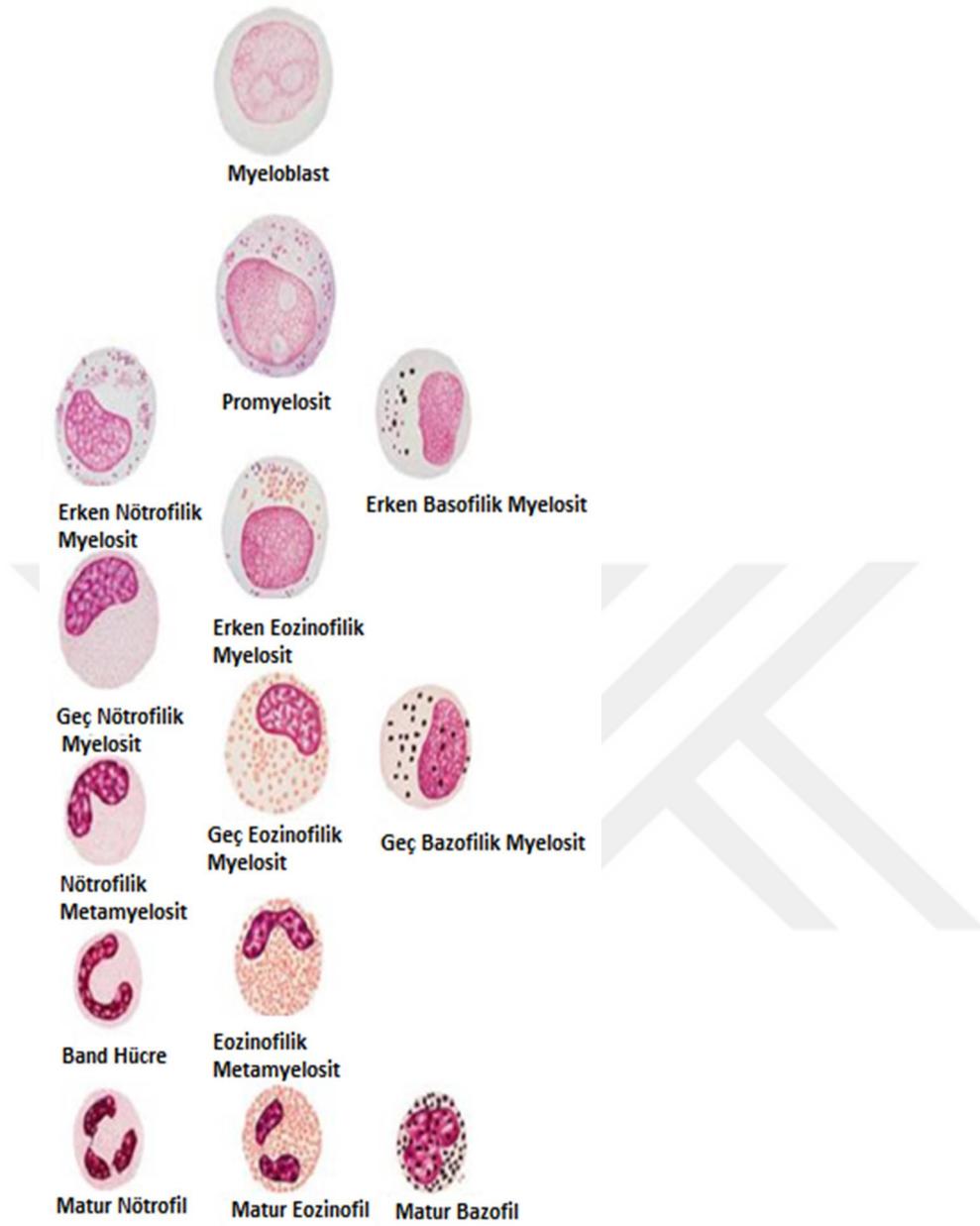
- Heterokromatin miktarı artar.
- Nukleusları biraz daha küçük.
- Sitoplazma bazofilik boyanır.
- Sitoplazma içerisinde azürofilik granüller vardır.

3. Myelosit:

Spesifik granüllerine bakılarak hangi tür granlositi oluŐturacađı belli oluyor. İmmnositokimyasal yöntemlerle hücrenin eozinofil, bazofil ve nötrofil mi olacağı bu aşamada tayin edilebilir.

4. Metamyelosit:

Mitoz durur, lökosit morfolojisi belirginleŐir.



Şekil 9. Myeloid Seri Olgunlaşma Safhaları

Nötrofiller kana verilene kadar belirli kompartmanlardan geçerler.

1) Medullar yapım kompartmanı: Nötrofillerin kemik iliğinde ilk değişime uğradıkları alandır.

A-Mitotik yapım kompartmanı= 3 gün kalır. Çok fazla mitoz geçirir.

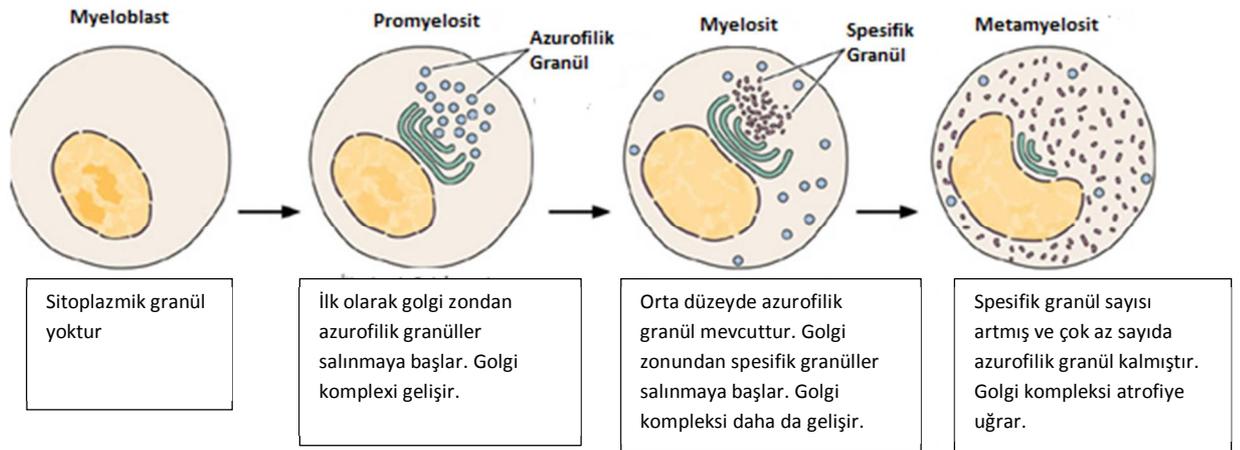
B-Olgunlaşma kompartmanları=4 gün kalır. Nötrofil olgunlaşmasını gerçekleştirir.

2) Nötrofiller ihtiyaç duyuluncaya kadar depo edilebiliyorlar.

3) Marjinal kompartman: Nötrofiller damarın iç yüzeyinde endotel hücrelerine bağlı olarak bulunurlar.

4) Dolaşım kompartmanı: Kan içi nötrofillerin bulunduğu bölümdür.

Diapedez: Endoteldeki incelmelerden, nötrofillerin bağ dokusuna geçmesidir. Bağ dokusunda yaklaşık 1–4 gün yaşarlar.



Şekil 10. Granüositlerin olgunlaşma basamakları

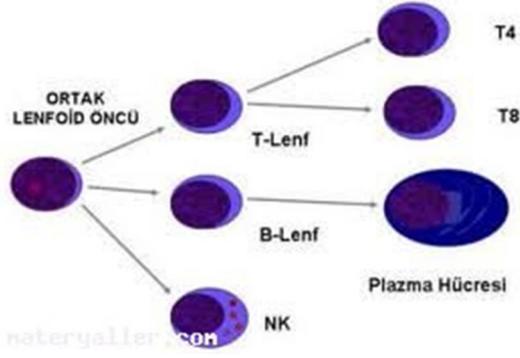
Agranüositlerin olgunlaşması(124):

Lenfositlerle monositlerin öncüllerini ayırt etmek güçtür. Granül gibi ayırt edilebilecek özellikleri yoktur. Bazı çekirdek özelliklerine göre kabaca ayırt edilebilir. Ancak detaylı ayırım için immunositokimyasal yöntemler kullanılır.

Lenfositlerin Olgunlaşması:

İlk izlenen hücre grupları lenfoblastlardır. Büyük hücrelerdir. Nukleuslarında heterokromatin miktarı azdır. Lenfoblastlar, prolenfositlere farklılanırlar. Nukleuslarındaki heterokromatin miktarı artar. Bu evreye gelen hücreler T ve B lenfosit olarak ikiye ayrılır. (Şekil 11.)

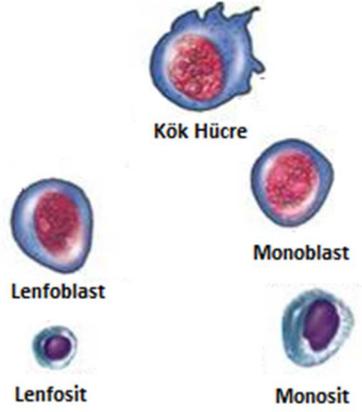
B lenfositler T lenfositlere göre daha büyük boyuttadır. Asıl ayırım immünohistokimyasal yöntemler ile yapılmaktadır. Kemik iliğinde öncü hücre oluşumu sonrası, progenitör hücrelerden, kemik İliğinde ve lenfoid organlarda fonksiyonel aktif B hücreler oluşurken, fonksiyonel T lenfositler eğitimlerini timusta tamamlarlar. Lenfositlerin çapları diğer kan hücrelerine göre daha küçüktür. Nukleusu çok büyüktür. Sitoplazma ince bir bant şeklinde gözlenir.



Şekil 11. Lenfopoez basamakları

Monositlerin Olgunlaşması:(Şekil 12.)

- A) Monoblast: Nükleusda Heterokromatin azdır ve nukleolus görülebilir. Sitoplazmada GER ve golgi bulunur.
- B) Promonosit: Bu aşamada golgiden ayrılan veziküller, azürofilik granül yapılarını oluşturuyorlar. Bunlar aslında primer lizozomlardır.
- C) Monosit: Promonosit aşamasından sona hücreler 2 kere bölünerek monositlere farklılanır. Nükleus böbrek şeklini almıştır ve nukleolus seçilmez. Olgun monositler dolaşıma verildikten sonra 8 saat dolaşımda kalırlar ve daha sonra bağ dokusuna geçerek (Diapedez) Makrofaj adını alırlar. Bu hücreler bağ dokusunda aylarca kalabilirler.



Şekil 12. Agranülositer seri üretim aşaması

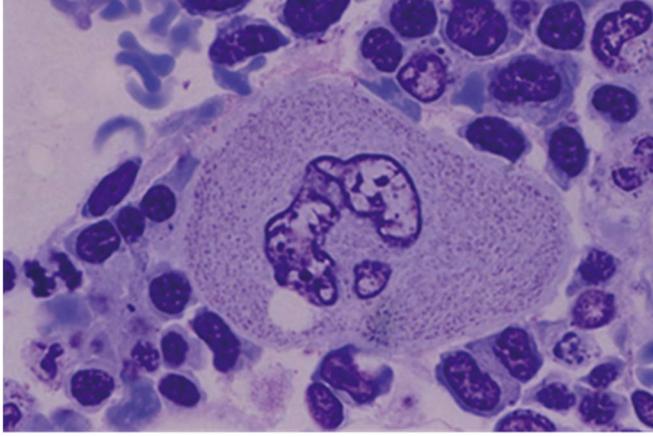
Trombositlerin Olgunlaşması(124):

Megakaryositlerden köken alır, bu nedenle oluşum sürecine megakaryopoez denilir.

A) Megakaryoblast: Kemik iliğinin en büyük kök hücrelidir. Çapları büyüktür ve nukleusları az heterokromatin içerir. Çok sayıda nukleolus görülür. Sitoplazması bazofiliktir. Bol golgi içerirler. GER(Golgi+Endoplazmik retikulum) sisternaları; δ , γ , α granüllerini oluşturur.

B) Megakaryosit: DNA'sını normalin 30 katı kadar artırır (endomitoz) ve nukleusu loblanmaya başlar. Bu aşamada nukleoluslar gözlenmez. Çapı 150 nm'ye ulaşır. (Şekil 13.)

Trombosit: Megakaryositin hücre zarından nukleusa doğru girintiler oluşur. Bunlara "demarkasyon membranları" denir. Böylece megakaryositin sitoplazması sütunlara ayrılır. Bir takım erimeler sonucu 1 megakaryositten binlerce trombosit oluşur. Bazen bu erimeler tam olarak gerçekleşemez ve megakaryosit sütunlar halinde kalır. Trombositopenik purpura da olduğu gibi trombositler yetersiz düzeyde oluşur.



Şekil 13. Kemik iliğinde megakaryosit görüntüsü

2.4. Demirin Hematopoez Üzerine Etkisi

Kemik iliğinde, eritroit öncü hücreleri(CFU-E) ve myeloid öncü hücreleri(CFU-GM), progenitör hücrelerin sentezi için demir taşıyıcı bir protein olan “hemin” kullanılmaktadır. Demir fazlalığı durumunda hemin denilen demir taşıyıcı proteinde ve CFU-E de belirgin azalma saptanıp, demir eksikliği durumunda ise hemin ve CFU-E de belirgin artış saptanmıştır. Yüksek derece demirin kemik iliğinde öncü hücre yapımını baskıladığı tespit edilmiştir (125).

Aşırı demir birikimi sonrası kemik iliği mononükleer öncü hüclerinde hücre sikluslarında arrest, fonksiyonlarında azalma, apoptozlarında artma görülmüştür. Bunların ise artan serbest oksijen radikali hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir (126).

Mitojenik aktivitedeki hücre bölünmesi sırasında, yüzeyel transferrin reseptörlerinin arttığı ve hücre tarafından demir emiliminin arttığı görülmüştür. Yüzeyel transferrin reseptörü yoğunluğu, eritoid hücrelerin gelişim aşamasındaki her basamakta önemli bir görev taşımaktadır. Yüzeyel transferrin reseptör miktarı, eritroid seride üretimde

her basamak için farklı sayıda mevcuttur. Maksimum demir emilimi için; Proeritroblast için 300.000, basofilik eritroblast için ise 800.000 den fazla transferrin reseptörü ihtiva edilmektedir. Retikülositin, matür kırmızı hücreye dönüşmesi için 100.000 den fazla transferrin reseptörüne ihtiyacı bulunmaktadır. Bu da göstermektedir ki eritroid hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında demir gerekli bir elementtir. Demir eksikliği durumunda eritrositer serilerin dışında lenfositler seridede ortalama volümlerinde değişiklik olabileceğini ifade etmektedir (5).

Demir eksikliğinde eritroid öncü hücrelerin üretimini uyararak EPO(Eritropoetin) düzeyleri yüksek olup, tedavi ile azalmaktadır. (127).

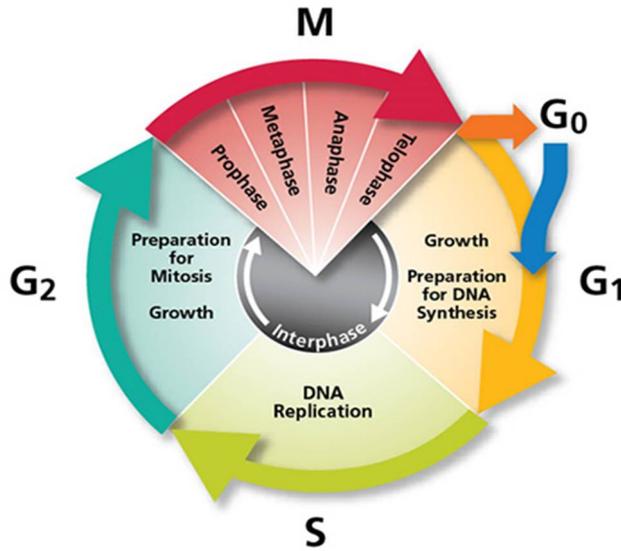
Demir eksikliği durumunda megakaryopoezis de farklılaşma artırır, megakaryosit öncü hücrelerinde artış izlenmektedir. Megakaryopoezis sırasındaki proliferatif faz, endomitotik faz ve matürleşme basamaklarından, endomitotik faz süresinde demir eksikliği sırasında artış saptanmıştır. Megakaryosit volümünde artış ile beraber, platelet volümlerinde artış saptanmaktadır (129).

2.5. Demirin Hücre Siklusu, Proliferasyonu ve Boyutu Üzerine Etkisi

Demir, oksijen transportu, DNA sentezi, ATP üretiminde ve hücresel proliferasyonda rol oynayan metabolik süreçler için vazgeçilmez bir elementtir. Ribonükleotid redüktaz ve diğer metabolik süreçte rol oynayan enzimlerin çalışması için demir gerekliliği nedeni ile demirin eksik olduğu birçok durumda hücre proliferasyonu kesintiye uğrar (5).

Ribonukleotid redüktaz, ribonükleotidlerin indirgenerek, DNA'nın yapıtaşı olan deoksiribonükleotidlere dönüşmesini katalizleyen enzimdir. Bu reaksiyon aynı zamanda DNA biyosentezindeki hız belirleyici basamaktır (129). Bu enzim 2 önemli protein yapıda alt üiteden oluşmaktadır. R₁, ribonükleotidleri bağlayan katalitik alt birimi olup, R₂ alt birimi ise aktif merkezinde yer alan binükleer Fe⁺² merkezi aracılığıyla moleküler oksijeni indirgeyerek aktive eder ve sonucta R1 alt biriminde uzun ömürlü bir tirozil radikali oluşur (130). R₂ alt birimi, demiri tedarik edemediği durumlarda, R₁ alt birimi inaktifleşir ve ribonükleotid redüktaz işlev göremez. R₂ sentezi, S fazında DNA sentezi için hızlı şekilde üretilir. M fazına geçildikten sonra ise hızlı bir şekilde parçalanır (131).

Demir yoksunluğunda ribonükleotid redüktaz aktivitesi azalmakta, deoksiribonükleotid sayısı azalmaktadır. Bu da mitotik aktivitede hücre siklusunun G1 den S fazına geçişinde, siklusun durmasına yol açmaktadır (5).(Şekil 14.)



Şekil 14. Hücre Siklusu Evreleri

Demir eksikliğinde DNA hasarında artma meydana gelmektedir. Yapılan çalışmalarda DNA hasarının artması ile beraber MCV'nin azaldığı gösterilmiştir. Günlük diyetle 15 mg/dl den fazla demir alımı sonrasında lenforsitlerde DNA yapısında stabilizasyon sağlanıp, hasar oranı azaldığı belirtilmiştir (132). Kromatin ağlarda değişiklik yapan histon demetilaz enzimi de demir bağımlı bir enzim olup, demir eksikliğinde fonksiyonlarında kayıp meydana gelmekte ve DNA sarmal yapısı bozulmaktadır (133).

Kronik demir eksikliği ribonükleotid redüktaz aktivitesinde azalmaya bağlı lenfosit DNA içeriğinin azaldığı belirtilmiştir (134). Ayrıca demir eksikliği anemisinde glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz enzimi gibi antioksidan enzimlerin azaldığı ve total antioksidan kapasitede azalma ile beraber oksidatif strese maruz kalan lenfosit DNA'larının, sağlıklı birey DNA'larına göre daha fazla hasara maruz kaldığı belirtilmiştir (4,135).

Demir eksikliğinde birçok antioksidan mekanizmada ve nükleik asit sentezinde rol oynayan enzimlerde işlev bozukluğu meydana gelmektedir.(Tablo 16.)

Tablo 16. Demir bağlantılı antioksidan ve nükleik asit metabolizmasında rol alan enzimler

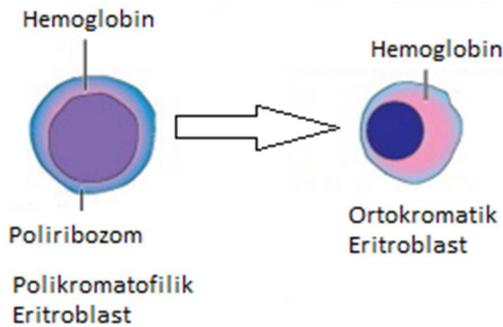
GEN/ENZİM	DEMİR FORMATI	REFERANS
Antioksidan enzimler; Katalaz vb.	Hem	136
Nükleik asit sentezi; Ribonükleik sentetaz	Non-hem Fe ⁺²	134
DNA sentezi; PRIM2 (DNA primaz)	Fe/S bileşiği	138
DNA tamiri (tip / onarım sistemi); Alkiltransferaz	Non-hem Fe ⁺²	139
XPD(DNA helikaz-eksizyon onarımı)	Fe/S bileşiği	140
FancJ (DNA helikaz)	Fe/S bileşiği	141
MUTYH (DNA glikosilaz)	Fe/S bileşiği	142
NTHL1 (DNA endonükleaz)	Fe/S bileşiği	142

Demir seviyelerinin azalması ile beraber RNA'dan DNA oluşumuna öncülük eden telomeraz aktivitesinde de azalma olduğu bildirilmiştir. Deksferrrioksamin kullanımı sonucu telomeraz aktivitesinde ve lenfosit proliferasyonunda azalma, demir tedavisi alanlarda ise lenfosit proliferasyonu ve telomeraz aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (143). (Şekil 30.) Telomeraz ise bir ribonükleoprotein olup, protein katalitik alt birimi (TERT, insanda hTERT), RNA alt birimi (TR, insanda hTR) ve bir veya daha fazla yardımcı alt protein birimlerinden oluşan bir enzimdir. RNA alt biriminin bir kısmı telomer uçlarıyla bütünler yapıdadır ve bu yönüyle telomerik DNA'nın uzatılmasında şablon olarak kullanılır. Telomeraz, her bir döngüde yeni üretilen DNA'nın ucuyla hibritleşen RNA alt birimini baz alarak DNA'yı biraz daha uzatır ve işlem sonunda bir birim ileri kayarak aynı işlemi tekrar başlatır. Katalitik alt birim, bir ters transkriptaz enzimidir, tek zincirli RNA'nın karşısına tek zincirli DNA oluşturur (144).(Şekil 15.)

basofilik eritroblast için ise 800.000 den fazla transferrin reseptörü ihtiva edilmektedir. Bu da göstermektedir ki eritroid hüclerin büyüme ve farklılaşmasında demir gerekli bir elementtir (5).

Polikromatofilik eritroblast safhasında nükleus içerisindeki kromatin miktarı artmakta ve ortokromatik eritroblast safhasına geçişte nükleus piknotik hal almaktadır (124). Ortokromatik eritroblasttan retikülosit safhasına geçiş sırasında nükleus az miktarda sitoplazma ile atılır.(124).

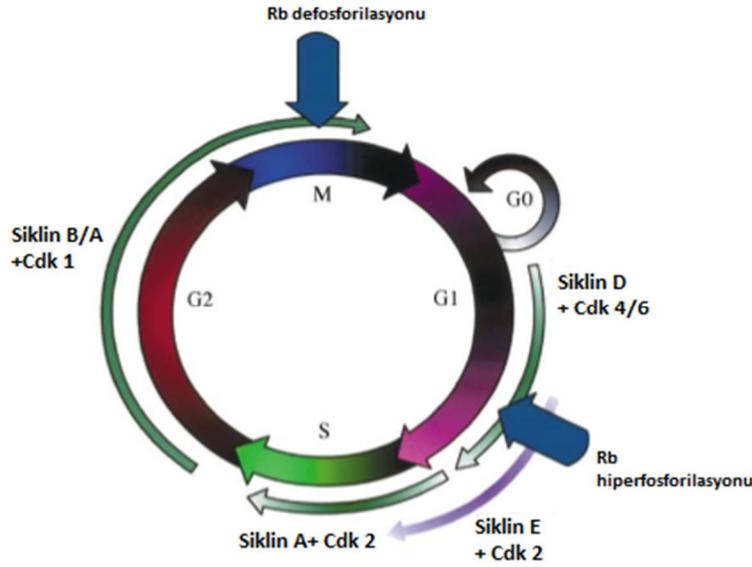
Polikromatik eritroblast safhasında sitoplazma hacmini hemoglobin üretiminden sorumlu serbest poliribozomlar oluşturmaktadır. Ortokromatik eritroblast safhasına geçişte poliribozom miktarı azalmakta ve esas sitoplazma hacmini üretilen hemoglobin oluşturmaktadır(124). Demir eksikliğinde hemoglobin üretiminin yetersiz olması nedeni ile sitoplazma hacmi ortokromatik eritroblast safhasından itibaren azalmaktadır.(Şekil.16) Atılan nükleus çapının artması ile sitoplazma içerisindeki halo çapında artış görülmektedir ve hipokrom eritrositler oluşmaktadır.



Şekil 16. Eritroid öncü hücrelerin içeriği

Demir eksikliği durumunda eritrositer serilerin dışında lenfositlerde de ortalama volümlerinde değişiklik olabileceğini ifade etmektedir (5). Demir eksikliği durumunda lenfoid hücler üzerinde transferrin reseptör sayısının arttığı ve bu hücrelerde büyümenin inhibe olduğu saptanmıştır (146). T lenfosit, B lenfosit ve natural killer hücrelerinde proliferasyon sırasında hücre yüzeylerinde transferrin reseptör sayısında artış de görülmektedir. Özellikle T hücrelerinde, B hücrelerine göre TfR mRNA sayısında artış daha fazla olmaktadır. AntiTfR antikoru verilen hastalarda B lenfositler, T lenfositler ve naturel killer hücrelerinde proliferasyon ve farklılaşma inhibe olmaktadır (147).

Miyeloid lösemide demir şelatörlerinin(desferroksamin) kullanımı ile azalan vücut demir düzeyine bağlı, hücre boyutlarının ve proliferasyonun azaldığı belirtilmiştir. Özellikle hücre siklusunun G2/M fazına geçiş evresinde transferrin reseptörlerinin arttığı saptanmıştır (148). Hücre siklusu sırasında G1 fazında siklin D, E ve A gerekli iken, S ve M fazında siklin A ve B gereklidir. Siklinler, siklin bağımlı kinazlar(cdk) ile birleşip, siklin aktive edici kinaz tarafından fosforile edildikten sonra aktifleşip, hücre siklusunda rol oynamaktadır. Siklin D, cdk 4/6 ile G1 fazında, siklin E, G1/S fazına geçiş evresinde ve siklin A, S fazında cdk 2 ile, siklin A ve B ise G2/M geçiş fazında cdk1 ile birleşek hücre siklisunda rol oynamaktadır.(Şekil 17.) $P^{21WAF1/CIP1}$, p^{27KIP1} and p^{57KIP2} ise siklin bağımlı kinaz inhibitörü olarak görev yapmaktadır. Demir şelatör tedavisi alan hastalarda hücre siklusunda rol oynayan siklin D_{1-2-3} , siklin A ve siklin B de belirgin azalma saptanmıştır (131). Desferroksamin ve monoklonal antikor olan antitransferrin reseptör antikoru tedavisi sonrası, lösemi K562 hücrelerinde rübonükleikleotid redüktaz aktivitesinin, DNA sentezi ve hücre büyümesinin azaldığı gösterilmiştir (149).



Şekil 17. Hücre siklusunda rol oynayan Siklinler

Tümoral hücrelerde transferrin reseptör 1 ve transferrin reseptör 2 nin sayıları ve ferritin depolanması ve salınımı artmaktadır (150). Hücre içi artan demirin pro-onkogen olan c-myc gen üretimini artırarak DNA sentezini artırdığı ve hücre proliferasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir (151). Demir şelatör tedavisi alanlarda, vücut demir depolarının azalması ile beraber ribonükleotid redüktaz aktivitesi azalmaktadır ve antitümör gen olan p53 fosforlanıp, transkripsiyonel aktivitesi artmaktadır. p53 geni uyarılması ile beraber p53 bağımlı siklin dependent kinaz(cdk) inhibitörü olan p21^{WAF1/CIP1} uyarılmakta, bu da mRNA bağımlı protein sentezinde üretimi engellemektedir. Sonuç olarak ise hücre içi yapıların sentezinde rol oynayan protein sentezinin azalmasına bağlı olarak hücre siklusu kesintiye uğramakta, proliferasyon ve boyut azalmaktadır (131).

Demir eksikliğinde, reaktif trombositoz olmasına karşın, kesin nedeni halen ortaya konulmamıştır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda demir eksikliğinde ortalama trombosit volümünde ve aggregasyonunda artış olduğu saptanmıştır. Demirin

tükendiği koşullarda, megakaryositik matürasyon süresinde kısalma ve megakaryosit boyutunda artma meydana gelmektedir. Demir eksikliğinde megakaryositik büyüme faktörlerinden özellikle trombopoetinden bağımsız olarak megakaryositlerde farklılaşma ve trombosit fenotipinde değişme meydana gelmektedir (6).

2.6. Kan Hücre Hacimlerinin Enfeksiyon ile İlişkisi

Ortalama monosit volümü(MMV) ve ortalama nötrofil volümünün (MNV) sepsisli hastalarda arttığı tespit edilmiş olup, CRP ve prokalsitonin kadar değerli bir belirteç olup, özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda prokalsitonin spesifitesinin yüksek olduğu, MNV nin prokalsitonine göre daha spesifik, daha az sensitif olduğu belirtilmiştir (152).

Chaves ve ark. yaptığı bir çalışmada ise kan kültüründe bakteriyel mikroorganizma üreyen enfeksiyon kliniğine sahip 69 kişi ile 35 enfeksiyon kliniği olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış. MNV değerindeki artışın bakteriyel enfeksiyon tanısında kullanılabilir bir belirteç olduğu belirtilmiştir (153)

Celik ve arkadaşların 304 yenidoğan üzerine yaptığı çalışmada, MNV’de ki artışın yenidoğan sepsis tanısında, CRP ve IL-6 kadar değerli bir belirteç olduğunu ifade etmişlerdir (154).

Mardi ve ark.’ları sepsisli ve sistemik olmayan bir enfeksiyonu olan olgular ile enfeksiyonsuz olguların MMV ve MNV değerlerini karşılaştırdığında; MNV ve MMV nin, sepsisli ve sistemik olmayan bir enfeksiyonu olan olgularda daha yüksek

bulduğunu, bunun yanında sepsis tanısı için daha sensitif ve spesifik bir belirteç olduğunu tespit etmişlerdir (155).

Ortalama trombosit volümü(MPV) yenidoğan sepsisi tanısında kullanılması amacı ile yapılan bir çalışmada, sepsis tanısında CRP ve IL-6 kadar değerli bir belirteç olduğu belirtilmiştir (156). Yenidoğanlar üzerinde yapılan çalışmada ise sepsis tanısında MPV'nin sensitivitesi %40.5, spesifitesi %88.4 olarak saptanmıştır (157).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurul onayı alınarak, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne Haziran 2015 ile Aralık 2015 tarihleri arasında, halsizlik, efor kapasitesinde düşme, solukluk, unutkanlık, okul başarısında düşme, baş ağrısı, kulak çınlaması, çarpıntı, saç dökülmesi, boy kısalığı, kilo alamama, iştahsızlık, uykuya eğilimi, kişilik değişikliği gibi anemi kliniği ile başvuran, 2 ile 18 yaş arası, son 6 aydır demir tedavisi almayan, kronik hastalığı ve aktif enfeksiyonu olmayan çocuklar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olgulardan 22 parametrelili tam kan sayımı, retikülosit, serum demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin satürasyonu, CRP ve/veya prokalsitonin çalışıldı. Enfeksiyon belirteçlerinde yükseklik olanlar çalışma dışı edildi. Demir eksikliği saptanan 96 çocuk demir eksikliği grubu, demir eksikliği saptanmayan 76 çocuk kontrol grubu olarak belirlendi. . Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı.(Karar No:18/18,26.09.2015)

3.1.1. Demir Eksikliği Grubu

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne başvuran demir, demir bağlama kapasitesi, transferin satürasyonu ve serum ferritin değerleri demir eksikliği ile uyumlu olan çocuklar demir eksikliği grubu olarak belirlendi. Olguların seçiminde demir eksikliği tanısı için ferritin değeri 12 ng/ml altında olması şartı mutlak olmakla birlikte serum demirin 50 gr/dl altında, transferrin satürasyonu %16 altında, TDBK 300 µg/dl üzerinde olması dikkate alındı. Demir eksikliği tanısı konulan çocuklarda yaş ve cinsiyete göre Hb ve Hct değeri -2 SD altında olanlar demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi. CRP değeri 5 mg/L ve prokalsitonin değeri 0,05 ng/ml altında, doğum hikayesinde özellik saptanmayan, nöromotor gelişimi normal olan, kronik

hastalık hikayesi olmayan, 6 aydır demir tedavisi almamış çocuklar çalışmaya dahil edildi. Doksanaltı çocuğun 35'i erkek, 61'ı kız olup yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişmekteydi.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu anemi kliniği ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniğine 'ne başvuran, tam kan sayımında anemisi olmayan ve demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyon indeksi ve serum ferritin değerleri normal olan çocuklardan seçildi. Doğum hikayesinde özellik saptanmayan, nöromotor gelişimi normal olan, kronik hastalık hikayesi olmayan, daha önce demir tedavisi almamış çocuklar çalışmaya dahil edildi. Yetmişaltı çocuğun 34'ü erkek, 42'si kız olup yaşları 2 ile 18 yaş arasında değişmekteydi.

3.2. Araç-Gereçler ve Laboratuvar Yöntemleri

Çalışmaya alınan tüm olgulardan anemi tespitine yönelik periferik kandan 1.5 cc kan mor kapaklı EDTA'lı tüpe tam kan sayımı ve retikülosit çalışılması için, 2,5 cc kan ise sarı kapaklı 13x100'lük 5 ml BD Vacutainer plastik SST jelli tüpe, demir parametreleri, CRP ve/veya prokalsitonin çalışılması için alındı. Hasta ve kontrol grubuna fizik muayene yapıldı. Hastaların şikayetleri sorgulanıp, öykülerinde demir eksikliğine neden olabilecek beslenme durumu, gastrik semptomlar, malabsorbsiyon bulguları, kanama bozuklukları hakkında ayrıntılı bilgi alındı. Tüm olguların ailelerine yapılan incelemenin amacı hakkında bilgi verilerek izin alındı. Her iki grup için onam ve kayıt formu dolduruldu. Tüm olguların tam kan sayımları kan alındıktan 3 saat içerisinde, Hematoloji Laboratuvarında Beckman Coulter LH780

analyzer otomatik sayıcı ile çalışıldı. Serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyonu ve CRP değerleri Roche Hitech Cobas C 501 cihazı ile ve prokalsitonin Roche Hitech Cobas E 411 cihazı ile Kırıkkale Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında çalışıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Lilliefors düzeltmeli Kolmogorov-Smirnov testi ve Değişkenlik katsayıları ile birlikte değerlendirilirken varyans homojenliği için Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilerin karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Değişkenlerin yaş faktörü kontrol altına alındıktan sonra değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Partial Correlation test kullanılmıştır. Değişkenlerin bir biriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Kendall's tau-b testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin bir biri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square, Linear-by-Linear Association ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Kategorik anlamlı risk faktörlerden en önemli risk faktörünün tespiti için odds ratio kullanıldı. İkili(diyotom) kategorili cevap değişkenin açıklayıcı değişkenlerle sebep – sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi Backward metodu ile kullanılmıştır. Tanı gruplarının değişkenlere göre hesaplanan cut off(kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişkiyi sensitivity(duyarlılık) ve specifity(özgüllük) leri ROC(Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Kantitatif veriler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2-18 yaş arası demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi(demir eksikliği grubu) tanısı konulan 96 hasta ile anemi kliniği ile tarafımıza başvuran ve hematolojik patoloji saptanmayan 76 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen demir eksikliği grubunun %63.5(n:61)'i kız, %36.5(n:35)'i erkek olup, kontrol grubunun %55.3(n:42)'ü kız, %44.7(n:34)'si erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.(p:0.278)(Tablo 17.)

Tablo 17. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı

CİNSİYET	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU	KONTROL GRUBU	TOTAL	P DEĞERİ
	n(%)	n(%)	n(%)	
KIZ	42(55,3)	61(63,5)	103(59,9)	0,278
ERKEK	34(44,7)	35(36,5)	69(40,1)	

Independent T Test(Bootstrap) Mann Whitney U Test(Monte Carlo)
SS: Standart Sapma Max: Maximum Min: Minimum p<0,05

Demir eksikliği saptanan hasta grubun yaş ortalaması 9.86 ± 4.38 iken, demir eksikliği saptanmayan kontrol grubunun yaş ortalaması 10.5 ± 5.09 olarak saptanıp, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p:0.376)(Tablo 18.)

Tablo 18. Grupların yaş ortalaması dağılımı

	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU	KONTROL GRUBU	TOTAL	P DEĞERİ
	(n:76)	(n:96)	(n:172)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
YAŞ	$9,86 \pm 4,38$	$10,50 \pm 5,09$	$10,22 \pm 4,79$	0,376

Independent T Test(Bootstrap) Mann Whitney U Test(Monte Carlo)
SS: Standart Sapma Max: Maximum Min: Minimum p<0,05

Demir eksikliği grubunun başvuru sırasında ki boy persentil dağılımı en sık 25-50p(%18.8) arasında iken, kontrol grubunun başvuru sırasında ki boy persentil dağılımı en sık 75-90p(%19.7) olarak saptandı.(Tablo 20.)

Demir eksikliği grubunun başvuru sırasında ki kilo persentil dağılımı en sık 25-50p(%19.8) arasında iken, kontrol grubunun başvuru sırasında ki boy persentil dağılımı en sık 25-50p(%23.7) olarak saptandı.(Tablo 19.)

Tablo 19. Gruplara göre boy ve kilo persentil dağılımları

		TANI				Total	
		KONTROL GRUBU		DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU			
		n	%	n	%	n	%
BOY	<3P	4	5,3%	3	3,1%	7	4,1%
	3P	1	1,3%	3	3,1%	4	2,3%
	3-10P	1	1,3%	6	6,3%	7	4,1%
	10P	3	3,9%	5	5,2%	8	4,7%
	10-25P	11	14,5%	14	14,6%	25	14,5%
	25P	5	6,6%	8	8,3%	13	7,6%
	25-50P	10	13,2%	18	18,8%	28	16,3%
	50P	5	6,6%	6	6,3%	11	6,4%
	50-75P	7	9,2%	14	14,6%	21	12,2%
	75P	6	7,9%	0	,0%	6	3,5%
	75-90P	15	19,7%	7	7,3%	22	12,8%
	90P	3	3,9%	1	1,0%	4	2,3%
	90-97P	3	3,9%	5	5,2%	8	4,7%
	97P	0	,0%	0	,0%	0	,0%
	97P<	2	2,6%	6	6,3%	8	4,7%
KİLO	<3P	0	,0%	4	4,2%	4	2,3%
	3P	0	,0%	1	1,0%	1	,6%
	3-10P	7	9,2%	10	10,4%	17	9,9%
	10P	3	3,9%	4	4,2%	7	4,1%
	10-25P	9	11,8%	14	14,6%	23	13,4%
	25P	7	9,2%	4	4,2%	11	6,4%
	25-50P	18	23,7%	19	19,8%	37	21,5%
	50P	4	5,3%	6	6,3%	10	5,8%
	50-75P	12	15,8%	11	11,5%	23	13,4%
	75P	2	2,6%	5	5,2%	7	4,1%
	75-90P	5	6,6%	8	8,3%	13	7,6%
	90P	1	1,3%	1	1,0%	2	1,2%
	90-97P	1	1,3%	2	2,1%	3	1,7%
	97P	3	3,9%	0	,0%	3	1,7%
	97P<	4	5,3%	7	7,3%	11	6,4%

Her iki grup arasında ebeveyn eğitim durumu, yerleşim birimleri, ev durumları ve gelir düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo 20.)

Tablo 20. Demir eksikliği ve kontrol grubunun cinsiyet, sosyo-kültürel ve ekonomik açıdan karşılaştırılması

		KONTROL GRUBU	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU	Total	P
		n(%)	n(%)	n(%)	Değeri
EBEVEYN EĞİTİM DURUMU	OKUMAMIŞ	1 (1,3)	3 (3,1)	4 (2,3)	0,426
	İLKOKUL	23 (30,3)	26 (27,1)	49 (28,5)	
	ORTAOKUL	21 (27,6)	15 (15,6)	36 (20,9)	
	LİSE	23 (30,3)	40 (41,7)	63 (36,6)	
	ÜNİVERSİTE	1 (1,3)	2 (2,1)	3 (1,7)	
	YÜKSEKLİSA NS	7 (9,2)	10 (10,4)	17 (9,9)	
YERLEŞİM BİRİMİ	KÖY	4 (5,3)	3 (3,1)	7 (4,1)	0,935
	KASABA	7 (9,2)	8 (8,3)	15 (8,7)	
	İLÇE	18 (23,7)	24 (25,0)	42 (24,4)	
	İL	47 (61,8)	61 (63,5)	108 (62,8)	
EV DURUMU	KENDİ EVİ	56 (73,7)	54 (56,3)	110 (64,0)	0,055
	KİRACI	19 (25,0)	39 (40,6)	58 (33,7)	
	LOJMAN	1 (1,3)	3 (3,1)	4 (2,3)	
GELİR DÜZEYİ	<1000TL/AY	16 (21,1)	17 (17,7)	33 (19,2)	0,153
	1000-2000 TL/AY	38 (50,0)	39 (40,6)	77 (44,8)	
	2000-3000 TL/AY	21 (27,6)	38 (39,6)	59 (34,3)	
	>3000 TL/AY	1 (1,3)	2 (2,1)	3 (1,7)	

Pearson Chi Square Test (Monte Carlo) - Fisher Exact Test(Exact) -Linear-by-Linear Association Test (Monte Carlo) p<0,05

Çalışmaya katılan 172 hasta en sık tarafımıza halsizlik ve efor kapasitesinde düşme şikayeti ile başvurup, demir eksikliği ile izlenen hastaların %39.6(n:38)'sı, demir eksikliği saptanmayan hastaların %47.4(36)'ü bu şikayeti ile tarafımıza başvurmuştur. Başvuru şikayetleri sıklığı tablo 21.'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Anemi kliniği ile başvuran hastaların şikayet sıklığı

ŞİKAYETİ	KONTROL GRUBU		TANI		Total	
			DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU			
	n	%	n	%	n	%
HALSİZLİK-EFOR KAPASİTESİNDE DÜŞME	36	47,4%	38	39,6%	74	43,0%
SOLUKLUK UNUTKANLIK-OKUL BAŞARISINDA DÜŞME	20	26,3%	18	18,8%	38	22,1%
BAŞ AĞRISI	9	11,8%	16	16,7%	25	14,5%
KULAK ÇINLAMASI	3	3,9%	7	7,3%	10	5,8%
ÇARPINTI	0	,0%	0	,0%	0	,0%
KİŞİLİK DEĞİŞİKLİĞİ-DEPRESİF TUTUM	1	1,3%	2	2,1%	3	1,7%
SAÇ DÖKÜLMESİ	0	,0%	1	1,0%	1	,6%
KİLO ALAMAMA-KİLO KAYBI	0	,0%	3	3,1%	3	1,7%
BOY KISALIĞI-BOY UZAMAMSINDA GECİKME	1	1,3%	1	1,0%	2	1,2%
SIK ENFEKSİYON	0	,0%	1	1,0%	1	,6%
BAŞDÖNMESİ	3	3,9%	1	1,0%	4	2,3%
İŞTAHSIZLIK	3	3,9%	2	2,1%	5	2,9%
UYKUYA MEĞİL	0	,0%	5	5,2%	5	2,9%
	0	,0%	1	1,0%	1	,6%

Demir eksikliği olan grubun başvuru şikayetlerinin ortalama başlangıç süresi 6 ay iken, kontrol grubunun başvuru şikayetlerinin ortalama başlangıç süresi 6 ay olarak saptanıp, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmadı.(p:0.368)(Tablo 22.)

Tablo 22. Hastaların şikayetlerinin ortalama süreleri

	KONTROL GRUBU (n=76)	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU (n=96)	Total (N=172)	P Değeri
	Medyan (Max- Min)	Medyan (Max- Min)	Medyan (Max-Min)	
SÜRE	6 ay (1-60 ay)	6 ay (1-84 ay)	6 ay (1-84 ay)	0,368

Independent T Test(Bootstrap) Mann Whitney U Test(Monte Carlo)

SS: Standart Sapma Max: Maximum Min: Minimum

Tablo 23. Demir eksikliği tanısında kullanılan parametrelerin gruplara göre ortalama değer dağılımı

	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU(n:96)	KONTROL GRUBU(n:76)	P DEĞERİ
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
HB(gr/dl)	11,55±5,82	13,9±0,85	0,03
HCT(%)	32,99±4,94	40,72±2,57	<0,001
RDW(%)	18,26±2,79	13,65±0,65	<0,001
MCHC(gr/dl)	31,72±1,68	33,95±0,68	<0,001
MCH(pg)	22,49±4,17	28,10±1,97	<0,001
PLT(/mm ³)	400906±123404	303947±68124	<0,001
FE(gr/dl)	29,88±19,46	83,09±32,97	<0,001
TDBK(µg/dl)	417,23±66,35	295,06±53,59	<0,001
TRANSFERRİN SATÜRASYONU(%)	7,23±5,23	22,15±9,18	<0,001
FERRİTİN(ng/ml)	9,79±3,63	37,03±16,58	<0,001
RET(%)	1,04±0,43	0,91±0,38	0,05

Independent T Test(Bootstrap) SS: Standart Sapma p<0,05

Gruplara göre Hb ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda Hb ortalama değeri 11.55 gr/dl iken kontrol grubunda 13.9 gr/dl olarak tespit edilmiştir.(p:0,03) (Tablo 23.)

Gruplara göre Hct ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda Hct ortalama değeri %32.99 iken demir eksikliği olmayan grupta %40.72 olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre RDW ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda RDW ortalama değeri %18.26 iken kontrol grubunda %13.65 olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre MCHC ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MCHC ortalama değeri 31.72 gr/dl iken kontrol grubunda 33.95 gr/dl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre MCH medyan değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MCH ortalama değeri 22.49 pg iken kontrol grubunda 28.1 pg olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre trombosit ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda trombosit ortalama değeri 400906/mm³ iken kontrol grubunda 303947/mm³ olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre demir ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği olan grupta demir ortalama değeri 29.88 gr/dl iken kontrol grubunda 83.09 gr/dl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre total demir bağlama kapasitesi ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Demir eksikliği olan grupta total demir bağlama kapasitesi ortalama değeri 417.23 µg/dl iken kontrol grubunda 295.06 µg/dl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre transferrin saturasyon ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği olan grupta total demir bağlama kapasitesi ortalama değeri %7.23 iken kontrol grubunda %22.15 olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre ferritin ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği olan grupta ferritin ortalama değeri 9.79 ng/dl iken kontrol grubunda 37.03 ng/dl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 23.)

Gruplara göre retikülosit ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmamakla beraber yüksek bulunmuştur. Demir eksikliği olan grupta retikülosit medyan değeri %1.04 iken demir eksikliği olmayan grupta %0.91 olarak tespit edilmiştir.(p:0.05) (Tablo 23.)

Tablo 24. Gruplara göre kan hücre hacim değişiklikleri

	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU(n:96)	KONTROL GRUBU(n:76)	P DEĞERİ
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
MCV(fl)	70,17±8,27	84,91±2,62	<0,001
MRV(fl)	92,51±7,69	99,58±6,75	<0,001
MLV(fl)	88,20±3,69	86,51±2,17	0,001
MMV(fl)	179,06±8,06	175,50±6,52	0,002
MNV(fl)	153,31±5,62	157,56±7,58	<0,001
MEV(fl)	168,44±8,30	169,04±8,46	0,63
MPV(fl)	9,11±1,00	8,31±0,84	<0,001

Independent T Test(Bootstrap) SS: Standart Sapma p<0,05

Gruplara göre MCV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MVC ortalama değeri 70.17 fl iken kontrol grubunda 84.91 fl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 24.)

Gruplara göre MRV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MRV ortalama değeri 92.51fl iken, kontrol grubunda 99.58 fl olarak saptanmıştır. (p:<0,001) (Tablo 24.)

Gruplara göre agranülositer seride MLV ve MMV ortalama değerleri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanıp, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p:0,001, p:0,002) Demir eksikliği grubunda MLV ortalama değeri 88.20 fl ve MMV ortalama değeri 179.06 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MLV ortalama değeri 86.51 fl ve MMV ortalama değeri 175.50 fl olarak saptanmıştır. (Tablo 24.)

Gruplara göre granülositer(myelositer) seride MNV ve MEV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre düşük olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MNV ortalama değeri 153.31 fl, MEV medyan değeri 168.44 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MNV ortalama değeri 157.56 fl, MEV ortalama değeri 169.04 fl olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre MNV’de olan düşüklük istatistiksel anlamlı iken($p<0,001$), MEV’deki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.($p:0,63$) (Tablo 24.)

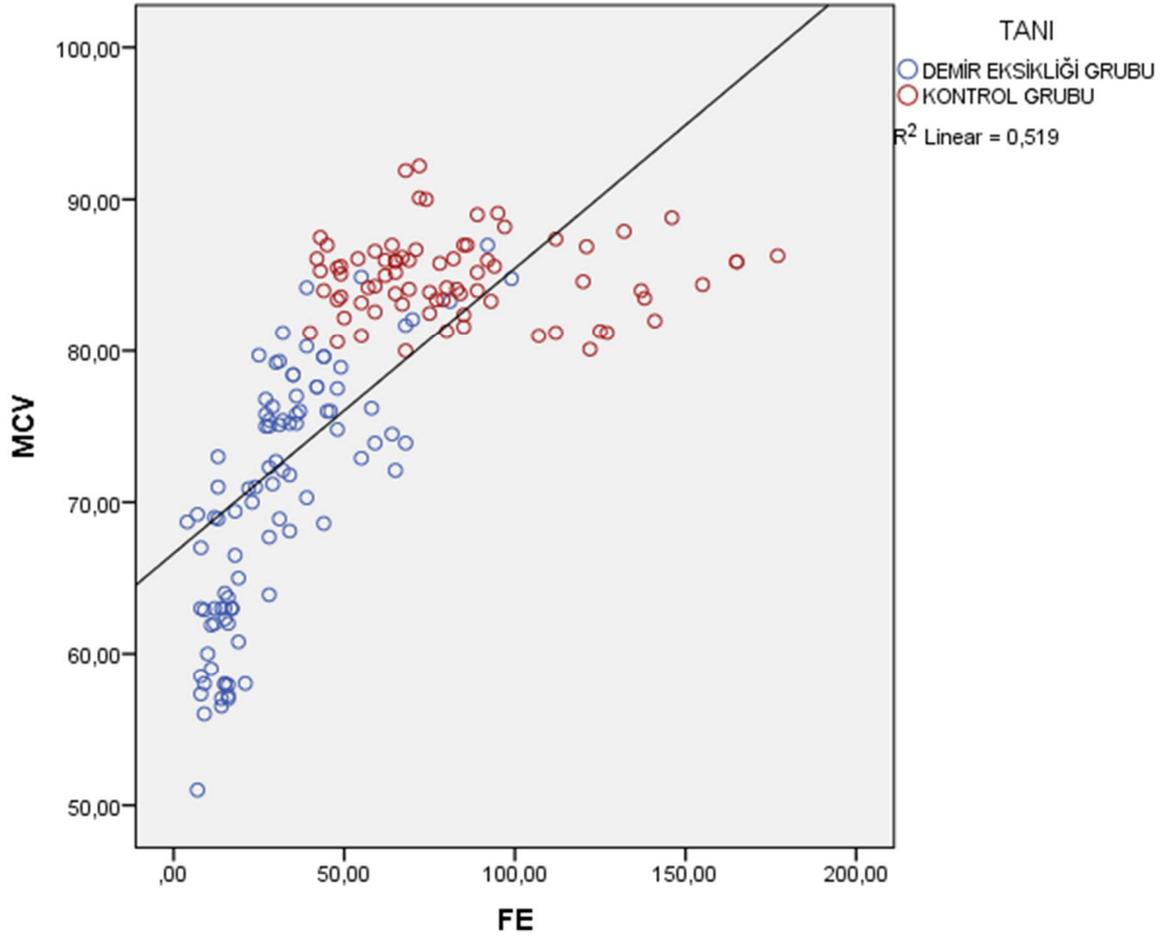
Gruplara göre MPV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MPV ortalama değeri 9.11 fl iken, kontrol grubunda 8.31 fl olarak saptanmıştır. ($p:<0,001$) (Tablo 24.)

Tablo 25 . Yaşın etkisi mevcut iken demir ve ferritin ile kan hücre hacimleri arasında kolerasyon

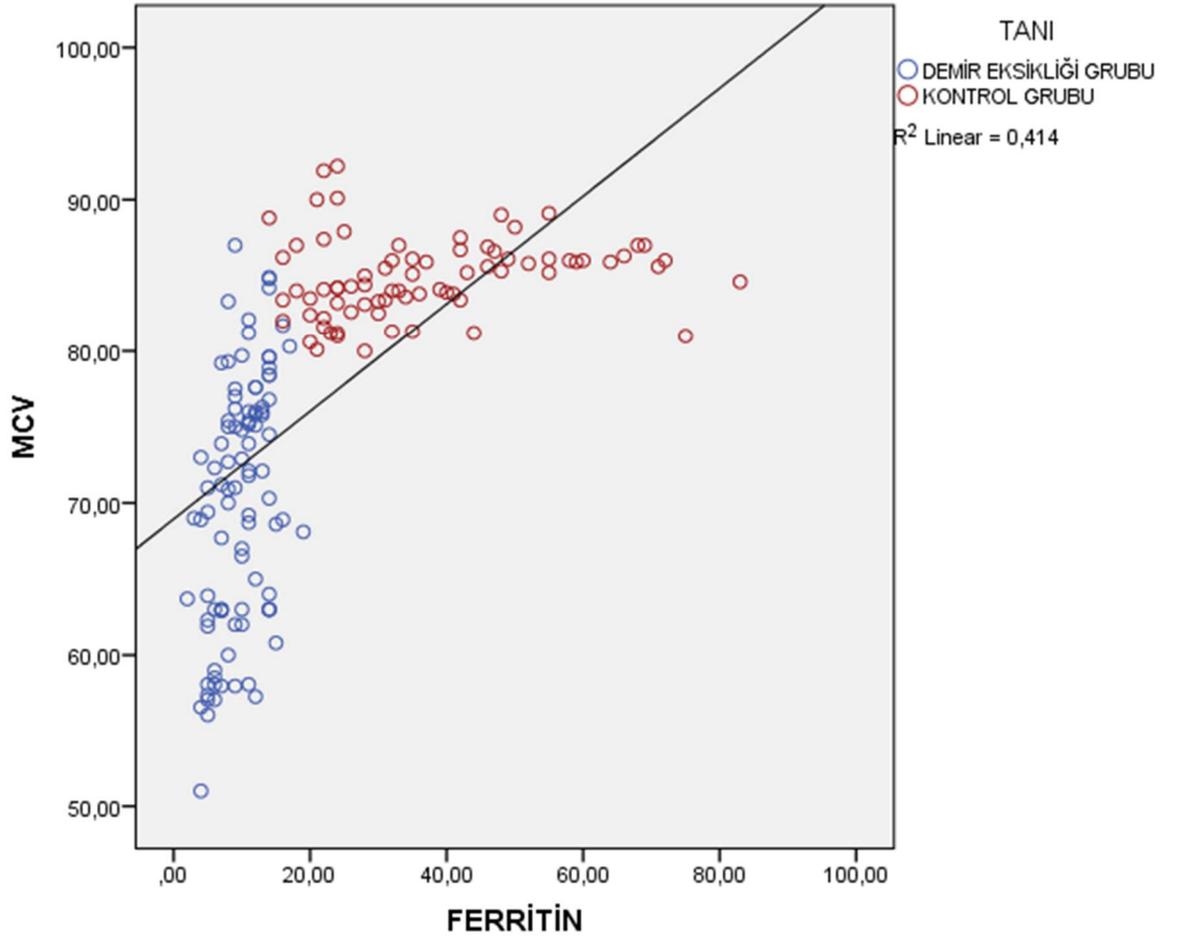
	FE		FERRİTİN	
	r	P	r	P
MCV	0,624	<0,001	0,807	<0,001
MRV	0,459	<0,001	0,350	<0,001
MLV	-0,352	<0,001	-0,237	0,002
MMV	-0,405	<0,001	-0,341	<0,001
MNV	0,249	0,001	0,240	0,002
MEV	0,131	0,087	0,025	0,745
MPV	-0,378	<0,001	-0,430	<0,001

*Kendall's tau-b Test - Spearman's rho Test r: Korelasyon Katsayısı
p<0.01*

Yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda demir ve ferritin ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek derece pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,624$, $p:<0,001$),($r:0,807$, $p:<0,001$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda, MCV'de azalma saptanmıştır. (Tablo 25.)(Şekil 18., Şekil 19.)

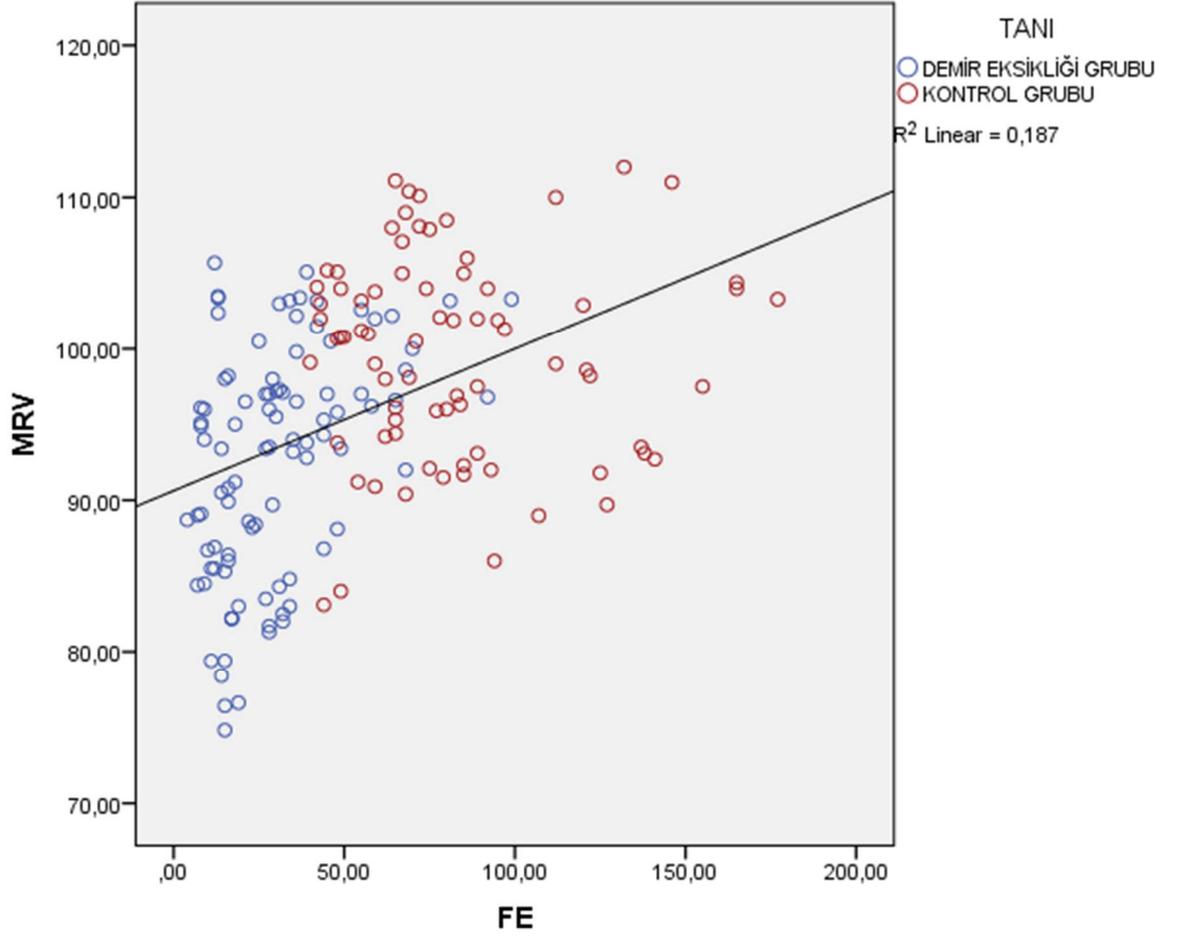


Şekil 18. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon

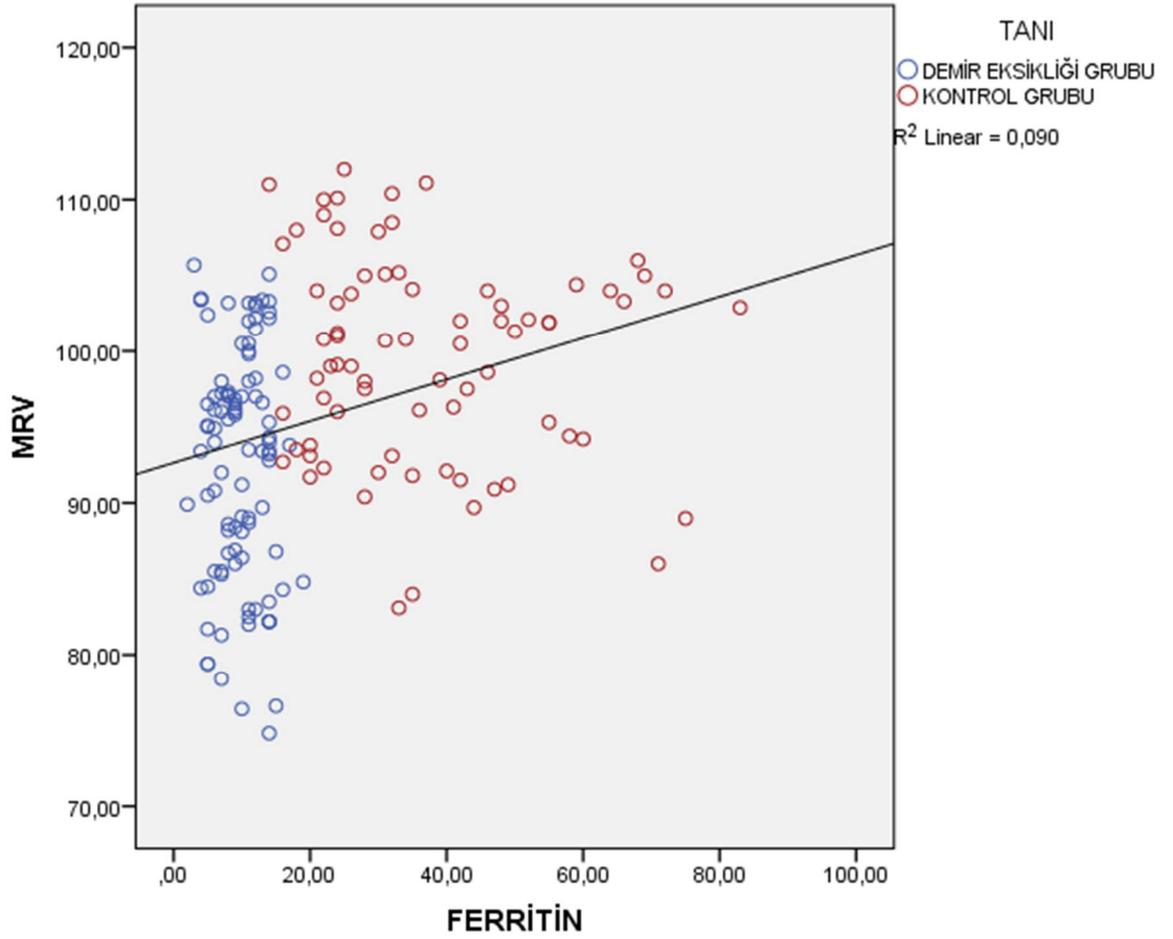


Şekil 19. Ferritin ile MCV arasındaki korelasyon

Yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda demir ve ferritin ile MRV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derece pozitif kolerasyon saptanmıştır($r:0,321$, $p:<0,001$)($r:0,350$, $p:<0,001$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MRV'de azalma tespit edilmiştir(Tablo 25.)(Şekil 20., Şekil 21.)

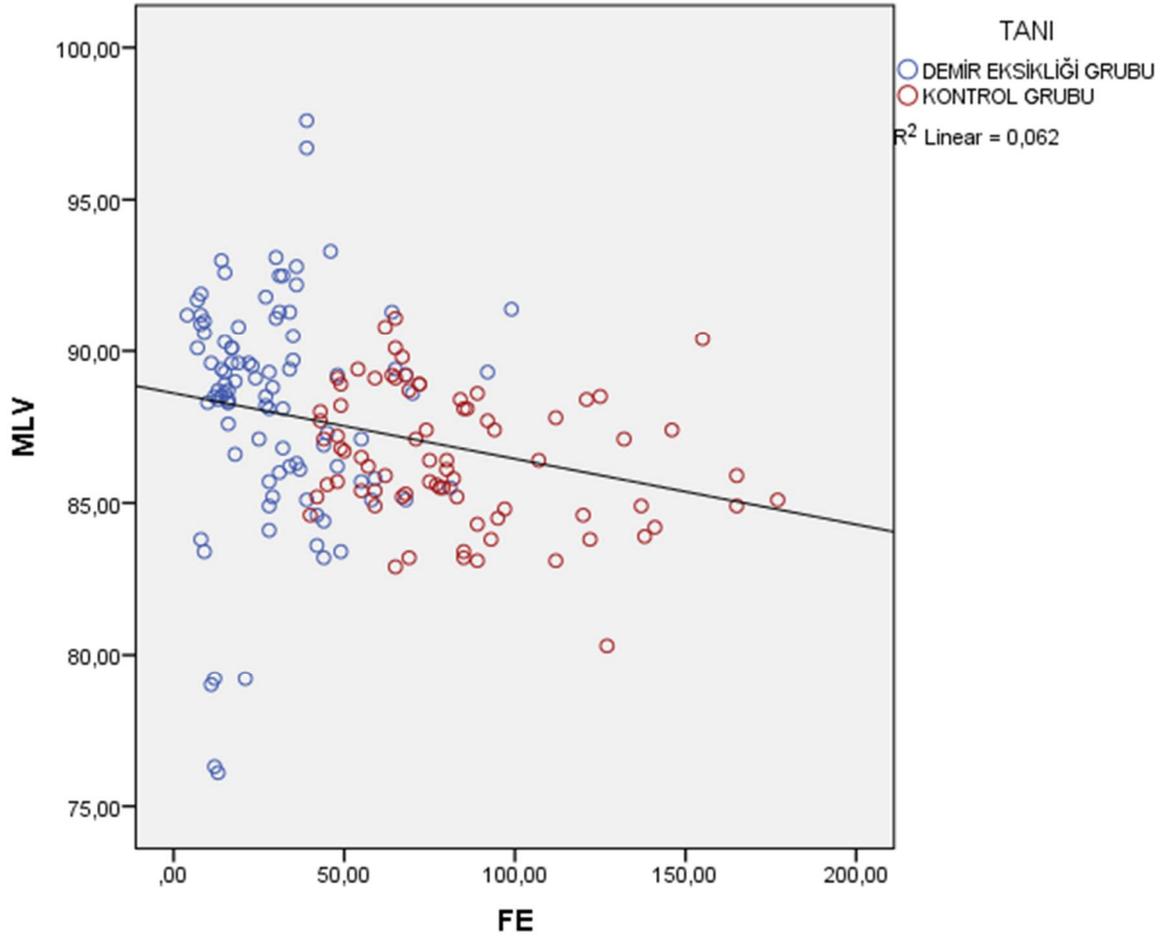


Şekil 20. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon

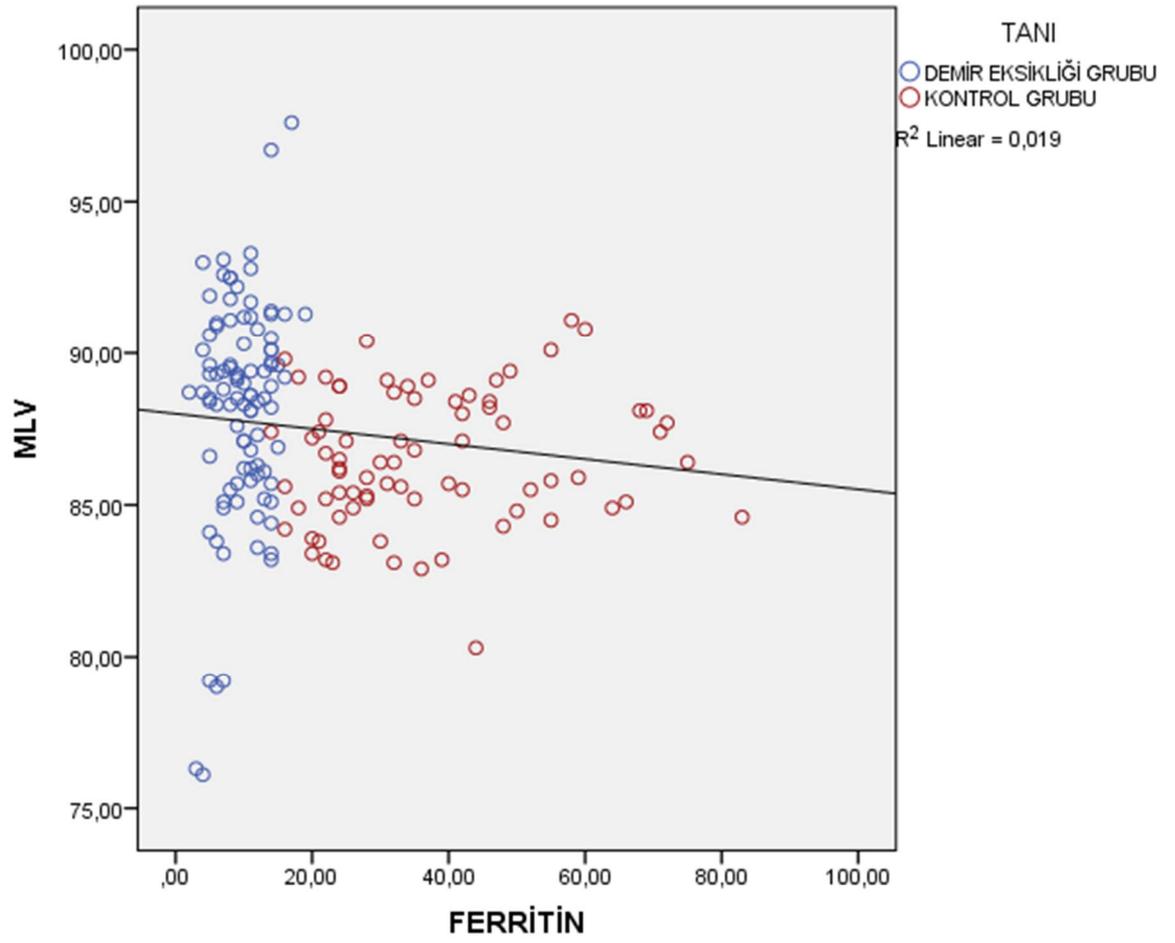


Şekil 21. Ferritin ile MRV arasındaki kolerasyon

Yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda demir ile MLV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derece negatif kolerasyon saptanmıştır. ($r:-0,352$, $p:<0,001$) Ferritin ile MLV arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derece negatif kolerasyon saptanmıştır. ($r:-0,237$, $p:0,002$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda, MLV'de artma saptanmıştır. (Tablo 25.)(Şekil 22., Şekil 23.)

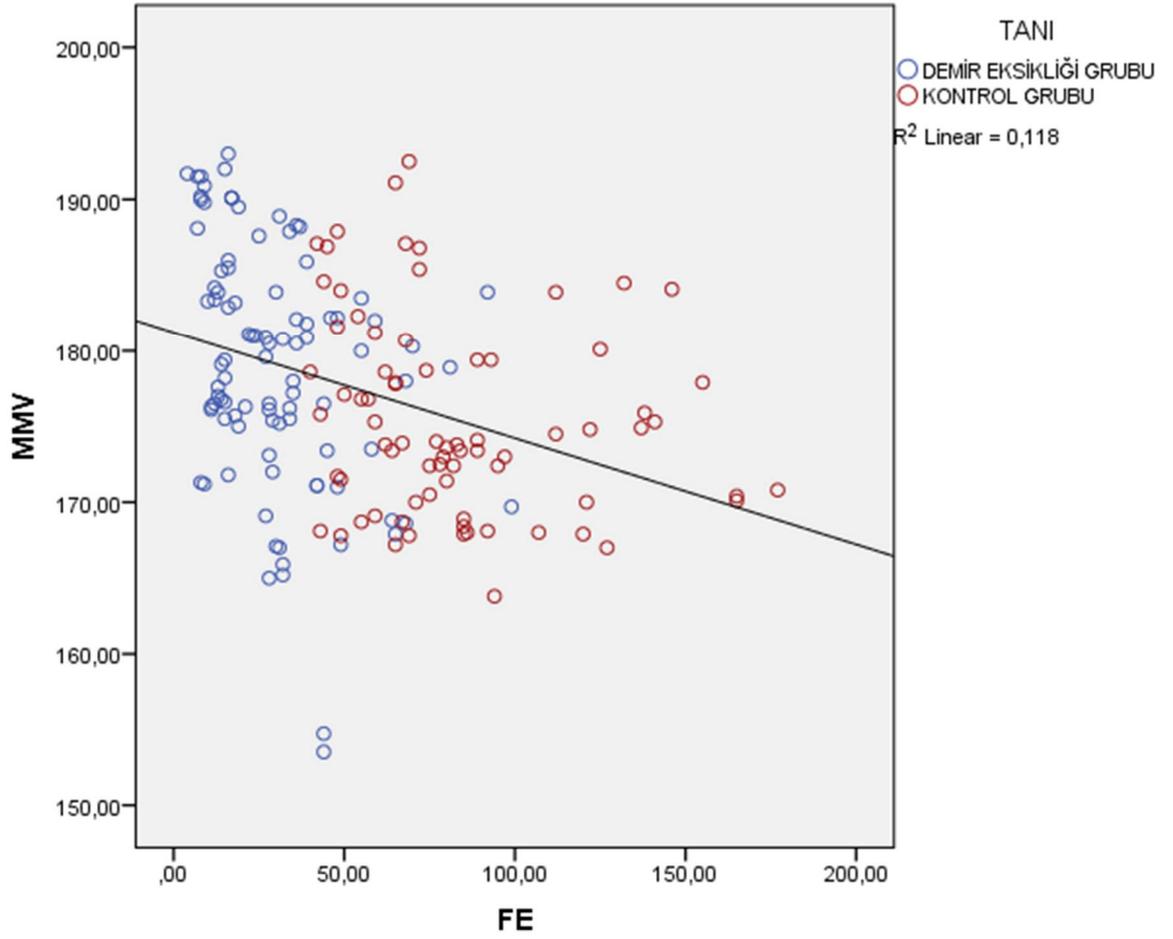


Şekil 22. Demir ile MLV arasındaki kolerasyon

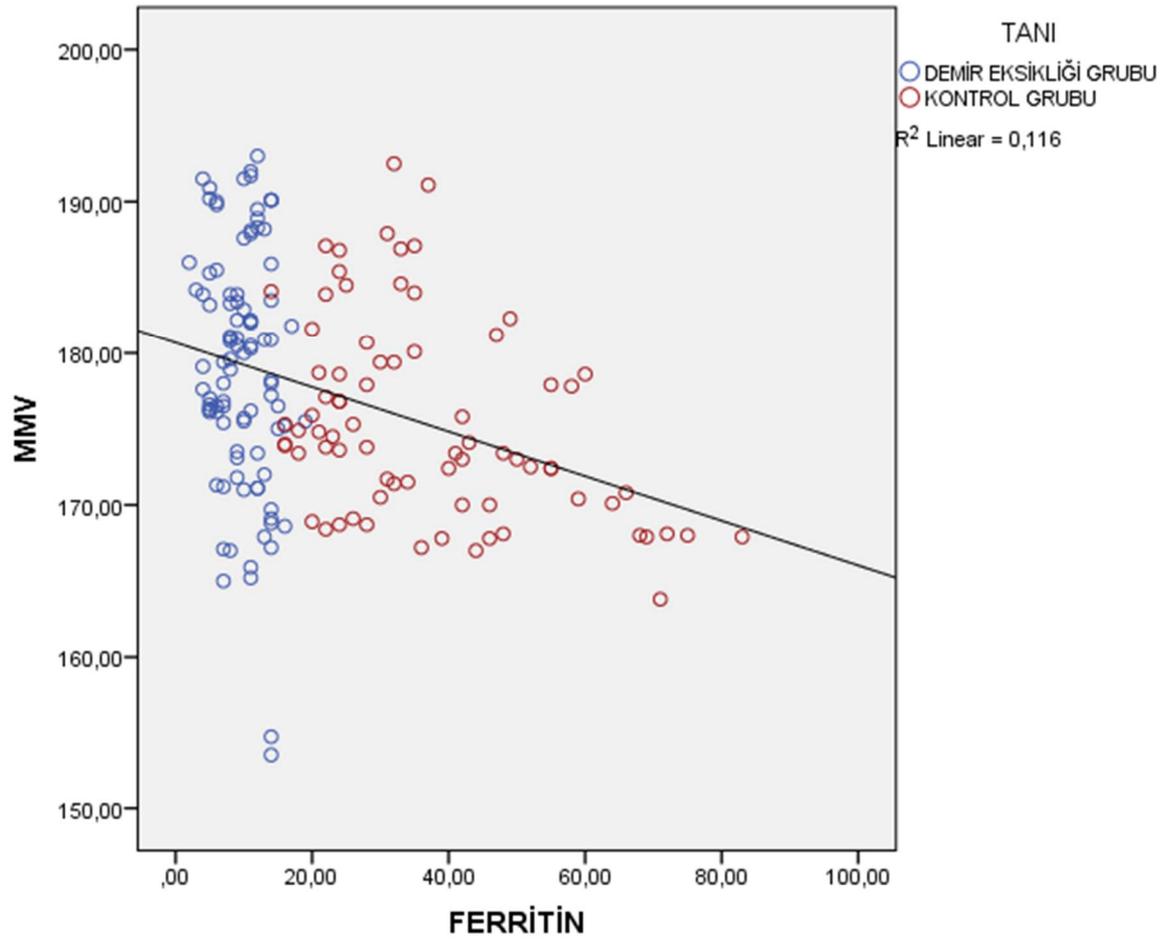


Şekil 23. Ferritin ile MLV arasındaki kolerasyon

Yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda demir ve ferritin ile MMV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derece negatif kolerasyon saptanmıştır. ($r:-0,405$, $p:<0,001$), ($r:-0,341$, $p:<0,001$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda, MMV'de artma saptanmıştır. (Tablo 25.)(Şekil 24., Şekil 25.)

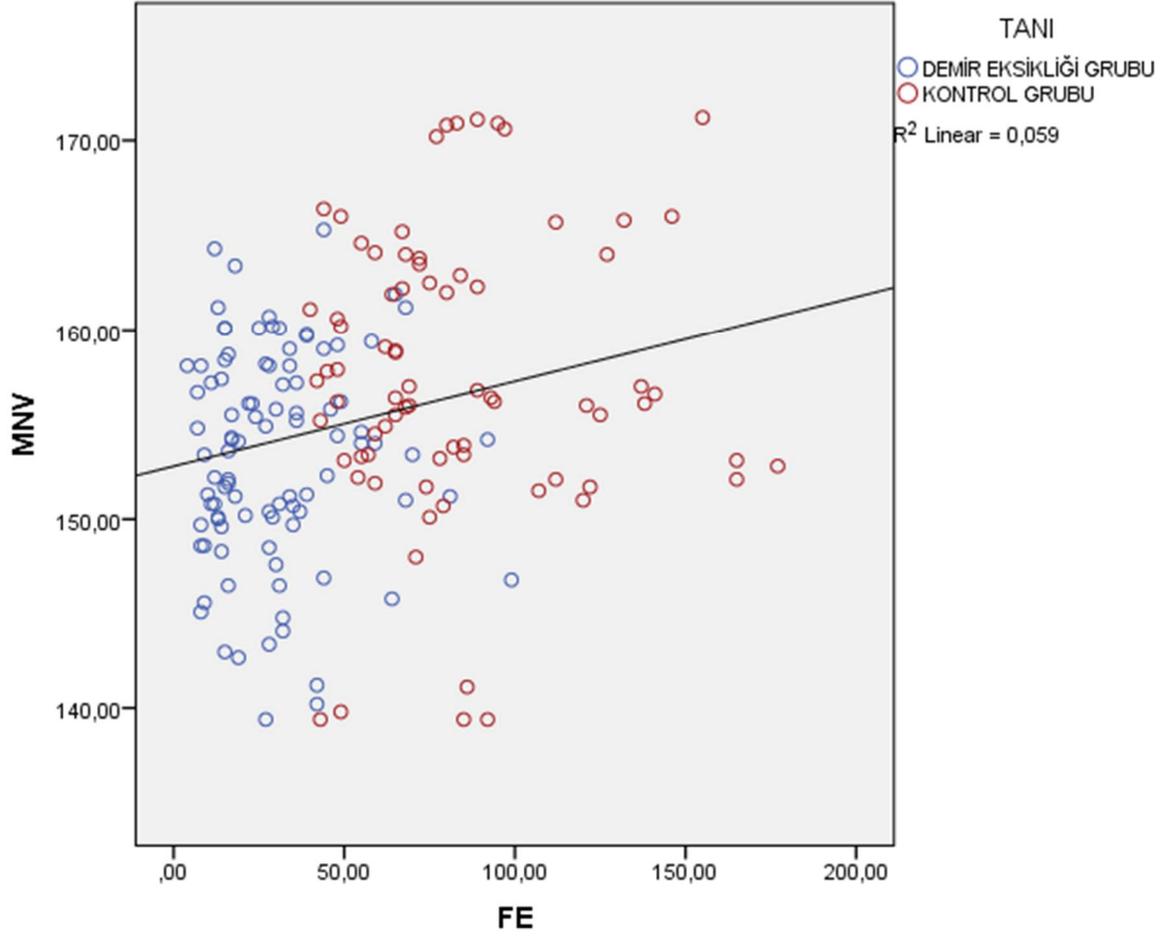


Şekil 24. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon

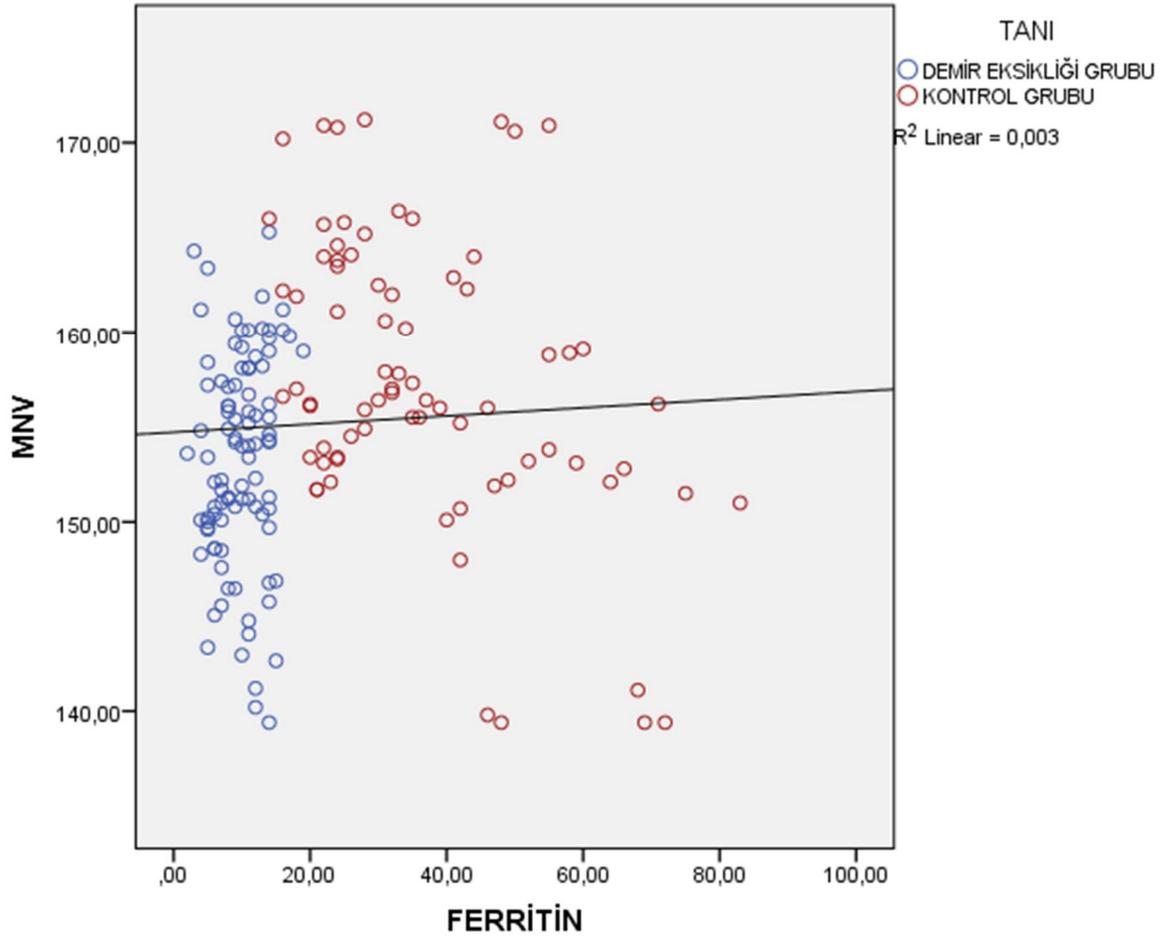


Şekil 25. Ferritin ile MMV arasındaki kolerasyon

Yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda demir ve ferritin ile MNV arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derece pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,249$, $p:0,001$),($r:0,240$, $p:0,002$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda, MNV’de azalma saptanmıştır. (Tablo 25.)(Şekil 26., Şekil 27.)



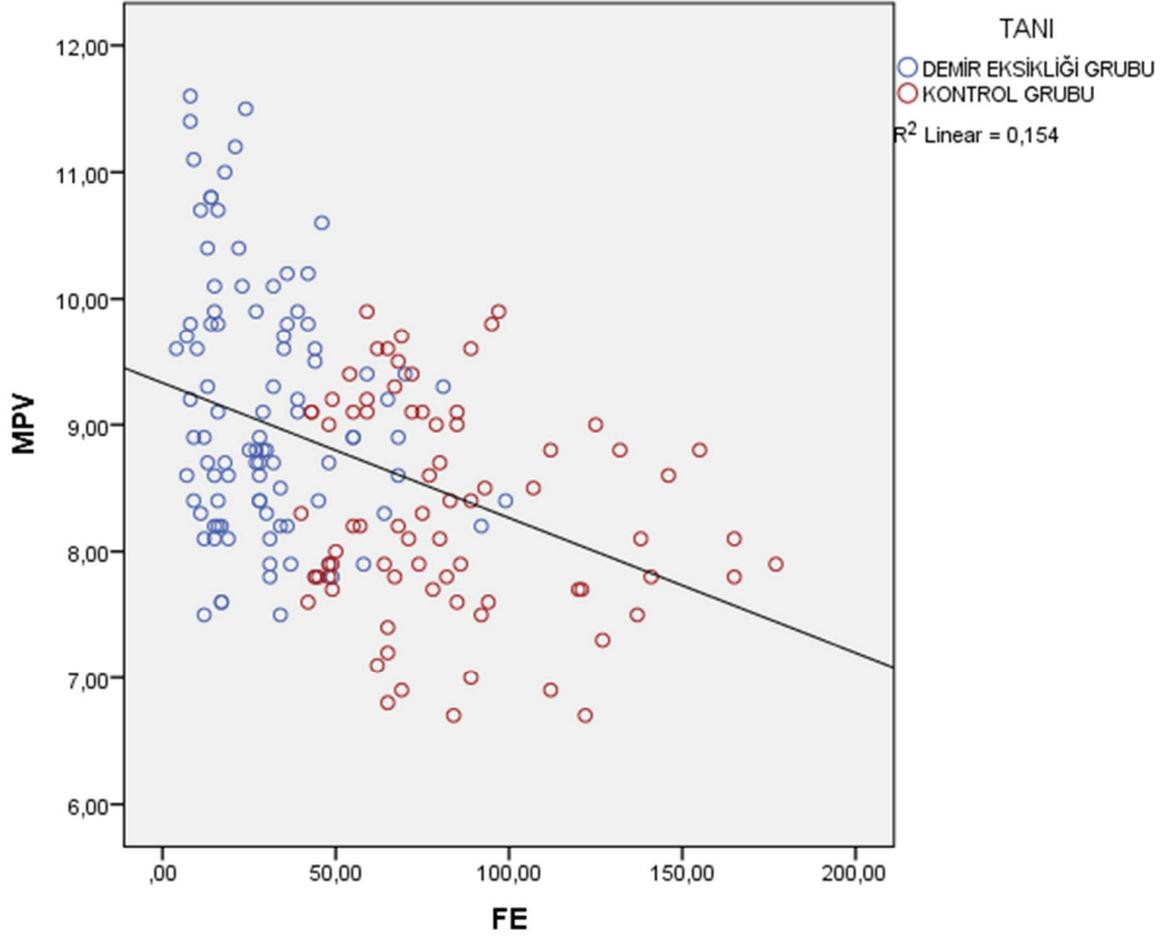
Şekil 26. Demir ile MNV arasındaki kolerasyon



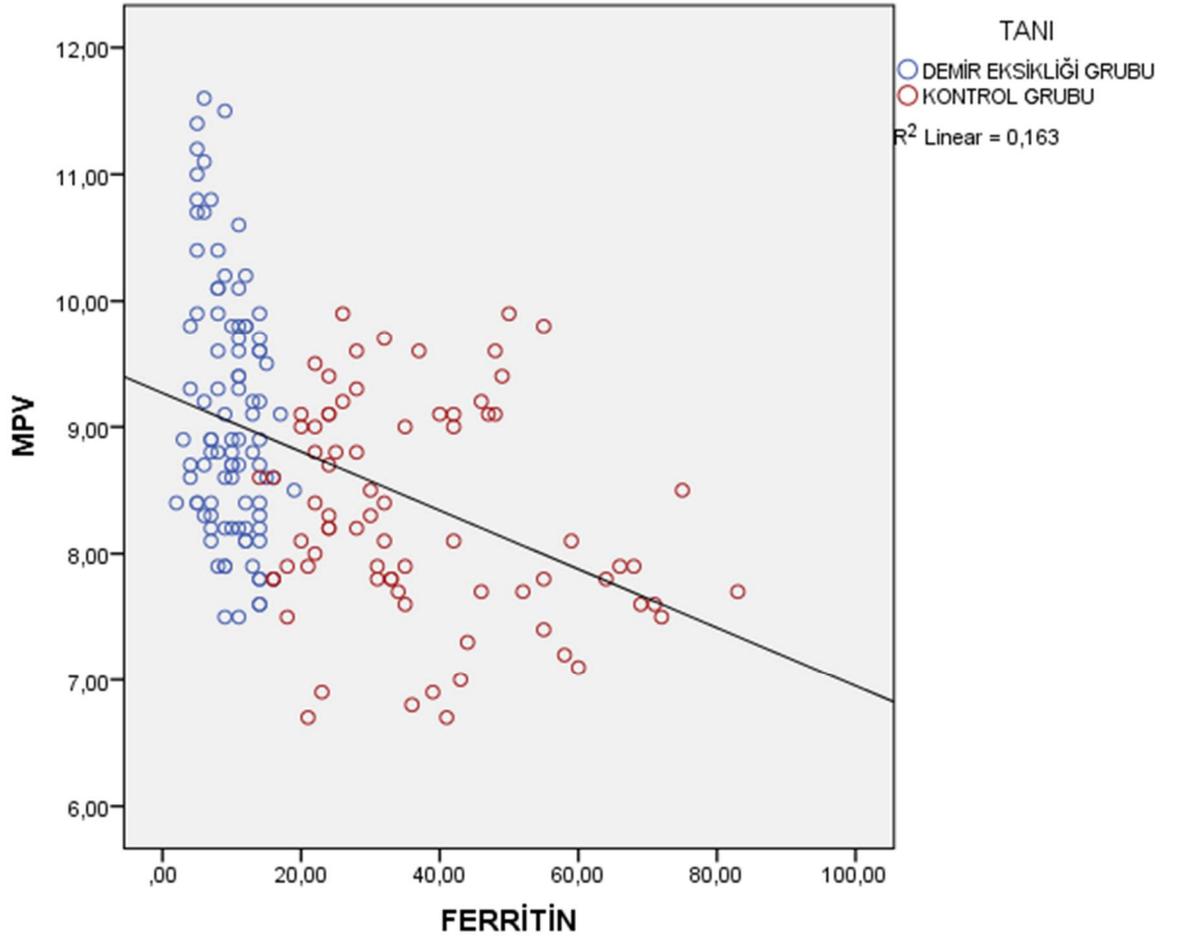
Şekil 27. Ferritin ile MNV arasındaki kolerasyon

Yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda demir ve ferritin ile MEV arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük derece pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,131$, $p:0,087$),($r:0,025$, $p:0,745$) İstatistiksel anlamı olmamakla beraber demir ve ferritin azaldığı durumlarda, MEV’de azalma saptanmıştır. (Tablo 25.)

Yaşın etkisi göz önünde bulundurulduğunda demir ve ferritin ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derece negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,378$, $p:0,024$),($r:-0,430$, $p:0,018$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda, MPV’de artma saptanmıştır. (Tablo 25.)(Şekil 28., Şekil 29.)



Şekil 28. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon



Şekil 29. Ferritin ile MPV arasındaki korelasyon

Tablo 26. İki-5,9 yaş arası olguların ortalama kan hücre hacimlerinin karşılaştırılması

2-5,9 YAŞ	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU(n:21)	KONTROL GRUBU(n:16)	P DEĞERİ
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
MCV(fl)	67,38±6,41	83,24±1,56	<0,001
MRV(fl)	85,99±6,16	98,80±5,25	<0,001
MLV(fl)	87,09±3,66	85,43±2,69	0,13
MMV(fl)	176,79±9,04	172,00±3,96	0,05
MNV(fl)	152,56±7,17	157,78±7,11	0,34
MEV(fl)	166,09±8,45	167,00±7,98	0,74
MPV(fl)	8,56±0,85	7,66±0,80	0,03

Independent T Test(Bootstrap) SS: Standart Sapma p<0,05

İki-5,9 yaş arasında MCV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MVC ortalama değeri 67.38 fl iken kontrol grubunda 83.24 fl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001)(Tablo 26.)

İki-5,9 yaş arasında MRV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MRV ortalama değeri 85.99 fl iken, kontrol grubunda 98.80 fl olarak saptanmıştır.(p:<0,001)(Tablo 26.)

İki-5,9 yaş arasında agranülositer seride MLV ve MMV ortalama değerleri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanıp, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p:0,13, p:0,05) Demir eksikliği grubunda MLV ortalama değeri 87.09 fl ve MMV ortalama değeri 176.79 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MLV ortalama değeri 85.43 fl ve MMV ortalama değeri 172 fl olarak saptanmıştır. (Tablo 26.)

İki-5,9 yaş arasında granülositer(myelositer) seride MNV ve MEV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre düşük olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MNV ortalama değeri 152.56 fl, MEV ortalama değeri 166.09 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MNV ortalama değeri 157.78 fl, MEV ortalama değeri 167 fl olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre MNV ve MEV’de olan düşüklük istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.(p:0,34, p:0,74) (Tablo 26.)

İki-5,9 yaş arasında MPV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MPV ortalama değeri 8,56 fl iken, kontrol grubunda 7,66 fl olarak saptanmıştır. (p:0,03)(Tablo 26.)

Tablo 27. Demir ve ferritin ile kan hücre hacim kolerasyonu(2-5,9 yaş)

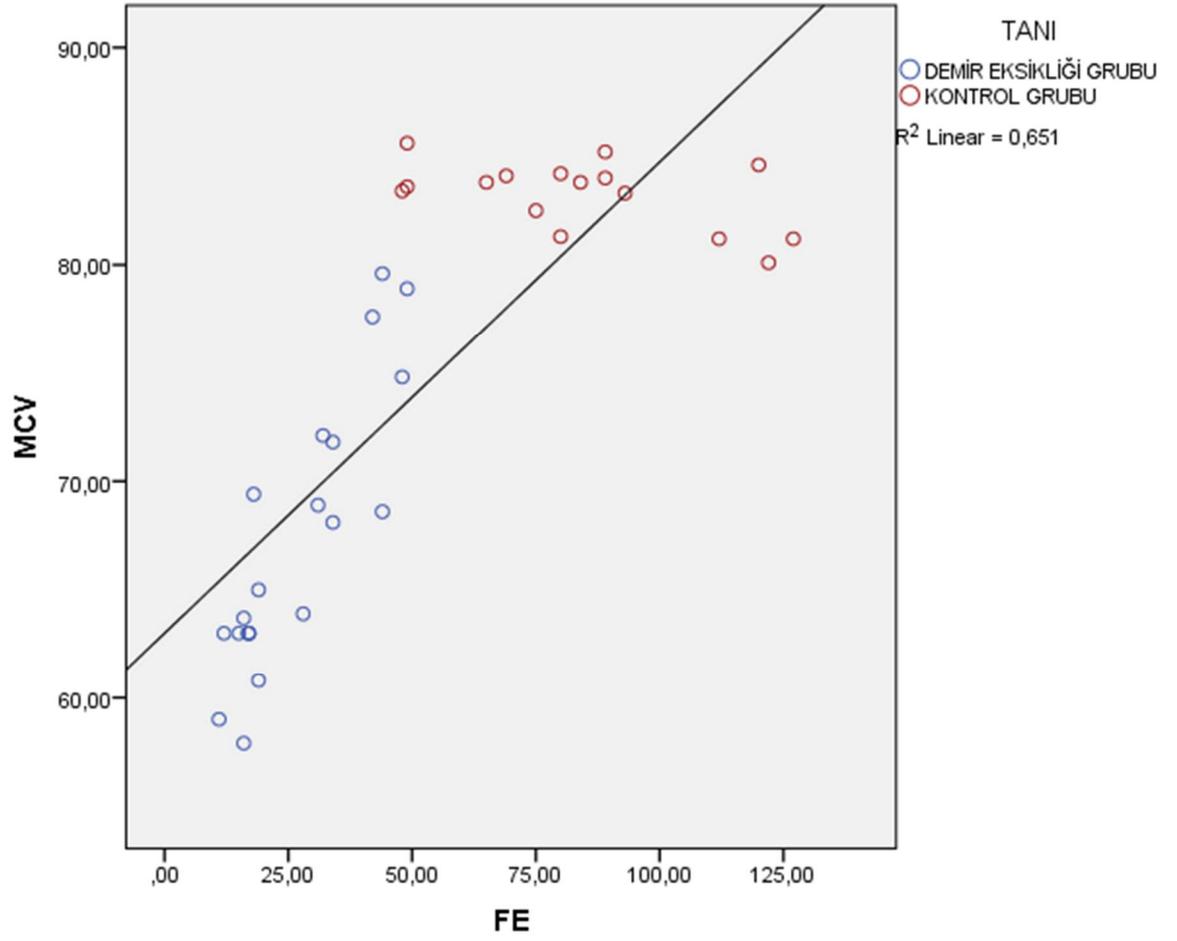
2-5,9 YAŞ	FE		FERRİTİN	
	r	P	r	P
MCV	0,807**	<0,001	0,734**	<0,001
MRV	0,628**	<0,001	0,608**	<0,001
MLV	-0,390*	0,017	-0,119	0,482
MMV	-0,387*	0,018	-0,367*	0,026
MNV	0,332*	0,045	0,198	0,241
MEV	0,005	0,978	0,022	0,889
MPV	-0,461**	0,004	-0,461*	0,011

Pearson Correlation Test r: Kolerasyon katsayısı

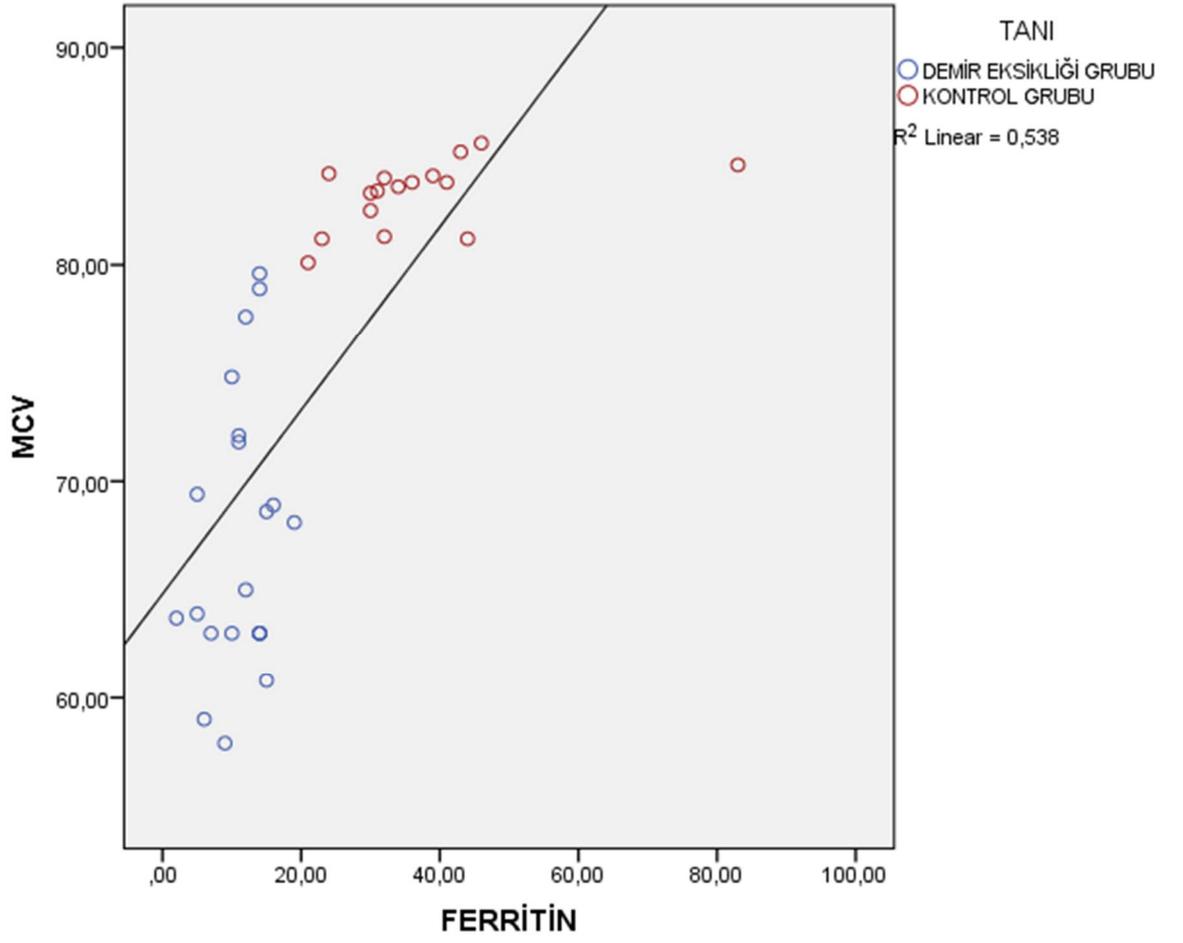
**p<0,01

*p<0,05

İki-5,9 yaş arası demir ve ferritin ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.(r:0,807, p:<0,001)(r:0,734, p:<0,001) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MCV’de azalma tespit edilmiştir.(Tablo 27.)(Şekil 30., Şekil 31.)

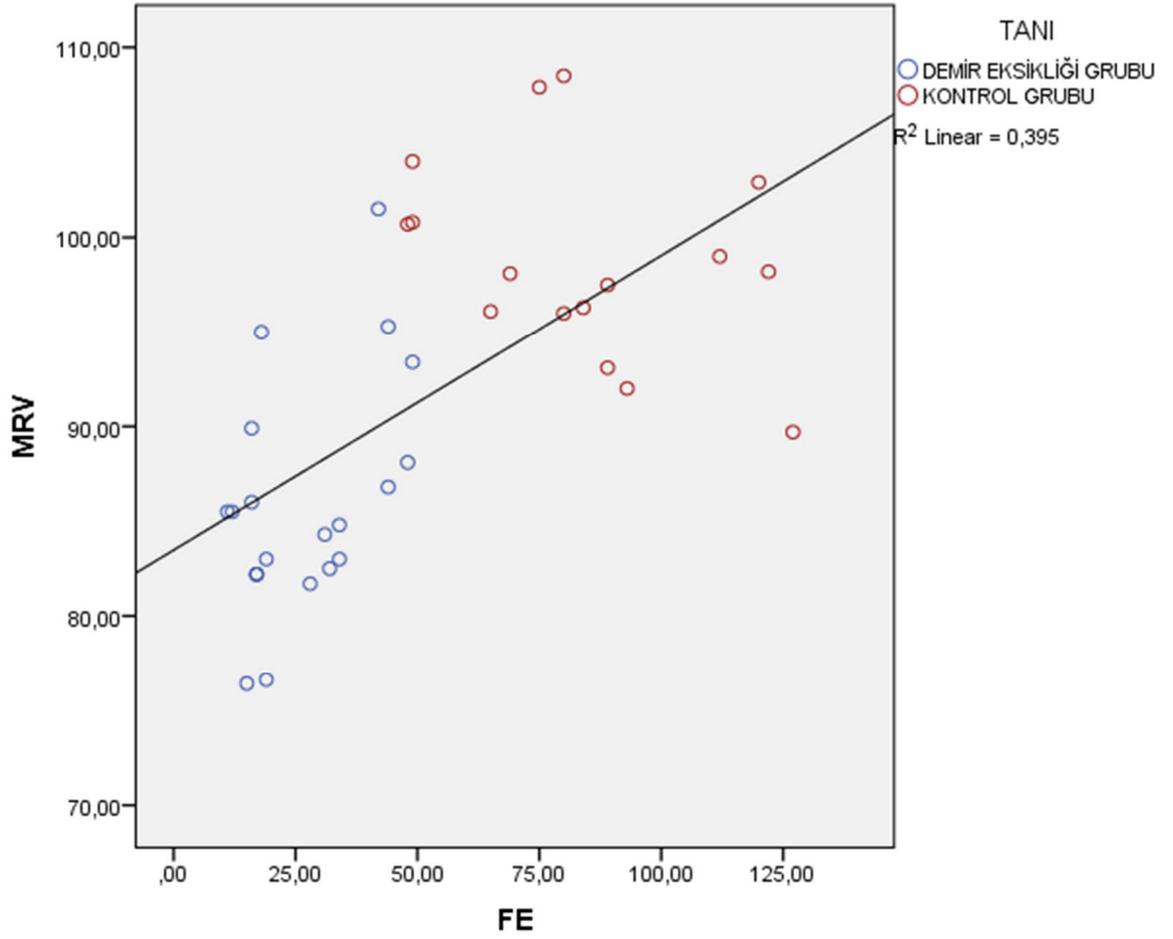


Şekil 30. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş)

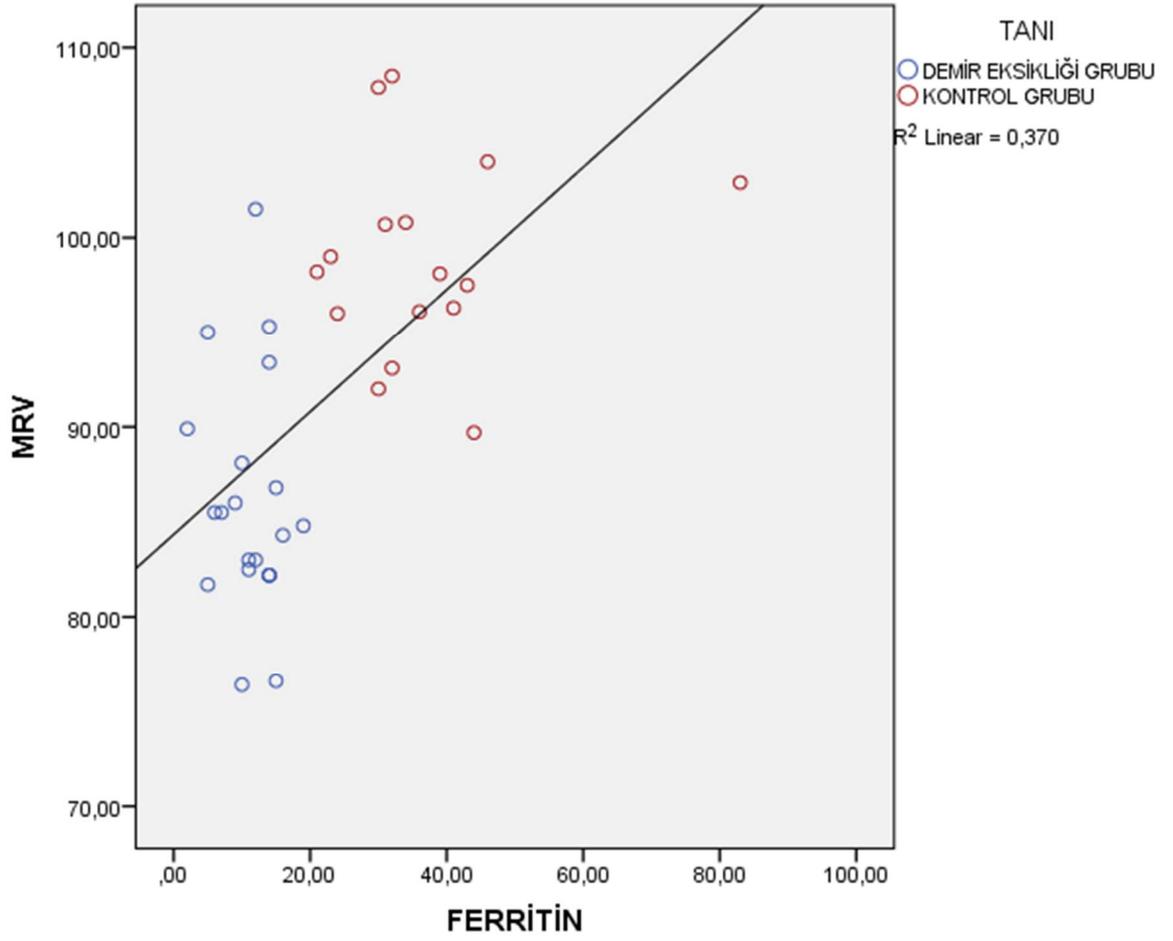


Şekil 31. Ferritin ile MCV arasındaki korelasyon(2-5,9 yaş)

İki-5,9 yaş arası demir ve ferritin ile MRV arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,628$, $p:<0,001$)($r:0,608$, $p:<0,001$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MRV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 27.)(Şekil 32., Şekil 33.)

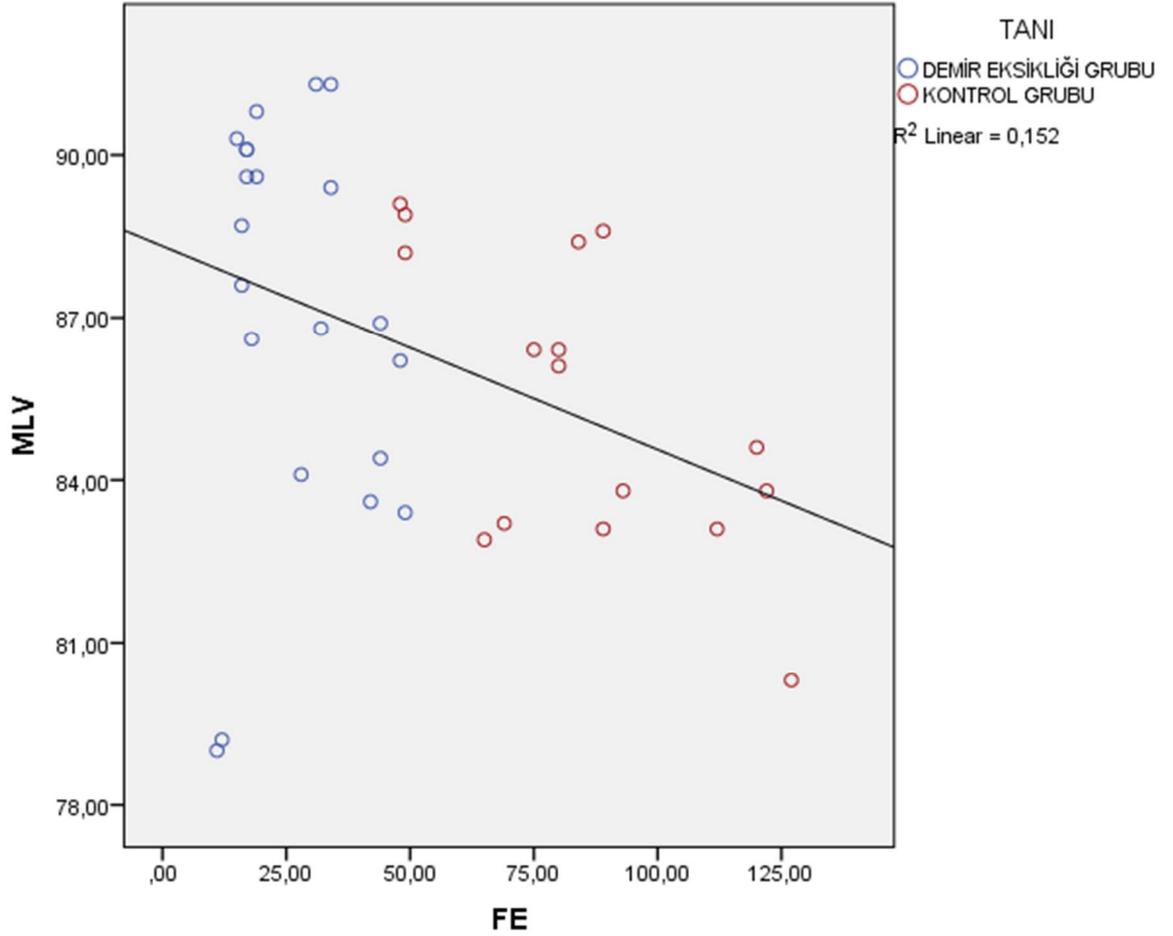


Şekil 32. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş)



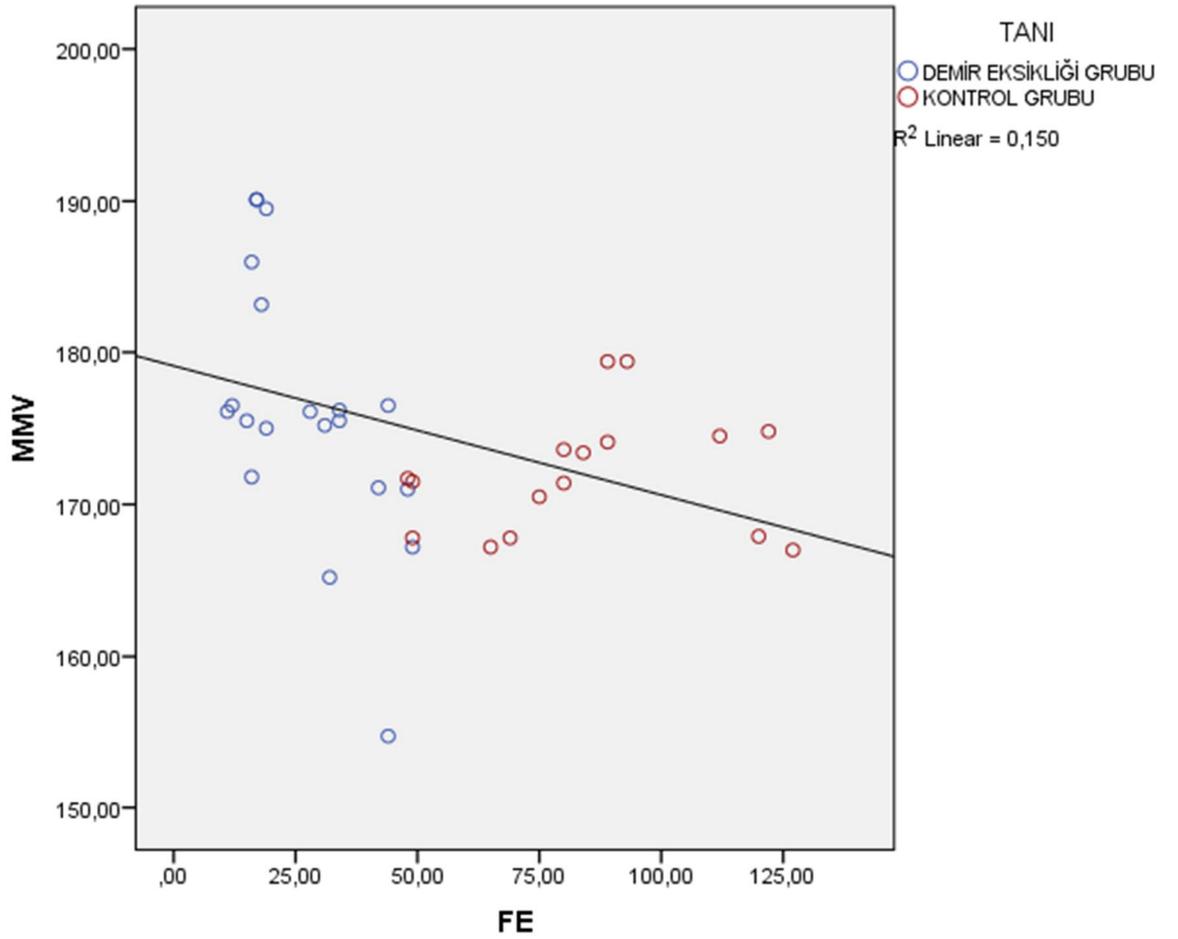
Şekil 33. Ferritin ile MRV arasındaki korelasyon(2-5,9 yaş)

İki-5,9 yaş arası demir ve MLV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,390$, $p:0,017$). Ferritin ile MLV arasında düşük derecede negatif kolerasyon saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.($r:-0,119$, $p:0,482$) Demirin ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ferritinin azaldığı durumlarda MLV’de artış tespit edilmiştir. (Tablo 27.)(Şekil 34.)

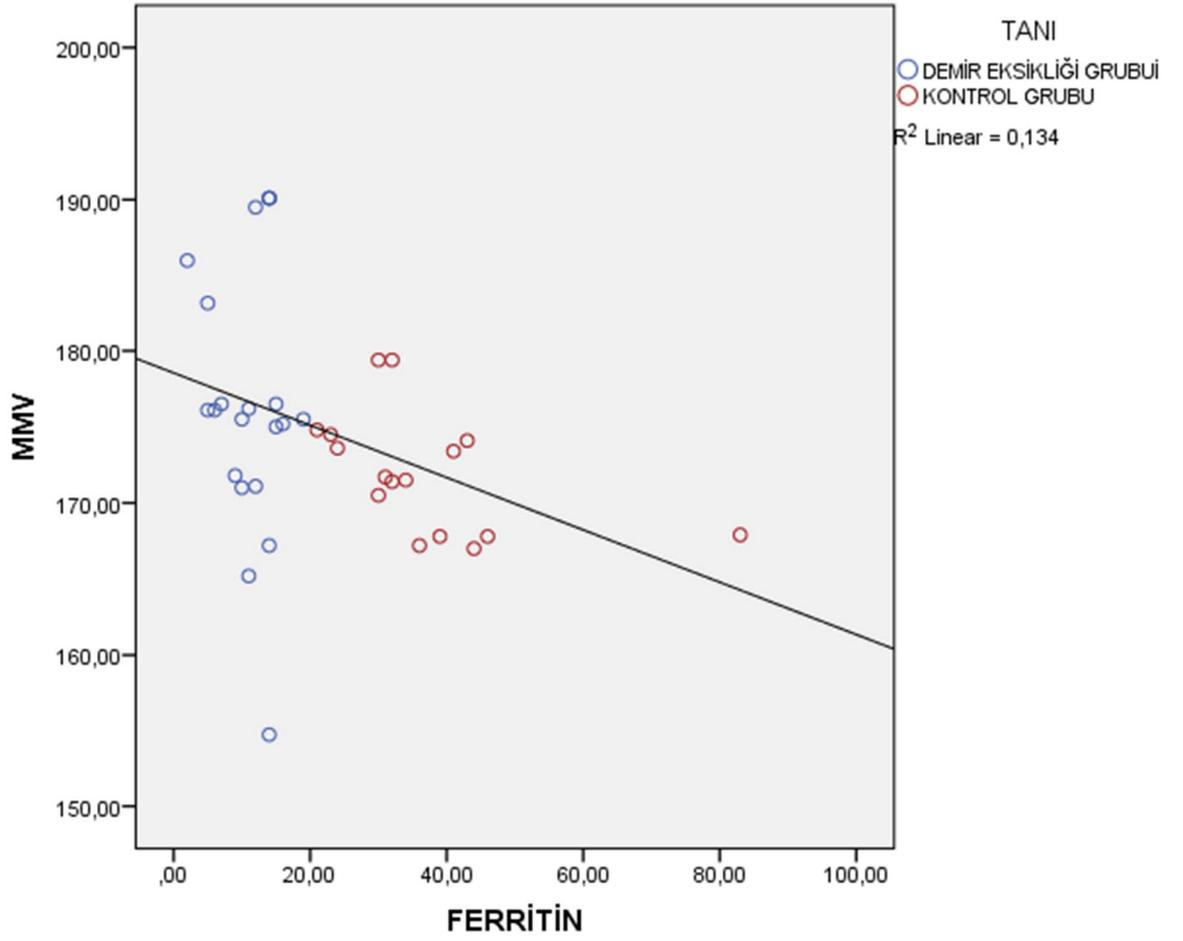


Şekil 34. Demir ile MLV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş)

İki-5,9 yaş arası demir ve ferritin ile MMV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,387$, $p:0,018$)($r:-0,367$, $p:0,026$). Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MMV’de artış tespit edilmiştir. (Tablo 27.)(Şekil 35., Şekil 36.)

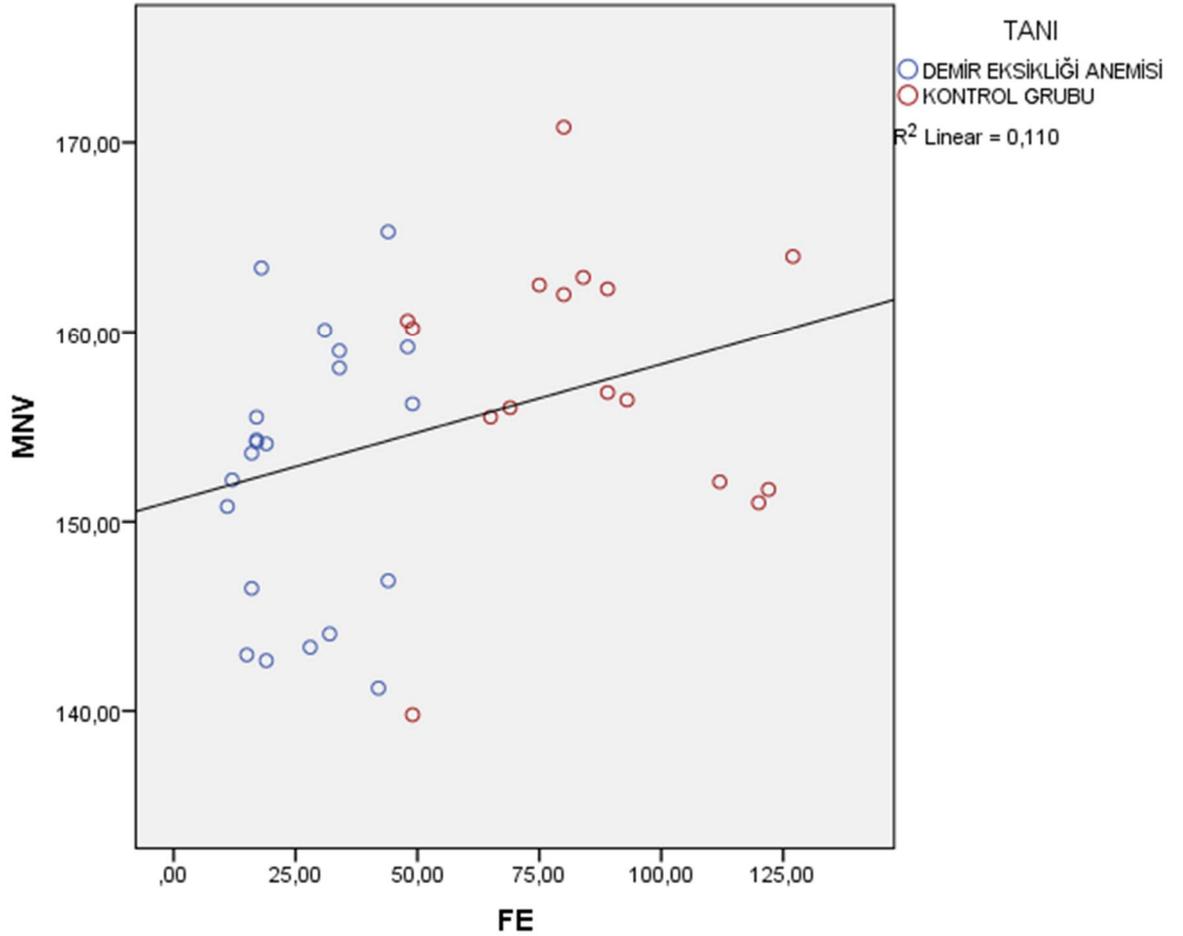


Şekil 35. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş)



Şekil 36. Ferritin ile MMV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş)

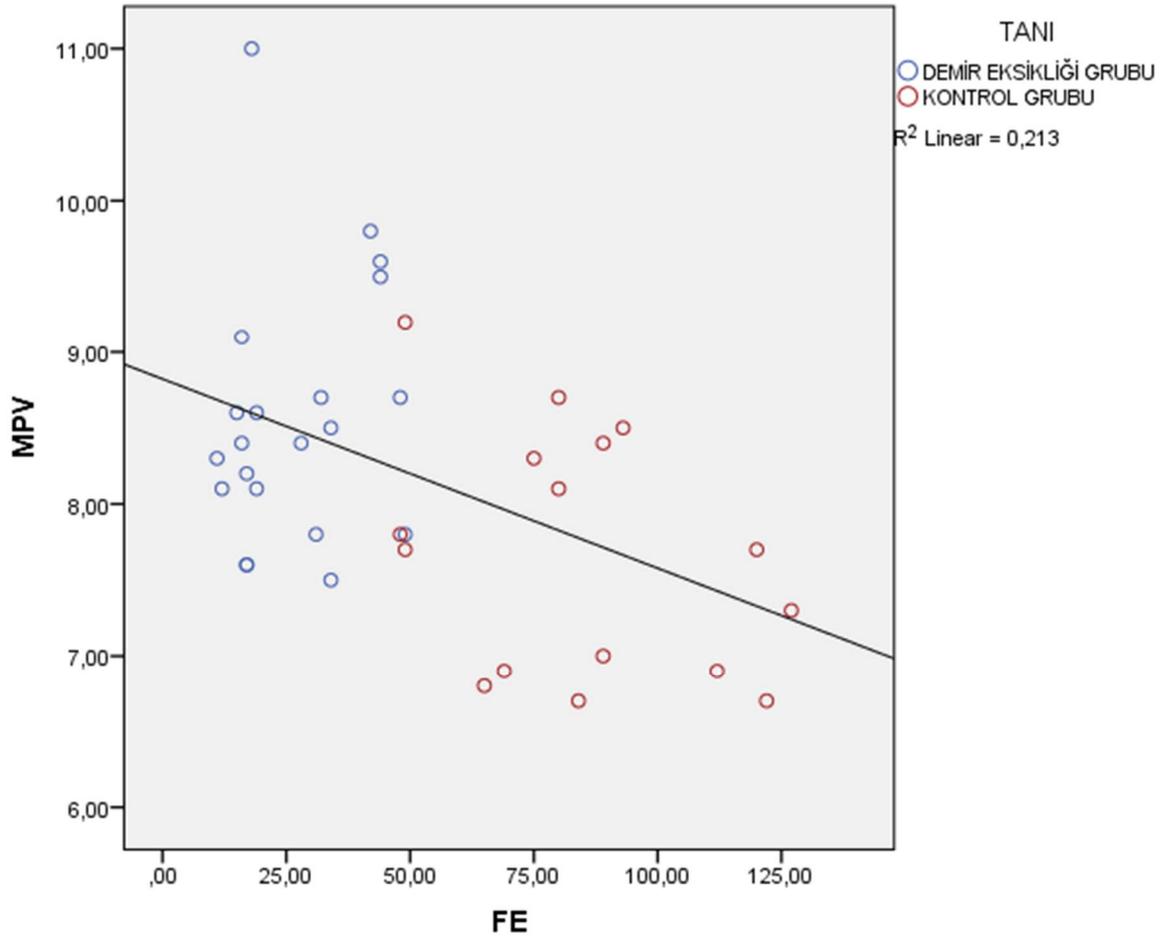
İki-5,9 yaş arası demir ve MNV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,332$, $p:0,045$). Ferritin ile MNV arasında düşük derecede pozitif kolerasyon saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.($r:0,198$, $p:0,241$) Demirin ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ferritinin azaldığı durumlarda MNV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 27.)(Şekil 37.)



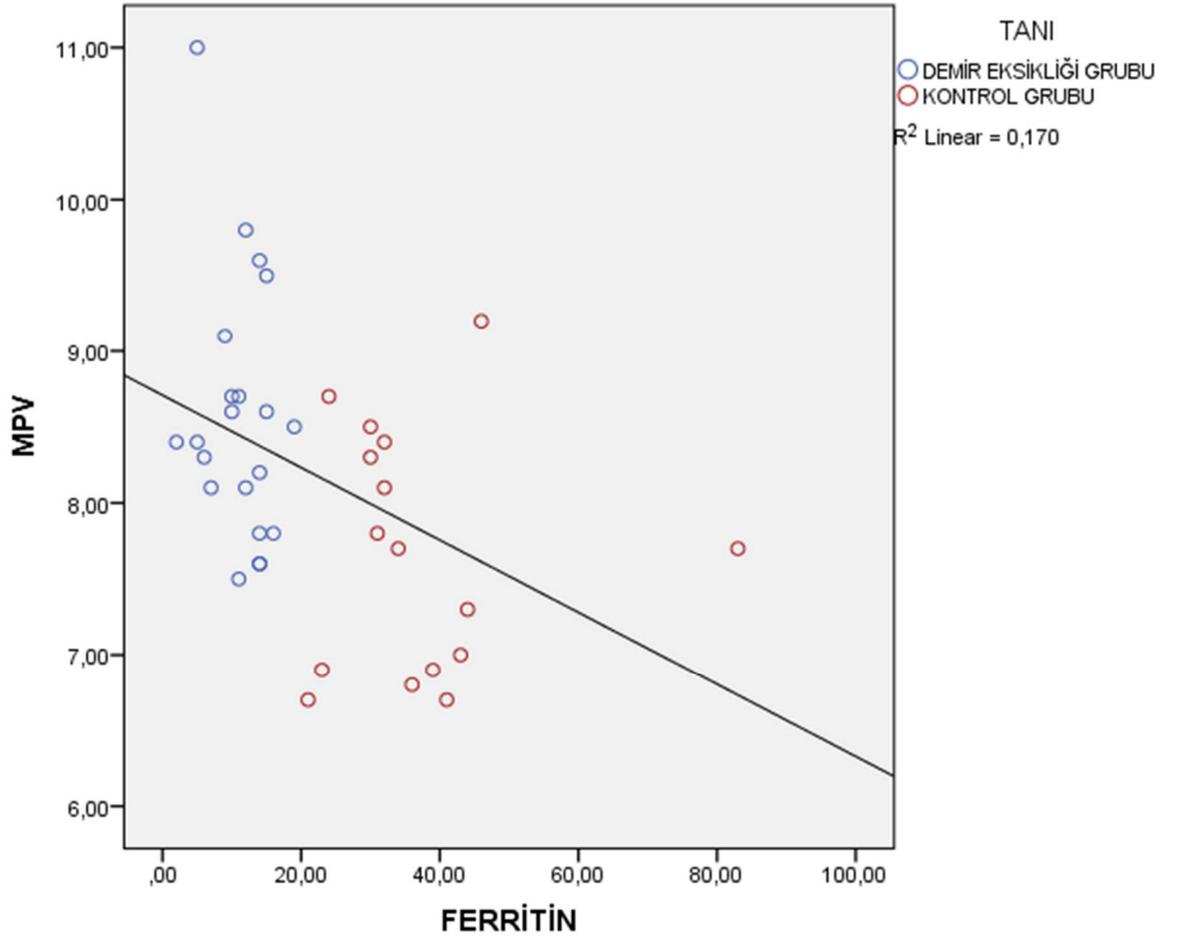
Şekil 37. Demir ile MNV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş)

İki-5,9 yaş arası demir ve ferritin ile MEV arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,005$, $p:0,978$)($r:0,022$, $p:0,889$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber demir ve ferritin azaldığı durumlarda MEV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 27.)

İki-5,9 yaş arası demir ve ferritin ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,461$, $p:0,004$)($r:-0,461$, $p:0,011$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MPV’de artış tespit edilmiştir. (Tablo 27.) (Şekil 38., Şekil 39.)



Şekil 38. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon(2-5,9 yaş)



Şekil 39. Ferritin ile MPV arasındaki korelasyon(2-5,9 yaş)

Tablo 28. Altı-11,9 yaş arası olguların ortalama kan hücre hacimlerinin karşılaştırılması

6-11,9 YAŞ	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU(n:23)	KONTROL GRUBU(n:32)	P DEĞERİ
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
MCV(fl)	70,80±8,04	84,26±2,30	<0,001
MRV(fl)	89,96±8,25	96,55±6,52	0,002
MLV(fl)	90,11±3,13	86,87±2,10	<0,001
MMV(fl)	176,45±7,49	174,71±5,84	0,33
MNV(fl)	153,24±5,69	157,12±8,75	0,69
MEV(fl)	170,04±11,12	169,33±7,96	0,78
MPV(fl)	9,11±0,99	8,51±7,38	0,014

Independent T Test(Bootstrap) SS: Standart Sapma p<0,05

Altı-11,9 yaş arasında MCV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MVC ortalama değeri 70,8 fl iken kontrol grubunda 84.26 fl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001)(Tablo 28.)

Altı-11,9 yaş arasında MRV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MRV ortalama değeri 89.96 fl iken, kontrol grubunda 96.55 fl olarak saptanmıştır.(p:<0,001)(Tablo 28.)

Altı-11,9 yaş arasında agranülositer seride MLV ve MMV ortalama değerleri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MLV ortalama değeri 90.11 fl ve MMV ortalama değeri 176.45 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MLV ortalama değeri 86.87 fl ve MMV ortalama değeri 174.71 fl olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre MLV'de olan yükseklik istatistiksel olarak anlamlı iken, MMV olan düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.(p:<0,001, p:0,33)(Tablo 28.)

Altı-11,9 yaş arasında granülositer(myelositer) seride MNV ortama değeri ve MEV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre düşük olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MNV ortalama değeri 153.24 fl, MEV medyan değeri 170.04 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MNV ortalama değeri 157.12 fl, MEV ortalama değeri 169.33 fl olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre MNV ve MEV’de olan düşüklük istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.(p:0,69, p:0,78) (Tablo 28.)

Altı-11,9 yaş arasında MPV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MPV ortalama değeri 9,11 fl iken, kontrol grubunda 8,51 fl olarak saptanmıştır. (p:0,014)(Tablo 28.)

Tablo 29. Demir ve ferritin ile kan hücre hacim kolerasyonu(6-11,9 yaş)

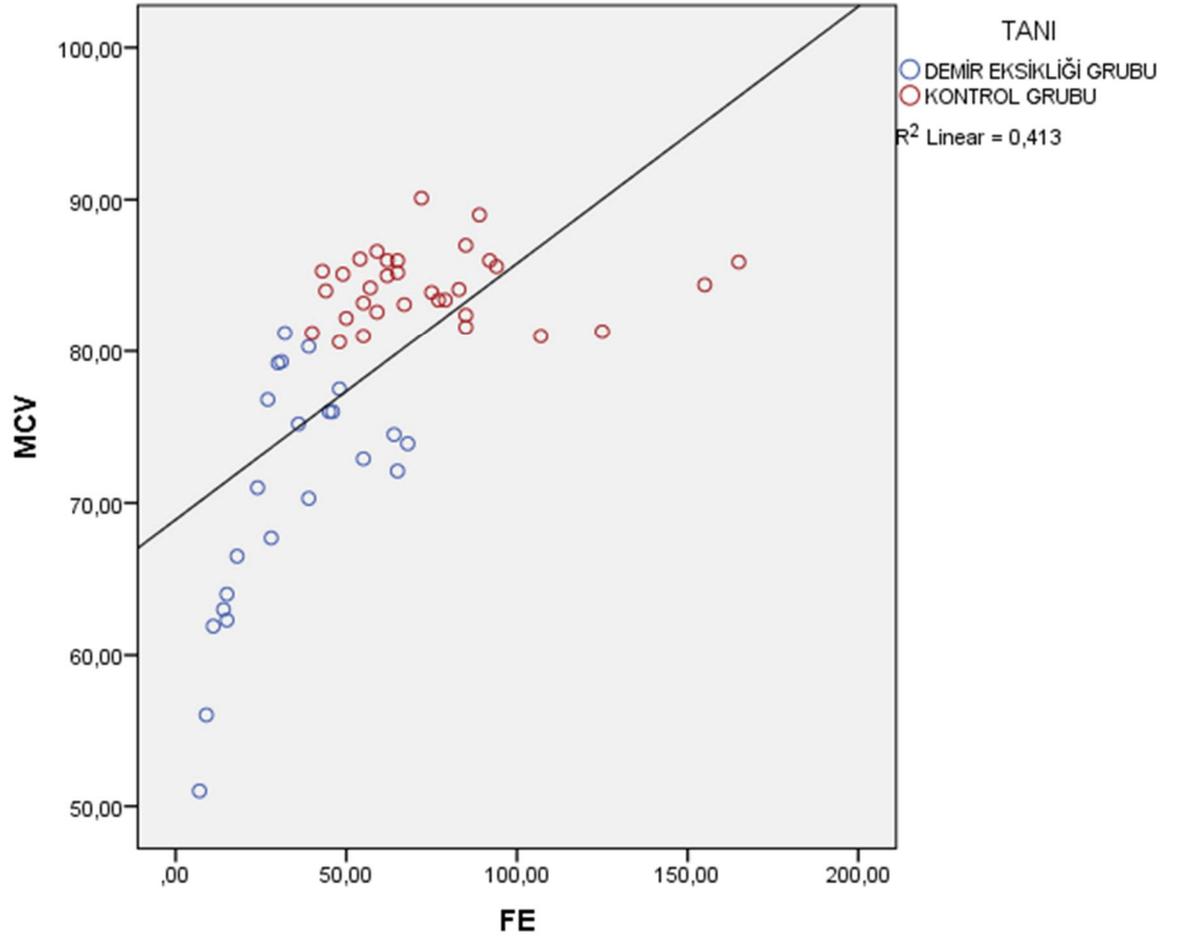
6-11,9 YAŞ	FE		FERRİTİN	
	r	P	r	P
MCV	0,642**	<0,001	0,660**	<0,001
MRV	0,463**	<0,001	0,279*	0,039
MLV	-0,344*	0,010	-0,212	0,120
MMV	-0,291*	0,031	-0,253	0,062
MNV	0,156	0,257	0,101	0,464
MEV	0,008	0,953	0,247	0,069
MPV	-0,273*	0,043	-0,458**	<0,001

Pearson Correlation Test *r: Kolerasyon katsayısı* *P:<0,05*

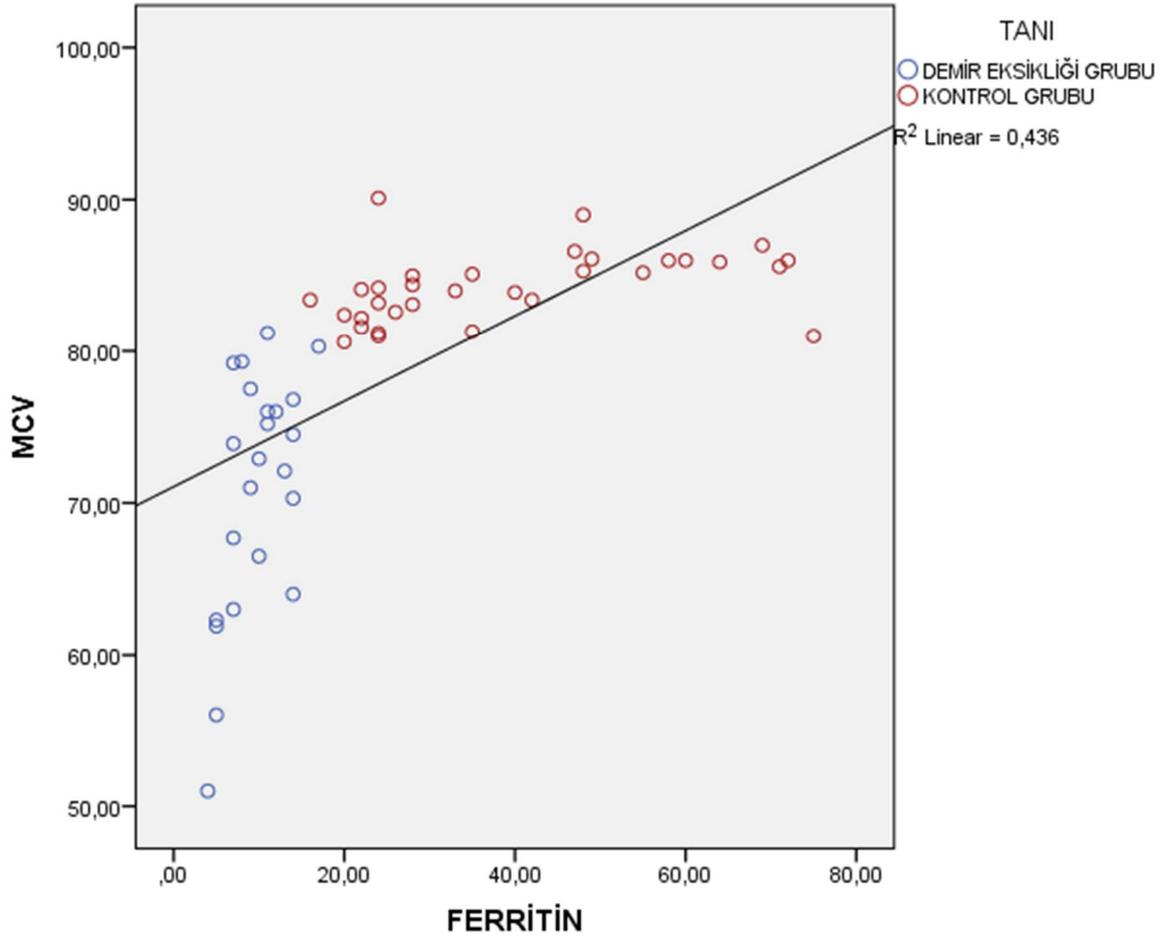
**0,01 üzeri anlamlı kolerasyon

*0,05 üzeri anlamlı kolerasyon

Altı-11,9yaş arası demir ve ferritin ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.(r:0,642, p:<0,001)(r:0,660, p:<0,001) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MCV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 29.)(Şekil 40., Şekil 41.)

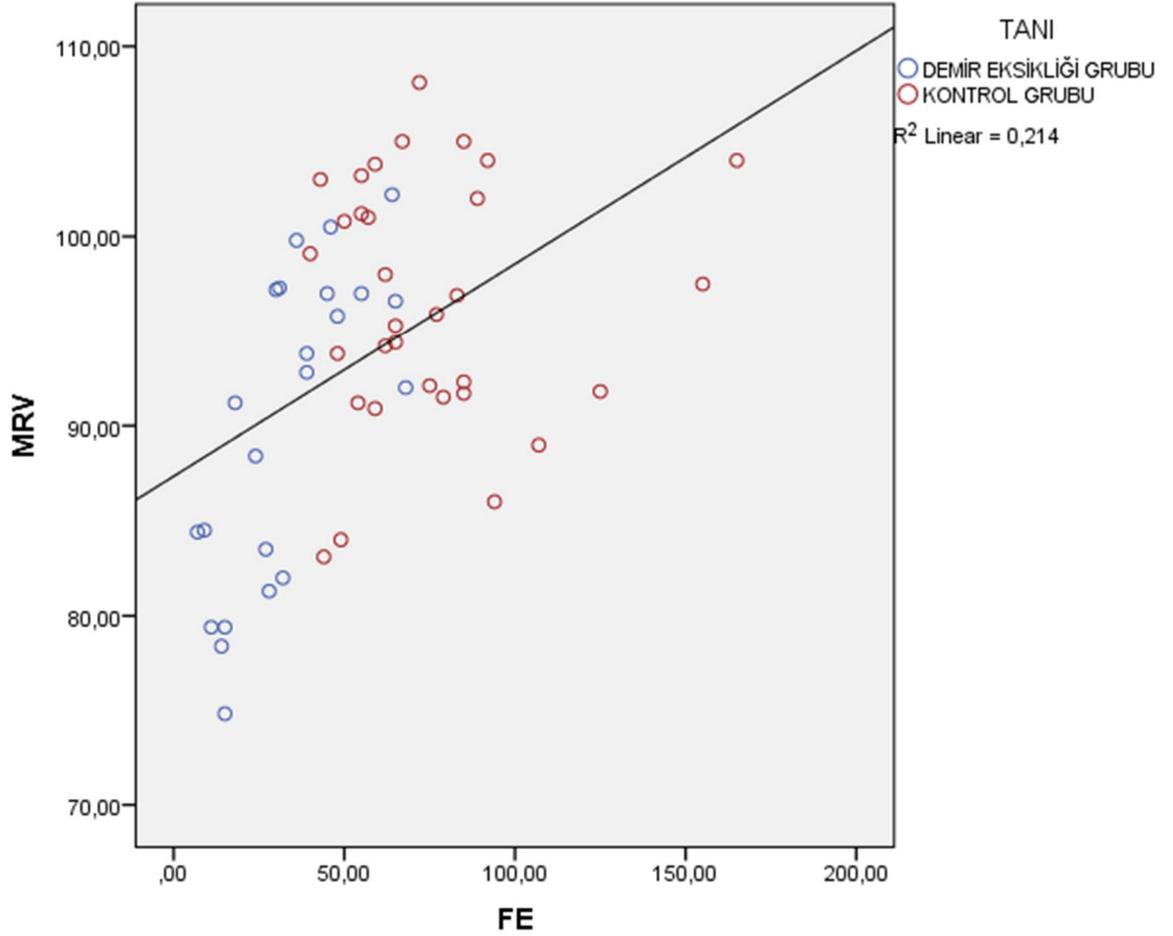


Şekil 40. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş)

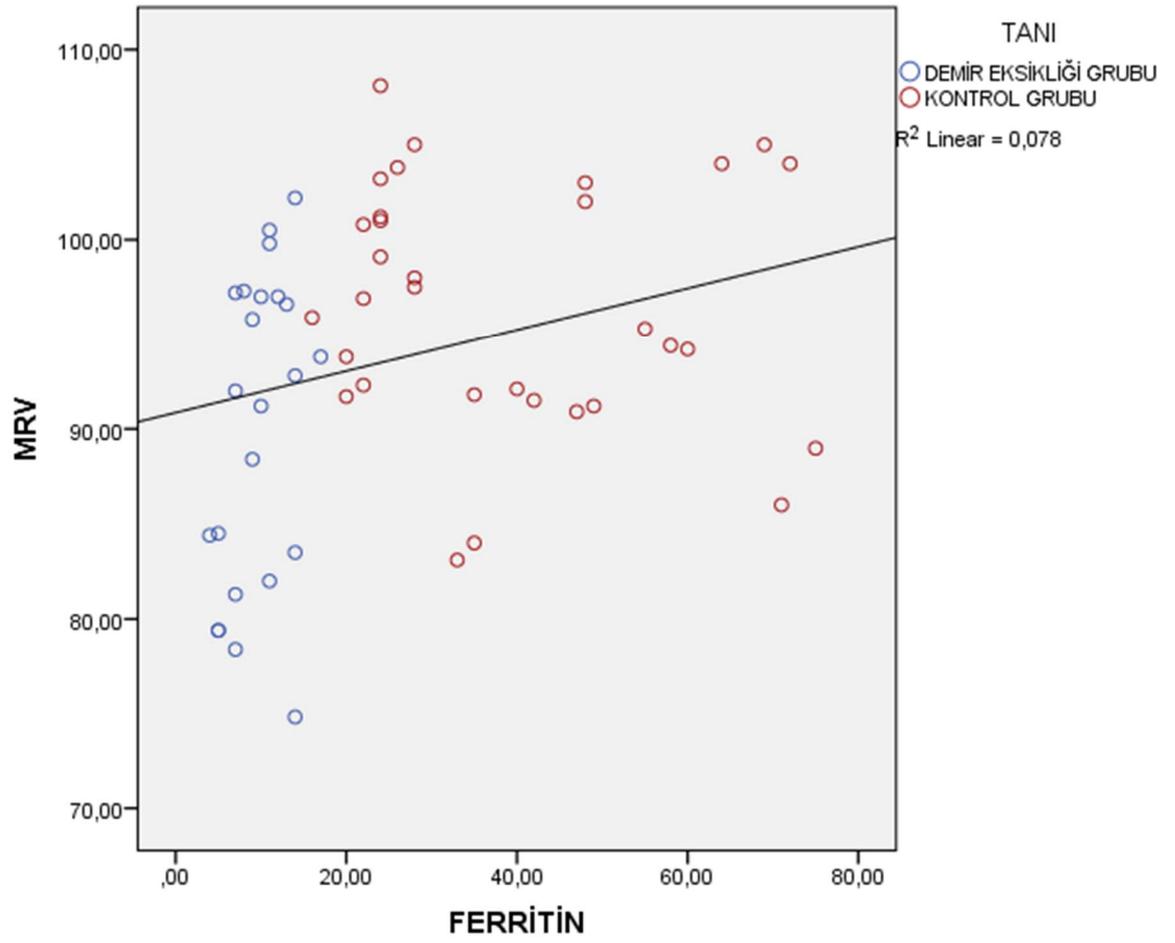


Şekil 41. Ferritin ile MCV arasındaki korelasyon(6-11,9 yaş)

Altı-11,9yaş arası demir ile MRV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,463$, $p:<0,001$). Ferritin ile MRV arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır. ($r:0,279$, $p:0,039$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MRV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 29.)(Şekil 42., Şekil 43.)

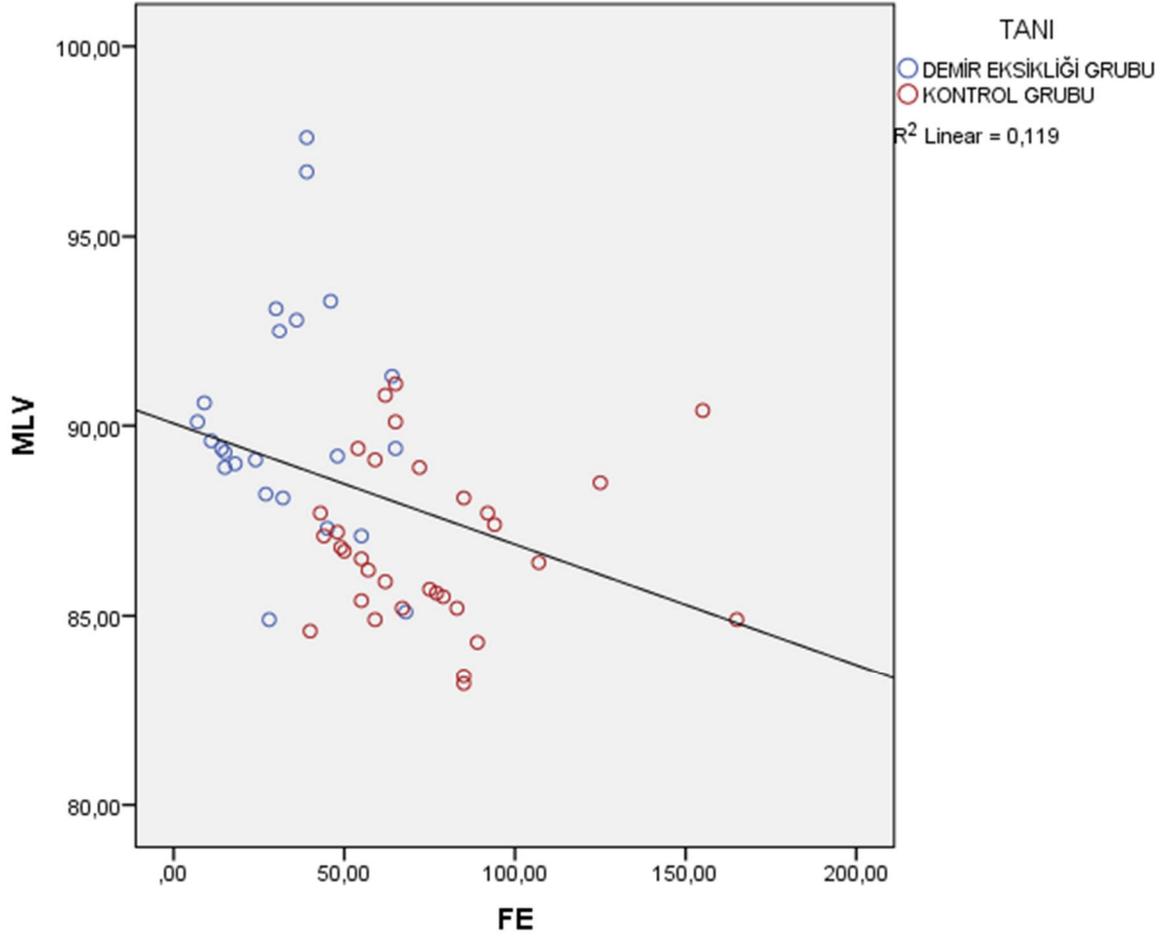


Şekil 42. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş)



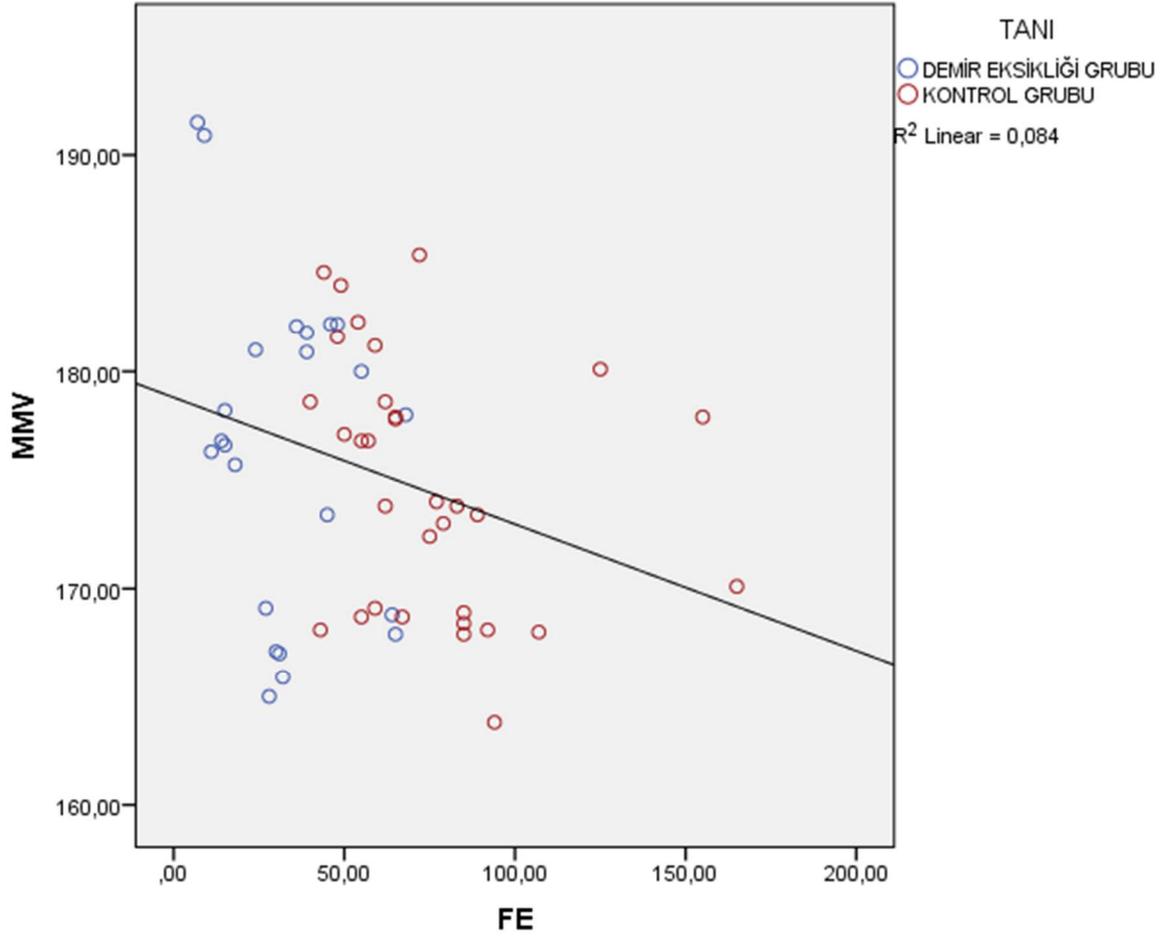
Şekil 43. Ferritin ile MRV arasındaki korelasyon(6-11,9 yaş)

Altı-11,9 yaş arası demir ve MLV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,344$, $p:0,01$). Ferritin ile MLV arasında düşük derecede negatif kolerasyon saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.($r:-0,212$, $p:0,12$) Demirin ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ferritinin azaldığı durumlarda MLV’de artış tespit edilmiştir. (Tablo 29.)(Şekil 44.)



Şekil 44. Demir ile MLV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş)

Altı-11,9 yaş arası demir ile MMV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,291$, $p:0,031$). Ferritin ile MMV arasında düşük derecede negatif kolerasyon saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($r:-0,253$, $p:0,062$). Demir ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ferritinin azaldığı durumlarda MMV’de artış tespit edilmiştir. (Tablo 29.)(Şekil 45.)

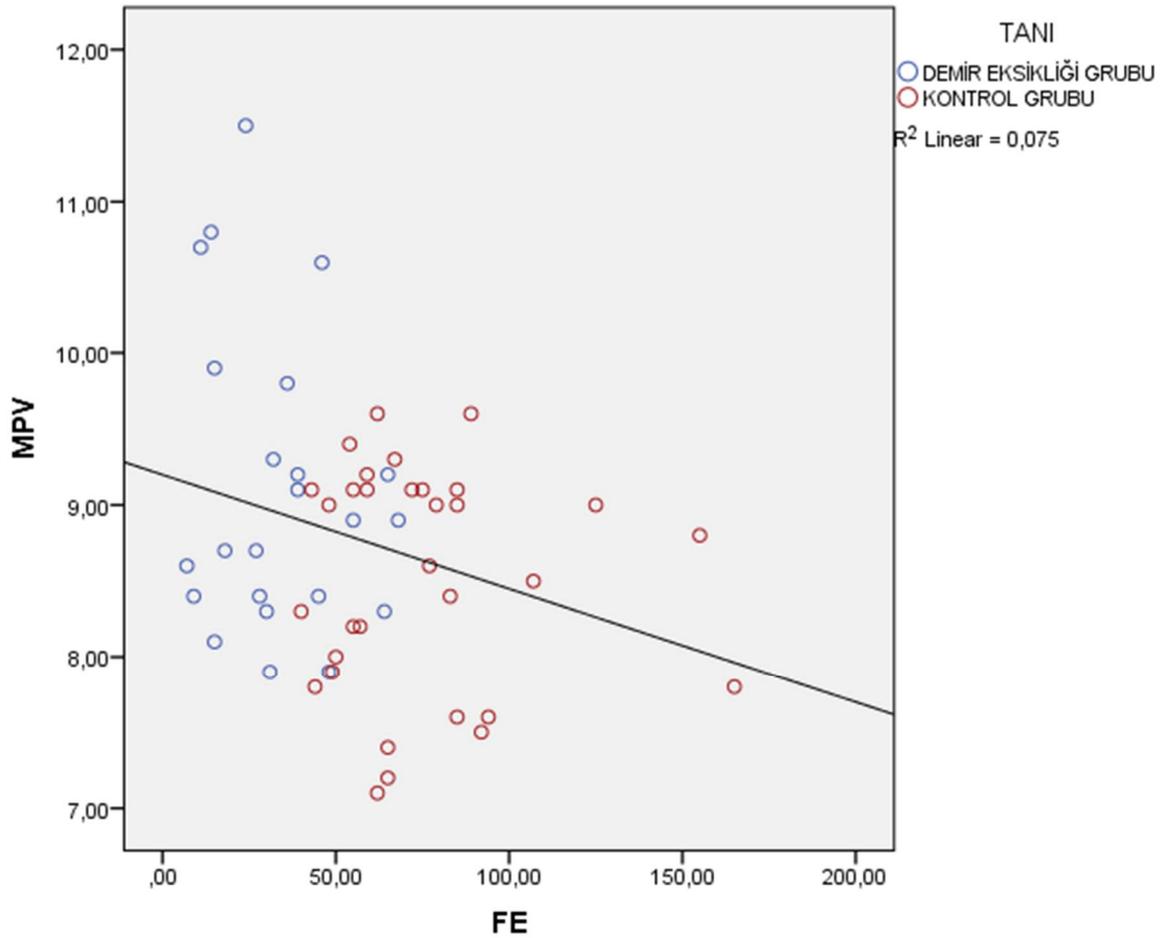


Şekil 45. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş)

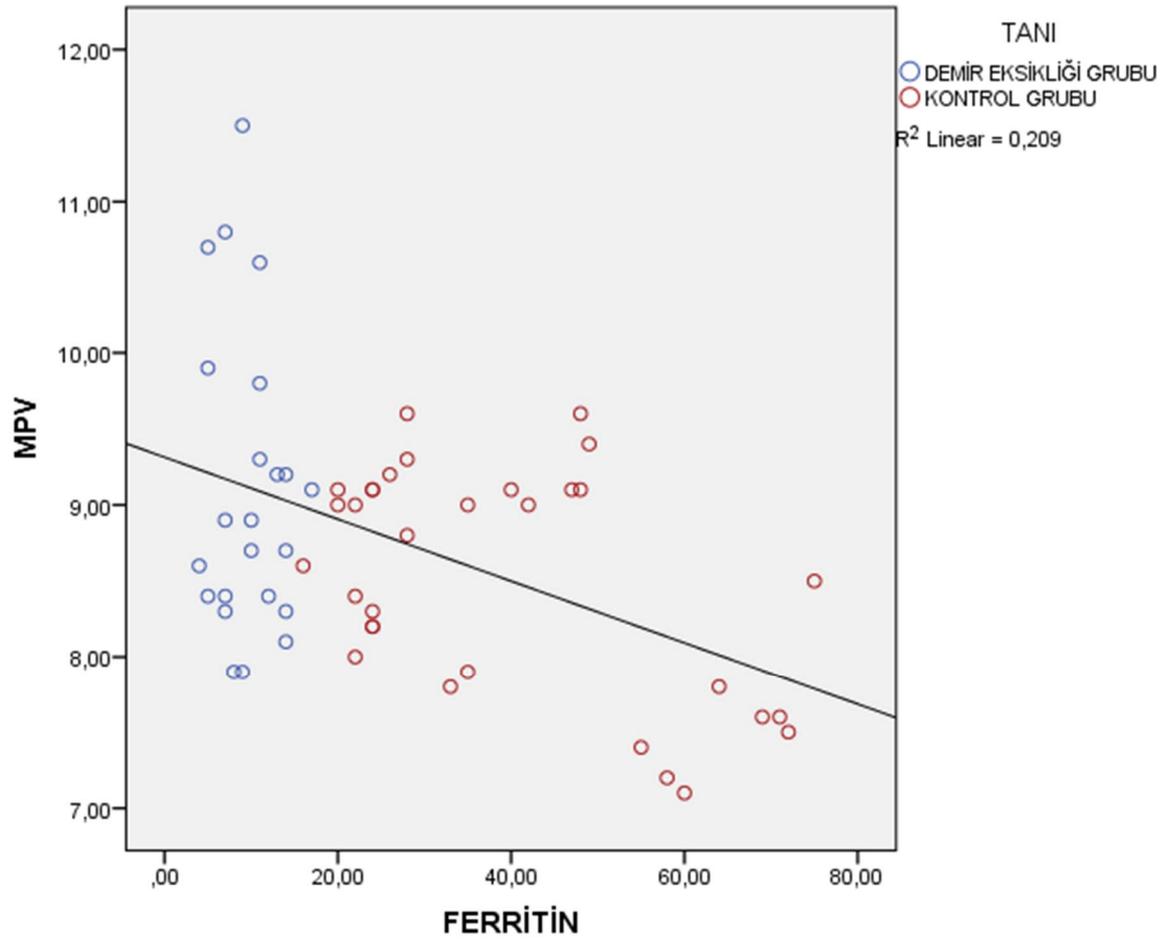
Altı-11,9 yaş arası demir ve ferritin MNV arasında düşük derecede pozitif kolerasyon saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır..($r:0,156$, $p:0,257$)($r:0,101$, $p:0,464$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber demir ve ferritin azaldığı durumlarda MNV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 29.)

Altı-11,9 yaş arası demir ve ferritin ile MEV arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,008$, $p:0,953$)($r:0,247$, $p:0,069$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber demir ve ferritin azaldığı durumlarda MEV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 29.)

Altı-11,9 yaş arası demir ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,273$, $p:0,043$) Ferritin ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,458$, $p:<0,001$) Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MPV’de artış tespit edilmiştir. (Tablo 29.)(Şekil 46., Şekil 47.)



Şekil 46. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon(6-11,9 yaş)



Şekil 47. Ferritin ile MPV arasındaki korelasyon(6-11,9 yaş)

Tablo 30. Oniki-18 yaş arası olguların ortalama kan hücre hacimlerinin karşılaştırılması

12-18 YAŞ	DEMİR EKSİKLİĞİ GRUBU(n:52)	KONTROL GRUBU(n:28)	P DEĞERİ
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
MCV(fl)	71,01±8,91	86,61±2,57	<0,001
MRV(fl)	96,26±5,59	103,49±5,96	<0,001
MLV(fl)	87,80±3,69	86,71±1,77	0,145
MMV(fl)	181,13±7,44	178,40±7,31	0,119
MNV(fl)	153,64±4,94	157,92±6,56	0,002
MEV(fl)	168,68±6,59	169,89±9,35	0,503
MPV(fl)	9,33±0,98	8,45±0,81	<0,001

Independent T Test(Bootstrap) SS: Standart Sapma

Oniki -18 yaş arasında MCV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MVC ortalama değeri 71,01 fl iken kontrol grubunda 86.61 fl olarak tespit edilmiştir.(p:<0,001) (Tablo 30.)

Oniki -18 yaş yaş arasında MRV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Demir eksikliği grubunda MRV ortalama değeri 96,26 fl iken, kontrol grubunda 103,49 fl olarak saptanmıştır.(p:<0,001) (Tablo 30.)

Oniki -18 yaş yaş arasında agranülositer seride MLV ve MMV ortalama değerleri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MLV ortalama değeri 87,80 fl ve MMV ortalama değeri 181,13 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MLV ortalama değeri 86.71 fl ve MMV ortalama değeri 178,4 fl olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre MLV ve MMV olan düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.(p:0,145, p:0,119) (Tablo 30.)

Oniki -18 yaş yaş arasında granülositer(myelositer) seride MNV ve MEV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre düşük olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MNV ortalama değeri 153.64 fl, MEV ortalama değeri 168.68 fl olarak saptanırken, kontrol grubunda MNV ortalama değeri 153.64 fl, MEV ortalama değeri 169.89 fl olarak saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre MNV' de olan düşüklük istatistiksel olarak anlamlı iken, MEV'de olan düşüklük istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.(p:0,002, p:0,503) (Tablo 30.)

Oniki -18 yaş yaş arasında MPV ortalama değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek bulunup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Demir eksikliği grubunda MPV ortalama değeri 9,33 fl iken, kontrol grubunda 8,45 fl olarak saptanmıştır. (p:<0,001)(Tablo 25.) (Tablo 30.)

Tablo 31. Demir ve ferritin ile kan hücre hacim kolerasyonu(12-18 yaş)

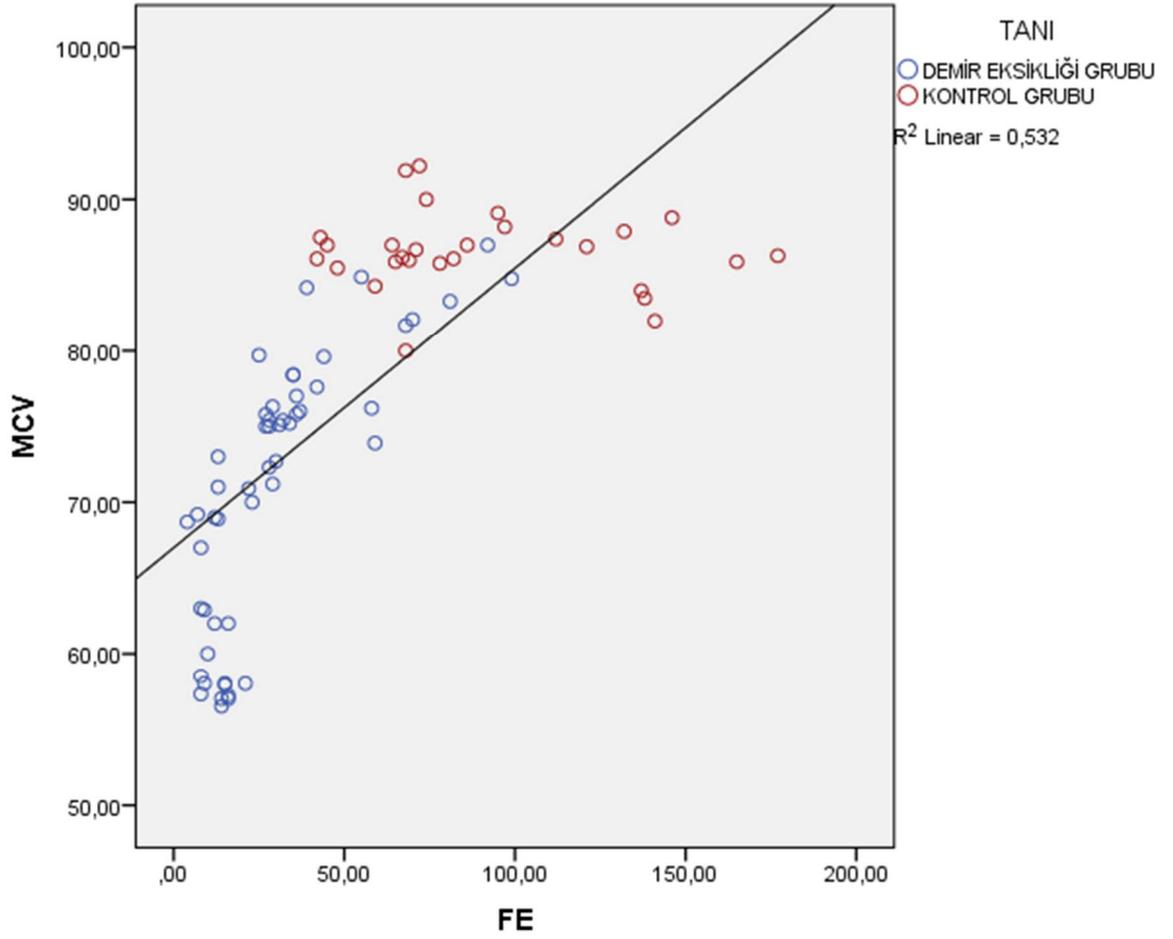
12-18 YAŞ	FE		FERRİTİN	
	r	P	r	P
MCV	0,729**	<0,001	0,630**	<0,001
MRV	0,448**	<0,001	0,407**	<0,001
MLV	-0,183	0,104	-0,151	0,180
MMV	-0,362**	0,001	-0,323**	0,003
MNV	0,274*	0,014	0,142	0,208
MEV	0,261*	0,019	0,109	0,337
MPV	-0,466**	<0,001	-0,378**	0,001

Pearson Correlation Test *r: Kolerasyon katsayısı* *P:<0,05*

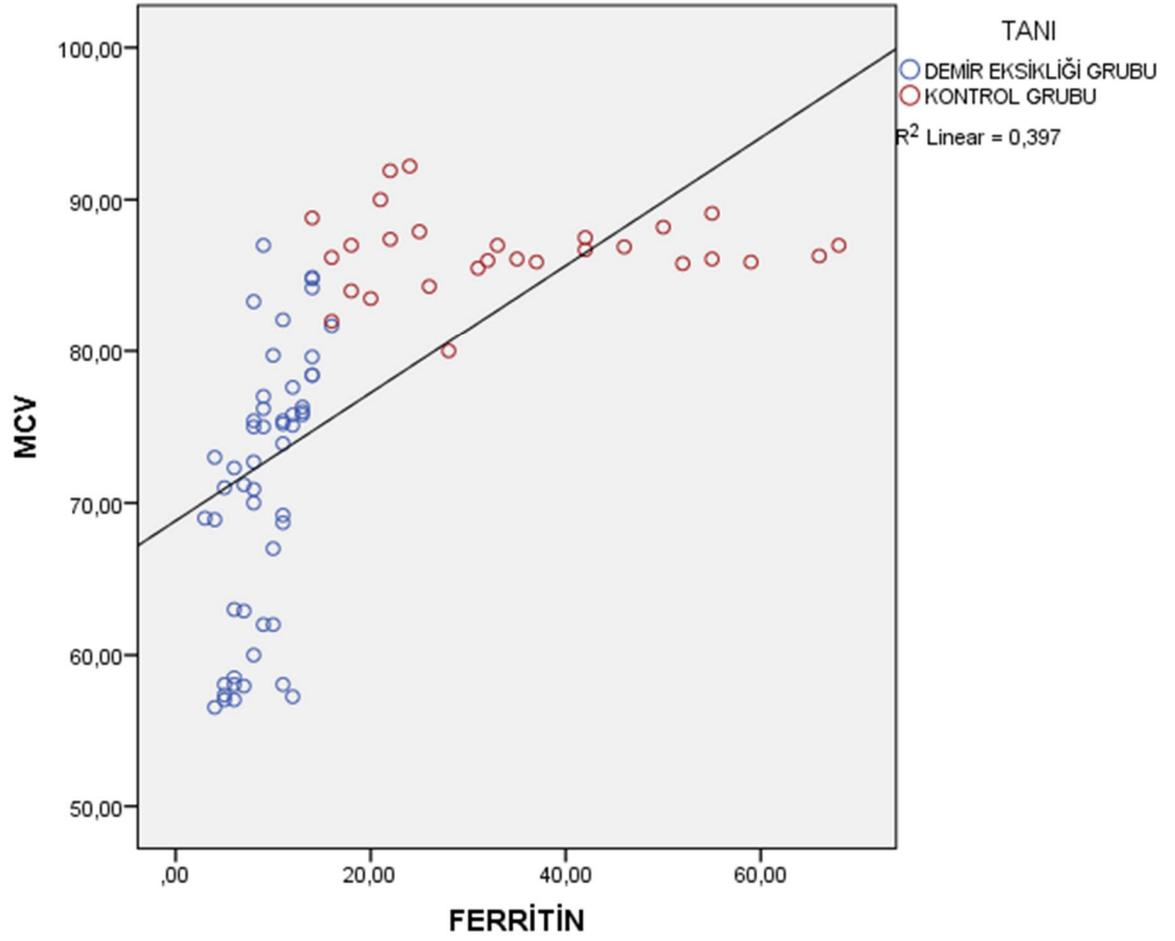
**0,01 üzeri anlamlı kolerasyon

*0,05 üzeri anlamlı kolerasyon

Oniki -18 yaş arası demir ve ferritin ile MCV arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,729$, $p:<0,001$)($r:0,630$, $p:<0,001$) Demir ve ferritinin azaldığı durumlarda MCV'de azalma tespit edilmiştir.(Tablo 31.)(Şekil 48., Şekil 49.)

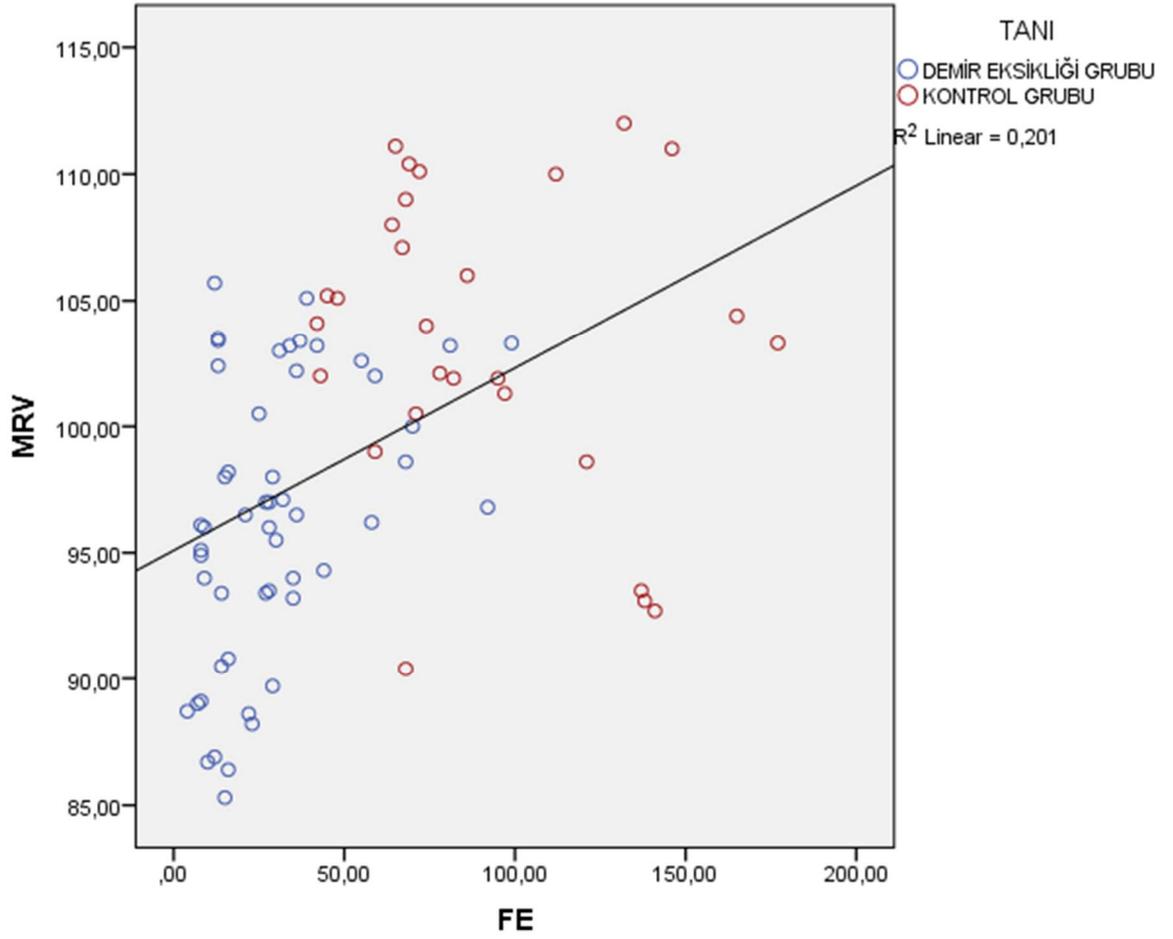


Şekil 48. Demir ile MCV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)

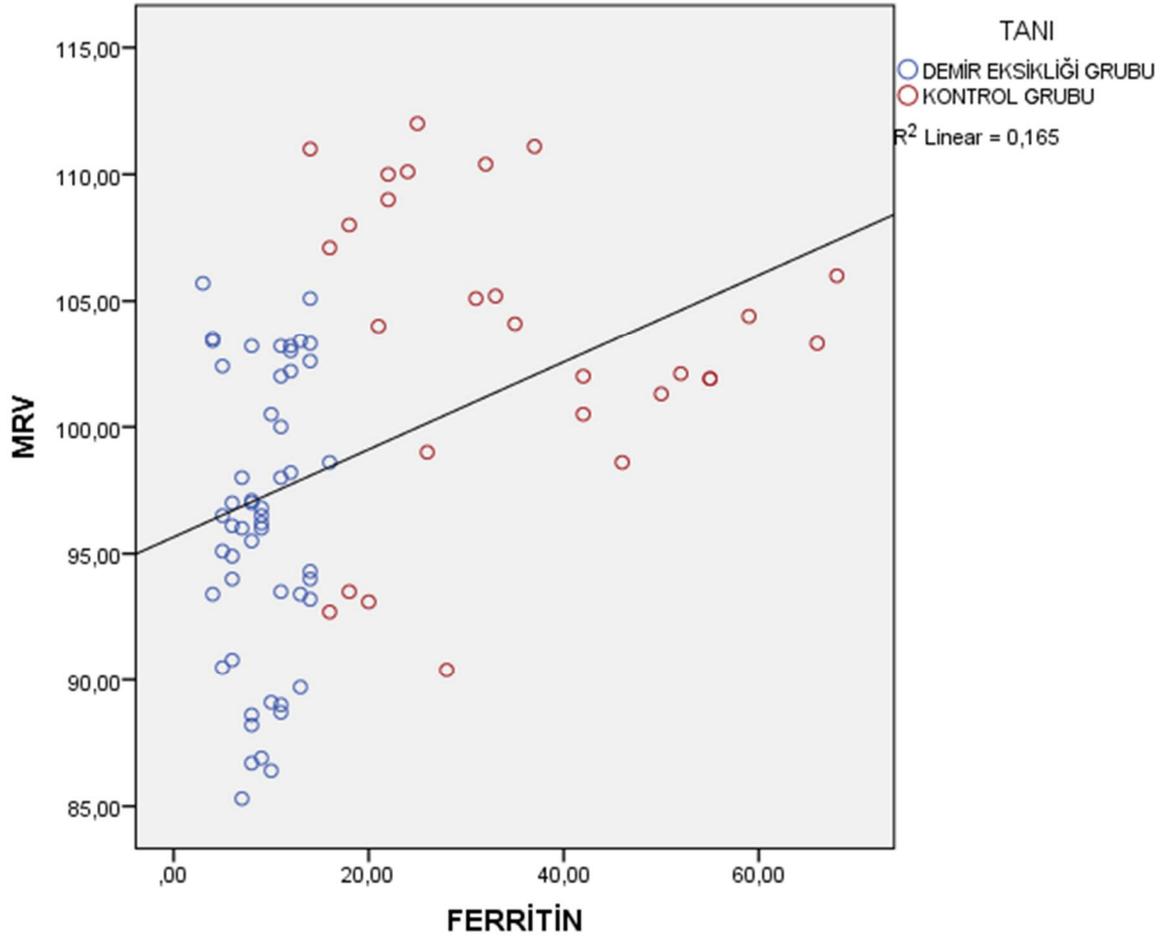


Şekil 49. Ferritin ile MCV arasındaki korelasyon(12-18 yaş)

Oniki -18 yaş arası demir ve ferritin ile MRV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,448$, $p:<0,001$)($r:0,407$, $p:<0,001$)
Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MRV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 31.)(Şekil 50., Şekil 51.)



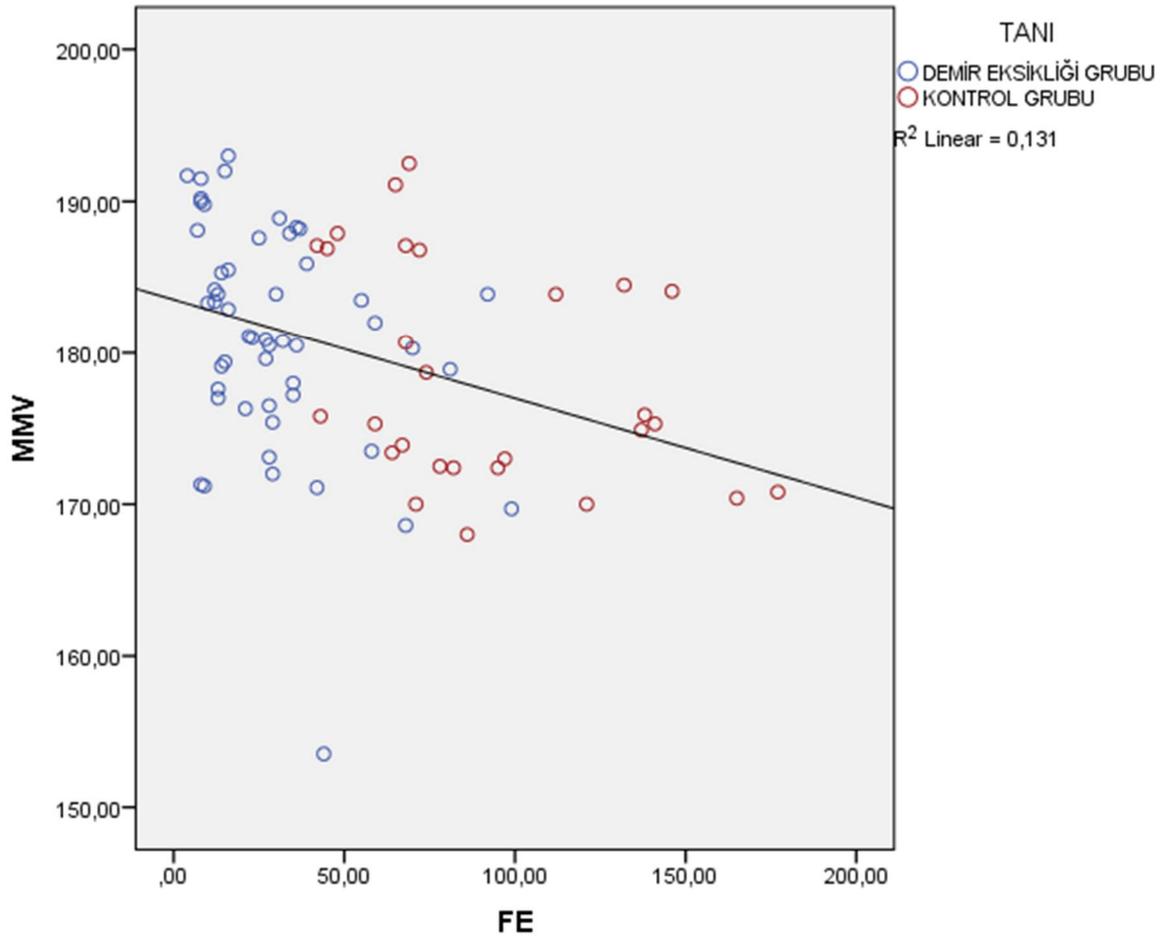
Şekil 50. Demir ile MRV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)



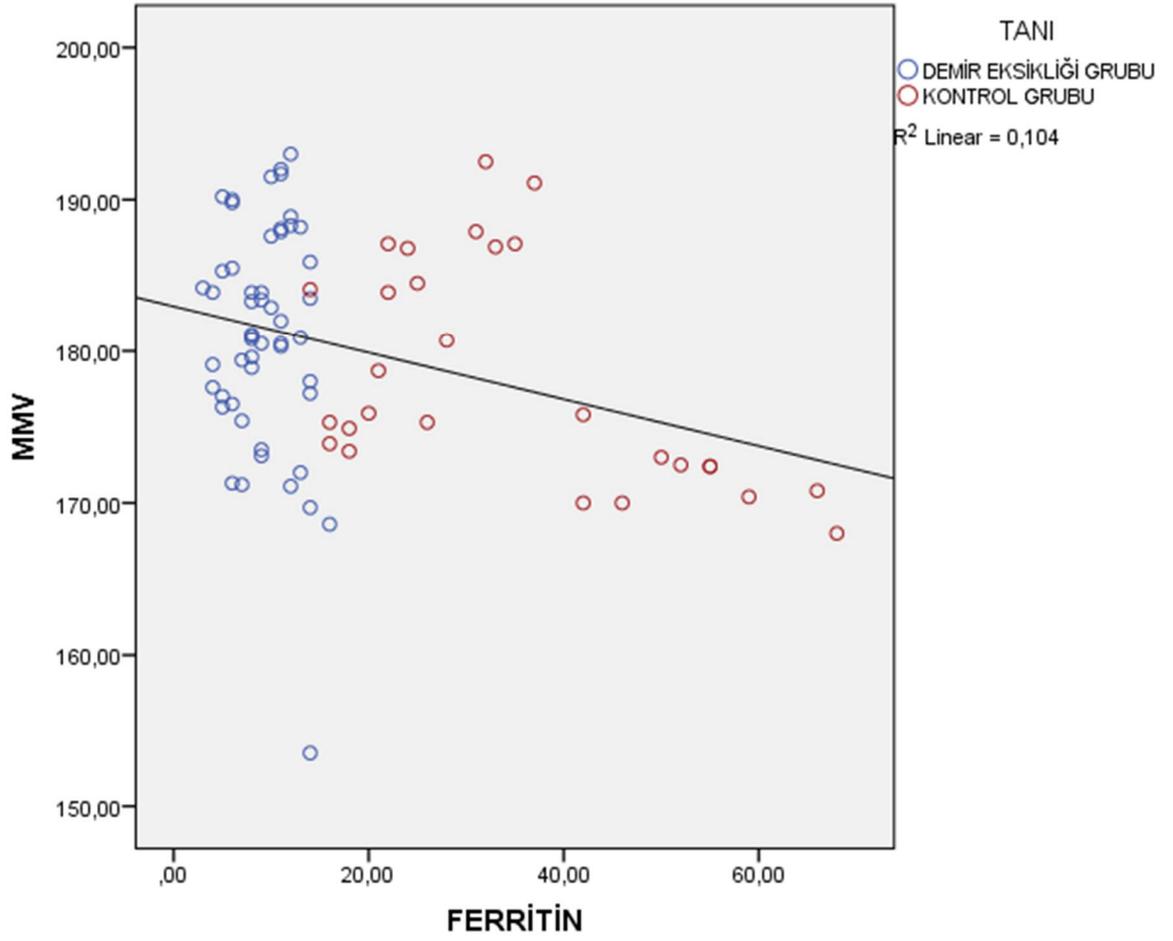
Şekil 51. Ferritin ile MRV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)

Oniki -18 yaş arası demir ve ferritin ile MLV arasında düşük derecede negatif kolerasyon saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.($r:-0,183$, $p:0,104$)($r:-0,151$, $p:0,18$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber demir ve ferritin azaldığı durumlarda MLV'de artış tespit edilmiştir. (Tablo 31.)

Oniki -18 yaş arası demir ve ferritin ile MMV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,362$, $p:0,001$)($r:-0,323$, $p:0,003$). Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MMV'de artış tespit edilmiştir. (Tablo 31.)(Şekil 52., Şekil 53.)

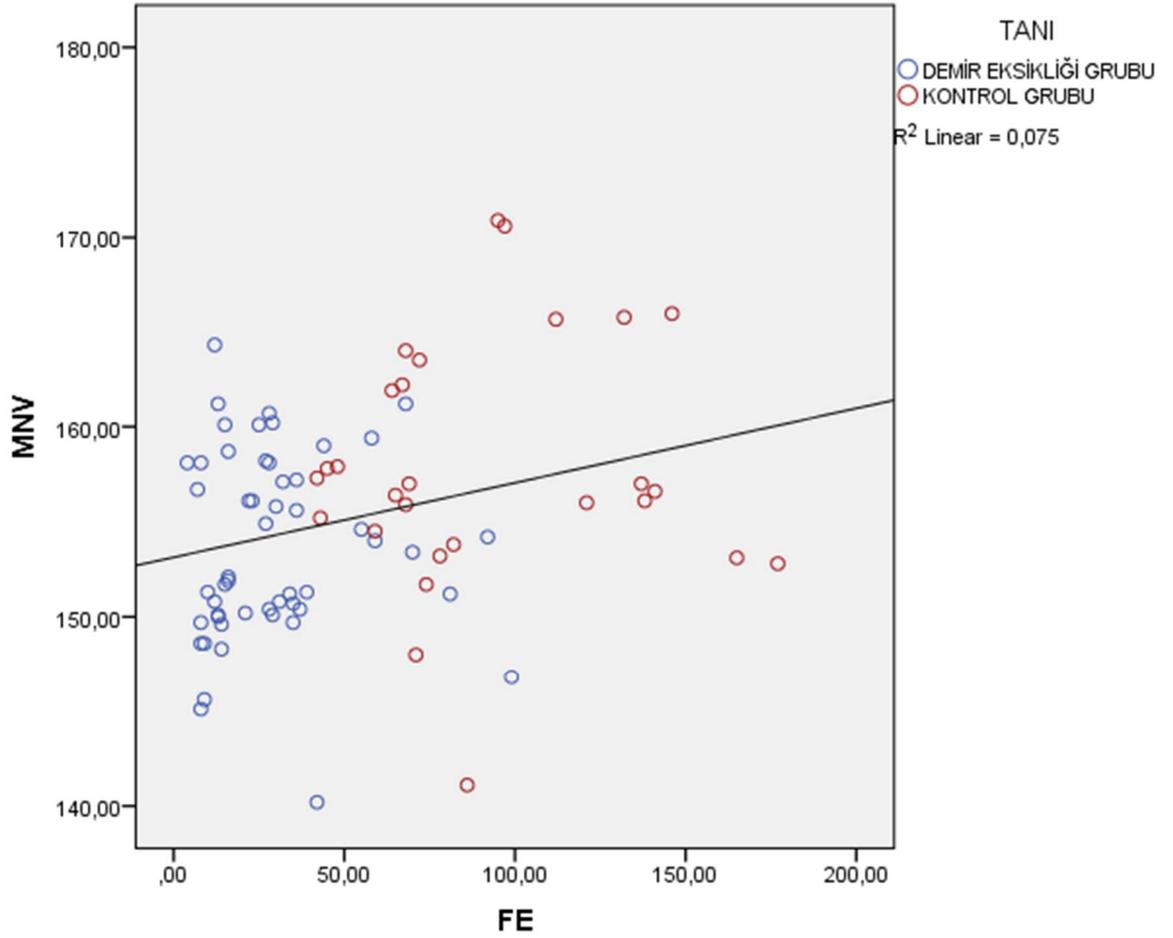


Şekil 52. Demir ile MMV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)



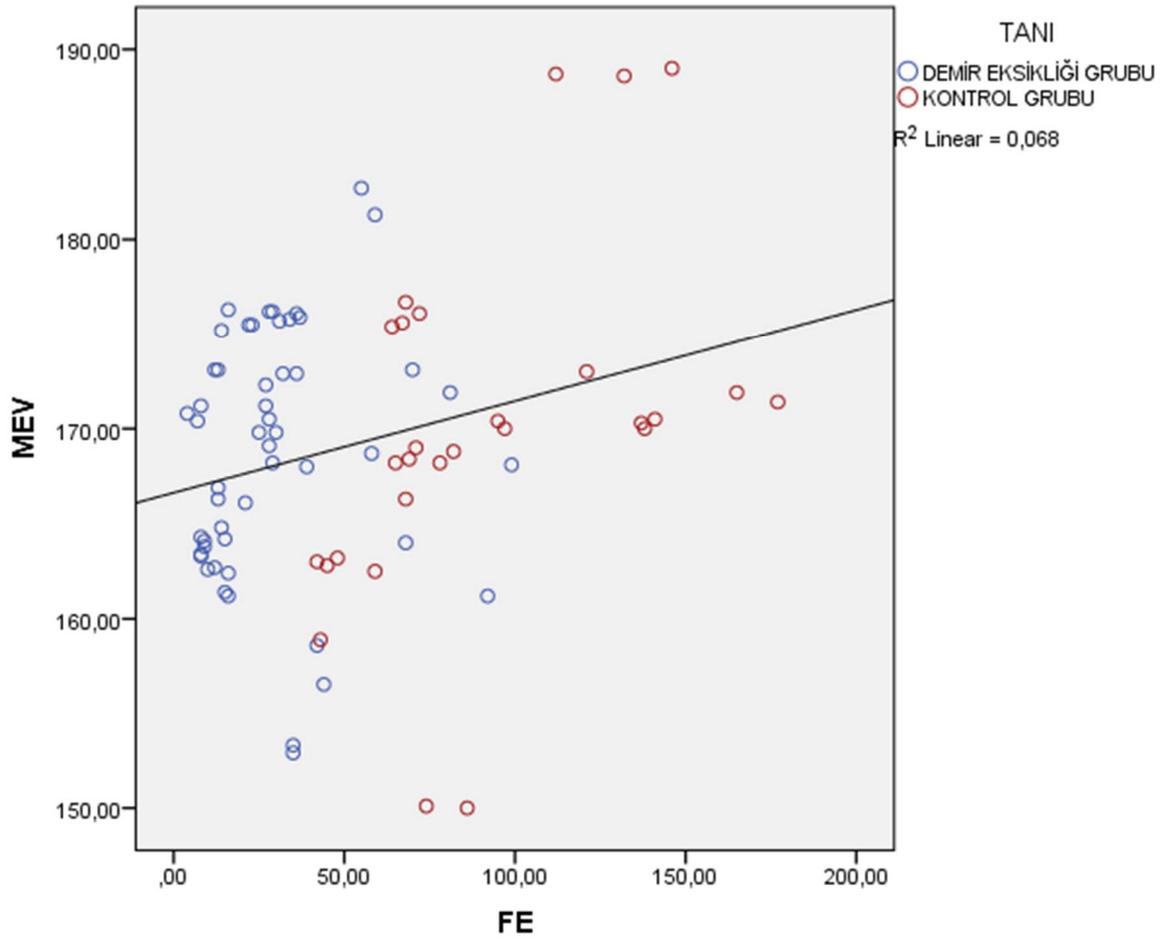
Şekil 53. Ferritin ile MMV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)

Oniki -18 yaş arası demir ile MNV arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,274$, $p:0,014$) Ferritin ile MNV arasında düşük derecede pozitif kolerasyon saptanıp istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.($r:0,142$, $p:0,208$) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber demir ve ferritin azaldığı durumlarda MNV’de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 31.)(Şekil 54.)



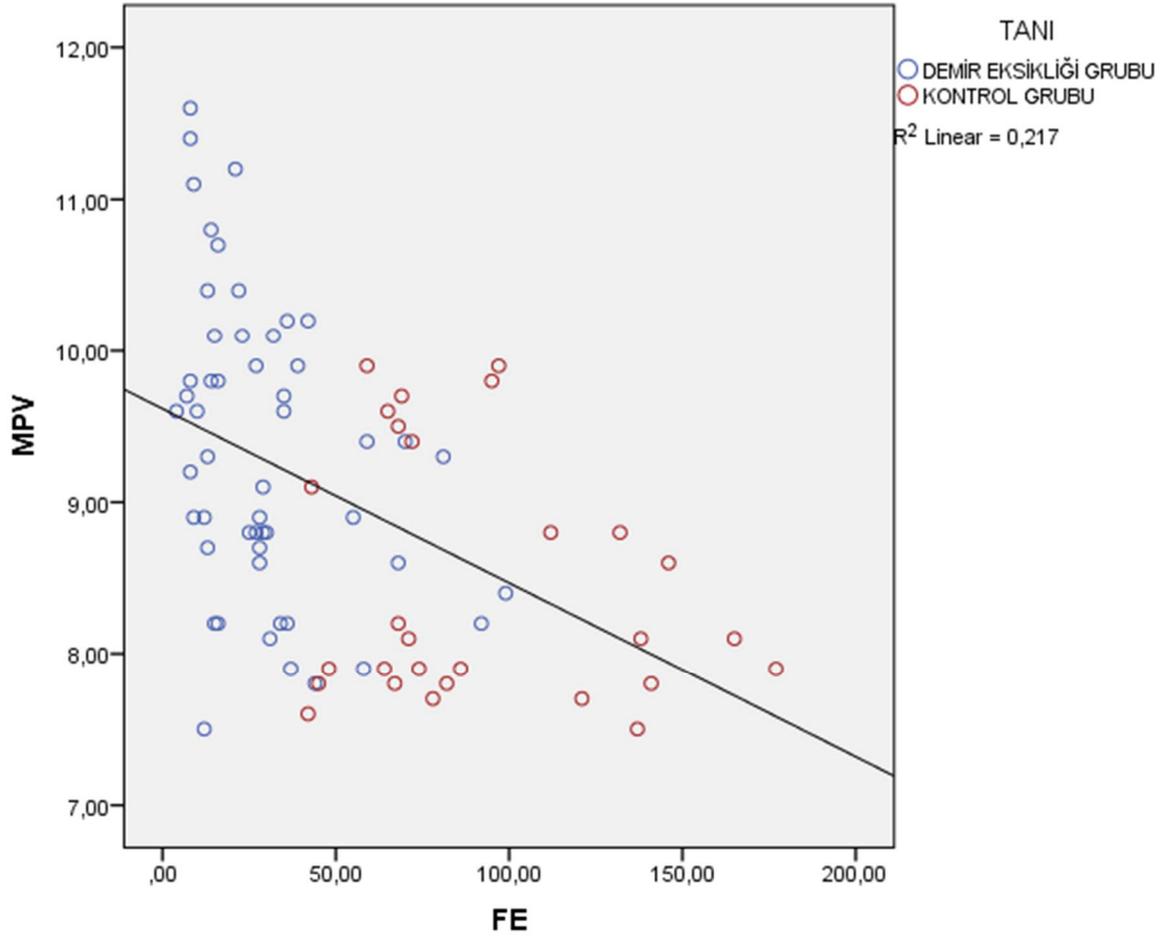
Şekil 54. Demir ile MNV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)

Oniki -18 yaş arası demir ile MEV arasında istatistiksel olarak anlamlı düşük derecede pozitif kolerasyon saptanmıştır.($r:0,261$, $p:0,019$) Ferritin ile MEV arasında düşük derecede pozitif kolerasyon saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.($r:0,109$, $p:0,337$). Demir ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ferritinin azaldığı durumlarda MEV'de azalma tespit edilmiştir. (Tablo 31.)(Şekil 55.)



Şekil 55. Demir ile MEV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)

Oniki -18 yaş arası demir ve ferritin ile MPV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif kolerasyon saptanmıştır.($r:-0,466$, $p:<0,001$)($r:-0,378$, $p:0,001$)
Demir ve ferritin azaldığı durumlarda MPV’de artış tespit edilmiştir. (Tablo 31.)(Şekil 56., Şekil 57.)



Şekil 56. Demir ile MPV arasındaki kolerasyon(12-18 yaş)

Tablo 32. Yaş gruplarına göre demir eksikliği grubu ve kontrol grubu ortalama kan hücre hacimlerinin karşılaştırılması

KAN HÜCRELERİNİN ORTALAMA HACİMLERİ		YAŞ GRUBU					
		2-5,9 YAŞ		6-11,9 YAŞ		12-18 YAŞ	
		Demir eksikliği grubu	Kontrol grubu	Demir eksikliği grubu	Kontrol grubu	Demir eksikliği grubu	Kontrol grubu
MCV	Ortalama±SS	67,38±3,41	83,24±1,56	70,80±80,4	84,26±2,30	71,01±8,91	86,61±2,57
	P	<0,001		<0,001		<0,001	
MRV	Ortalama±SS	85,99±6,16	9,80±5,25	89,96±8,25	96,55±6,52	96,26±5,59	103,49±5,96
	P	<0,001		0,002		<0,001	
MLV	Ortalama±SS	87,09±3,66	85,43±2,69	90,11±3,13	86,87±2,10	87,80±3,69	86,71±1,77
	P	0,13		<0,001		0,145	
MMV	Ortalama±SS	176,79±9,04	172,00±3,96	176,45±7,49	174,71±5,84	181,13±7,44	178,40±7,31
	P	0,05		0,33		0,119	
MNV	Ortalama±SS	152,56±7,17	157,78±7,11	153,24±5,69	157,12±8,75	153,64±4,94	157,92±6,56
	P	0,34		0,69		0,002	
MEV	Ortalama±SS	166,09±8,45	167,00±7,98	170,04±11,12	169,33±7,96	168,68±6,59	169,89±9,35
	P	0,74		0,78		0,503	
MPV	Ortalama±SS	8,56±0,85	7,66±0,80	9,11±0,99	8,51±7,38	9,33±0,98	8,45±0,81
	P	0,03		0,014		<0,001	

MCV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. İki yaş üzeri çocuklarda yaş arttıkça MCV’de artış saptanmıştır.(Tablo 32.)

MRV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. İki yaş üzeri çocuklarda yaş arttıkça MRV’de artış saptanmıştır. (Tablo 32.)

MLV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında yüksek saptanıp, bu yükseklik 6-11,9 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (Tablo 32.)

MMV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında yüksek olarak saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (Tablo 32.)

MNV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında düşük olarak saptanıp, bu düşüklük 12-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Tablo 32.)

MEV, 2-5,9 yaş ve 12-18 yaş grubunda demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre düşük saptanıp, 6-11,9 yaş grubunda demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. MEV değerlerindeki iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (Tablo 32.)

MPV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanıp, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Yaş arttıkça MPV değerinde artış saptanmıştır. (Tablo 32.)

Tablo 33. Yaş gruplarına göre demir ve ferritin ile ortalama kan hücre volümleri arasındaki ilişki

KAN HÜCRELERİNİN ORTALAMA HACİMLERİ		YAŞ GRUBU					
		2-5,9 YAŞ		6-11,9 YAŞ		12-18 YAŞ	
		FE	FERRİTİN	FE	FERRİTİN	FE	FERRİTİN
MCV	r	0,807	0,734	0,642	0,660	0,729	0,630
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MRV	r	0,628	0,608	0,463	0,279	0,448	0,407
	P	<0,001	<0,001	<0,001	0,039	<0,001	<0,001
MLV	r	-0,390	-0,119	-0,344	-0,212	-0,183	-0,151
	P	0,017	0,482	0,010	0,120	0,104	0,180
MMV	r	-0,387	-0,367	-0,291	-0,253	-0,362	-0,323
	P	0,018	0,026	0,031	0,062	0,001	0,003
MNV	r	0,332	0,198	0,156	0,101	0,274	0,142
	P	0,045	0,241	0,257	0,464	0,014	0,208
MEV	r	0,005	0,022	0,008	0,247	0,261	0,109
	P	0,978	0,889	0,953	0,069	0,019	0,337
MPV	r	-0,461	-0,461	-0,273	-0,458	-0,466	-0,378
	P	0,004	0,011	0,043	<0,001	<0,001	0,001

r: sayısal değeri pozitif ise iki değer arasında pozitif yönde kolerasyon, negatif ise negatif yönde kolerasyon mevcuttur.

Tüm yaş gruplarında demir ve ferritin azalması ile MCV ve MRV’de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. (Tablo 33.)

Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile beraber MLV’de artış saptanmıştır. Bu artış 2-5,9 yaş grubu ve 6-11,9 yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanıp, 12-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Tüm yaş gruplarında ferritin azalması ile MLV ‘de artış saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 33.)

Tüm yaş gruplarında demir azalması ile MMV’de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. İki-5,9 ve 12-18 yaş grubunda ferritin azalması ile MMV’de artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(Tablo 33.)

Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile MNV 'de azalma saptanmıştır. Bu kolerasyon 2-5,9 yaş ve 12-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Tüm yaş gruplarında ferritinin azalması ile MNV'de azalma saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 33.)

Tüm yaş gruplarında demir ve ferritinin azalması ile MEV'de azalma saptanmıştır. 12-18 yaş grubunda demirin azalması ile MEV' de azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanıp, diğer gruplarda demir ve ferritin ile MEV arasındaki kolerasyon istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (Tablo 33.)

Tüm yaş gruplarında demir ve ferritinin azalması ile MPV'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. (Tablo 33.)

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği en sık görülen eser element noksanlığı, demir eksikliği anemisi de en sık görülen kansızlık türüdür (53). Ülkemizde yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisi(DEA) sıklığı % 15,2 ile % 62,5 arasında bildirilmiştir (3). Demir eksikliği anemisinde semptomlar spesifik değildir ve yavaş gelişir. Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu hemoglobin sentezi için kullanıldığından, demir eksikliğinin en önemli bulgusu anemidir. Demir eksikliği anemisinde klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki sırasında da tanı konulabilir (3). Genellikle en sık başvuru nedeni halsizlik ve solukluk şikayetidir. Çalışmamızda demir eksikliği saptanan hastalar en sık halsizlik ve efor kapasitesinde düşme(%39.6) ve ikinci sıklıkla solukluk(%18.8) şikayeti ile tarafımıza başvurmuşlardır. Lozoff ve ark. yaptığı çalışmada en sık başvuru şikayetlerinin efor kapasitesinde düşme ve solukluk olduğu, bunların genelde ebeveyn tarafından fark edildiği belirtilmiştir (76). Demir eksikliği anemisinin bir

nedenide sosyo-ekonomik düzey düşüklüğüne bağlı düzensiz beslenme alışkanlığıdır. Çalışmamızda gruplar arası sosyokültürel ve ekonomik açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Demir, hücre büyümesinde ve çoğalmasında rol oynayan protein ve enzimlerin üretim ve fonksiyonu için gerekli en önemli temel elementlerden birisidir. DNA sentezinin en önemli basamağı olan ribonükleotidlerin, deoksiribonükleotidlere dönüşümünde rol oynayan ribonükleotid redüktaz üretiminde fonksiyonel bir role sahiptir (158). Oksijen transportu, ATP üretiminde, Krebs siklusu gibi metabolik süreçler için vazgeçilmez bir elementtir (5). Hücrelerin üretim aşamasında; demir eksikliğinde hücre döngüsünün G₁/S fazına ve G₂/M fazına geçiş siklusunda duraksamalar olduğu belirtilmiştir (5,148).

Demir, antioksidan mekanizmada, nükleik asit sentezinde, DNA sentez, tamir ve onarımında rol oynayan enzimlerin yapısına katılmakta veya kofaktörü olarak rol oynamaktadır (136-140).

Mitotik hücre bölünmesi sırasında, yüzeyel transferrin reseptörleri ve demir emiliminin arttığı gösterilmiştir. Eritroid hücre öncülleri, hemoglobin sentezi ve matür hücreye farklılaşmak için demire ihtiyaç duymaktadırlar. Yüzeyel transferrin reseptör miktarı, eritroid seride her basamakta farklı sayıdadır. Retikülositin, matür kırmızı hücreye dönüşmesi için 100.000 den fazla transferrin reseptörüne ihtiyacı vardır (5).

Eritroid seride çekirdekli hücrelerde nükleus, hacmin önemli bir kısmını oluştururken, matür eritrositte hücre hacmini hemoglobin miktarı belirlemektedir. Ortokromatik eritroblast safhasından itibaren sitoplazmada hemoglobin miktarı artmaktadır. Ortokromatik eritroblasttan retikülosit safhasına geçiş sırasında nükleus

az miktarda sitoplazma ile atılır (124). Demir eksikliğinde hemoglobin üretiminin yetersiz olması nedeni ile sitoplazma hacmi ortokromatik eritroblast safhasından itibaren belirgin azalmaktadır. MCV ve MRV değerlerinde düşüş izlenmektedir.

Demir eksikliğinde ilk evrede depo demir seviyesinde azalma olup, ortalama eritrosit hacmi değişmemektedir. Ortalama eritrosit hacminde azalma, demir eksikliğinde serum demirinin azaldığı ileri evrelerde görülmektedir. Eritrosit hacmindeki azalma depo demir seviyesi eksikliğine ek olarak serum demir seviyesindeki düşme ile birliktelik göstermektedir.(53)

Çalışmamızda eritrosit indekslerine bakıldığında, MCV; demir eksikliği grubunda $70,17 \pm 8,27$ fl, kontrol grubunda $84,91 \pm 2,62$ fl ($p < 0.05$), MRV; demir eksikliğinde $92,51 \pm 7,69$ fl, kontrol grubunda $99,58 \pm 6,75$ fl ($p < 0.05$) olarak tespit edildi.

Demir eksikliği grubunun MCV ve MRV değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Serum demir ve ferritin düzeyleri ile MCV ve MRV değerleri arasında pozitif kolerasyon tespit edildi.

Ceylan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MRV, 41 demir eksikliği anemisi olan grupta 92.7 fl, 34 erişkin sağlıklı kontrol grupta 98 fl tespit edilmiştir. Demir eksikliği anemisinde MRV düşüklüğünün tanıda sensitivitesini %39, spesifitesini %97.1 olarak saptamışlardır (159).

Buttarelo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MRV, 29 demir eksikliği anemisi olan grupta 95.9 fl, sağlıklı grupta 110.9 fl olarak saptanmıştır. MRV alt sınırını 104.5 fl, üst sınırını 119.6 fl olarak belirlemişlerdir. MRV'nin demir eksikliği anemisinde tanıda sensitivitesi %96.6; spesifitesi %97.5 olarak bildirilmiştir. MRV'nin demir eksikliği anemisinde tanı kriteri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (160).

Literatürdeki çalışmalarda demir eksikliğinde, DNA üretiminde azalma ve DNA hasarında artışa bağlı MCV'nin azaldığı gösterilmiştir (132). Pra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, düşük demir içerikli diyet ile beslenme sonrası DNA hasarının arttığını, MCV'nin azaldığını, diyetteki demir içeriğinin artırılması ile DNA hasarında azalma ve MCV'de artış saptadıklarını bildirmişlerdir (132).

Çalışmamızda yaş ilerledikçe her iki grupta MCV ve MRV de artış saptanmıştır. İntrauterin hayatta düşük oksijen saturasyonuna adapte olan yenidoğanın doğum ile beraber oksijen saturasyonlarının artması ile EPO yapımı azalmaktadır. EPO düzeyindeki düşüklük 2. aya kadar devam etmektedir. İkinci aydan sonra adolesan dönemine kadar EPO seviyeleri giderek artmaktadır. MCV değerleri 6. aya kadar giderek azalmakta, 6. aydan sonra adolesan döneme kadar artmaktadır (161).

Çalışmada MCV ve MRV değerlerinin, demir eksikliğinde azaldığı tespit edildi. Yaş ile birlikte MCV ve MRV'de artış izledik. Değerli bir tanı kriteri olan MCV'nin yanında MRV'nin de demir eksikliği tanı ve tedavi izleminde destek tanı tetkikleri arasında kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca diğer çalışmalara göre olgu sayımız daha fazla olup, çocukluk yaş grubunda yapılmış olması nedeni ile farklılık göstermektedir.

Demir eksikliğinde eritrositer serilerin yanında lenfositler seride de lenfosit ve monosit ortalama hacimlerinde değişiklik olabileceği belirtilmiştir (5). Demir eksikliğinde, demir regülatuar sistem aktive olmakta (IRP ve IRE birleşmekte), hücrelerde yüzeyel transferrin reseptör sayısında artış görülmektedir (148). Kovar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada demir eksikliği derinleştikçe; yüzeyel transferrin reseptöründe artış ile lenfopoez arasında negatif yönlü korelasyon bulunmuştur (146). Larrick ve arkadaşlarının erişkinlerde yaptığı bir çalışmada ise T lenfositlerin, proliferasyonu ile transferrin reseptörü sayısı arasında doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (145). T lenfositler gibi B lenfositlerde de proliferasyonda hücre yüzeylerinde transferrin reseptör sayısında artış görülmektedir. Antitransferrin reseptör antikoru, B ve T lenfositlerde üretim ve farklılaşmayı inhibe ettiği gösterilmiştir (147).

Çalışmamızda lenfoid indeksler karşılaştırıldığında MLV ve MMV değerleri, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur. Lenfosit ve monositlerin olgunlaşma evrelerinde sitoplazma hacmi düşük olup, esas hücre hacmini nükleus belirlemektedir (124). Öncü hücrelerin, olgun lenfosit ve monosite dönüşümleri sırasında nükleuslarındaki heterokromatin miktarı artmakta, heterokromatinlerin gevşek yapısı sıkılaşıyor, nükleus çapı azalmaktadır (124). Demir eksikliğinde DNA yapısının yetersiz olması nedeni ile heterokromatin artışı olmamakta ve nükleus çapı değişmemektedir.

Bagherpour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfosit proliferasyonunun ve RNA'dan DNA sentezinde görevli telomeraz aktivitesinin, demir şelatörü ile azaldığı, demir tedavisi alanlarda ise arttığı bildirilmiştir (143).

DNA yapısını etkileyen mekanizmalardan birisi de oksidatif strestir. Demir eksikliği anemisinde, total antioksidan kapasitede azalma olduğu bildirilmektedir (Glutatyon peroksidazda azalma, süperoksitdismutaz ve katalazda fonksiyon kaybı). Demir

eksikliğine bağlı gelişen oksidatif stresde lenfosit DNA'larının daha fazla hasar gördüğü bilinmektedir (4). Kurtoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; demir eksikliğinde antioksidan enzimlerin seviyesinde azalma saptanıp, demir tedavisi ile bu enzimlerin artıp, hücreler üzerindeki oksidatif stresin azaldığı belirtilmiştir (135).

Yaş gruplarına göre bakıldığında 6-11,9 yaş arasında demir eksikliği olanlarda MLV istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Tüm yaş gruplarında MMV demir eksikliğinde yüksek saptanmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki-5,9, 6-11,9 yaş grubunda serum demir düzeyinde azalma ile MLV ve MMV'de artış istatistiksel olarak anlamlı iken, sadece ferritin azaldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi.

B lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırken, T hücreleri timusta olgunlaşmaktadır. (162). Timus bağımlı immünite ilk 5 yıl içerisinde hızlı gelişirken, 5-15 yaş arasında gelişme hızı azalmakta ve 15 yaşından sonra gerileme meydana gelmektedir. (163,164). 4-7 yaşlarında hızlı büyüyen lenfoid dokular, puberteden sonra gerilemektedir. Puberte ile T ve B lenfositlerde azalma meydana gelmektedir (164,165). Çalışmamızda 2-5,9 yaş ve 6-11,9 yaş gruplarında vücut demir seviyeleri ile ortalama lenfosit hacmi arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu yaş gruplarındaki negatif ilişkinin düşük demir seviyesinin bu dönemdeki artmış lenfopoezi negatif yönde etkilemesinden kaynaklandığını düşünüyoruz.

Daha önce MLV ve MMV ile demir eksikliği arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma olmaması nedeni ile çalışmamız bu konuda bir ilk teşkil etmektedir.

Demir eksikliğinde myeloid hücrelerin üretim ve farklılaşmasında da değişiklikler meydana gelmektedir. Demir eksikliğinde mitotik hücre siklusunun kesintiye uğradığını biliyoruz. Pourcelot ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada miyeloid lösemide demir şelatörlerinin(desferroksamin) kullanımı ile myeloid hücre çoğalmasının ve boyutlarının azaldığı saptanmıştır. Özellikle hücre siklusunun G2/M fazına geçiş evresinde transferrin reseptörlerinin artmasına bağlı demir ihtiyacının arttığı belirtilmiştir (148).

Myelositer seriden köken alan lösemilerde demir şelatörlerinin hücreler üzerine etkisine bakılmış, mitotik hücre siklusunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. (149,166,167) Myeloid blastlarda transferrin reseptörlerinin sayısı artmaktadır(150). Demir şelatör tedavisi alanlarda, mRNA bağımlı protein sentezi azalmaktadır. Protein sentezinin azalmasına bağlı olarak hücre siklusu kesintiye uğramakta, proliferasyon azalmakta ve büyüme durmaktadır (131).

Çalışmamızda serum demir ve ferritin seviyelerinde azalma ile beraber, nötrofil ve eozinofil ortalama hacimlerinde kontrol grubuna göre azalma saptandı. Serum demir ve ferritin seviyelerinin azalması ile ortalama nötrofil haciminde azalma tespit edilmiştir. Oniki-18 yaş grubunda serum demir seviyeleri ile MNV ve MEV arasındaki istatistiksel anlamlı negatif kolerasyon dikkat çekmektedir. Myelositer seri olan nötrofil ve eozinofilin olgunlaşma evrelerinde temel olarak hücre hacmini, hücre sitoplazması belirlemektedir. Nükleus hacmindeki değişiklikler hücre hacmine yansımamaktadır (124). Myeloid seri olgunlaşma safhasında, sitoplazma hacmine golgi kompleksinden salınan azurofilik ve spesifik granüller katkıda bulunmaktadır (124). Demir eksikliğinde protein sentezindeki azalma nedeni ile golgi kompleksinden salınan granül sayısı azalmaktadır. Çalışmamızda da tespit ettiğimiz gibi demir eksikliğinde sitoplazmada azalan granüllerin myeloid seride hacim azalmasına neden olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca MNV ve MEV ile demir eksikliği arasındaki ilişkiyi gösteren benzer çalışma, literatürde bulunmaması da çalışmamıza değer katmaktadır.

MNV, son dönemlerde enfeksiyon belirteci olarak kullanıma girmiştir. MNV artışının, bakteriyel enfeksiyonlarda tanıda sensitivitesi %83.3, spesifitesi %78, yenidoğan sepsisinde tanıda sensitivitesi %79, spesifitesi %82 olarak bulunmuştur (153,154). Demir eksikliğinde MNV'de azalma görülmektedir. Demir eksikliğinin sık görüldüğü çocukluk döneminde, enfeksiyon belirteci olarak MNV'yi kullanmadan önce yanlış yorumları önlemek amacıyla demir parametrelerine bakılması önem arz etmektedir.

Çalışmamızda serum demir seviyelerinin azalması ile 12 yaş altında ortalama lenfosit haciminde değişiklik saptanırken, 12 yaş ve üzerinde ortalama nötrofil haciminde değişiklik saptanmıştır. Puberte öncesi hakim olan lenfopoez, pubertede periferik lenfoid dokuların gerilemesi ile hakimiyetini myelopoeze bırakmaktadır. Demir eksikliğinin puberte öncesi lenfopoezi, puberte sonrası myelopoezi daha fazla etkilediğini düşünüyoruz.

Demir eksikliği trombositleri nicelik ve nitelik olarak etkilemektedir. Ratlar üzerinde yapılan deneylerde demir eksikliği anemisi gelişimi sonrasında trombositlerin sayısında ve boyutunda artış, fenotipinde farklılaşma olduğu bildirilmiştir (6). Demir eksikliğinde megakaryosit sayısında %35 azalma, megakaryosit boyutunda %40 artma görülmektedir. Demir eksikliği ile uyarılan megakaryopoez sonucu megakaryosit hacimlerinde ve genç trombositlerin boyutlarında artma meydana geldiği belirtilmektedir (128). Megakaryopoezis proliferatif faz, endomitotik faz ve matürasyon fazı olmak üzere 3 fazdan meydana gelmektedir. Demir eksikliğinde megakaryosit boyutunda artışın; endomitotik fazda hücre kütesinin artmasına ve matürasyon fazındaki kısalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (6).

Çalışmamızda demir eksikliğinin ortalama trombosit hacmi üzerine etkisi araştırılmış ve tüm yaş gruplarında MPV değeri demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır. Serum demir ve ferritin seviyelerinin azalması ile beraber ortalama trombosit hacimlerinde artış saptanmıştır.

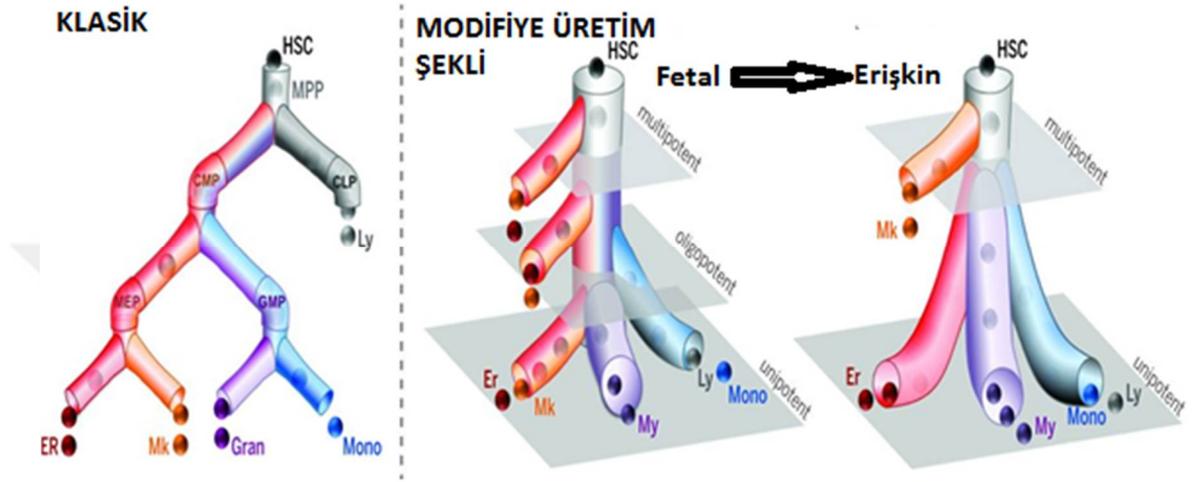
Evstatiev ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yapmış olduğu çalışmada sağlıklı kontrol grubuna(MPV:9.5fL) göre, demir eksikliği(MPV:11.2 fL)'nde MPV'de anlamlı artış saptanmıştır (6).

Park ve arkadaşlarının; 41 demir eksikliği anemisi ve trombositoz beraberliği tespit edilen erişkin kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada ise aneminin şiddetinin artması ile trombosit volümlerinde artış saptanmış (168).

Demir eksiliğinde eritropoetin (EPO) artmış bulunmakla beraber, direk trombosit üretimini stimüle ettiği düşünülmemektedir. EPO'nin in vivo çalışmalarda trombosit üretimini artırdığı, in vitro çalışmalarda ise megakaryosit proliferasyonunu diğer megakaryopoetik sitokinler ile beraber artırdığı gösterilmiştir. Tek başına EPO çok az miktarda megakaryositlerde büyümeyi desteklemektedir (6).

Kemik iliğinde eritrosit ve trombositler ortak kök hücre olan megakaryosit eritroid prekürsörden (MEP) üretilmektedir. MEP'in her yaş basamağında EPO ve TPO gibi büyüme faktörlerine yanıtı farklıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda üretim yolağı yorumu modifiye edilmiştir. Klasik anlayışta kök hücreden olgun eritrosit ve megakaryosit oluşumuna kadar her gelişim basamağında MEP rol almaktadır. Modifiye modelde ise erken çocukluk döneminde eritrositlerin ve megakaryositlerin ortak kök hücreden geliştiğı, yaş ilerledikçe megakaryosit ve eritrositlerin üretimi için gerekli prekürsörlerin ayrıştığı öne sürülmüştür.(Şekil.58) Bu nedenle TPO, EPO

gibi büyüme faktörleri yaşla birlikte megakaryosit ve eritroid preküsörlerini farklı şekilde etkilemektedir (169). Hematopoetik aktivitedeki hiyerarşik sıra akut ve kronik eritroid stres altında değişebilir. Eritroid stres altında TPO ve EPO sinerjistik etki göstermek ile beraber, antagonist etki de gösterebilmektedir (170).



HSC: Hematopoetik kök hücre, MPP: Multipotent preküsör, CMP: Ortak myeloid preküsör, CLP: Ortak lenfoid preküsör, MEP: Megakaryosit eritroid preküsör, GMP: Granülosit monosit preküsör, ER: Eritrosit, Mk: Megakaryosit, Gran: Granülosit, Mono: Monosit, Ly: Lenfosit

Şekil 58. Hematopoetik kök hücreden olgun kan hücrelerine dönüşüm basamakları

Daha önceki çalışmalarda demir eksikliğinde ortalama trombosit hacminde artma, azalma veya değişmeme gibi sonuçlar elde edilmiş olup(128,171), bunun megakaryopoetik ve eritropoetik preküsörlerin yaş ile birlikte farklı odaktan salınmasından, demir eksikliği sürelerinin değişiklik göstermesinden ve demir eksikliği ile meydana gelen akut veya kronik eritroid stresin hematopoetik hiyerarşiyi değiştirip, preküsör hücrelerin TPO ve EPO'ya verdikleri yanıtın farklılığından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çocukluk döneminde demir eksikliğinde eritroid seride azalmaya bağlı, hematolojik kompensatuar mekanizmalar devreye girmektedir. EPO'nun megakaryopoezi uyarması ile üretimi artan genç trombositlerin MPV'de artışa neden olduğunu düşünüyoruz.

Yao ve arkadaşlarının 315 neonetal sepsis ve 132 enfeksiyonsuz kontrol grubunda yaptığı çalışmada MPV yüksekliğinin sepsis tanısında sensitivitesini %40.5, spesifitesini %88.4 olarak saptayıp, sepsis tanısında C- reaktif protein kadar değerli bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (157)

Serum demir seviyesi azalması ile MPV arasında negatif kolerasyon mevcuttur. Sepsis tanısında MPV değerini kullanmadan önce ve trombositopeni ile seyreden, MPV değerinin arttığı hastalıklarda ayırıcı tanıda, vücut demir seviyelerine bakılmalı ve demir eksikliği açısından dikkatli olunmalıdır.

Sonuç olarak demir eksikliği kan hücrelerinde nitelik ve nicelik olarak değişikliklere yol açmaktadır. Çalışmamızda, demir eksikliğinde sağlıklı kontrollere göre kan hücreleri (eritrosit, retikülosit, lenfosit, monosit, nötrofil, eozinofil ve trombosit) hacmindeki değişikliklere bakıldı. Demir eksikliğinde MCV, MRV, MNV ve MEV de azalma, MLV, MMV ve MPV’de artış dikkat çekiciydi. Demir eksikliğinde, DNA sentezinde rol oynayan enzimlerin yapılarında bozulma, fonksiyonlarında kayıp ve protein sentezinde azalma meydana gelmektedir. Hematopoez sırasında hücre gelişim basamaklarında aksaklıklar oluşmakta, demir eksikliğinin kan hücrelerinin proliferasyonu ve boyutlarında farklılaşma yaptığı bilinmektedir. Ayrıca yaş gruplarına göre bakıldığında fizyolojik büyüme sürecinde, hematopoezdeki değişikliklere demir eksikliğinin de farklı etkiler yaptığını düşünüyoruz. Çalışmamızda sağlıklı grupla, demir eksikliği ile seyreden olgular karşılaştırıldı. MLV, MMV, MEV, MNV alt sınırları literatürde ve laboratuvar kaynaklarında bulunamamıştır. Çalışmamız öncülüğünde çok merkezli, geniş popülasyon üzerinde çalışmalar yaparak belirteçlerin de aralığını belirlemeyi planlıyoruz.

MCV ile pozitif kolerasyon gösteren MRV’nin de anemi ayırıcı tanısında kullanıma girmesi tanı ve tedavi izleminde yardımcı bir belirteç olacaktır. Son yıllarda MNV,

MPV'de artış enfeksiyon ve inflamasyon tanısında ve tedavi izleminde kullanılmaktadır. Sepsisli hastalarda, yapılan klinik çalışmalarda MNV ve MPV değerleri yüksek saptanmış, CRP ve prokalsitonin kadar değerli enfeksiyon belirteçleri olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızda demir eksikliğinde MNV'de azalma ve MPV'de artış gördük. Kan hücre hacimlerinin tanı ve tedavide belirteç olarak kullanımında demir eksikliği akla gelmeli ve ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Demir düzeyi ile değişim gösteren MLV, MMV, MNV, MEV değerleri, 22 parametrelili hemogram cihazında tam kan sayımı ile kolay ve ucuz çalışlabilmektedir. Bu belirteçlerin genişletilmiş çalışmalarla klinikte kullanılabilirliğini, ayırıcı tanıda destekleyici tetkikler olarak klinisyene yardımcı olacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇ

1. MCV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır.
2. Tüm yaş gruplarında demir ve ferritinin azalması ile MCV'de istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır.
3. MRV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında istatistiksel anlamlı düşük saptanmıştır.
4. Tüm yaş gruplarında demir ve ferritinin azalması ile MRV'de istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır.
5. MLV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında yüksek saptanıp, bu yükseklik 6-11,9 yaş grubunda istatistiksel anlamlı saptanmıştır.
6. Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile MLV'de artış saptanmıştır. Bu ilişki 2-5,9 yaş grubu ve 6-11,9 yaş grubu arasında istatistiksel anlamlı saptanıp, 12-18 yaş grubunda istatistiksel anlamlı saptanmamıştır.
7. Tüm yaş gruplarında ferritinin azalması ile MLV'de artış saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
8. MMV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında yüksek olarak saptanıp, istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

9. Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile MMV'de istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır.
10. Ferritinin azalması ile MMV'de artış 2-5,9 ve 12-18 yaş grubunda istatistiksel anlamlı saptanıp, 6-11,9 yaş grubunda istatistiksel anlamlı saptanmamıştır.
11. MNV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında düşük olarak saptanıp, bu düşüklük 12-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
12. Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile MNV 'de azalma saptanmıştır. Bu kolerasyon 2-5,9 yaş ve 12-18 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir.
13. Tüm yaş gruplarında ferritinin azalması ile MNV'de azalma saptanıp, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
14. MEV, 2-5,9 yaş ve 12-18 yaş grubunda demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre düşük, 6-11,9 yaş grubunda demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. MEV değerlerindeki iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.
15. Tüm yaş gruplarında demirin azalması ile MEV'de azalma saptanmıştır. 12-18 yaş grubunda demirin azalması ile MEV' de azalma istatistiksel anlamlı saptanmıştır.
16. Tüm yaş gruplarında ferritinin azalması ile MEV'de azalma saptanıp, istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

17. MPV, demir eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre tüm yaş gruplarında istatistiksel anlamlı yüksek saptanmıştır.
18. Tüm yaş gruplarında demir ve ferritinin azalması ile MPV'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.
19. Demir eksikliği puberte öncesi lenfopoezi, puberte sonrası myelopoezi daha fazla etkilemektedir.
20. MNV, MMV ve MPV enfeksiyon ve inflamasyon belirteci olarak kullanılmadan önce demir parametrelerine bakılması önem arz etmektedir.
21. Hematopoez fizyolojik büyüme ile farklılaşma göstermektedir. Demir eksikliğinin yaş arttıkça hematopoez üzerine etkisi değişmektedir.
22. Demir düzeyi ile değişim gösteren MLV, MMV, MNV, MEV değerleri, 22 parametrelili hemogram cihazında tam kan sayımı ile kolay ve ucuz çalışlabilmektedir. Bu parametrelerin klinik kullanıma girmesi, tanıya yönelik girişimsel işlemlerin ve sağlık harcamalarının azalmasına olanak sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Uysal Z. Demir Metabolizmasında, Demir Eksikliğinde ve Demir Fazlalığında Yenilikler. Ankara Ün Tıp Fak Mecmuası. 1999;52:157-64.
2. Cairo RCA, Silva LR, Bustani NC, Marques CDF. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. Nutr. Hosp. 2014; 29(6): 1240-1249
3. Özdemir, N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi., Türk Ped. Arş. 2015; 50: 11-9
4. Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, Ozgonül S, Celik H, Celik M, Erel O. Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 2006; 601(1): 144-149.
5. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. NATHAN and Oskı's Hematology of Infancy and Childhood 7th Edition, 2009; 12: 529-530
6. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Surman L, Schmid W, Eferl R, Lippert K, Scheiber-Mojdehkar B, Kvasnicka HM, Khare V, Gasche C. Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. American Journal of Hematology, 2014; 89(5): 524-9
7. Saltman P. Oxidative stress: a radical view. Semin hematol. 1989;26:249-56.
8. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Heparin-central regulator of iron metabolism. European Journal of Haematology Journal Compilation. 2006; 78 (1-10).
9. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi. 1995; 16(3):265-287.

10. Shils ME, Olson JA. Iron in medicine and nutrition. *Modern Nutrition in Health and Disease* 8. Baskı. Lea & Febiger, 1994:185-213.
11. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. *Manual of Clinical Hematology* 2. Baskı, 1995; 17-38.
12. Dallman PD. Iron deficiency. Nutritional anemias. *Rudolph's Pediatrics* 20. Baskı, 1996; 1176-1180.
13. Sezgin EM, Baytan B, Güneş M, Demir A. Demir Metabolizması. *Journal of Current Pediatrics/Güncel Pediatri*, 2012; 10(2).
14. Çağlıyan GA., Demir Metabolizması. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2013; 17(Ek2): 15-17
15. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption-the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am. J. Haemat.* 1993; 42: 67
16. Tüzün Y. , Yakut M., Demir Metabolizması ve Hereditör Hemokromatozis, *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 2009; 13/2; 94-95
17. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim. Biophys Acta.* 2006; 1763: 690-9
18. Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. World Health Organisation: Preventing and Controlling Iron Deficiency Anemia through Primary Health Care. Geneva, 1989
19. Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H. Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103: 13612-13617.
20. Kawabata H, Yang R, Hirama T. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 20826-20832

21. Graham RM, Chua AC, Herbison CE et al. Liver iron transport. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 4725-4736.
22. Camaschella C, Roetto A, Cali A et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat. Genet.* 2000; 25: 14-15.
23. Frazer DM, Anderson GJ. Iron Imports I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol. Gastrointestinal Liver Physiol.* 2005; 289: G631-635
24. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *J. Hepatol.* 2008;48:113-23.
25. Ma Y, Yeh M, Yeh KY, Glass J. Iron Imports. V. Transport of iron through the intestinal epithelium. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:417-22.
26. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat. Genet.* 2005; 37: 12641269.
27. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; 388: 482-488.
28. Hubert N, Hentze MW. Previously uncharacterized isoforms of divalent metal transporter (DMT)-1: Implications for regulation and cellular function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 12345-12350
29. Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Ponka P, Gros P. Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *Blood.* 1999; 93: 4406-4417.
30. Tabuchi M, Tanaka N, Nishida-Kitayama J et al. Alternative splicing regulates the subcellular localization of divalent metal transporter 1 isoforms. *Mol. Biol. Cell.* 2002; 13: 4371-4387.

31. West AR, Oates PS. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 4101-10.

32. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol. Biol. Cell.* 2007; 18: 2569-78.

33. Gambling L, Andersen HS, McArdle HJ. Iron and copper, and their interactions during development. *Biochem Soc Trans.* 2008; 36: 1258-61.

34. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2006; 507: 29-35.

35. Fleming MD. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008; 208: 151-8.

36. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat. Genet.* 2006; 38: 531-9.

37. Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: How and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol. Dis.* 2003; 30: 288-297.

38. Semercioğlu AE. Çocukluk çağında demir metabolizması ve hepsidin. Uzmanlık tezi. Çukurova Ün. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. 2010

39. Ganz T. Hepcidin in iron metabolism. *Curr Opin Hematol.* 2004; 11: 251-4.

40. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR. Expression and localization of hepcidin in macrophages: A role in host defense against tuberculosis. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 82: 934-945.

41. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc. Natl. Acad.Sci. USA*, 2001; 98: 8780-8785.
42. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 2004; 306: 2090-2093.
43. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS. The presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and downregulated by hepcidin. *Blood*, 2005; 106: 3979-3984.
44. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. *J. Hepatol.* 2011; 54: 173-81.
45. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*, 2010; 116: 4754-61.
46. Ward R. An update on disordered iron metabolism and iron overload. *Hematology*, 2010; 5:311-7.
47. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepcidin-central regulator of iron metabolism. *Eur. J. Haematol.* 2007; 78: 1-10.
48. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J. Clin. Invest.* 2007; 117(7): 1755-8
49. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*, 2014; 123: 615–24
50. Çavdar A, Arcasoy A, Gözdaşoğlu S, Cin E, Erten J. Türk çocuk ve gençlerinde anemi oranı, demir eksikliği, iz elementleri. *Tubitak yayınları*. Ankara, 1976 : 1-51.

51. Çetin E, Aydın A. İstanbul 'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzm tezi, 1997.

52. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.

53. Albayrak M. Demir eksikliği anemisi tanı. Çocuklarda Demir ve B12 eksikliği. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Nutrisyonel Anemiler Alt Çalışma Grubu. 2015; 5-13.

54. Rattehalli D, Pickard L, Tselepis C, Sharma N, Iqbal TH. Iron deficiency without anaemia: Do not wait for the haemoglobin to drop?. Health PolicyandTechnology, 2013; 2: 45-58.

55. Sevcan E, Nazan Ö. Demir Eksikliği. Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrical Sciences, 2015; 11(2): 45-50.

56. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. N. Engl. J. Med. 1993; 329(3): 190-193.

57. Kaya Z, Gürsel T, Bozkurt R, Kocak Ü, Aral YZ. Çocuklarda anemi sıklığı ve enfeksiyon anemi ilişkisi. Ege Tıp Dergisi, 2007; 46(1) : 37-40.

58. Ünal S, Balcı YI, Toprak SK, Koç A, Öztürk A, Yazman D. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu, Ulusal Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2011.

59. Sağlık Bakanlığı, 12-23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu. Ankara, 2008.

60. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. J. Pediatr. 1977; 91: 36-9.

61. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology 3rd Ed. New York, Churchill Livingstone, 2000: 33-49.

62. Ian J, Griffin MB, Steven A, Abrams MD. Iron and Breastfeeding. Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders Company, 2001; 48 : 48-58.

63. Wilson DB. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 6th edit. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2009; 522-542.

64. Siimes MA, Vuouri E, Kuitunen P. Breast milk iron: a declining concentration during the course of lactation. Acta. Paediatr. Scand. 1979; 68: 29-31.

65. Celada A, Busset R, Gutierrez J. No correlation between iron concentration in breast milk and maternal iron stores. Helv. Paediatr. Acta. 1982; 37: 11-6.

66. Dewey KG. Nutrition, growth and complementary feeding of the breastfed infant. Pediatr. Clin. North. Am. 2001; 48: 87-104.

67. Montgomery RR, Scott JP. Anemias of Inadequate Production. Iron-Deficiency Anemia. Nelson Textbook of Pediatrics 17.th edit. WB Saunders Company, Philadelphia, 2004; 1614-1616.

68. Oski AF, Brugnara C, Nathan GD. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. Hematology of Infancy th and Childhood 6 ed. W.B Saunders Company, Philadelphia. 2003; 409-419.

69. Olsen A, Magnussen P, Oumaz JH. The contribution of hookworm and other parasitic infections to haemoglobin and iron status among children and adults in western Kenya. Transaction of the Royal Society Tropical Medicine and Hygene, 1998; 92: 643-649.

70. Marignani M, Angeletti S, Bordi C. Reversal of long-standing iron deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32: 617-622.

71. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron Homeostasis and the assesment of the iron status. *Ann. Clin. Biochem.* 1998; 35: 693-708.

72. Parlak A, Korkmazer N, Yeşilkaya Ş. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Dergisi*, 2011; 1574; 22-25.

73. Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. *Am. J. Dis. Child.* 1979; 133: 315-22

74. Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron deficient infants. *Pediatrics*, 1983; 71: 877-80.

75. Akman M, Cebeci D, Okur V. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1391-6.

76. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev.* 1998; 69: 24-36.

77. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*, 2000; 105: 51.

78. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, et al. Iron deficiency decreases dopamine D(1) and D(2) receptors in rat brain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2001; 69: 409-18.

79. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J. Neurosci Res.* 2004; 77: 681-9.

80. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J. Nutr.* 2001; 131: 568-579.

81. Youdim MB, Grahame-Smith DG, Woods HF. Some properties of human platelet monoamine oxidase in iron-deficiency anaemia. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1976; 50 (6): 479-85.

82. Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron-Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. *Pediatrics*, 2003; 112: 846–854.

83. Yalçın SS, Yurdakök K, Açıkgöz D, Özmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr. Int.* 2000; 42 (6): 625-30.

84. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron Deficiency Anemia and Infant Development. Effects of Extended Oral Iron Therapy. *J. Pediatr.* 1996; 129: 382-389.

85. Gençgönül H, Cin S, Akar N, Deda G. Iron and zinc levels in breath-holding spells. *Journal of Ankara Medical School.* 2002; 24 (3): 99-104.

86. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. *Ege Pediatri Bült.* 2003; 10 (2): 61-5.

87. Koç A, Erel Ö, Kösecik M, Ataş A, Haspolat K. Pikalı çocuklarda demir eksikliği, anemi ve paraziter barsak infeksiyonu. *Türkiye Klinikleri Medical Research.* 1999; 17 (2): 659.

88. Mehta BC, Panjwani DD, Jhala DA. Electrophysiologic abnormalities of heart in iron deficiency anemia-Effect of iron therapy. *Acta. Hematol.* 1983; 70: 189-193.

89. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *J. Nutr.* 1989; 119: 772-778.

90. Marx JJ, Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2002; 15(2): 411-26.

91. Fam J, Hensbroek BV. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections. *J. Infect.* 2014; 69(1): 23-7.

92. Cuttitta F, Torres D, Vogiatzis D, Butta C, Bellanca M, Gueli D, Lupo U, Schimmenti C, Virzi G, Petrantonio R, Balistreri F, Paterna S, Parrinello G. Obesity and iron deficiency anemia as risk factors for asymptomatic bacteriuria. *European Journal of Internal Medicine.* 2014; 25: 292–295.

93. Oppenheimer SJ. Iron and Its Relation to Immunity and Infectious Disease. *J. Nutr.* 2001; 131: 616–635.

94. Beard JL. Iron Biology in Immune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning. *J. Nutr.* 2001; 131: 568–580.

95. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Gkegkes I, Falagas ME. Iron deficiency and susceptibility to infections: evaluation of the clinical evidence. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 1253–1258.

96. Jonker FA, Van Hensbroek MB. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections. *Journal of Infection*, 2014; 69: 23-27.

97. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics.* 1996; 98: 1138-42.

98. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri: anemiler sempozyumu. 19-20 Nisan 2001; 117-25.

99. Ozdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated with iron deficiency anemia and iron therapy: a report of two cases. *Turk J. Haematol.* 2011; 28: 243-4.

100. Punnonen K, Rajamaki A. Evaluation of iron status of Finnish blood donors using serum transferrin receptor. *Transfusion Medicine*. 1999; 9: 131–134.

101. Mast AE, Blinder MA, Gronowaki AM. Clinical utility of soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin. Chem*. 1998; 44: 45–51

102. Koç A, Kösecik M, Vural H, Erel Ö, Ataş A, Tatlı MM. The frequency and etiology of anemia among 6-16 years of age children in southeast region of Turkey. *Turk J. Pediatr*. 2000; 42: 91-5.

103. Çetin E, Aydın A. İstanbul’da yaşayan çocuk ve adölesanlarda anemi prevalansı ve anemilerin morfolojik dağılımı. İhtisas tezi. İstanbul 1998.

104. Soycan LY. Çocukta Anemiye Yaklaşım: Sınıflama ve ayırıcı Tanı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu. 19-20 Nisan, İstanbul, Türkiye, 2001; 127-135.

105. Oğuz F, Aksu Uzunhan T, Binnetoğlu FK, Ertem Vehid H. Hipokrom Mikrositer Anemide Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Oranları, *Çocuk Dergisi*. 2009; 9(3): 116-122.

106. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2003; 25(3): 327- 345.

107. Sreedhar PR. Iron deficiency anemia and other microcytic anemias. *Saunders Manual of Pediatric Practise*. WB Saunders, 1998; 384-38.

108. Smith NJ. Iron as a therapeutic agent in pediatric practice. *J. Pediatr* 1958; 53: 37-50.

109. Heinrich H. Comparative Bioavailability and Therapy Oral Fe (II) and Fe (III). *Science et Recherche*. 1986; 126: 681-90.

110. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009; 69: 739-56.

111. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferric polymaltose and ferrous sulphate. *Journal of medicine*. 1985; 15: 367-77.

112. Şaylı T, Aydın Ö, İzol R, Kara C. Demir eksikliği anemisinde demir sülfat ve demir hidroksit polimaltoz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve C vitamininin etkisi. *Klinik Bilimler ve Doktor*. 1999; 5: 233-7

113. Pereira RC, Ferreira LO, Diniz Ada S, Batista Filho M, Figueiroa JN. Efficacy of iron supplementation with or without vitamin A for anemia control. *Cadernos de Saude Publica*. 2007; 23: 1415-20.

114. Fishman SM, Christian P, West KP. The role of vitamins in the prevention and control of anemia. *Public Health Nutr*. 2000; 3: 125-50.

115. Arcagök B, Özdemir N, Yıldız İ, Celkan T. Çocukluk çağında demir eksikliğinin kan çinko düzeyi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2013; 56: 63-70.

116. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hast. Derg.* 2008; 2(2): 43-57.

117. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2004; 16: 327-345.

118. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: a retrospective review. *Hematology*. 2006; 11:183-6.

119. Baker RD, Greer FR. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010; 126: 1040-50.

120. Apak H, Özdemir GN, Tüysüz G, Kutlubay B, Erginöz E, Kuçur M. Altıncı aydan itibaren devam sütü ile beslenmenin bebeklerde hemogram ve demir parametreleri üzerine etkisi (Preliminer çalışma). *Turk Arch. Ped.* 2014; 49(1): 19.

121. Bülbül SH. ocuk beslenmesinde demirin yeri ve nemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004; 13(12): 446-450.

122. Peter MF. Iron. Recommended Dietary Allowances 10th ed. Washington, National Academy Press. 1989; 201-202.

123. Koçyiğit İ, Kaynar L, etin M. Hematopoetik Kök Hücre Biyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2008;1(2):16-22

124. Kierszenbaum AL, Thes LL. Blood and Hematopoiesis. Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology Third Edition. 2012

125. Abraham NG, Lutton JD. Differential effects of iron and iron carrier on hematopoietic cells differentiation and human ADA gene transfer. Adv. Exp. Med. Biol. 1994; 356: 199-210.

126. Lu W, Zhao M, Rajbhandary S, Xie F, Chai X, Mu J, Meng J, Liu Y, Jiang Y, Xu X, Meng A. Free iron catalyzes oxidative damage to hematopoietic cells/mesenchymal stem cells in vitro and suppresseshematopoiesis in iron overload patients. Eur. J. Haematol. 2013; 91(3): 249-61.

127. Xue CE, Shen QH, Wang Y, Zhang JY, Lin FR. Clinical Significance of the Serum EPO Level in Patients with Iron Deficiency Anemia, Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2015;23(5):1410-4.

128. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z, Senturk T. Platelet Parameters in Women with Iron Deficiency Anemia. Journal of the national medical association. 2006 ; 98(3): 398–402.

129. Sanvisens N, Bano MC, Huang M, and Puig S. Regulation of ribonucleotide reductase in response to iron deficiency. Mol. Cell . 2011; 44(5): 759–769

130. Ponka P. Iron and cell proliferation: another piece of the puzzle. 2004; 104(9); 2620-21.

131. Nghia TVL , Richardson DR. The role of iron in cell cycle progression and the proliferation of neoplastic cells. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1603(1): 31-46.

132. Pra D, Bortoluzzi A, Müller LL, Hermes L, Horta JA, Maluf SW, Henriques JA, Fenech M, Franke SI. Iron intake, red cell indicators of iron status, and DNA damage in young subjects. *Nutrition.* 2011; 27(3): 293-7

133. Dong C, Zhang H, Xu C, Arrowsmith CH, Min J. Structure and function of dioxygenases in histone demethylation and DNA/RNA demethylation. *IU.Cr.J.* 2014; 1(6): 540-549.

134. Hoffbrand AV, Ganeshaguru K, Hooton JW, Tattersall MH. Effect of iron deficiency and desferrioxamine on DNA synthesis in human cells. *Br. J. Haematol.* 1976; 33(4): 517-26.

135. Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2003; 96(1-3): 117-23.

136. Jones P. Catalytic mechanisms and reactivity of peroxidases, catalases and iron-porphyrin model systems. *Inorg. Chim. Acta.* 1983; 79: 177-178.

137. Mishina Y, He C. Oxidative dealkylation DNA repair mediated by the mononuclear non-heme iron AlkB proteins. *J. Inorg. Biochem.*, 2006; 100: 670-678.

138. Klinge S, Hirst J, Maman JD, Krude T, Pellegrini L. An iron-sulfur domain of the eukaryotic primase is essential for RNA primer synthesis. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2007; 14: 875-877.

139. Mishina Y, Duguid EM, He C. Direct reversal of DNA alkylation damage. *Chem. Rev.* 2006; 106: 215–232.

140. White MF. Structure, function and evolution of the XPD family of iron–sulfur-containing 5'→3' DNA helicases. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37: 547–551.

141. Hiom K. FANCI: solving problems in DNA replication, DNA Repair. 2010; 9: 250–256.

142. Brzoska K, Meczynska S, Kruszewski M. Iron–sulfur cluster proteins: electron transfer and beyond. *Acta. Biochim. Pol.* 2006; 53: 685–691.

143. Bagherpour B, Gharagozloo M, Moayedi B. The influence of iron loading and iron chelation on the proliferation and telomerase activity of human peripheral blood mononuclear cells. *Iran J. Immunol.* 2009; 6(1): 33-9.

144. Güzelgül F, Aksoy K. Telomeraz Enziminin Tanı ve Tedavide Kullanım Alanı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2010; 16: 69

145. Larrick JW, Cresswell P. Modulation of cell surface iron transferrin receptors by cellular density and state of activation. *Journal of Supramolecular Structure.* 1979; 11: 579-86.

146. Kovar J, Seligman P, Gelfand EW. Lymphocyte lines under iron-depriving conditions: transferrin receptor expression related to various growth responses. *Immunol. Lett.* 1994; 42(3): 123-7.

147. Weiss G. Iron acquisition by the Reticuloendothelial System. *Molecular and cellular iron transport*, 2005; 522-525.

148. Pourcelot E, Lenon M, Mobilia N, Cahn JY, Arnaud J, Fanchon E, Moulis JM, Mossuz P. Iron for proliferation of cell lines and hematopoietic progenitors: Nailing down the intracellular functional iron concentration. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1853(7): 1596-605.

149. Furukawa T, Naitoh Y, Kohno H, Tokunaga R, Taketani S. Iron deprivation decreases ribonucleotide reductase activity and DNA synthesis. *Life Sci.* 1992; 50: 2059–2065

150. Wang SJ, Gao C, Chen BA. Advancement of the study on iron metabolism and regulation in tumor cells. *Chin. J. Cancer.* 2010; 29(4): 451-5.

151. Habel ME, Lemieux R, Jung D. Iron specific growth inhibition of Burkitt's lymphoma cells in vitro, associated with a decrease in translocated c-myc expression. *J. Cell. Physiol.* 2005; 203(1): 277-85.

152. Lee A, Kim S. Mean cell volumes of neutrophils and monocytes are promising markers of sepsis in elderly patients. *Blood Research.* 2013; 48(3): 193-197.

153. Chaves F, Tierno B, Xu D. New and Reliable Indicators for Acute Bacterial Infection. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124: 440-444.

154. Celik I, Demirel G, Sukhachev D, Erdeve O, Dilmen U. Neutrophil volume, conductivity and scatter parameters with effective modeling of molecular activity statistical program gives better results in neonatal sepsis. *Int. J. Lab. Hematol.* 2013; 35(1): 82-7.

155. Mardı D, Fwity B, Lobmann R, Ambrosch A. Mean cell volume of neutrophils and monocytes compared with C-reactive protein, interleukin-6 and white blood cell count for prediction of sepsis and nonsystemic bacterial infections. *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2010; 32: 410–418.

156. Catal F, Tayman C, Tonbul A, Akça H, Kara S, Tatli MM, Oztekin O, Bilici M. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants. *Clin. Lab.* 2014; 60(7): 1193-200.

157. Yao Y, Tu Y, Lu Q. Values of C-reactive protein, percentage of neutrophils and mean platelet volume in early diagnosis of neonatal sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015; 17(5): 425-9.

158. Yu Y, Kovacevic Z, Des RR. Tuning Cell Cycle Regulation With an Iron Key. *Cell Cycle*, 2007; 6: 16

159. Ceylan C, Mıskıoğlu M, olak H, Kılıcoğlu B, zdemir E. Evaluation of reticulocyte parameters in iron deficiency, vitamin B12 deficiency and b-thalassemia minor patients. *Int. J. Lab. Hematol*. 2007; 29(5): 327-34.

160. Buttarello M, Temporin V, Ceravolo R, Farina G, Bulian P. The New Reticulocyte Parameter (RET-Y) of the Sysmex XE 2100 Its Use in the Diagnosis and Monitoring of Posttreatment Sideropenic Anemia. *American journal of clinical pathology*, 2004; 121(4): 489-495.

161. Eckardt KU, Hartmann W, Vetter U, Pohlandt F, Burghardt R, Kurtz A. Serum immunoreactive erythropoietin of children in health and disease. *Eur. J. Pediatr*. 1990; 149(7): 459-64.

162. Abbas AK, Lichtman AH, Pıllalı S. İmmun Sistemle Giriş. *Temel İmmunoloji*. 2015; 1: 9-18.

163. Micans P. The thymus gland, immune health and aging. *International antiaging systems bulletin (Elektronik yayın)*, 2004 , Erişim: <http://www.antiaging-systems.com/articles/229-thymus-gland-immune-health-aging>.

164. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007; 211(2): 144–156.

165. Figen D. Tonsil ve adenoidlerin immunobiyolojisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002; 55(4): 291-296.

166. Alcantara O, Kalidas M, Baltathakis I, Boldt DH. Expression of multiple genes regulating cell cycle and apoptosis in differentiating hematopoietic cells is dependent on iron. *Exp. Hematol.* 2001; 29: 1060–1069.

167. Gao J, Richardson DR. The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents: IV. The mechanisms involved in inhibiting cell-cycle progression. *Blood* 2001; 98: 842–850.

168. Park MJ, Park PW, Seo YH, Kim KH, Park SH, Jeong JH, Ahn JY. The relationship between iron parameters and platelet parameters in women with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Platelets.* 2013; 24(5): 348-51.

169. Notta F, Zandi S, Takayama N, Dobson S, Gan OI, Wilson G, McPherson JD. Distinct routes of lineage development reshape the human blood hierarchy across ontogeny. *Science*, 2016; 351(6269): 2116.

170. Sanchez M, Weissman IL, Pallavicini M, Valeri M, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Migliaccio G, Migliaccio AR. Differential amplification of murine bipotent megakaryocytic/erythroid progenitor and precursor cells during recovery from acute and chronic erythroid stress. *Stem Cells.* 2006 Feb;24(2):337-48

171. Mujib ASM, Mahmud ASM, Halder M, Hasan CMM. Study of Hematological Parameters in Children Suffering from Iron Deficiency Anaemia in Chattagram Maa-o-Shishu General Hospital. Chittagong, Bangladesh, *Anemia.* 2014; 2014(10): 1-11.