

T. C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA HASTANESİ

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği**  
**Şef: Prof. Dr. Gülten TANYER**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA**  
**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE PİKANIN**  
**BÜYÜMEYE ETKİSİ**

T 49336

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet MUTLU

Ankara 1996

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL VE METOD.....	45
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA.....	59
SONUÇLAR.....	69
ÖZET.....	71
KAYNAKLAR.....	73

## ÖNSÖZ

S. B. Ankara Hastanesinde uzmanlık eğitimi gören tüm Aile Hekimliği asistanlarının en iyi şekilde eğitim almaları için büyük çaba gösteren, tezimin hazırlanmasında yardımcı olan değerli hocamız ve koordinatörümüz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi sayın Prof. Dr. Gülten Tanyer'e şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını gördüğüm; Hastane Başhekimi sayın Op. Dr. Hasan Yıldırım'a, I. Dahiliye Kliniği eski Şefi sayın Dr. Metin Cambazoğlu'na, Osmangazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Başkanı Prof. Dr. Nesrin Doğruel'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi sayın Doç. Dr. Bülent Gökmen'e, I. Genel Cerrahi Kliniği Şefi sayın Prof. Dr. Seçkin Sarı'ya, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD Başkanı sayın Doç. Dr. Cem Kaptanoğlu'na,

Tezimin hazırlanmasında büyük katkı ve yardımları olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şef Yardımcısı sayın Doç. Dr. Yıldız Dallar'a ve klinik başasistanı Uzm. Dr. Zeynep Şıklar'a,

Çalışmış olduğum kliniklerin şef muavini, başasistanları ve asistan arkadaşlarıma içten duygularla teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Mutlu  
Ankara, 1996

## GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi, bütün yaşlarda dünya popülasyonunun önemli bir kısmını etkileyen majör bir medikal problem olarak uzun zamandır bilinmektedir (1).

Çocukluk çağındaki demir ihtiyacı artmış olduğundan ve erişkinlerin aksine, büyüme için ilave demir almaları gerektiği için bu dönem önemlilik arzeder (1).

Akut enfeksiyonla ilişkili olan ve hızla düzeltilebilen anemi dışında, demir eksikliği çocuklarda görülen anemilerin de en yaygın nedenini oluşturur (1).

Beslenmenin düzeltilmesine ve besinlerin iyi emilen demir formları ile daha efektif ve yaygın biçimde takviye edilmesine rağmen demir eksikliği hala sık görülmektedir. Demir eksikliğinin en ciddi belirtileri demir gereksiniminin en yüksek, fakat eksikliğe uyum kapasitesinin birçok açıdan en kısıtlı olduğu büyüme çağındaki çocuklarda görülür. Bu nedenle demir eksikliği ve ilişkili anemilerin patofizyolojisi, yalnızca birey olarak genç hastaların tedavisi için değil, aynı zamanda bir bütün olarak popülasyonun beslenmesini düzeltmek, iyileştirmek için gerekli halk sağlığı önlemlerinin planlanması açısından da önemlidir.

Çocukluk çağının temel biyolojik özelliği devamlı bir büyüme ve gelişme sürecinin olmasıdır. Bu süreci etkileyen genetik, intrauterin, enfeksiyöz, sosyal, metabolik ve hormonal bozukluklar yanında nutrisyonel faktörler de oldukça önemlidir ve önlenabilir olması nutrisyonel faktörlerin süratle ele alınıp düzeltilmesini gerektirir.

Çocuklarda demir eksikliğinin nedeni özellikle nutrisyonel olup, bu periyod büyüme ve gelişme açısından dikkatle takip edilip, ileride yol açacağı sonuçlar açısından düzeltilmesi gereklidir.

Bu çalışmada çocuklarda demir eksikliği anemisi ile büyüme arasındaki ilişki araştırılmış, ayrıca toplumumuzda sık görülen pika da bir demir eksikliği semptomu ya da nedeni olabileceği için ele alınıp demir eksikliğiyle ilişkisi ve büyümeye olan etkileri açısından değerlendirilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

### BÜYÜME VE GELİŞME

Büyüme, vücut hacminin ve kütlesinin artmasını, gelişme ise biyolojik işlevlerin kazanılmasını belirten terimlerdir (2-4).

Çocukluk çağı döllenme anında başlar ve ergenliğin tamamlanmasına kadar devam eder. Çocukluk çağının temel biyolojik özelliği, devamlı bir büyüme ve gelişme sürecinin olmasıdır (5).

Sağlıklı çocuk: hastalık belirtileri göstermeyen, kronolojik yaşına uygun vücut büyümesi, fizyolojik olgunlaşma, ruh ve zeka gelişimi gösteren çocuk olarak tanımlanır. Bir çocukta sağlık durumunu bozan etkenler büyüme ve gelişme sürecinin yavaşlamasına, durmasına veya normalden sapmasına neden olabilirler. Erken başlayan ve uzun süren patolojik etkenlerin büyüme ve gelişme üzerine etkisi, kısa süreli ve geç başlayanlardan daha belirgin ve kalıcıdır (6).

Büyüme ve gelişme hızı çocukluk çağı boyunca sabit değildir. Belirli dönemlerde artma ve azalma gösterir. En hızlı büyüme ve gelişme fetal dönemde olur. Doğum sonrası azalan hız ilk 2-3 yıldan sonra sabit ve yavaş bir tempoda gider. Ergenlik dönemi öncesi tekrar artma gösterir (5).

Karlberg, çocuklardaki büyümeyi büyüme hızını temel alarak üç farklı zaman aralığına bölmüştür. Birinci dönem olan sütçocukluğu

döneminin hızı fetal büyümenin doğum sonrası döneme yansımadır. Çocukluk çağı ikinci, ergenlik çağı üçüncü büyüme aralığını oluşturur (5).

## ÇOCUKLUKTA BÜYÜME

### İlk 3 yılda büyüme

Gebeliğin ilk 4-6 ayında fetal boy artışı oldukça süratlidir. Yedinci ayda yağ dokusu artmaya başlar, kilo alımı artar ve intrauterin son 2 ayda fetal ağırlık 2 katına çıkar. Testosteron düzeyinin yüksek olması nedeniyle geç fetal dönemde ve postnatal ilk 6 ayda erkeklerin büyüme hızı dişilerinkinden daha fazladır. Yenidoğanın doğum ağırlığı annenin sağlık durumu, beslenme durumu ve annenin yapısı ile ilgilidir ve bebeğin büyüklüğü üzerinde uterus baskılarının önemini yansıtır. Hayatın ilk birkaç günü içinde yenidoğan ağırlığının % 10'unu kaybeder. Normal beslenme ile yaklaşık 10 gün içinde doğum ağırlığına erişir. Sonraki 1-2 ay içinde bebek günde 30 gram ağırlık kazanır (7).

İlk 6 aydan sonra çocuğun nihai ağırlığını etkileyen genetik faktörler etkilerini göstermeye başlar. Bu nedenle çocuğun büyüme düzeninde 4-18 aylar arasında önemli sapmalar görülür. Bu sapma aşağıya veya yukarıya doğru olabilir. Gebelik yaşı küçük olan çocuklar daha iri yapı genetik potansiyeline sahiptir. İlk 6 ayda hızla büyürler, 18 aylık olunca yeni bir stabil persentil değerine erişirler. On sekiz aylıkken stabil bir persentil eğrisi elde ediliyor olmasına rağmen, başlangıçtaki büyüme persentillerindeki sapmalar yanlışlıkla büyüme geriliği olarak yorumlanabilir.

Birinci yılın sonunda bebek, doğum ağırlığının 3, boyunun 1.5 misline erişir. İkinci yılın sonuna doğru büyüme hızı çocukluk döneminin ortalarındaki hızda stabil hale gelir (ağırlık artışı 2-3 kg/yıl; boy artışı 5-7.5 cm/yıl). İkinci doğum yılında çocuk erişkin boyunun yarısına erişmiştir (7).

Hayatın ilk birkaç yılında büyüme sırasında enerji gereksiniminde değişiklikler olur. Erken çocukluk döneminde yaklaşık 110 kcal/kg/gün gereklidir ve bunun yaklaşık % 40'ı büyüme için kullanılır. Büyüme için harcanan miktar 2. yılda % 3'e kadar düşer ve adolesan dönemde de bu düzeylerde kalır. İkinci yıldan sonra total enerji gereksinimi 90 kcal/kg/gün'e, çocukluk döneminin ortalarında 60 kcal/kg/gün'e kadar azalır ve enerjinin çoğu aktivite ve dokuların bazal metabolizmasında kullanılır. Enerjideki bu azalma, istirahatteki kas dokusuna göre daha fazla enerji gerektiren beyin ve karaciğer gibi organların relatif kitlelerindeki azalmaya bağlıdır. Özellikle erkek adolesanlarda aktivite için harcanan enerji artar. Erkeklerde vücuttaki kas dokusu kitlesi 3 aylıkken % 22.5, 5 yaşında % 35 ve matürasyon tamamlandığında % 40'tır. Buna karşılık organ ağırlık yüzdesi 17'dir ve organ ağırlığının % 75'ini de beyin teşkil eder. Matürite tamamlandığında organ ağırlığı toplam vücut ağırlığının % 5.1'idir. Doğumda vücut ağırlığının % 12'sini teşkil eden yağ dokusu giderek artar. Çocuk büyümeye başlayınca yağ dokusu oranı giderek azalır ve çocukluk çağı boyunca sabit kalır. Adolesan dönemde kızlarda vücudun yağ dokusu tarafından oluşturulan bölümü seksüel matürasyon arttıkça artar (7).

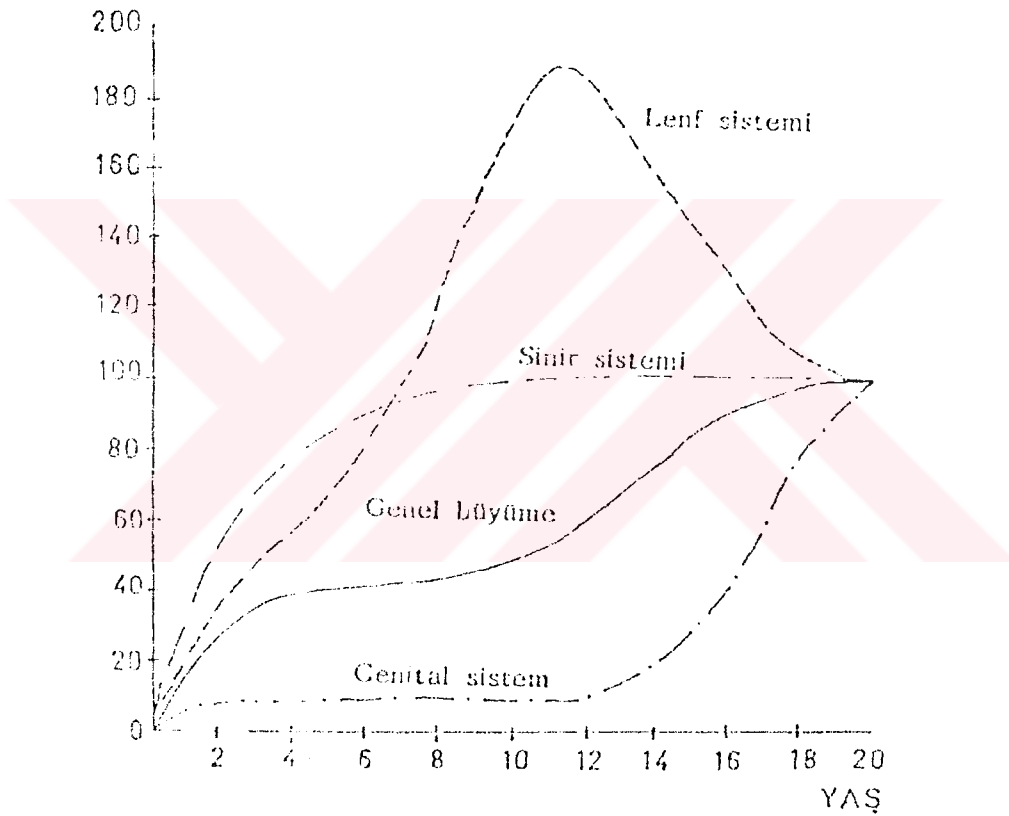
### **Puberte öncesi ve Pubertede büyüme**

Pubertal büyüme hızlanması kızlarda 10, erkeklerde 12.5 yaş civarı olur. Büyüme hızı artar; zirve değerler kızlar için 9 cm/yıl, erkekler için 10.3 cm/yıl'dır. İskeletin farklı bölümlerinin büyümesi, farklı zamanlarda artma gösterir. En erken büyüme hızlanması ayaklarda olur. Bunu bacaklardaki ve daha sonra da gövdedeki uzama izler. Boydaki uzama zirve değere ulaştıktan sonra yüzde büyüme olur. En belirgin değişiklik mandibuladadır; kafatasının bazalinde % 6-7 oranında büyüme olurken, 12-20 yaş arasında mandibula yüksekliğinde % 25 artma olur. Adolesans öncesi büyüme erkeklerde kızlara göre 2 yıl daha uzundur, bu dönemde gövdeye göre bacaklarda daha hızlı bir büyüme gözlenir. Erkeklerin aksine, kızlarda kalça



genişliğinde artma daha belirgindir; diğer kemik bölgelerindeki büyüme ise erkeklerde kızlara göre daha fazladır (7).

Vücudun değişik kısımları farklı zamanlarda farklı oranlarda büyür. Tartı, boy, kas ve iskelet sistemi, kalp, dalak, karaciğer, böbrekler gibi iç organların büyüme paterni genel büyümü eğrisini izlerken sinir sistemi, genital organlar kendilerine özgü büyüme paterni izlerler (Şekil-I) (4).

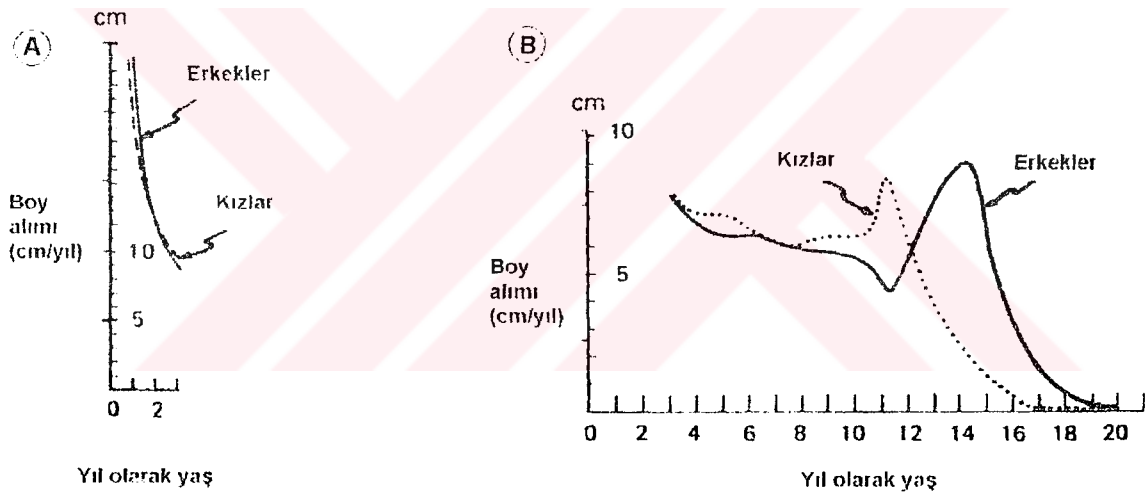


Şekil-I. Genel Büyüme Paterni Ve Değişik Sistemlerin Büyüme Paternleri.

Normal çocuklar arasında da boy, vücut yapısı, büyüme hızı, fizyolojik özellikler yönünden farklılıklar vardır. Buna “biyolojik varyasyon” adı verilmektedir (2, 4).

Son yıllarda eğitim, çevre koşulları, hijyen şartları, beslenmenin iyileştirilmesi ile birlikte çocukların büyüme ve gelişme potansiyelleri artmıştır (2-4).

Her iki cinsiyette boy olarak büyüme hızı doğumdan 3 yaşına kadar ve 3-20 yıl arasında değişik bir patern göstermektedir (Şekil 2) (7).



**Şekil II.** Her iki cinsiyette boy olarak büyüme hızı paternleri: A) 0-3 yıl; B) 3-20 yıl.

## BÜYÜME VE GELİŞMEYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Büyüme ve gelişmeye etkileyen faktörler şunlardır (4, 5):

1. **Genetik Faktörler:** Anne ve babadan geçen genler çocuğun boyunu etkilemektedir. Özellikle anne ve babanın boyu, bir çocuğun ulaşacağı hedef boyun iyi bir göstergesidir. Gelişme oranı, büyüme hızı, puberte yaşı ve büyümenin durduğu yaş da genetik faktörler tarafından belirlenir.

2. **Beslenme:** Normal bir büyüme ve gelişme için yeterli beslenme mutlaka gereklidir. Nedeni ne olursa olsun, yetersiz beslenme sonucu ilk önce büyüme ve gelişme etkilenir. Çocukta besinler temel fonksiyonlar için saklanıp, büyüme ve gelişme için gereksinim en aza indirilir.

3. **Cinsiyet ve Etnik Farklılıklar:** Kız ve erkek çocuklar arasında doğum kilosu, puberte başlama yaşı ve nihai boy arasında farklılıklar olmasının yanısıra toplumlara göre de büyüme ve gelişme sürecinin özellikleri farklılıklar göstermektedir.

4. **Hormonal Faktörler:** Büyüme ve gelişmeyi etkileyen başlıca hormonlar büyüme hormonu, tiroid hormonları, cinsiyet hormonları, insülin ve korionik somatomamotropin'dir.

5. **Intrauterin Faktörler:** Annenin sağlık durumu, beslenmesi, aldığı ilaçlar, geçirdiği enfeksiyonlar, uterus ve plasentanın bütünlüğü çocuğun büyüme ve gelişmesini önemli derecede etkiler.

6. **Diğer Faktörler:** Çevre sağlık koşullarının özelliği, kromozomal bozukluklar, doğumsal ya da edinsel hastalıkların varlığı.

Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi amacına yönelik çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Büyüme için kullanılan vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, vücut bölümlerinin birbirine oranı, göğüs çevresi ölçümlerinin yanısıra gelişmenin değerlendirilmesinde kemik yaşı, zeka

ölçümleri, diş gelişimi, nöromotor gelişme, cinsel gelişmenin dereceleri önemlidir (2, 4).

Büyümenin takibinde aynı yaştaki normal çocukların belirli zaman aralıklarında ölçümü ile hazırlanmış persentil eğrileri ve standart deviasyon skoru ( $SD_s$ ) kullanılmaktadır. Persentil eğrisine göre 3. ve 97. persentil içinde;  $SD_s$ 'ye göre  $\pm 2$  standart deviasyon skoru içinde kalan çocuklar normal kabul edilirler (5).

Kemik yaşının değerlendirilmesi pratikte sık kullanılan bir yöntemdir. Epifizlerin olgunlaşması belirli bir hızda ilerler ve bu radyolojik olarak izlenebilir. Greulich-Pyle sistemi ya da Tanner-Whitehouse sistemi ile yapılabilen kemik yaşının saptanması, tanıyı yönlendirmenin yanısıra tedavinin izlenmesinde de önemlidir (5).

Büyüme çocukluk çağının en önemli özelliği olduğundan, büyüme yetersizliği bir hastalığın önemli bir bulgusu olabilir. Boy kısalığı, aynı zamanda çocuklarda psikolojik problemlere de neden olmaktadır (5).

Büyüme hızı, çocuğun bir yılda aldığı boyu (cm) ifade eder. Normal ve kısa boy arasında bir sınır olmamasına rağmen genel olarak boyu 3. persentil altında ve  $-2 SD_s$ 'nin altında olan çocuklar kısa olarak kabul edilmektedir. Büyüme hızı 25. persentil altında olan çocuklar da boy kısalığı yapan nedenler yönünden incelenmelidir.

Büyüme hızı yıl içinde de farklılıklar gösterebilir. Bu yüzden büyüme hızının ne olduğu konusunda karar verirken en az 6 aylık takip gerekmektedir (7).

Normalde bir çocuk 2 yaşından sonra bir büyüme paternine sahip olur. Bir başka deyişle, sütçocukluğu dönemindeki boy ulaşılabilecek nihai boyun bir belirleyicisi olamaz (6).

## Boy Kısaliğının Nedenleri

Boy kısaliğının nedenleri aşağıdaki gibi gruplandırılabilir (5, 6).

1. Genetik
  - a) Ailesel boy kısaliğı
  - b) Kromozom anomalileri (Trisomi 21, 18, 13, Turner sendromu kromozom delesyon sendromları)
2. İntrauterin gelişme geriliği
3. Nutrisyonel bozukluklar
4. Major organ ya da metabolizma bozuklukları
  - a) Astım bronşiale, kronik bronşit, bronşektazi
  - b) Kronik böbrek patolojileri
  - c) Kronik hemolitik anemiler
  - d) Gastrointestinal sistem hastalıkları (ülseratif kolit, malabsorbsiyon sendromları, karaciğer yetmezliği, rejyonel enterit)
  - e) Lipid depo hastalıkları
  - f) Mukopolisakkaridozlar
  - g) Glikojenezis
  - h) Sistinozis
  - i) Galaktozemi
  - j) MSS hastalıkları (mental retardasyon, kraniofaringeoma, optik kiazma gliomları, pineal tümörler vb.)
5. İskelet sistemi ile ilgili bozukluklar
  - a) Yapısal hastalıklar (dizostozlar, osteokondrodistrofiler)
  - b) Omurganın hastalıkları (multipl hemivertebra, tüberküloz, kifoz, skolyoz)
6. Kronik enfeksiyonlar

## 7. Endokrin nedenler

- a) Hipofizer yetmezlik
- b) Hipotiriodi
- c) Puberte prekoks
- d) Hipoadrenokortikosizm
- e) Cushing sendromu
- f) Diabetes mellitus
- g) Hiperparatiroidi
- h) Pseudohipoparatiroidi

## 8. Konstitüsyonel büyüme geriliği

9. Bazı sendromlarda (Seckel, Bloom-Williams, Dubowitz, Marcheasni, Cornelia de Lange, Laurence-Moon-Biedl, Cockayne, Rothmund-Thomson sendromu)

## 10. Psikososyal boy kısalığı

Büyüme geriliği yapan nütrisyonel faktörler içinde yer alan demir eksikliği anemisi halen ülkemiz için bir sağlık problemi oluşturmaktadır.

Anemi, sözcük olarak eritrosit kitlesinde veya kan hemoglobin konsantrasyonunda azalma anlamına gelir. Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri her yaş ve cinsiyet grubunda farklıdır. Bu nedenle, anemi tanısı koymak için her hasta için ayrı değerlendirme yapılır ve normal değerlerin yaş ve cinse göre 2 standart deviasyon altı anemi olarak kabul edilir (9).

“Fonksiyonel anemi” ise kan hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normal olduğu, ancak eritrositlerin dokulara başka nedenlerden dolayı yeterli oksijen sağlayamadığı durumlardır. Örnek olarak kronik akciğer hastalığı, konjenital kalp hastalığı verilebilir (9).

Aslında anemi bir tanıdan çok mevcut olan hastalığın objektif bir bulgusu olarak düşünölmelidir. Ayrıca anemi patogenezi de gözönüne alınarak doğru tanısal terminoloji verilmelidir; demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi, hemolitik anemi gibi (8).

## DEMİR EKSİKLİĞİ

### Tanımlar

Demir eksikliği terimi, hemoglobin yapımını kısıtlayacak ağırlıkta demir yetersizliği anlamına gelir. Demir eksikliği anemisi; demir eksikliği nedeniyle, hemoglobinin konsantrasyonu aneminin laboratuvar tanımını oluşturmak üzere, yani yaş grubunun normal değerlerinin % 95'inin altına düşmesiyle birlikte görölen daha ağır demir eksikliği formuna işaret eder. Anemi olmaksızın demir eksikliği terimi veya bozulmuş hemoglobin üretimi, hemoglobinin konsantrasyonunun düştüğü, fakat bu düşüşün anemi tanımı için yetersiz olduğı daha hafif demir eksikliği formu için kullanılır (8). Bununla birlikte, sütçocukluğu ve çocukluk döneminin çoğunda demir depolarının düşük olması fizyolojiktir. Bu durum sık görölen bazı kavramsal güçlükleri açıklar, çünkü demir depolarının eksikliği terimi bir bozukluk olduğına işaret eder. Demir depolarının eksikliği dokulardaki demir depolarının düştüklüğünü yansıtan düşük serum ferritin konsantrasyonu şeklinde tanımlanır. Diğer laboratuvar bulguları olmadan, bu durum sağlıklı çocuklarda nispeten sık göröür ve vücut işlevlerinde herhangi bir bozukluk yoktur, fakat demir eksikliği gelişimi için daha fazla yatkınlık ya da potansiyel taşıdığı gösterir (9).

## Vücuttaki Demir Bileşikleri

### *Dağılım ve Metabolik Fonksiyon*

Vücudun demir içeren bileşikleri, metabolik ya da enzimatik işlevlerde rol oynayan esansiyel bileşikler ve demir depolanmasıyla ilgili bileşikler olarak ikiye ayrılır. İlk grup hücrel enerji için oksijen taşınması ve kullanımında rol alır ve hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar ve demir sülfür proteinlerini içerir. Hemoglobin esansiyel demirin çoğunu ve total vücut demirinin yaklaşık üçte ikisini oluşturur. Depo bileşikleri olan ferritin ve hemosiderin demir homeostazı idamesinde yer alır. Diyetteki demir alımı yetersiz olduğunda, hemoglobin ve diğer esansiyel demir bileşiklerinin üretimini sürdürmek için depo bileşiklerinden demir mobilize olur.

Demir ayrıca plazmada labil olarak (total demirin % 1'i) ve transport kompartmanında transferrine bağlı olarak bulunur. Ayrıca, tüm hücrelerde bulunmakla birlikte, en fazla eritroid ana hücreleri, plasenta ve karaciğer hücrelerinde bulunan transferrin reseptörü vardır ve hücre yüzeyindeki transferrin reseptörü sayısı demir ihtiyacını belirler (9).

### *Esansiyel Demir*

**Hemoglobin:** Hem, proteinler içinde miktarı en fazla olan ve en kolay test edilebilendir ve çocuklarda vücut demirinin % 65'den fazlasını oluşturur. İşlevi kan yoluyla oksijeni akciğerlerden dokulara taşımaktır. Hemoglobin, her biri 1 demir atomlu hem grubu taşıyan dört globin zincirinden oluşmuş bir tetramerdir. Eritrositlerdeki proteinin % 95'inden fazlasını oluşturur (9).

**Miyoglobin:** Kastaki bu kırmızı pigment, kas kontraksiyonu sırasında kullanılmak üzere oksijeni depolar; bu protein, total vücut demirinin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Yapısı hemoglobinin monomerik birimlerine



benzer. İnsan kasındaki miyoglobin konsantrasyonu yaklaşık olarak her 1 gram doku için 5 mg'dır (9).

**Sitokromlar:** Elektron transport enzimleridir; mitokondrilerde ve diğer sellüler membranlarda yerleşiktir. Sitokromlar, bütün aerobik hücrelerde mitokondrilerin kristalleri içinde bulunur ve ATP formunda sellüler enerjinin oksidatif üretimi için gereklidir. Sitokromların en kolay izole edileni ve en iyi bilineni sitokrom c'nin insanlardaki konsantrasyonu 1 gr doku için 5-100 mg'dır. Kalp kası gibi oksijen kullanım hızı yüksek dokularda konsantrasyonu fazladır. Sitokrom P-450, başlıca karaciğer hücrelerinin mikrozomal membranları içinde bulunur; ilaçların ve endojen substratların oksidatif yıkımında görev alır. Diğer hem enzimleri, granülositteki myeloperoksidaz da olmak üzere, katalaz ve peroksidazdır.

Oksidatif metabolizmada rolü olan ve demirin hem formunda olmadığı diğer önemli enzim grubu içinde **demir-sülfür proteinleri** ve **metalloflavoproteinler** vardır (örneğin, NADH, süksinik dehidrogenaz ve ksantin oksidaz). Hem formunda olan ve olmayan demir enzimleri total vücut demirinin yaklaşık % 3'ünü oluşturur (10).

Aktiviteleri için devamlı iyonik demir sağlanmasına gereksinim duyan bir grup enzim daha vardır. Bunlardan birkaçı enerji metabolizmasında yer alır ve **fosfoenolpirüvat karboksikinaz** (glikoneogenezde hız kısıtlayıcı bir enzim), **akonitaz** (sitrik asit siklusunda) ve **trimetil lizin hidroksilaz** (karnitin sentezinde gerekli) bu gruptadır. Hücre bölünmesi de bu enzim gruplarından birine bağlıdır (**ribonükleotid redüktaz**) (9).

### *Depo Demiri*

Demir bileşiklerinin bu grubu içinde depo bileşikleri olan ferritin ve hemosiderin vardır ve primer olarak karaciğerde, retikuloendotelial hücrelerde ve kemik iliğinin eritroid prekürsörleri içinde bulunurlar. Depo demirinin total miktarı, vücut işlevlerinde belirgin bir bozukluğa neden

olmaksızın büyük değişkenlik gösterebilir. Depo demiri, henüz demir eksikliği anemisi gelişmeden hemen hemen tümüyle tüketmiş olabilir. Bunun tersine, henüz aşırı demir birikimine bağlı doku hasarı bulgusu görülmeden demir depolarında 20 kattan fazla bir artış bulunabilir.

Intrasellüler ferritin, düz endoplazmik retikulumda intrasellüler demir azlığı veya yüksekliği durumlarına göre sentez edilir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi sellüler ferritin miktarı ile orantılıdır, yani plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır. Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan demir vücut tarafından yeniden kullanılır veya amorf, suda erimeyen ferritinden daha fazla miktarlarda demir içeren hemosiderine döntüür.

Hemosiderin ve ferritinin her ikisi de, histolojik olarak Prusya mavisi ile reaksiyon verirler ve mikroskopik olarak renkli, koyu mavi-siyah partiküller halinde görülürler. Hemosiderin içindeki demir, hemoglobin yapımı için kullanılabilirse de, demirin hemosiderinden mobilizasyonu ferritine oranla çok daha yavaştır (10, 11).

### **Demir Dengesi**

Demir metabolizmasının farklı bir özelliği, bir kere emildikten sonra demirin son derece düşük bir miktarının vücuttan kaybedilmesidir. Vücuttaki demir miktarı normalde büyüme ve gelişmenin her bir aşamasında başlıca demir emiliminin düzenlenmesi yoluyla dar sınırlar içinde tutulur. Bu düzenleme fetusta plasenta tarafından, doğumdan sonra ise intestinal mukoza tarafından gerçekleştirilir. Diyetten emilen demirin miktarı; (1) besinde bulunan demir formunun ve miktarının ve her besinden gelen demirin barsak ortamındaki diğer besin bileşenleri ile etkileşimine ve (2) demir emiliminin, intestinal mukoza tarafından depolar azaldığı zaman arttırılması, yani demir emiliminin homeostatik regülasyonunun bir işlevidir. Erişkinlerde emilen demir miktarı kaybedilene yakın olmasına rağmen, çocuklarda emilen demir, büyüme için gerekeni karşılamak üzere

kaybedilen demir miktarından çok daha fazla olmalıdır. Örneğin, 1 yaşındaki bir bebekte alınan demir kaybedilenin yaklaşık 4 katı kadar olmalıdır (12).

### **Demir Absorpsiyonu**

Vücuttaki demir miktarı, intestinal absorpsiyon ile alınan ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir arasında bir denge sağlanarak korunur. Genelde, gıdalarla günlük 20-25 mg demir alınmasına rağmen barsaklardan ancak 1-2 mg/gün miktarında demir absorbe edilir, bu da kayıp ile kazanç arasında dengeyi sağlar. Demir absorpsiyonu, primer olarak duodenum ve proksimal jejunumdandır. Gastrointestinal kanaldan geçen demirin emilebilir formda olup olmaması, demirin diyetteki miktarı, diyetin kompozisyonu ve gastrointestinal faktörler bu absorpsiyonu etkiler. Diyetteki demirin % 90 kadarı non-hem demiri, geri kalanı hem demiri şeklindedir. Hem demiri absorpsiyonu non-hem'e göre çok yüksektir ve diyetteki diğer faktörlerden etkilenmez. Non-hem demiri gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir, diyetteki diğer faktörlerden etkilenir: fitat, tannat ve fosfatlar absorpsiyonu inhibe eder, aminoasitler ve askorbik asit ise artırır. Sindirim sırasında ferröz formda redükte edilerek absorbe edilir. Hem demirinin % 30'u absorbe edilirken, non-hem demirin ancak % 5'i absorbe edilmektedir. Gastrik sekresyon, intestinal motilite, cerrahi ve intestinal hastalıklar absorpsiyonu etkileyen gastrointestinal faktörlerdir (13).

İntestinal absorptif hücreler vücut demir durumuna göre demirin, demir bağlayan proteinlerle bağlanmasını ya da bağlanmamasını sağlayarak demirin mukozal alımını kontrol ederler.

Mukozal demir emilim regülasyonunun homeostatik özellikleri, demir alımı ve depolar fizyolojik sınırlardayken en efektiftir. Büyüme hızının arttığı, sonuç olarak demir depolarının azaldığı gelişme dönemlerinde demir emilimi artar (örneğin, sütçocukluğu ve adolesans) (13).

## Besinlerde Demir

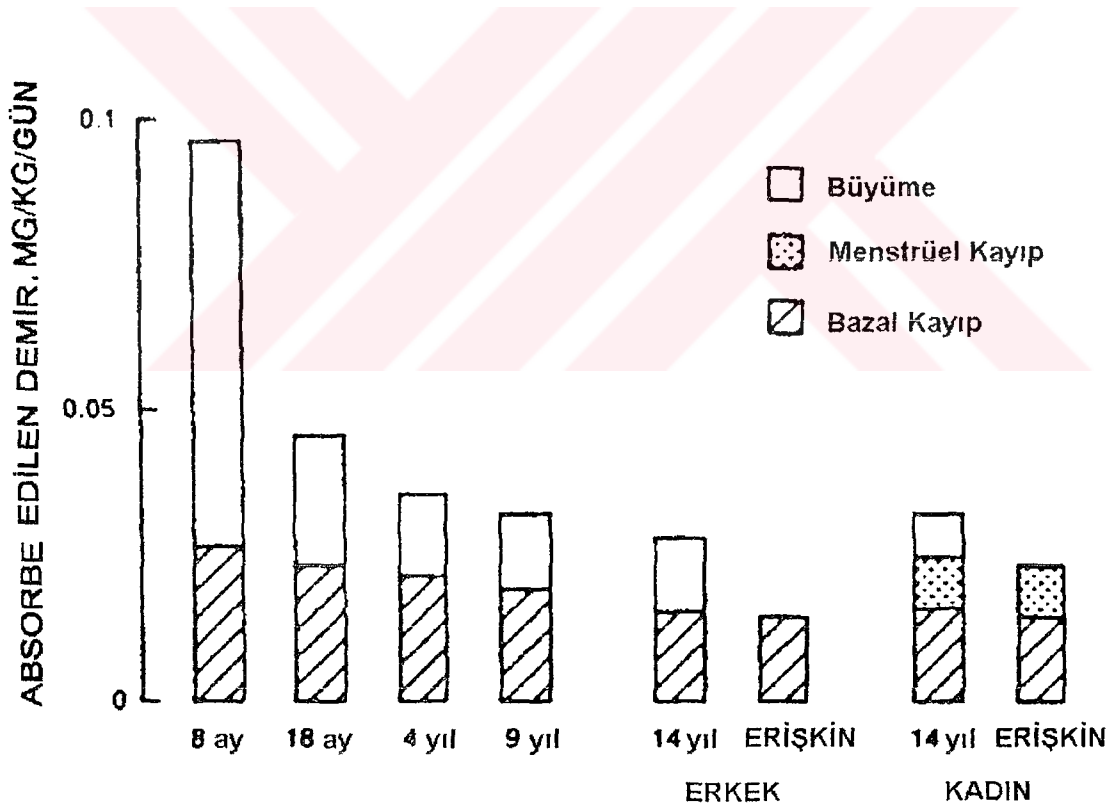
Diyetin bileşimi, emilen demir yüzdesi üzerinde çok etkilidir. Biyosentetik olarak işaretlenmiş bireysel besinlerden emilen demir oranları % 1-20 arasında değişmektedir (14). Üç ana tahıl olan buğday, pirinç ve mısır bu yelpazenin en alt ucundayken, et ve hayvan ürünleri üst uçta yer alır. İnek sütüyle beslenen sütçocuklarında, bu sütte bulunan demirin % 10'u emilmesine karşılık anne sütündeki demirin % 50'si emilir (15). Anne sütündeki demirin bu olağandışı biyoyararlanımı, anne sütüyle beslenen miyadındaki bebekleri demir eksikliği gelişiminden bir dereceye kadar korur (16). Emzirme saatine yakın katı besin verilmesi anne sütündeki demirin emilimini önemli derecede baskılar (17, 18). Bu düşünce, katı besinlerin süt dışında ayrı bir öğün olarak verilmesini gerektirir.

Erken sütçocukluğu döneminden sonra diyet daha çeşitlendikçe demir absorpsiyonunu en fazla etkileyen faktör aynı öğünde alınan besinlerin kombinasyonudur (19). Demirle ilgili beslenme öyküsü alınırken dikkat edilmesi gereken iki önemli nokta; alınan et, kümes hayvanı eti ve balık miktarı ile diyetteki askorbik asit miktarıdır. Askorbik asit vejeteryan diyetlerden hem olmayan demirin emilimini güçlendiren, özel önemi olan bir maddedir ve özellikle gelişmekte olan ülkeleri yakından ilgilendiren bir faktördür. Araştırılması gereken diğer bir nokta, demir emilimini baskılayıcı olan besinler ve içeceklerdir; örneğin, büyük miktarlarda inek sütü (düşük demir içeriği ve yüksek fosfat konsantrasyonu nedeniyle) ve çay (aynı öğünde alınan besinlerdeki demirle çözünmez bileşikler oluşturan tannatları içerdiği için).

Vücut demir depoları azaldıkça demir emiliminde kompensatuar bir artış görülür, fakat bu diyete bağlıdır. Buğday ve diğer sebze ürünlerinden gelen hemsiz demirin kullanımı yalnızca hafif bir şekilde artarken, hayvansal ürünlerden emilim iki katına çıkabilir.

### Doğumdan Adolesansa Kadar Değişen Demir İhtiyaçları

Sütçocuğu ve çocukluk çağında yaşamın diğer periyodlarına göre diyet demir ihtiyacı daha fazladır (20-21-22). Erişkinlerdekinin aksine, sütçocuğu ve çocuklar büyüme için ilave demir almalıdır. Örneğin, 8 aylık bir sütçocuğu, ortalama bir erişkinle kıyaslandığında vücut ağırlığının kg'ı başına üç kat fazla demire gereksinim duyar ve bu demirin 2/3'ünden fazlası büyüme için gereklidir (Şekil-III) (25). Ayrıca, hızla büyüyen sütçocuğunun diyetinde süt önemli yer tutar ve bunun demir konsantrasyonu düşüktür. Sadece erken sütçocukluğu evresinde, neonatal demir depolarının yüklü oluşuyla, büyüme ile sütün düşük demir içeriği dengelenebilir. Büyüme oranı, diyet içeriği ve demir depolarının kullanılabilirliği matürasyon sırasında hep birlikte dramatik değişiklikler gösterir.



Şekil-III. Vücut Ağırlığına (kg) Göre Absorbe Edilen Demir Gereksinimleri.

Erken Sütçocukluğu Evresi: Demirin fazla olduğu bir periyoddur. Sağlıklı termde sütçocukları arasında, doğum sonrası ilk dört ay demirin fazla oluşuyla karakterizedir. Çoğu yenidoğanda transplasental alınmış demir depolanımı çok fazladır (22). Üstelik, hipoksik intrauterin ortamın bir sonucu olarak, hemoglobin değerleri doğumda, daha büyük bireylerden daha çok yüksektir. Demir depolarında geçici bir artışa yol açan, daha sonraki 6-8 haftada 10 g/L/hafta konsantrasyona düştüğü için, ilave bir demir rezervini yansıtır. Sadece, daha sonra, hızla artan kan volümüne ayak uydurmak için daha aktif kırmızı hücre üretimiyle demir depolarında hızlı bir düşüş gözlenir.

İlk 4 aylık dönemde total demirde, vücut ağırlığı yaklaşık 2 katına çıkmasına rağmen temel bir değişiklik yoktur. Bununla birlikte demirin dağılımı değişir. Depo demirin yaklaşık yarısı hemoglobin, miyogloblin ve demir enzimlerinin üretimi için mobilize olur. Bu dönemde önemli olan sütçocuğunun depo demiriyle kendi kendine yeterliliğidir. Bu dönemde anne sütüne başlanmış olsa da, anne sütü demiri yüksek oranda absorbe olsa da hızlı büyüme ihtiyacını tek başına karşılayacak düzeyde değildir. Sağlıklı, miyadında ve anne sütüyle beslenen sütçocuklarında 6 aydan önce nadiren demir eksikliği olur; yani hemoglobin konsantrasyonu, demirle zenginleştirilmiş formülle beslenen ya da demir ilavesi yapılan sütçocuklarınıninkine eşittir. Demirle zenginleştirilmiş formülle beslenmeyen ya da çok az demir ilavesiyle beslenen sütçocuklarının demir depoları anne sütüyle beslenenlere göre daha erken azalır, fakat nadiren 4 aydan önce demir eksikliği görülür (15).

Düşük doğum ağırlıklı sütçocukları da demir bolluğu evresiyle başlar, fakat bu evre termdeki sütçocuklarından daha kısa sürer. Başlangıçtaki demir depoları daha düşük düzeydedir ve relatif olarak büyüme hızı daha fazladır; yani, termdeki sütçocuklarına göre daha kısa bir periyotta doğum ağırlıklarının iki katına ulaşırlar. Sonuç olarak, demir depoları 2-3 ayda, hatta çok düşük doğum ağırlıklı sütçocuklarında daha kısa sürede eksiklik

(açık) gösterirler. Bu yüzden, SGA, anne sütüyle beslenen ve demirle takviye edilmiş formüllerle beslenen çok düşük doğum ağırlıklı sütçocuklarına demir suplementasyonu yapılmalıdır. Birçok düşük doğum ağırlıklı sütçocuklarında, laboratuvar çalışmaları için çok sık kan alınması nedeniyle, önemli miktarlarda demir kaybı ilave bir problemdir. Böyle bir durumda transfüzyonla düşük miktarlarda kan verip kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlara zemin hazırlamak yerine, son zamanlarda kronik son-dönem renal hastalık anemisini önlemede yüksek derecede başarılı olduğu gösterilmiş rekombinant eritropoetin kullanımı potansiyel olarak daha güvenilir bir alternatiftir.

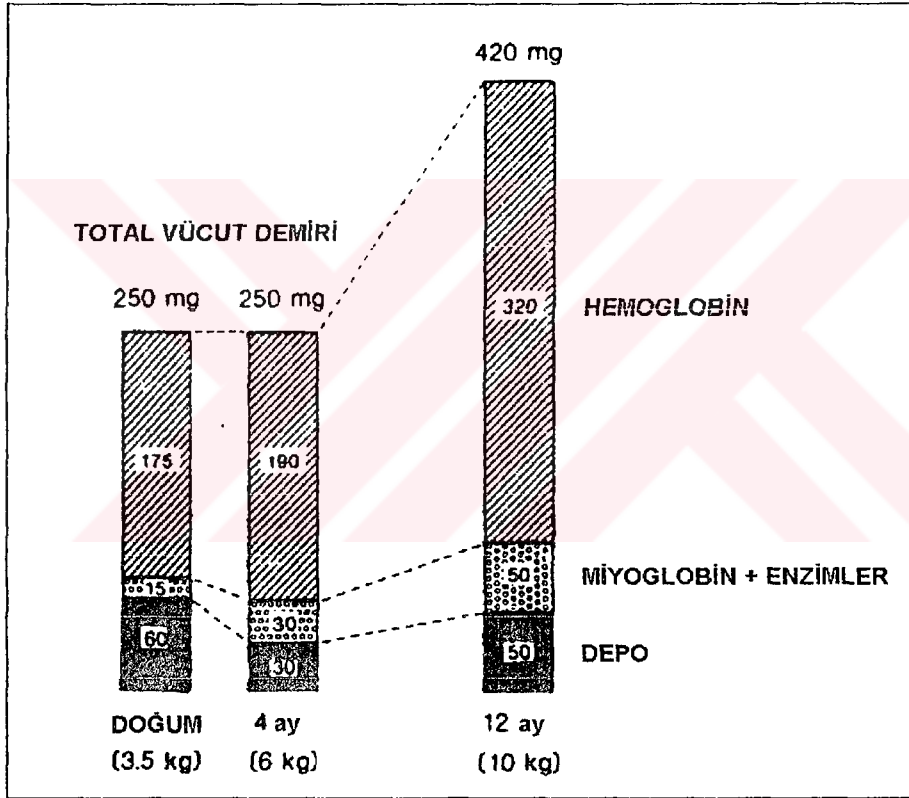
Geç Sütçocukluğu Evresi: Diyetin en büyük farklılığa neden olduğu dönemdir. Yaklaşık 4. aydan sonra, demir depoları artık büyüme ve miyadında sütçocuklarının bazal kayıplarını karşılayacak dominant demir kaynağı değildir. Dördüncü aydan 12. aya kadar vücut demiri yaklaşık % 70 artmalıdır (Şekil-IV) (22). Bu ihtiyaçları karşılayacak major kaynak diyet olmak zorundadır. Bu yüzden anemiye ararken diyet öyküsünden tahminde bulunmak şaşırtıcı değildir.

Geç sütçocukluğu evresinde anemi gelişme ihtimali, erkenden inek sütüyle beslenen sütçocuklarında en fazladır (23). İnek sütü sadece demir için fakir bir kaynak olmayıp, gizli intestinal kan kaybı miktarını da arttırır (24).

Anne sütüyle beslenen sütçocuklarında 6. aydan önce nadiren demir eksikliği gelişmesine rağmen, anne sütü almaya devam eden sütçocuklarında 3 ayı takiben demir eksikliği riski hızla artar (16).

İnek sütü, zenginleştirilmemiş formül ya da anne sütüyle beslenen sütçocuklarında demir eksikliği gelişimi kısmen diyetdeki gıdalarla ilgilidir ve özellikle, demirle güçlendirilmiş tahıl ve öğünde demir absorpsiyonunun askorbik asit ya da et ile arttırılıp arttırılmadığına bağlıdır (19). Bununla birlikte, genellikle bu faktörleri bireyselleştirmek pratik değildir. Bu

nedenle, 6. aydan sonra anne sütüyle beslenen sütçocuklarında demir eksikliği, 4. aydan itibaren ya da daha erken demirle zenginleştirilmiş formülleri kullanarak çoğu zaman kolaylıkla önlenir. Anneler için sürekli olarak bir demir suplemanı vermek yerine demirle güçlendirilmiş bir formüle geçmek daha kolaydır. Sütçocukluğu evresindeki demir eksikliğinin gelişme geriliğiyle birlikte olduğuna dair artan bulgular, relatif olarak basit olan bu önerilerle ilgilenmek için güçlü bir motivasyon oluşturmaktadır (25).



Şekil IV. Sütçocukluğu Döneminde Vücut Demirindeki Değişiklikler.

**Çocukluk:** Daha yavaş büyüme ve diyetin çeşitlilik kazanmasına bağlı geçici bir durgunluk evresidir. Yaklaşık 18. aydan sonra, geç sütçocukluğu evresindeki demir eksikliğine predispoze faktörler gittikçe daha az önemli



hale gelir. Büyüme hızı yavaşlar ve sütün daha az hakim olması nedeniyle mikst bir diyet biyoyararlanım açısından daha zengin demire sahiptir. Ekonomik açıdan fakir olanlar ve vejeteryanlar hariç, anemi riski 2. yıldan sonra büyük oranda düşer. Çoğu ülkede, sadece biyoyararlanımı düşük demirli diyet nedeniyle değil, ayrıca kancalı kurt ve giardia gibi intestinal parazitlerin yüksek prevalansı nedeniyle de anemi hala çok görülmektedir.

İnfantlardaki durumun aksine, çocuklar genelde ailenin diğer bireyleri için hazırlanan yiyecekleri yedikleri için, çocuklar için spesifik gıdalara ulaşmak zordur. Bununla birlikte, temel gıdaların demirle güçlendirilmesi efektif olabilir ve kreş ve okullarda verilen öğünlerle biyoyararlanımlı demiri sağlayacak bir fırsat olabilir (25).

Adolesans: İkinci yüksek riskli gruptur. Adolesan büyüme atağı ve seksüel matürasyon diyetdeki demir gereksinimini belirgin olarak artırır. Bununla birlikte, 13 yaşındaki çocukların gözleminden de anlaşıldığı üzere, bütün bireylerde bu olaylar aynı kronolojik sırayı izlemezler. Kısa preadolesanlarla; uzun, seksüel olarak gelişmiş genç erişkinler arasında evre farkları vardır. Fiziksel karakteristiklerdeki bu farklılık demir ve diğer besin maddeleri için gereksinimde paralel bir değişiklik gösterir.

Erkek çocuklar arasında, adolesan büyüme atağının ortalama zamanı 13-14 yaş arasındadır (26). Tanner evrelerine göre 2-5 arası seksüel matürasyon, büyüme pikinden yaklaşık 2 yıl önce başlar ve toplam olarak yaklaşık 3 yılı alır. Fakat olayların bu sırası daha erken ya da daha geç olabilir.

Büyüme pikiyle demir gereksiniminde olan artış sadece artan kan volümünü değil, aynı zamanda erkeklerde seksüel motivasyon ile birlikte ortaya çıkan hemoglobin konsantrasyonundaki artışı da yansıtır. Tipik olarak, bu demir ihtiyaçları hiç değilse kısmen artmış iştah ile karşılanabilir. Büyüme atağı ve seksüel matürasyondan sonra, büyüme hızında ve demir

ihtiyacında hızlı bir düşüş olur. Sonuç olarak büyüme piki sırasında gelişen demir eksikliğinden kurtulma şansı vardır.

Kızlarda, demir ihtiyacındaki adolesan artışı erkeklere göre daha uzun bir periyoda dağılmıştır. Büyüme atağı erkeklerdeki gibi büyük değildir ve seksüel matürasyon daha tedricidir (25). Kızlarda büyüme piki erkeklerden daha erkendir (ortalama 11.5 olmak üzere % 95'i 9.7 ve 13.3 yaşları arasında). Tanner evrelerinde 2'den 5'e ilerleme büyüme pikinden 1 yıl önce başlar ve tipik olarak büyüme pikinden yaklaşık 1 yıl sonra başlayan menstrüasyonla toplam 4 yıl devam eder. Büyüme pikinde absorbe edilen demir için ortalama gereksinim maksimal yaklaşık 1.5 mg/gün'e ulaşır, fakat daha önceki baseline değerine düşmez. Bunun yerine menstrüel demir kaybını yerine koymak için ihtiyaca bağlı olarak yaklaşık 1.3 mg/gün'de daha yüksek bir plato değerinde kalır. Çoğu genç kadın ortalama menstrüel kan miktarından daha fazla kan kaybeder; kadınların yaklaşık % 20'si, büyüme piki sırasındaki daha büyük bir miktar olan 2.0 mg/gün ya da daha fazlasına ihtiyaç duydukları tahmin edilmektedir. Devam eden yüksek demir ihtiyaçlarının kümülatif etkisi ve genç kadınların erkeklerden daha az yemek yeme eğilimi muhtemelen, dişiler arasında adolesans boyunca demir eksikliği prevalansının artmış gibi görüldüğünü açıklayabilir (27).

Sütçocukluğundan adolesansa kadar olan periyod genellikle yüksek demir gereksinimi olan evrelerden biridir. Bununla birlikte, daha ayrıntılı bir incelemeyle, demir ihtiyaçlarının büyüme ve gelişme süresince dalgalandığı açıktır. Demir gereksinimleri en çok geç sütçocuğu evresinde ve adolesanstadır ve demir eksikliği en sık bu evrelerde görülür. Bazı ülkeler, nispeten basit diyet önlemleriyle ve sütçocuğu gıdalarını demirle güçlendirerek sütçocukları arasında demir eksikliğini önlemede çok başarılı olmuşlardır. İlave olarak, daha büyük bireyler arasında demir eksikliğini önlemek için temel gıdalar demirle desteklenmiştir. Bununla birlikte, dünyanın çoğu ülkelerinde, demir eksikliği hala sık görülmektedir ve

ilerleme sadece ekonomik engelleri aşarak ve nutrisyonel eksikliklerin önlenmesine daha fazla öncelik vererek başarılabilir (25).

### **Demir Eksikliği Nedenleri**

Çocuklarda demir eksikliği gelişmesine en fazla katkıda bulunan faktörler hızlı büyüme, demirin yetersiz emilimi ve kan kaybıdır; birçok vakada eksiklik bu üçünün birlikte bulunmasıyla oluşur. Genellikle en önemli faktörler hızlı büyüme ve diyetle demir eksikliğidir. Hızlı büyümekte olan bir sütçocuğunun devamlı şekilde demir sağlanmasına ihtiyacı vardır. Erişkin bir erkekte, hemoglobinin üretimi için gereken demirin sadece % 5'i diyetten elde edilir, % 95'i ise eritrosit yıkımından gelir. Bunun aksine, sütçocuğunda büyüme sırasında kan volümü hızla arttığı için, % 30'u diyetten ve sadece % 70'i tekrar kullanılan demirden gelir.

Demir eksikliğinin ana nedeni olarak, kan kaybı erişkinlere göre daha seyrek görülür. Erişkinlerin tersine sütçocukları ve çocuklarda intestinal kan kaybı ülser ya da malignite gibi ayrı bir anatomik lezyondan çok, diffüz olmaya eğilimlidir.

Hafif demir eksikliği sıklıkla inek sütü tüketimi ya da demirle desteklenmemiş inek sütlü formül mama kullanımından sonra görülür (15, 23). Vakaların çoğunda bu durum gerçek bir inek sütü allerjisi değildir, fakat kısmen bu besinlerdeki düşük miktardaki demirin yetersiz emilimine bağlıdır (15, 18). Yakın zamanda, anlaşılmış ek bir faktör de, bu besinler alındığında, anne sütü alan bir bebeğe kıyasla, dışkı miktarının ve gizli kan kaybının iki kat daha fazla olmasıdır (24).

Ayrıca inek sütünde bulunan ısıya dayanıksız bir komponente karşı subklinik bir hassasiyetin, yaklaşık 5 aydan önce hafif bir gizli kan kaybına neden olabileceğine ilişkin veriler vardır. Pastörize inek sütüyle beslenen

bebeklerde gaitada gizli kan pozitifliği, daha yüksek sıcaklıklarda işlem görmüş inek sütü veya formül mamalarla beslenenlerden daha sıktır (24).

Barsaktan kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisine neden olan inek sütü intoleransı ve çöliak hastalığa bağlı malabsorpsiyon ve hipoproteinemiyle birlikte olan demir eksikliği anemisi sendromları vardır (28).

İntestinal kan kaybının sık görülen fakat gözden kaçan bir nedeni de trombosit agregasyonunu inhibe eden ve dolayısıyla kanama zamanını uzatan ilaçların kullanımudur. Bu ilaçların en önemlisi aspirindir. Aspirin nispeten küçük dozlarda bile, normalde günde 1 mL'den az olan gizli kan kaybını 5 katına çıkarır (29).

Çocuklarda anatomik lezyonlara bağlı gaitada gizli kan seyrek görülmesi nedeniyle kolayca gözden kaçır. Aneminin beslenmeyle ilişkisi yoksa, demir tedavisine rağmen devam ediyor veya tekrarlıyorsa ya da sütçocukluğundan sonra ciddi anemi tespit edilmişse intestinal olarak gizli kan kaybindan kuşulanmak gerekir. Perinatal dönemdeki kanama nedenleri arasında fetomaternal hemoraji, doğuma yakın plasenta hasarı ve plasental bağlantılarda ikizden ikize transfüzyon yer alır. Kan değişiminde de, yüksek hematokritli kanın yerine düşük hematokritli kan verildiği için kan kaybı görülür (9).

Sütçocukluğundan sonra çocuklarda parazitik enfestasyon ve semptom yokluğunda tekrarlayan demir eksikliği varsa sıklıkla aralıklı, ağrısız intestinal kan kaybı nedeni olan Meckel divertikülü düşünülmelidir. İntestinal duplikasyonlar ve hemorajik telanjyektaziler gibi diğer konjenital anomaliler daha seyrek görülür, fakat demir eksikliği anemisine neden olabilir. Erişkinde olduğu gibi kanayan ülserler ve hiatus hernisi genellikle semptom verir, fakat bu bozukluklar çocuklarda nispeten seyrek görülür (9).

Hemofili ve diğerk kanama bozukluklarında da, yalnızca eksternal kan kayıplarının sonucu olarak değil, aynı zamanda yumuşak dokulara kanama sonucu kaybedilen demirin tam olarak geri emilememesi ve yeniden kullanılamaması nedeniyle demir eksikliği gelişebilir (9).

**Pika:** Besin kabul edilmeyen maddelerin devamlı ve ısrarlı bir şekilde yenilmesi alışkanlığıdır (30). Pikanın nedeni tam bilinmemektedir. Özellikle çinko ve demir eksikliği etyolojide suçlanmıştır. Demir eksikliği ile pikanın ilişkisi uzun yıllardır bilinmekte olup, demir eksikliğinin mi pikaya, yoksa pikanın mı demir eksikliğine neden olduğu tartışılabilir. Pikanın demir eksikliğinin bir semptomu olduğu belirtilirken başka bir görüşe göre de bir davranış veya yeme bozukluğu olarak ele alınmıştır (31, 32).

Pika tüm dünyada tarif edilen, her iki cinstede bütün ırklarda ve bütün yaş gruplarında görülmesine rağmen, özellikle ufak çocuklar, gebe kadınlar ve mental retarde insanlarda daha çok görülür (32).

Pikanın etkileri: maddelerin toksisitesine, obstrüktif fizyolojik sonuçlarına, amilofaji (nişasta yenmesi) gibi kalori fazlalığına yol açması, ya da düşük kalori bir maddenin yenmesiyle kalori eksikliğine neden olmasıdır (31).

Pikanın özel bir formu olan geofaji ise toprak yeme alışkanlığıdır. Geofaji her yaşta, fakat özellikle 1-3 yaş arası çocuklarda ve hanıle kadınlarda sık görülür. Toprak yeme alışkanlığı, dünyanın her yerinde görülmekle beraber, Amerika'nın tropikal bölgeleri, Afrika'nın Çad gölü civarı, Mısır, İran, Hindistan, Afganistan ve Türkiye'de daha yaygındır. Geofaji Türkiye'de özellikle kırsal bölgelerde yaygındır ve en çok görülen pika cinsi toprak ve kil olmasına rağmen; kireç, kömür, çakıl taşı, kum, tuz, sabun ve kağıt yeme alışkanlıkları da bildirilmiştir (30).

Geofajisi olan çocuklarda demir eksikliği anemisinin geliştiği, demir tedavisinden sonra aneminin düzeldiği dış ülkelerde ve ülkemizde uzun zamandır bilinmektedir.

Geofajisi olanlarda, demir eksikliğine ek olarak çinko eksikliği de mevcuttur; bu da intestinal mukozanın yapı ve fonksiyon bozukluğuna neden olur (33). Gastrointestinal hücrelerde, immün ve hematopoetik dokularda mitoz sürekli ve hızlıdır, bu nedenle çinko eksikliği belirtileri (gelişme kaybı, hipogonadizm, iştahsızlık, letarji, gecikmiş yara iyileşmesi, tad bozukluğu, dermatit, alopesi, diare ve tekrarlayan enfeksiyonlar gibi) görülebilir (30, 33).

### **Belirtiler**

Orta dereceli demir eksikliği bulunan bireylerin büyük çoğunluğunda, hekime özel olarak başvurmayı gerektirecek yeterli belirtiler nadiren mevcuttur. Böyle vakalar tipik olarak, çoğunlukla geç sütçocukluğu ya da adolesans evresinde, anemi için rutin laboratuvar tetkikleri sırasında belirlenir. Demir eksikliğinin gelişmesi aşamalıysa ya da hasta nispeten sedanter bir şekilde yaşıyorsa, şiddetli anemiyle birlikte bile halsizlik ve nefes darlığı gözden kaçabilir. Bununla birlikte, dikkatli çalışmalar demir eksikliğinin klinik ve ekonomik olarak anlamlı birçok belirtilerini ortaya koymuştur. Bunların en önemlisi sütçocukları ve küçük çocuklarda psikomotor gecikme ve daha büyüklerde bozulmuş egzersiz ve çalışma toleransı ve performansıdır. Diğer belirtiler; azalmış sellüler immünitenin laboratuvar bulguları, bozulmuş termogenezis, azalmış eritrosit deformabilitesi ve değişen intestinal fonksiyondur, fakat bunların klinik önemi tam olarak belli değildir.

**Psikomotor ve Kognitif (Bilişsel) Fonksiyon:** Demir eksikliğinin psikomotor gelişim ve bilişsel fonksiyonu bozduğu hakkındaki bulgular gittikçe güçlenmektedir. Bu eksiklikler özellikle dikkat çekicidir, çünkü nispeten hafif demir eksikliğinde ( $Hb < 11.0$  g/L) bile oluşabilir ve düzeliş düzelmeyeceği belli değildir. Şu anda, bu konuda en aktif olan gruplar Lozoff (34), Walter (35) ve (36). Lozoff, Walter ve arkadaşları, çocukluğun 9-24 ay arasındaki, özellikle diyetle bağlı demir eksikliğinin çok görüldüğü ve beyinde büyüme ve farklılaşımın, ayrıca psikomotor gelişimin de hızlı olduğu periyod üzerinde dikkatlerini yoğunlaştırmışlardır. Çocuk gelişiminde Bayley ölçüleri, davranışı değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu yaygın olarak kullanılan test, sensoriyal gelişim, ince ve kaba motor beceriler ve erken lisan (dil) gelişimini değerlendirir.

Lozoff ve arkadaşlarının Kosta Rika, Walter ve arkadaşlarının Şili'deki çalışmalarının herbiri yaklaşık 200 subjeyi kapsıyordu ve oldukça benzer deneysel tasarım ve sonuçları vardı. İki çalışmada da, demir eksikliği için çok kesin kriterlere uyan (anemi, düşük ferritin, transferrin satürasyonu ve MCV; artmış eritrosit protoporfirini, ve demir tedavisinde Hb cevabı) sütçocuklarının, bu kriterlere göre normal olan çocuklara göre belirgin derecede daha düşük mental ve motor test skorları vardı (Bayley ölçülerine göre). Bununla birlikte, anemik olmayan grupta belirgin bir defisit saptanmamıştır (34). Demir eksikliği olan sütçocuklarında performansın düşük olmasının nedenini gösterebilecek ilave davranışsal özellikler vardı. Bu çocuklar aşırı derecede endişeli, bitkin ve gergindi; ayrıca, demiri yeterli olan grupla kıyaslanınca dikkati yoğunlaştırma süreleri daha kısaydı. Üç aylık demir tedavisiyle demir eksikliği anemisinin düzeltilmesi bu grupların tümünde davranış bozukluklarını düzeltmemiştir (34, 35). Dahası, önceden anemik subjelerin uzun süreli bir takipten sonra 5 yaşındaki sonuçları: anemileri sütçocukluğu evresinde düzeltilmiş olmasına rağmen, sadece motor fonksiyonda değil, o yaşta yapılabilecek kognitif fonksiyon testlerinde de defisitlerinin devam ettiğini göstermiştir.

Demir eksikliğinin düzeltilmesine rağmen davranışsal ve bilişsel defisitlerin tam olarak düzelmeşi için iki mümkün açıklama ileri sürülmüştür. Birincisi, demir eksikliğinin tek başına düşük skorlardan sorumlu olmayıp, sosyoekonomik ve çevresel olarak aynı ters etkilerin hem demir eksikliğine hem de düşük test performansına neden olduğudur. Diğer popülasyonlarda, örnek olarak, fakirlik ve eğitime ara verilmesi yüksek derecede bir demir eksikliği prevalansıya ve düşük test performansıyla birlikte dir. Walter ve arkadaşlarının (35) çalışması en güçlü bulguları sağlamasa da; demir eksikliğinin kendisinin, fakir bir çevreden daha fazla bozulmuş test performansından sorumlu olduğunu göstermiştir. Demir eksikliği olması beklenmeyen, aslında da olmayan 3 aylıkken, başlangıçta sütçocukları relatif olarak homojen bir popülasyondan alınmış. Daha sonra demirle güçlendirilmiş gıdaları alan ve almayan farklı diyet gruplarına göre randomize edilmişlerdir. On iki aylıkken, ilk davranışsal testleri yapıldığında, demir eksikliği grubunda olanların çoğu demirle güçlendirilmiş gıdaları almayan gruptaydı. Bu vakada, ev çevresindeki farklılıklardan daha çok güçlendirilmiş besinlerin random tayini 12 aylıkken başlangıçtaki davranışsal testte demir durumunu belirlemede majör rolü oynamış olmalıdır. Sonuç olarak, gözlemlenen davranışsal defisitleri direkt olarak demir eksikliğine bağlamak daha emin bir yol gibi görünmektedir.

**Egzersiz Toleransı ve Çalışma Performansı:** İstirahatte, hafif derecede demir eksikliği anemisinin kardiyovasküler ve metabolik etkileri güçlükle saptanabilir. Bununla birlikte, tarımda çalışma ve standardize egzersizlerle belirgin handikaplar ortaya çıkar. Genel kaniya göre, demir eksikliği olan erişkinler kısa, şiddetli bir egzersiz sırasında daha çabuk yorulmakta ve aneminin şiddetine göre taşikardi ve laktik asidoz gelişmektedir. Bu anormallikler çok hafif bir anemiyle birlikte bile saptanabilir. Demir tedavisinden sonra Hb konsantrasyonu yükseldikçe, egzersiz ya da çalışma performansı artmaktadır (36).



Demir eksikliğinin çalışma performansı ve egzersiz toleransını bozabileceği iki önemli yol ne sürülebilir. En belirginini, vct demirinin yaklaşık üçte ikisini kapsayan Hb konsantrasyonunun düşmesiyledir. Hemoglobinin fonksiyonu akciğerlerden dokulara oksijen taşımadır. Oksijen tketicimi 10 mislinden fazla arttığı için, esas olarak egzersiz sırasında taşıman oksijen miktarı artmalıdır. Maksimal oksijen tketicimi ( $VO_2$  max) demir eksikliği anemisinde azalır, fakat  $VO_2$  max kanlarının % 15-20'si alınan sağlıklı bireylerde de anemiye cevap olarak azalır (37).

Demir eksikliğinin çalışma performansını bozabileceği diğer yol, oksijeni kulanacak kas kapasitesini azaltmasıdır. Birkaç dakikadan fazla süren müsküler çalışma kas mitokondrisinde ATP formundaki enerjinin oksidatif üretimini gerektirir. Bu, demir sülfür proteinlerine bağlıdır. şiddetli demir eksikliği olan genç sıçanlarda sadece anemi değil, mitokondriyal enerji üretimi için bozulmuş kapasite de çalışma performansının düşmesinden sorumludur (38). Bununla birlikte, insanlarda, şu andaki sınırlı veriler aneminin major rolü oynadığını göstermektedir.

**Eritrositlerdeki Değişiklikler:** Demir eksikliği anemisinin bir komponenti, dolaşımdaki kırmızı hücrelerin yaşam süresinin kısalmasına bağlıdır. Bu durum, genellikle elastik olan eritrosit membranının anormal olarak sertleşmesine neden olur. Bu elastikiyet eksikliği hücrelerin, dalağın dar vasküler kanallarında takılmasına yardım eder. Bu görüşle uyum gösteren gerçek, demir eksikliği olan hastalardan alınan eritrositler, sadece asplenik alıcılara injekte edildiğinde normal olarak canlılıklarını sürdürmeleridir. Eritrositlerin azalmış elastikiyeti eritrosit membranına peroksidatif hasar sonucuyla ilişkili gibi görünmektedir (39). Eritrosit ATP konsantrasyonu azalmasına rağmen, çoğu glikoliz ve pentoz şant enzimleri, demir eksikliğinde normal ya da aktiviteleri artmıştır. Sadece, glutatyon peroksidaz aktivitesi esas olarak azalmış görünmektedir.

**Bozulmuş Lökosit Fonksiyonu ve İmmünite:** Demir eksikliği ve enfeksiyon klinik olarak sıklıkla birlikte görülür. Demir eksikliğinde

bozulmuş lenfosit ve nötrofil fonksiyonun deneysel bulguları böyle bir ilişki için bir esas teşkil edebilir (40). Demir eksikliği olan çocuklarda T lenfosit yüzdesi azalmıştır ve çoğunda, ama hepsinde değil, çalışmalar kültürde stimule lenfositlerce  $^3\text{H}$ -timidin'in bozulmuş yapısını göstermektedir. Bu değişikliklerin, demir içeren ribonükleotid redüktaz enziminin bozulmuş aktivitesi nedeniyle azalmış DNA sentezi neticesinde olması mümkündür. Bu lenfosit anormallikleri, demir eksikliği olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük PPD pozitif deri reaksiyonu insidansını ve *Candida* antijenini açıklayabilir.

Nötrofil fonksiyonundaki anormallikler, bu hücrelerin örneğin *E. coli* gibi, in vitro bazı bakterileri öldürmelerindeki azalmış bir kapasiteyi içerir. Nötrofillerde *nitro blue tetrazolium* boyasının oksidatif redüksiyonunda, muhtemelen miyeloperoksidaz gibi demir içeren enzimin gerekli olduğu bu redüksiyon için azalmış miktarda bulunmasıyla defekt görülür. Fagositik fonksiyon normal kalır. Demir verilmesinden sonra IIb konsantrasyonunda değişiklik olmadan önce, bakterisidal anormallikler ve defektif boya redüksiyonu 4-7 gün arasında düzelir. Bu gözlemlerin klinik anlamı, demir eksikliği olan bireylerde artmış enfeksiyon prevalansının henüz epidemiyolojik bulgular elde edilinceye kadar kesinlik kazanmayacağıdır (40).

Demir eksikliği enfeksiyon için predispozisyon oluşturmaya karşılık, aşırı demir yüklenmesi de belirgin bir şekilde, fakat farklı bir mekanizma ile aynı sonuçlara yol açmaktadır. Ansatüre transferrin ve laktoferrin birçok bakteriyi büyümeleri için gerekli demirden mahrum ederek enfeksiyona karşı koruma sağlar gibi görünmektedir. Bu bileşikler demirle satüre olduklarında, bakteriyel proliferasyon uyarılmaktadır.

**Gastrointestinal Etkiler:** Demir eksikliğiyle birlikte olan gastrointestinal fonksiyon bozuklukları; midede asit sekresyonunun azalması ve demir kadar yağ, A vitamini ve ksilozun intestinal absorpsiyonunda bozulmadır. Azalmış laktoz toleransı ve disakkaridaz

eksikliği de bildirilmiştir. Nadir durumlarda, muhtemelen intestinal mukozadan eksüdatif kayba bağlı olarak serum protein ve serum bakırında da bir azalma vardır. Sıçanların intestinal mukozasında biyokimyasal eksiklikler sitokrom C, sitokrom oksidaz ve sitokrom P-450'ye aittir. Sitokrom P-450'nin intestinal lumenden toksik maddelerin parçalanmasında rol aldığı düşünülmektedir. Sitokrom P-450'nin etkileri dikkat çekicidir, çünkü bu enzimin sentezi sistemik demir kaynaklarından çok, intestinal lumenden sürekli demir sağlanmasına bağlıdır (41).

Sonuç olarak sitokrom P-450'nin intestinal eksikliği ve ilaç hidrosilasyonunda (benzpiren hidrosilaz) bağlantı in vitro bir azalış, sıçanlarda; eksikliğin herhangi bir sistemik bulgusundan önce, demir eksik diyetten sadece 2 gün sonra gelişebilir. Diyetteki demirin yerine konmasıyla anormallik 1 gün içinde eski haline döner (41). İnsanlarda, biyokimyasal ve fonksiyonel bozukluklar arasındaki belirgin nedensel bağlantıların eksikliği ve çalışılan hastaları klinik gruplamadaki karışıklık, bu değişikliklerin natürü ve anlamlılığı hakkında çoğu soruyu cevapsız bırakmaktadır. Kronik kan kaybı ile karakterize çöliak hastalık ve diğer intestinal anormalliklerin demir eksikliğine yol açmalarından ötürü, bu özellikle doğrudur. Böyle durumlarda, intestinal anormallikler primer olarak demir eksikliğinden sorumlu olmalıdır.

### *Tanı*

Demir eksikliği tanısında serum ferritini, transferrin saturasyonu, eritrosit protoporfirini, Hb ve MCV kullanılan laboratuvar testleridir ve birlikte demir eksikliğinin hangi aşamada olduğunu gösterirler. Demir depolarını değerlendirmek için en sık kullanılan ve en pratik olan test serum ferritindir. Plazma demir kompartmanını değerlendirirken en sık kullanılan testler serum demiri, transferrin (total demir bağlama kapasitesi) ve transferrin saturasyonu (serum demiri/demir bağlama kapasitesi) dir. Eritrosit kompartmanı MCV, MCH, eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve

eritrosit protoporfirini ile temsil edilir. Bunlara en son ilave, demir eksikliğinde yükselen transferrin reseptörüdür. Transferrin reseptörü daha çok eritrositlerden orijin aldığı için, ölçümün bu kompartmanı yansıttığı söylenebilir (9).

Demirin üç kompartmandaki ilişkileri, demir eksikliği şiddetini belirlemede bir temel de oluşturmaktadır.

**Demir Eksikliğinin Evreleri (9):** Şu anda kullanılmakta olan birçok biyokimyasal ve hematolojik test demir beslenme durumunu belirlemek için bir temel teşkil eder.

Demir eksikliğinin birinci aşamasında depo demiri boşalır. Bu evrenin özelliği serum ferritininde düşmedir. Bu da karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki demir depolarının azalmasını yansıtır. Serum ferritin analizinde alternatif olarak kemik iliği aspirasyonunun demir için boyanması ile, demir miktarı kalitatif olarak belirlenebilir.

Demir eksikliğinde ikinci aşama, demir transportunda geçici gibi görünen bir azalmayı içerir. Bu, serum demir konsantrasyonunda azalma ve demir bağlama kapasitesinde artış ile karakterizedir. Bunun sonucunda transferrin saturasyonu azalır. Anemi olmaksızın demir eksikliği olan bu ikinci aşama genellikle “demiri eksik eritropoez” olarak da kabul edilir ve düşük-normal arası bir hemoglobin konsantrasyonu ile karakterizedir.

Üçüncü aşama hemoglobin üretimini kısıtlayacak derecede, transport edilen demirin azalması ile oluşur. Bu aşama, eritrosit protoporfirinde bir yükselme ve belirlenebilir anemide gittikçe gelişme ve mikrositoz (düşük MCV ve MCH) ile karakterizedir. Üçüncü aşamada aneminin laboratuvar bulguları tümüyle oluşmuştur. Demir eksikliğinin üçüncü aşamasını karakterize eden aneminin düzeltilmesi ya da önlenmesine yönelik olarak genellikle demir tedavisi yapılır.

**Tedavi ile Tanı (9):** Diyete bağı demir eksikliği, sağlıklı sütçocuklarında ve çocuklarda en sık rastlanılan anemi nedenidir. Yakın zamanda enfeksiyon hikayesi olmayan sadece anemisi olan çocuklara 1 ay demir tedavisi verilebilir. Enfeksiyon öyküsü varsa, hastanın gerçekten demir eksikliği olduğunun belirlenmesini imkansız hale getirecek şekilde hemoglobün konsantrasyonu spontan olarak yükselebilir. Ferröz sülfat (3 mg/kg/gün) sabah kahvaltıdan önce oldukça iyi tolere edilmektedir. Bir yaşındaki bebekte bu yaklaşık 30 mg/gün'e eşittir. Daha büyük çocuklarda 3 mg/kg/gün dozu iki veya üç doza bölünür. Çok nadir olarak görülen gastrointestinal yan etkiler, dozlar yemeklerle birlikte verildiğinde düzelir. Tedavi süresinin nadiren 1 ayı geçmesi gerekir.

Başka bir rahatsızlığı olmayan bireyde, anemilerin 2/3'ü 1 ay içinde tedavi olur. Hemoglobün konsantrasyonu bu 1 ay içinde belirgin şekilde artarsa, ki bu pek çok anemik vakada izlenmektedir, çok daha pahalı tetkikler önlenmiş olur. Demir depolarının dolması için ilaç tedavisine 2-4 ay devam edilir. Özellikle diyetle birlikte olan bir gelişme varsa uzamış tedavi ekstra bir yarar sağlayacaktır.

## AYIRICI TANI

Akut enfeksiyon, inflamasyon ve hafif herediter anemiler demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında en önemli faktörlerdir. Diğer önemli nedenler arasında kronik inflamatuvar hastalıklar ve kombine nutrisyonel eksiklikler vardır.

**Enfeksiyon ve İnflamasyon:** Ciddi bir enfeksiyonda olduğu gibi, ciddi bir inflamatuvar yanıt da belirgin bir anemiye yol açabilir. Son birkaç yıl içinde, sık görülen hafif seyirli çocukluk çağı enfeksiyonlarının hafif bir anemi ya da demir metabolizmasında değişiklik yapabildiği daha iyi anlaşılmıştır (42). Tamamen sağlıklı görünen çocuklarda bile yakın zamanda

geçirilmiş bir enfeksiyon ya da hastalık anemi prevalansını etkiler. Bir yaşındaki çocuklarda demir alma durumuyla ilgili bir çalışmada, hemoglobin testinden önceki 1 ay içinde geçirilmiş bir enfeksiyon halinde, anemi riski birkaç kat fazla bulunmuştur (43). Özellikle demir eksikliği prevalansı düşük olduğu zaman, erken çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), otitis media ve gastroenterit gibi hastalıklar sık görüldüğü için, bunların anemideki rolleri çok büyük olabilir (43, 44).

**Hemoglobinopatiler:** Bunlar içinde en önemli olan talasemilerdir. Talasemiler, globin zincir sentezinin çeşitli defektleriyle ilişkili, geniş bir kalıtsal anemi grubunu oluşturur ve değişik derecelerde mikrositik anemi ile kendini gösterir. Talasemi geni sıklığı Afrika'lı, Ortadoğu'lu ve Asya'lı bireylerde en yüksektir.  $\beta$ -talasemi veya iki  $\alpha$  gen delesyonları hemoglobini 5-20 g/L'ye düşürebilir. Tek  $\alpha$  gen delesyonunun hemoglobini ne derece etkilediği belirlenmemiştir (45).

**Kronik İnflamatuvar Hastalıklar:** Çoğu zaman bu hastalıklar, bazen demir eksikliğini andıran, bazen de kısmen demir eksikliğinin neden olduğu hafif bir anemiyle birlikte. Anemiye yol açan faktörler eritrosit ömrünün azalması ve anemiye eritropoetik cevabın yetersizliğini kapsar. Buna ek olarak, demir metabolizmasında yaşlı eritrositlerden demirin tekrar kullanımında bir azalış ve demirin azalmış intestinal absorpsiyonunu kapsayan major değişiklikler olur. Her iki değişiklik de hemoglobinin, demir depolarına dönüşümünü engellemekte ve serum demirinde azalmaya yol açmaktadır (9).

**Kombine Nutrisyonel Yetersizlikler:** Demir eksikliği, özellikle gelişmekte olan ülkelerde diğer nutrisyonel eksikliklerle beraberdir. Kombinasyonlar, demir eksikliğiyle beraber protein-enerji, vitamin A veya folat eksiklikleridir. Her bir eksiklik sadece anemiyle sonuçlanmayıp, demir eksikliği ile beraber olduğunda teşhisi yanıtabilir.

a) Protein-Enerji Malnutrisyonu: Şiddetli protein-enerji malnutrisyonunda anemi sıktır. Hemoglobin konsantrasyonu 1 ve 3 yaş arasındaki sütçocuklarında 10 g/dL civarındadır. Tayland'da protein-enerji malnutrisyonunu düzeltmek için diyet verilen sütçocukları ve genç çocuklarda başarılı bir retikülosit cevabı alınırken anemi düzeltilmeden önce hemoglobin konsantrasyonu bir plato düzeyine ulaşmıştır (46). Bu anda kemik iliği demiri tamamen azalmıştı. Bu zamanda, rehabilitasyon rejimine demir eklendiğinde, belirgin ikinci retikülositoz izlendi ve hemoglobin konsantrasyonunda yükselme kaydedildi. Demir eksikliği tanısı başlangıçta laboratuvar ile belgelenmemişti. Sütçocuklarında, hızlı büyüme ve hemoglobin üretimine yetecek kadar demir kalmayınca kadar belirgin demir eksikliği izlenmedi. Bu bulgularla, pek çok nutrisyonel rehabilitasyon merkezi tedavilerine demiri 2. haftadan itibaren eklemektedir. Demir seviyesinin laboratuvarında tespiti genel malnutrisyon tedavisinin 2. haftasından sonra ve enfeksiyon, dehidratasyon ve diğer akut, yaşamı tehdit eden problemler çözüldükten sonra değerlendirilmelidir.

b) Folat Eksikliği: Demir eksikliğiyle kombine olarak süte dayalı katkısız mama ve keçi sütü ile beslenen bebeklerde görülmektedir. Diare, malnutrisyon, enfeksiyon ve hemolitik anemi olan bebeklerde folat eksikliği riski yüksektir.

Demir eksikliği tedavisi sonrası görülen folat eksikliğinin demir eksikliği sırasında düşük eritrosit kitlesine yetecek kadar folatın mevcut olduğu, fakat demir tedavisi sırasında artmış eritropoetize cevap verecek yeterli folatın olmaması nedeniyle görüldüğü belirtilmiştir (9).

c) Diğer nutrisyonel eksiklikler: Katı vejeteryanlarda ve vitamin malabsorpsiyonu (pernisiyöz anemi) olan hastalarda B<sub>12</sub> eksikliği megaloblastik anemiye yol açar. B<sub>12</sub> eksikliği ile kombine demir eksikliği, folat eksikliği gibidir; en ciddi olanı tedavi edildiğinde diğerinin eksikliği ön plana çıkar.

B<sub>6</sub> vitamini eksikliği: B<sub>6</sub> vitamini piridoksal, piridoksin ve piridoksamini kapsar. Bunlar, amino asitlerin dekarboksilasyon ve transaminasyonunda ve porfirin prekürsörü  $\delta$ -amino levülilik asit sentezinde koenzim olarak görev alan piridoksal fosfat'a çevrilir. B<sub>6</sub> eksikliği hipokrom mikrositer anemiye neden olur. Demir tedavisine cevap vermeyen hipokromik anemili bir hastada B<sub>6</sub> ile tedavi sağlandığı görülmüştür. Bazen, INH gibi antitüberküloz ajanlarla tedavi olan hastalarda, bu tür ilaçların B<sub>6</sub> metabolizmasına etkileri nedeniyle, yüksek dozlarda piridoksin ile düzeltilebilen mikrositer bir anemi gelişmektedir. Sideroblastik anemili bazı hastalar piridoksine cevap verir, fakat bu hastalarda bu vitamin eksikliği yoktur (49).

Bakır Eksikliği: Çok olağan olmayan ve iatrojenik diyete bağlı durumlarda pirimer olarak görülür; örneğin, uzun süren intravenöz beslenmede bakır ihmal edildiğinde, şiddetli malnutrisyonu olan hastaları tedavi etmede bakırdan fakir bir süt diyetinin kullanılması ya da bakır absorpsiyonunu engelleyen çinkonun yüksek dozlarda verilmesiyle oluşabilir. Demir eksikliği, hipoproteinemi ve aktif çöliak hastalıkta, birlikte hipokupremi de bildirilmiştir (47).

Bakır, sitokrom oksidazın önemli bir komponentidir, ATP'nin oksidatif üretiminde gereklidir. Melanin sentezi için gerekli olan tirozinaz enzimi de bakır içerir. Diğer bir enzim, lizil oksidazdır ve kollajen ve elastinin çapraz bağlanmasını sağlar. Bakır eksikliği olan hayvanlarda lizil oksidaz eksikliğinde aortik anevrizmalara yol açabilecek vasküler defektlerden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (48).

Kurşun Zehirlenmesi: Eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler aynı olmakla birlikte bazofilik stipling çok belirgindir. Kanda kurşun seviyesinin yüksekliği, eritrosit serbest protoporfirini yüksekliği ve idrarda koproporfirinlerin artışı tanı koydurucudur (49).



Sideroblastik Anemi: Sideroblastik anemiler diseritropoiez, demir fazlalığı ve sideroblastların bulunmasıyla karakterize edinsel ya da kalıtsal bozukluklardır. Kalıtsal formu X'e bağı, veya otozomal resesif, edinsel formlar ise primer veya sekonder (INH, fenasetin gibi ilaçlar, alkol, kurşun, myeloproliferatif bozukluklar, lösemiler, sekonder karsinomlar, bağı dokusu hastalıkları gibi diğer sistemik bozukluklarla meydana gelebilir (49).

Eritroblastlarda mitokondride demirin bozulmuş bir akümüasyonu vardır. Eritrositler hipokromik veya dimorfik olabilir. Biyokimyasal defektin  $\delta$ -aminolevülinik sentezinden evvel hem sentezinde bir defekt olduğu zannedilmektedir (50).

## TEDAVİ

Demir eksikliğinde tamamına yakın vakada tedavi tercihi oral ferröz sülfat tedavisidir. Bu demir tuzu oldukça ucuzdur, diğer terapötik preparatlar kadar iyi tolere edilmektedir ve efektiftir.

Oral demir dozu, maksimum hematolojik cevap verecek miktara dayanır. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda 3 mg/kg/gün elemental demirin ikiye bölünmüş dozda, sabah ve akşam verilmesiyle bunun sağlanabileceği gösterilmiştir (52). İlacın boş mideye verilmesi ile diğer yiyeceklerle beraber alınması arasında iki kat fark mevcuttur (52). Bir yaşındaki bebeklere 6 mg/kg/gün ferröz sülfatın tek dozda kahvaltıdan yarım saat önce verilmesiyle nadiren yan etki görüldüğü bildirilmiştir (9). Bu rejimin kolaylığı oldukça yaygın kullanım alanı bulmuştur. Bununla beraber aynı doz, erişkinlerde bazen bulantı, epigastrik rahatsızlık ve kabızlığa neden olabilir. Bu nedenle sütçocukluğu çağından sonra 6 mg/kg/gün'lük ferröz sülfat 2 veya 3 doza bölünerek verilmelidir. Absorbe olan demirin yüzdesi, aneminin şiddeti ile orantılıdır. Bunun yanında, tedavinin ilk ayında yüksek oranda demir emilir ve bu safhada aneminin düzelmesi oldukça hızlıdır.

Oral demir tuzlarına karşı intolerans olursa, dozun azaltılması veya yemeklerle verilmesi toleransı arttırabilir. Sıvı preparatlarda dişlerin demirle boyanması izlenebilir. Fakat bu kalıcı değildir ve ilacın, dilin arka tarafına damlatılmasıyla engellenebilir.

Üç aylık bir tedavi sonrası anemi, mikrositoz ve serbest eritrosit protoporfirinde artış tipik olarak düzelebilir (51). Fakat, aneminin düzelmesi ilk ayda hızlıdır ve hemogloblin analiziyle doğrulanmalıdır. Böylece 2-4 ay sürecek tedaviye intolerans gelişip gelişmeyeceği ortaya konabilir. Ciddi anemi vakalarında ilk 1-2 haftadan sonra retikülosit cevabı izlenmektedir. Anemi hafifse, retikülosit cevabı genellikle tespit edilemeyecek kadar düşüktür. Demir yüklenmesini engellemek için tedavi süresi 5 ayı geçmemelidir ve eksikliğin sebebi tedavi edilmişse süre yeterlidir.

Demir-dekstran formundaki intramüsküler veya intravenöz demir tedavisi nadiren gerekir. İntramüsküler enjeksiyonu ağrılıdır ve subkütan dokuya geri akım engellenmezse deri renginde değişiklik izlenebilir. Tedaviye cevap, oral tedaviden daha hızlı değildir. Bunun ötesinde, ciddi anafilaktik reaksiyonlar hem intramüsküler hem de intravenöz enjeksiyon sonrası bildirilmiştir, bunlar nadiren ölüme yol açabilir. Bu nedenle parenteral uygulama için oldukça iyi nedenler olmalıdır. Örneğin; laboratuvar değerleri ile oral tedaviye cevap vermediği görülen vakalarda veya total parenteral nutrisyon gereken hastalarda gereklidir. Malabsorpsiyon nadir tercih sebebidir (52).

Demir-dekstran dozu demir eksikliği için şöyle hesaplanabilir: (1) Hemogloblini 1 g/dL arttırmak için 2.5 mg/kg demir-dekstran yapmak gerekir ve (2) demir depolarının yenilenmesi için yaklaşık 10 mg/kg eklenmelidir.

İntravenöz verilmesi için, küçük bir test dozu verilmeli ve 5 dakika süreyle beklenmelidir. Reaksiyon olmazsa 5-10 dk içinde tam doz verilir.

Anafilaktik reaksiyona karşı epinefrin, glikokortikoid, aminofilin ve resüsitasyon ekipmanı hazır bulunmalıdır. Daha sık görülen yan etkiler ise ateş, ürtiker, baş ağrısı, yorgunluk, lenfadenopati ve artraljidir.

Berberinde E vitamini eksikliği olan çocuklarda, parenteral demir verilmesi hemolize eşlik edebilir (46). Bu olasılık biyokimyasal olarak iyonize demirin, eritrosit membranındaki lipidin peroksidasyonunda kofaktör olarak hareket etmesine dayanmaktadır.

Çok nadiren, çok ciddi anemiyi, demir tedavisinden daha çabuk düzeltmek için kan transfüzyonu yapılabilir. Hemogloblin değeri 4-5 g/dL olan ciddi anemik bebeklerde kardiyovasküler kompensasyon ile kalp yetmezliği arasında dar bir güven aralığı vardır. Klinik durumun hızlı bir şekilde düzeltilmesi isteniyorsa eritrosit süspansiyonu yavaş bir hızda verilebilir; bu arada vital bulgular dikkatlice izlenmelidir.

Diyete bağlı bir eksikliğin rekürensini önlemek için nutrisyonel danışmanlık çoğu kez, özellikle çok fazla miktarda süt içen sütçocuklarında önemlidir. Çoğu kez tedaviye eşlik edecek olan artmış iştah, süt şişesinden kurtulmayı kolaylaştıracaktır ve daha fazla oranda masadaki yiyecekleri (öğün yemeklerini) kapsayacak demirden daha zengin bir diyetle sonuçlanacaktır (53).

#### *Demir Eksikliği Anemisinin Önlenmesi*

Değişik tip diyetlerde demir absorpsiyonundaki çok belirgin farklılıklar nedeniyle kantitatif olarak günlük demir gereksinimini belirlemek zordur. Ancak demir desteksiz mamalarla beslenme, erken inek sütü başlanması, askorbik asitten ve etten fakir diyetlerin demir eksikliğine yol açacağı bilinmektedir.

Miyadında doğan normal doğum ağırlıklı bebeklerde 4. aydan geç olmamak üzere önerilen demir miktarı 1 mg/kg/gün'dür (maksimum 15 mg/gün). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde önerilen ise 2 aydan geç olmayacak şekilde 2 mg/kg/gün'dür (maksimum 15 mg/gün). 1000 g'dan az doğum ağırlıklı bebeklerde 4 mg/kg, 100-1500 g doğum ağırlıklı bebeklerde ise 3 mg/kg önerilmektedir. 10 yaşa kadar önerilen diyetteki demir miktarı 10 mg/gün, 10 yaşından sonra 12 mg/gün miktarındadır.

Anne sütü ve inek sütündeki demir miktarı 1000 kalori başına 1.5 mg'dan daha azdır. Anne sütü ve inek sütünün her ikisinde demirden fakir olmalarına rağmen, anne sütündeki demirin % 49'u inek sütündeki demirin ise ancak % 10'u absorbe edilmektedir.

Gebelikteki hafif demir eksikliği fetusu etkilememekte ancak orta ya da ağır demir eksikliği olan annelerin bebeklerinde demir eksikliği anemisi gelişebilmektedir. Gebelerde demir eksikliğini önlenmesi, fetusta gelişebilecek demir eksikliği anemisini önleyecektir (9).

## MATERYAL VE METOD

Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği polikliniğine Haziran 1995 ve Nisan 1996 tarihleri arasında başvuran hastalar ile yapılmıştır. Bu hastalardan; 6 ay-10 yıl yaşları arasında olup, solukluk, iştahsızlık, kilo alamama, halsizlik, büyüme ve gelişmede yavaşlama ve huzursuzluk şikayetleriyle getirilen ya da diğer şikayetlerle başvurulup rutin tetkiklerle önce anemi, sonra da demir eksikliği saptanan çocuklar grup I olarak kabul edilmiştir. Demir eksikliği ve anemisi tespit edilmiş, 10 ay-12 yıl yaşları arasında olan ve pika olarak tanımlanan (toprak, kül, kömür, taş, kağıt gibi maddelerin yenmesi) şikayetlerle başvurup, başvuru sırasında pika semptomu devam eden olgular pikalı anemi grubunu (grup II) oluşturmuştur. Aynı dönemde, anemisi ve pika şikayeti olmayan 6 ay-12 yıl yaş arasındaki sağlıklı çocuklar kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubundaki olgularda daha önce pika öyküsünün olmaması şartı aranmıştır.

Enfeksiyonu olan olguların serum demirleri, enfeksiyon tedavi edildikten sonra alınmıştır.

Olguların fizik incelemeleri yapılarak boy ve kilo ölçümleri kaydedilmiştir. Persentil çizelgesinden boy ve vücut ağırlığı için karşılık gelen değerler bulunmuştur (54).

Tüm olguların hemoglobin (Hb), eritrosit indeksleri (ortalama eritrosit volümü-*Mean Corpuscular Volume* [MCV], ortalama eritrosit hemoglobini-*Mean Corpuscular Hemoglobin* [MCH], ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu-*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* [MCHC]) Contravers autoanalyser 801 cihazı ile; serum demiri (SD), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), transferrin satürasyonu (TS) Sigma 565 kiti kullanılarak kantitatif kolorimetrik yöntem ile çalışılmıştır.

Olgularda büyüme geriliği yapan muhtemel diğer nedenleri ayırmak için tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, açlık kan şekeri, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz değerlerine bakılmıştır.

Boyu 3. persentilin altında olan olguların kemik yaşı, tiroid fonksiyon testleri, bazal büyüme hormon düzeyleri saptanıp büyüme hızlarının takibi planlanmıştır.

Büyüme geriliği yapan bir endokrin hastalık (büyüme hormon eksikliği, hipotiroidi gibi) veya iskelet displazisi gibi yapısal bozukluklar bulunan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Demir eksikliği bulunan olgulara demir tedavisi verilmiştir.

Serum demirinin yaş grubuna göre normal değerinin altında olması, serum demir bağlama kapasitesinin yaş grubuna göre normal değerinin üstünde olması ve transferrin satürasyonunun % 16'dan düşük olması demir eksikliği olarak, Hb düzeylerinin yaşa göre ortalamanın iki standart sapmanın altında olması anemi olarak kabul edildi (9, 55).

Demir eksikliği anemisi olan grup ve pikalı anemi grubu birbiriyle ve kontrol grubuyla ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Yapılan istatistiksel çalışmalarla yaş grubuna göre demir eksikliğinin büyümeye etkisi, hemoglobün değerleriyle vücut ağırlığı ve boy arasındaki ilişki, pikalı olgulardaki büyümeye geriliğinin fazla olup olmadığı, demir eksikliği anemisinin vücut kitle indeksine (VKİ) (58). etkisi araştırılmak istenmiştir.

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için; SPSS for Windows, Version 6.0 istatistik paket programı kullanılarak, üç grup arasında parametrik değişkenler önce tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı. Farklı bulunan değişkenlerin ikili karşılaştırması Tukey HSD testi ile test edildi. Farklı gruplardaki oranlar  $\chi^2$  testi ile test edildi. Üç grupta iki bağımlı değişkenin etkisi incelenirken iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili karşılaştırmaları, Mann Whitney-U testi ile değerlendirilirken, normal dağılım gösteren değişkenler Student t testi ile değerlendirildi (56, 57).

## BULGULAR

Çalışmaya, Sağlık Bakanlığı Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği polikliniğine Haziran 1995 ve Nisan 1996 tarihleri arasında başvuran 69 erkek ve 39 kızdan oluşan toplam 108 anemik olgu (grup I); 40 erkek ve 27 kızdan oluşan toplam 67 pikalı anemik olgu (grup II) ve 32 erkek ve 28 kızdan oluşan toplam 60 olgu (kontrol grubu-grup III) olmak üzere 235 olgu alındı.

Her üç grup yaş ve cinsiyet açısından benzerdi (Tablo I).

**Tablo I.** Olguların Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı.

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Yaş (Medyan ay)	16.0	15.0	12.0	0.27
Cins				
Erkek	69 (% 64)	40 (% 60)	32 (% 54)	0.40
Kız	39 (% 36)	27 (% 40)	28 (% 46)	
Toplam	108 (% 100)	67 (% 100)	60 (% 100)	



Tüm olguların biyokimyasal değerleri (karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, kalsiyum, fosfor, alkaleen fosfataz, üre, kreatinin, açlık kan şekeri) ve tiroid fonksiyon testleri normaldi; iskelet displazisi, büyüme hormon eksikliği, hipotiroidi saptanmadı.

Gruplardaki incelenen parametrelerin üç grup arasındaki genel karşılaştırılması Tablo II'de gösterilmektedir.

**Tablo II.** Olguların Hemogram, Serum Demirleri ve Boy, Vücut Ağırlığı, VKİ Değerleri.

	Grup I	Grup II	Grup III	p
Hb (g/dL)	8.85±1.7	9.10±1.7	12.06±1.1	0.000*
MCV (fl)	62.9±7.7	63.2±7.6	76.1±1.3	0.000*
MCH (pg)	22.1±6.2	18.0±3.1	25.2±1.2	0.000*
MCHC (%)	29.5±2.9	28.6±2.1	31.9±1.0	0.000*
SD (µg/dL)	22.9±16.1	15.2±7.6	71.1±33.6	0.000*
SDBK (µg/dL)	381.1±64.6	417.5±41.4	285.5±61.6	0.000*
TS (%)	6.05±4.5	3.55±2.8	19.45±7.8	0.000*
TSDBK (µg/dL)	403.9±65.1	432.7±46.2	354.9±71.6	0.000*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	16.8±1.7	16.9±2.1	17.03±1.8	0.78
Boy (cm)	81.02±13.8	78.47±7.11	82.9±20.4	0.22
Kilo (kg)	11.5±4.3	10.58±1.8	12.4±6.7	0.07

Hemoglobin düzeyleri açısından grup I ve grup II farklılık göstermezken, grup I ve II'deki hemoglobin düzeyleri grup III'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.

MCV değerleri yönünden grup I ve grup II arasında fark yok iken, grup I ve grup II de grup III'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.

MCH ve MCHC değerleri kontrol grubunda en yüksek iken, daha sonra sırasıyla grup I ve grup II izlemekteydi. Her üç grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

SD açısından grup I ve grup II arasında fark yoktu; ancak, grup I ve II de grup III'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.

SDBK ve TSDBK düzeyleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla grup II, grup I ve grup III şeklinde bulundu. Her üç grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

TS düzeyleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla grup III, grup I ve grup II şeklinde bulundu. Her üç grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

VKİ, boy ve vücut ağırlığı yönünden her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Olguların boy ve vücut ağırlıklarının percentillere göre dağılımını Grafik I ve II'de görülmektedir.

Üç grupta boy ve vücut ağırlığı 3. percentilin altında olan, büyüme geriliği bulunan vakaların oranları Tablo III'de karşılaştırıldı. Ayrıca VKİ % 5'in altında olan olguların anemi, pikali anemi ve kontrol grubundaki dağılımları verildi. Grafik III'de de boy ve vücut ağırlığı 3. percentilin altında ve VKİ 5. percentilin altındaki olguların oranları görülmektedir.

**Tablo III.** Olguların Boy, Vücut Ağırlığı ve Vücut Kitle İndeksi Yönünden Her Üç Gruptaki Dağılımı.

	Anemi (Grup I)	Pikalı anemi (Grup II)	Kontrol grubu (Grup III)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Boy				
<3 persentil	11 (10.2)	3 (4.5)	2 (3.3)	0.16
>3 persentil	97	64	58	
Kilo				
<3 persentil	8 (7.4)	5 (7.5)	1 (1.7)	0.26
>3 persentil	100	62	59	
VKİ				
<5	2 (1.2)	4 (6.0)	0 (0)	0.08
>5	106	63	60	

İstatistiksel analizde anemik ve pikalı anemik hastalarda VKİ, boy ve ağırlıkta büyüme geriliği rakamsal olarak kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olmasına karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vakalar 24 ayın altında ve üstünde olanlar şeklinde incelenerek, yaş faktörünün büyüme üzerinde etkisi değerlendirildi. 24 ay altındaki grupta; anemi, pikalı anemi ve kontrol grubu yaş ortalamaları benzerdi. Dolayısıyla boy, kilo ve VKİ açısından değerlendirme yapıldı (Tablo IV). Her üç grupta 24 ay altında, boy, kilo ve VKİ açısından fark bulunmadı. 24 ay üstündeki olgularda ise, her üç grupta yaş ortalamaları benzer olmadığı için gruplar arası karşılaştırma yapılmadı.

**Tablo IV.** 24 Ayın Altındaki Olguların Boy, Vücut Ağırlığı, VKİ ve Yaşlarının Her Üç Gruptaki Dağılımı.

	Anemi (n=108)	Pikalı anemi (n=67)	Kontrol (n=60)	p
Boy (cm)	74.7±6.8	76.3±5.4	73.6±5.6	0.08
Vücut ağırlığı (kg)	9.75±2.1	10.3±1.7	9.63±1.5	0.29
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	16.9±1.8	17.1±2.3	17.2±1.8	0.58
Yaş (ay)	12.5±4.3	13.6±3.6	11.5±4.1	0.05

24 ay altındaki olgularda cinsiyet etkisi de gözönüne alınarak iki yönlü varyans analizi ile her üç grupta boy ölçümleri incelendiğinde, gruplar arasında fark olmadığı ( $p=0.13$ ) ve cinsiyet açısından fark bulunmadığı ( $p=0.07$ ); aynı şekilde her üç grupta ağırlık ölçümlerinde grup ve cinsiyet etkisi iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde istatistiksel fark olmadığı görüldü (sırasıyla  $p=0.27$  ve  $p=0.70$ ).

Her üç grupta 24 ay altı ve üstü olgular kendi içinde VKİ yönünden karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisi ve kontrol grubunda 24 ay altı ve üstü olgularda fark yok iken, II. gruptaki 24 ay üstü olgularda 24 ay altı olgulara göre VKİ'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü (Tablo V ve Grafik IV).

**Tablo V.** 24 Ay Altındaki ve Üstündeki Olguların VKİ Açısından Karşılaştırılması.

	<24 ay olgularda VKİ	>24 ay olgularda VKİ	p
Anemi	n=77 16.9±1.8	n=31 16.5±1.6	0.31
Pikalı anemi	n=53 17.1±2.3	n=14 15.9±1.0	<b>0.003*</b>
Kontrol	n=46 17.2±1.8	n=14 16.1±1.4	0.06

Hb 9 g/dL altında veya üstünde olduğunda (yani anemi bir miktar daha derinleştiğinde) I. ve II. gruplarda vücut ağırlığı, boy ve VKİ ölçümleri değerlendirildi. Hb 9 g/dL altı ve üstü grupların yaş medyanları benzerdi. Dolayısıyla her iki grup istatistik analize alındı (Student t testi). VKİ ölçümleri; Hb 9 g/dL altındaki grupta I. ve II. gruplar arasında fark göstermedi. Ancak, boy ve ağırlık ortalamaları II. grupta, sadece anemili olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (Tablo VI). Yani, Hb 9 g/dL'nin altına düştüğünde boy uzaması ve kilo alımında gerilik pikalı anemik grupta daha belirgin hale gelmektedir (Grafik V).

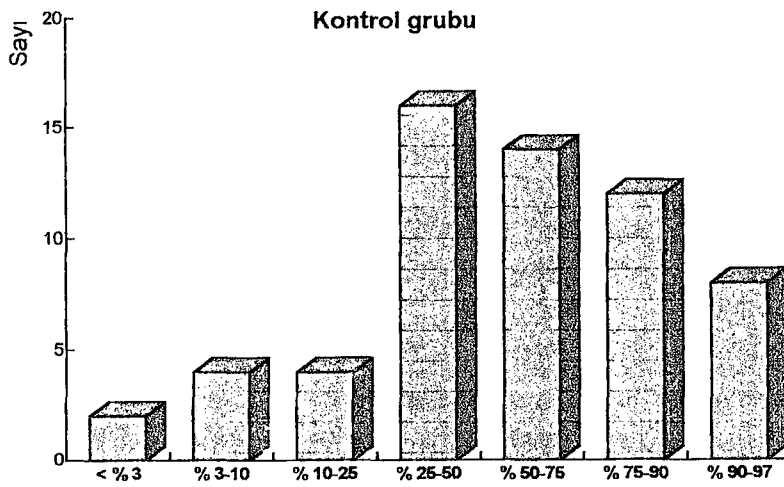
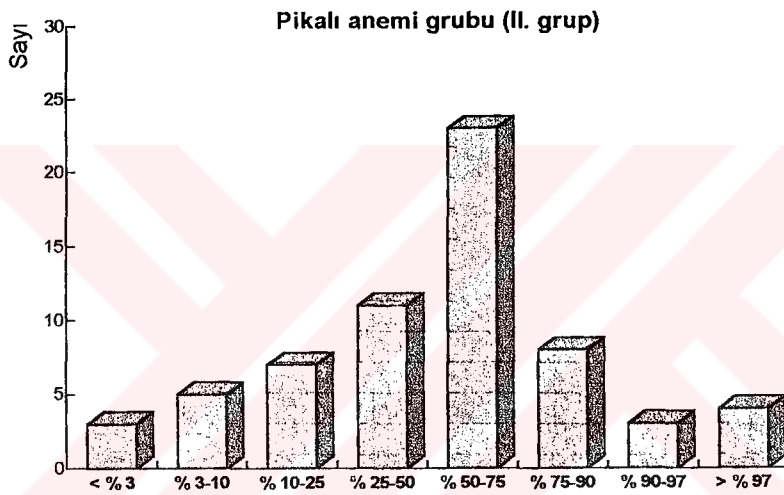
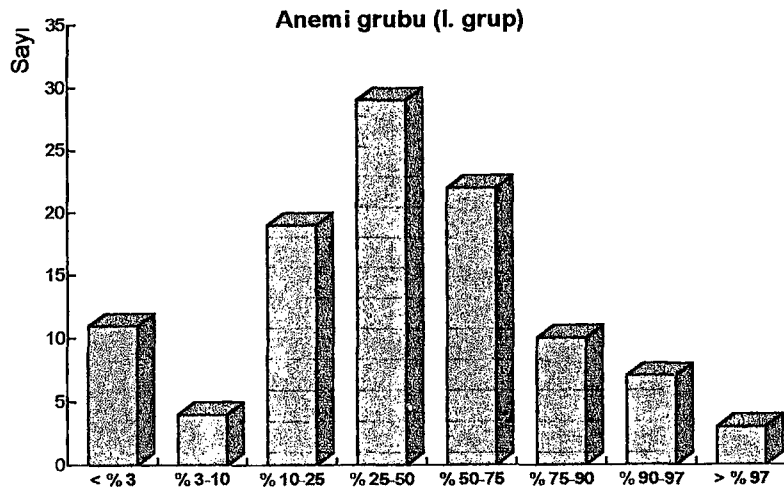
**Tablo VI.** Hemoglobini 9 g/dL Altında Olan Olguların Yaş, Cins, Vücut Ağırlığı, Boy ve VKİ Açısından Dağılımı.

	Anemi (n=52)	Pikali anemi (n=31)	p
Yaş (Medyan ay)	16	14	0.14
Erkek	32	18	0.93
Kız	20	13	
Vücut ağırlığı (kg)	11.8±5.4	9.7±1.9	0.015*
Boy (cm)	82.6±16.9	74.7±4.4	0.002*
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	16.4±1.5	17.1±2.7	0.19

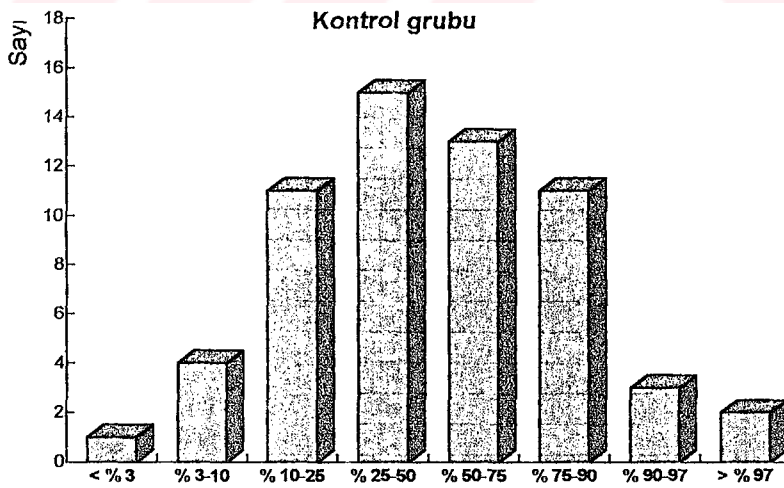
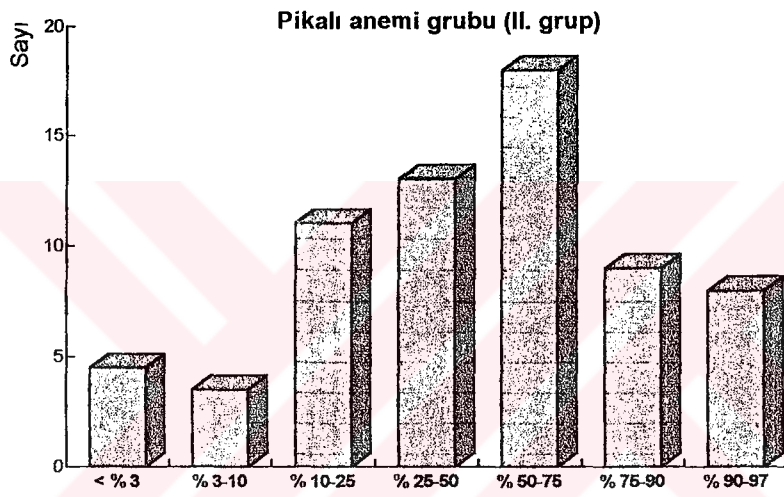
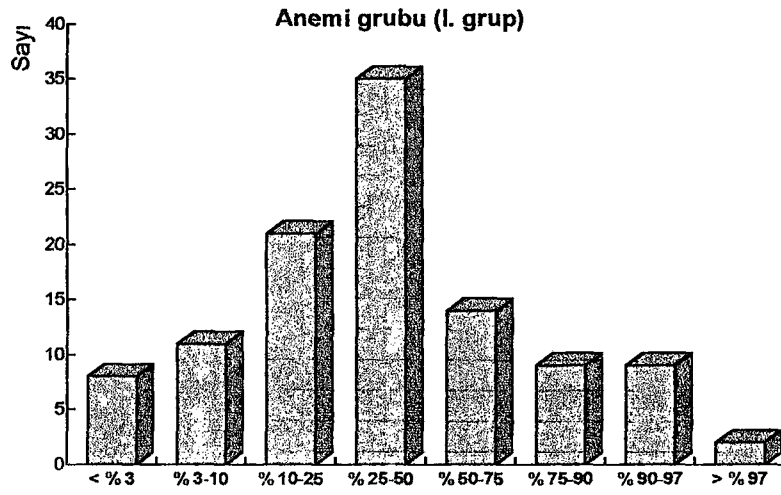
Aynı analiz, Hb 9 g/dL'nin üstünde olan anemiklerde de yapıldı. Yaş ve cinsiyet yönünden grup II ve grup I'in Hb 9 g/dL'nin üzerinde olan alt grupları benzerdi ve karşılaştırma yapılabilir bulundu. Hb 9 g/dL'nin üzerinde grup I ve grup II arasında boy, vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark olmadığı görüldü (Tablo VII). Bu bulgu, anemi derinleştğinde pikanın büyüme geriliğine olan etkisinin arttığını göstermektedir.

**Tablo VII.** Hemoglobini 9 g/dL Üstünde Olan Olguların Yaş, Cins, Vücut Ağırlığı, Boy ve VKİ Açısından Dağılımı.

	Anemi (n=56)	Pikali anemi (n=36)	p
Yaş (Medyan ay)	15.5	18	0.40
Erkek	37	22	0.79
Kız	19	14	
Vücut ağırlığı (kg)	11.2±1.5	11.9±2.9	0.86
Boy (cm)	81.6±7.4	79.5±11.1	0.27
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	16.7±1.5	17.1±1.9	0.79

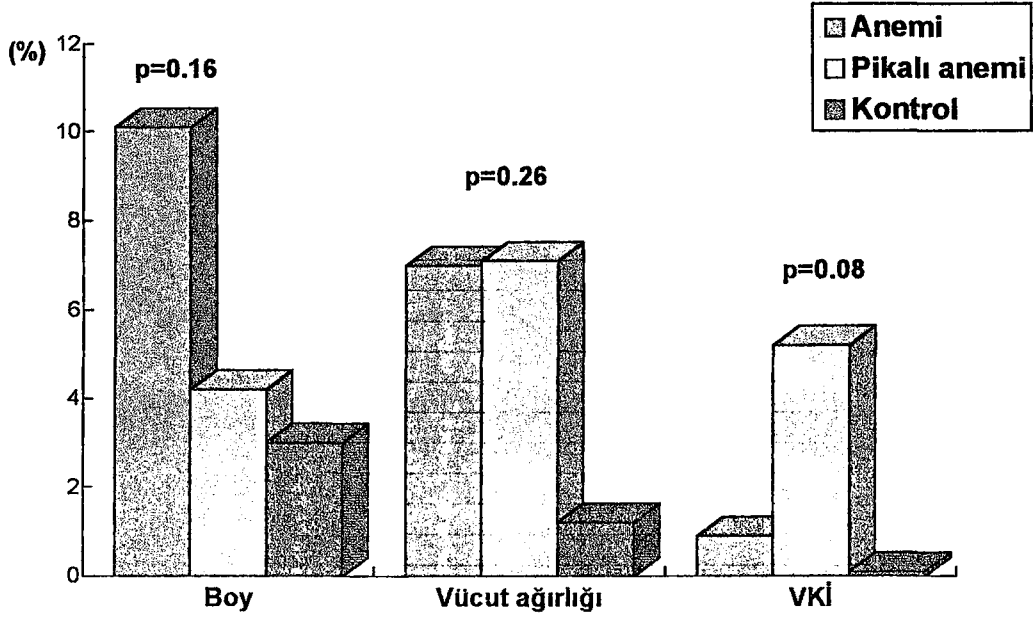


**Grafik I.** Olguların Boy Persentillerinin Her Üç Gruptaki Dağılımı.

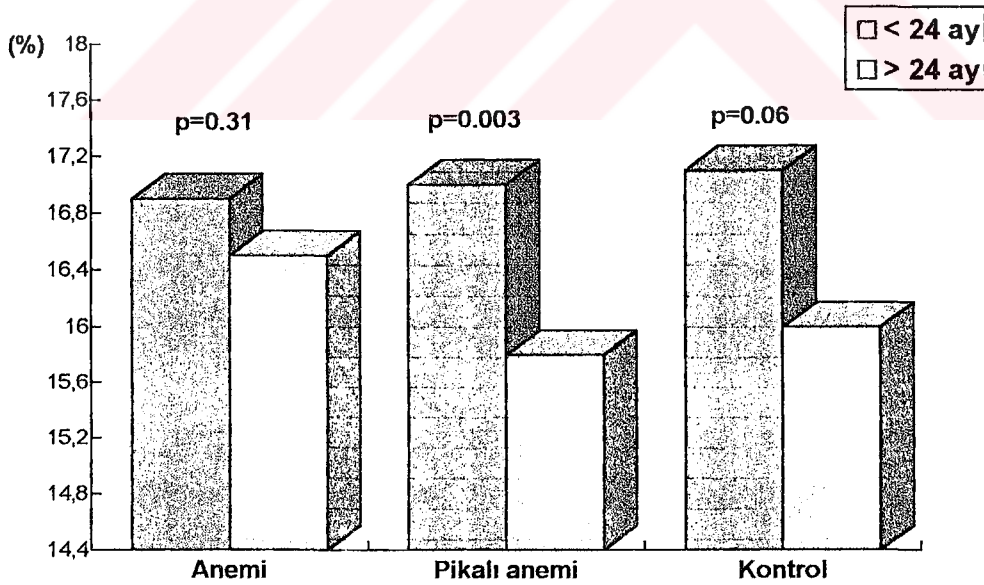


**Grafik II. Olguların Ağırlık Percentillerinin Her Üç Gruptaki Dağılımı.**

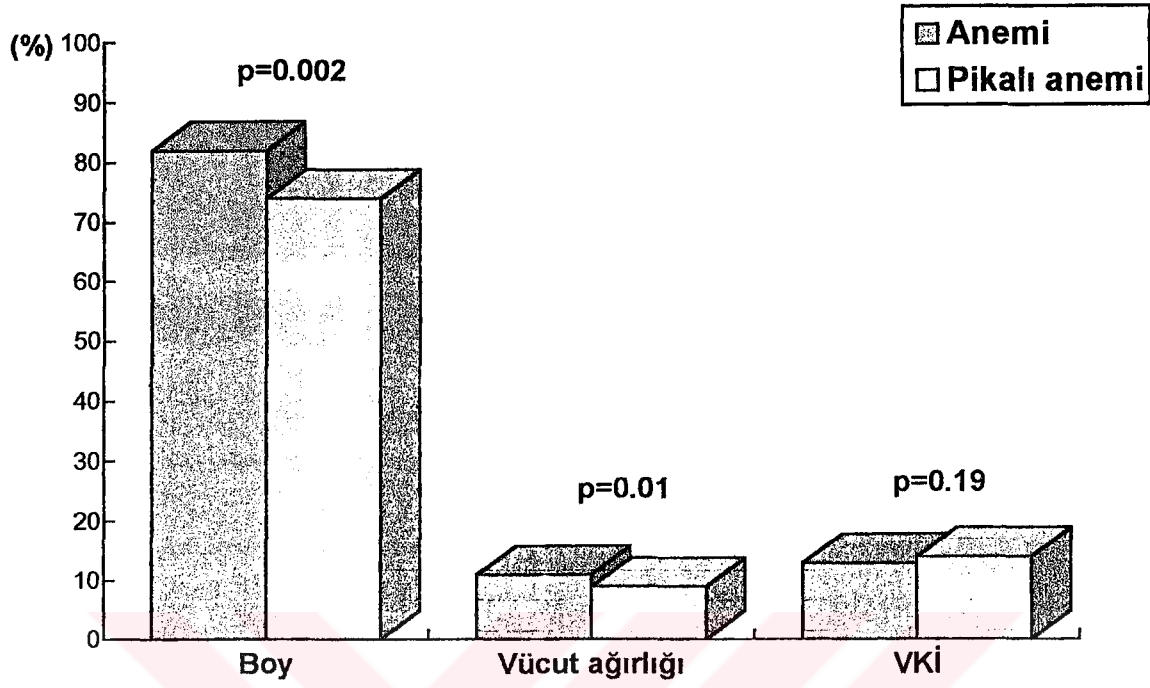




**Grafik III.** Boy Ve Vücut Ağırlığı İçin % 3 Persentil, VKİ İçin % 5 Persentil Altındaki Olguların Oranları.



**Grafik IV.** 24 Ay Altındaki Ve Üstündeki Olgularda Grup İçi VKİ Karşılaştırmaları.



**Grafik V.** Hb < 9 g/dL olduğunda pikalı anemik ve sadece anemik gruplarda büyüme geriliğinde farkın belirginleştiğinin gösterilmesi.

## TARTIŞMA

Dünyada görülen en yaygın nutrisyonel bozukluk olan demir eksikliğinin prevalansı prenatal depo ve postnatal alımın demir ihtiyacına yeterli olmayacağı yaşamın ilk iki yılında pik yapmaktadır (59).

Gelişmiş ülkelerde demir eksikliği anemisi prevalansının azalışı, büyük ölçüde, anne sütünün daha popüler oluşuna, demirle güçlendirilmiş formül mamaların inek sütünün yerini almasına, tahıllardaki demirin bioyararlanımının artırılışına ve vitamin C ilavesine bağlıdır. Bununla birlikte, bu ülkelerde de düşük sosyoekonomik grupta olan sütçocuklarında gözlenen hemoglobin düşüklüğü beslenmeye bağlı demir eksikliğinin bir yansımasıdır (60, 61).

Birleşmiş Milletler'in 1980'de dünyadaki beslenme ile ilgili yayımlanan bir raporunda doğumdan 4 yaşına kadar çocuklar arasında anemi oranı % 43 olarak bildirilmiştir (60). 1987'de Amerika'da hastalık kontrol merkezlerinden bildirildiğine göre hemoglobin konsantrasyonu 11 g/dL ya da hematokrit % 33'ten az olmasıyla, 6-24 ay yaşlarındaki düşük gelir grubuna ait çocukların % 15.9'u anemik olarak tanımlanmıştır (60, 62).

Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındaki demir eksikliği anemisi prevalansı azalmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde, örneğin, Venezuela'da 1-3 yaşta % 35, Suudi Arabistan'da 1 yaşında % 25 sıklıkla görülmektedir. Gelişmiş toplumlarda düşük sosyoekonomik kesimlerde, örneğin, İngiltere'deki Asya kökenli çocuklarda % 35, Montreal'deki

sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde yaşayan çocuklarda % 25 gibi oldukça yüksek oranlarda görülmektedir (63-66).

Ülkemizde yapılan kitle tarama çalışması ile değişik yaş gruplarında bu oranın % 76-93.9 gibi çok yüksek değerlere ulaştığı saptanmıştır (67-69). Eroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran çocuklarda ortalama % 21 oranında demir eksikliği saptanmıştır (69). Çukurova bölgesinde demir eksikliği anemisinin 7-12 yaş grubunda % 12-18 arasında olduğu bildirilmiş ve değişik nedenlerle hastaneye yatırılan 6-23 ay arası 118 sütçocuğunda % 71.2 oranında demir eksikliği anemisi bulunmuştur (70, 71).

Bu prevalans yükseklikleri nedeniyle demir eksikliğinin fizyopatolojisi, sadece hasta çocuğun bireysel olarak tedavisi açısından değil, toplum sağlığı için gerekli tedbirlerin alınması yönüyle de büyük önem taşır.

Dallman (38), Oski (72), Beutler (73) ve Chisholm'un (74) çalışmaları; demir eksikliğiyle birlikte bulunan biokimyasal anormallikler (hem proteinlerinde azalma, demir içeren enzim aktivitelerinde ve kofaktör olarak demirin görev aldığı enzim aktivitelerinde azalma, bozulmuş nükleik asit sentezi gibi) ve hücrel işlevlerindeki demir rolüne ait bulgular demir eksikliğinin bir hematolojik bozukluk olduğu kadar, önemli sistemik etkilerinin de olduğunu göstermektedir.

Prasad'ın bildirdiğine göre anemi yanında, demir eksikliğinin sistemik fonksiyonlar üzerine uzun sürede etki eden sonuçları vardır (75). Demir eksikliği anemisi kolaylıkla tanınıp tedavi edilmesine rağmen bu eser elementin hematolojik olmayan belirti ve bulguları gözden kaçmaktadır. Birçok hayvan çalışmaları ve insanlardan elde edilen bulgular göstermektedir ki; demir eksikliğiyle birlikte hücrel fonksiyonda, büyüme, motor gelişim, davranış ve bilişsel fonksiyonda değişiklikler olmaktadır. Ayrıca, enfeksiyona karşı immün yetersizlik, fiziksel çalışma ve metabolik

stres üzerine de etkileri vardır. Gebe bir kadında prematür eylem ve düşük doğum ağırlığına neden olabilir. Gastrointestinal fonksiyonlar ve diğer organ sistemleri de demir eksikliğinden etkilenebilir (75).

Fazla miktarda süt alımı sonucunda demir eksikliği görülen sütçocuklarının genellikle tombul yapılı oldukları varsayılsa da, bu durumda olan sütçocuklarının büyük bir grubunun analizinde, bunlarda tanı konulduğunda çok daha sıklıkla kilo düşüklüğü bulunduğu görülmüştür (72).

Judisch ve arkadaşları, hepsi 3 yaşından küçük demir eksikliği olan toplam 156 hastanın boy ve ağırlıklarını gözden geçirmiştir (76). Bu grupta, boylar normal dağılım göstermesine rağmen, hem yaş hem de boya göre vücut ağırlıklarının bu çocukların çoğunda normalin altında olduğu gözlenmiştir. Özellikle grubun % 31'inin ağırlığı 10. percentilin, % 50'si 25. percentilin altında iken sadece % 5'i 90. percentili geçmekteydi. 88 subjede, anemi iyileştiğinde kilolarını belirlemek mümkün olmuştu. Tedavi öncesinde bu grupta, % 23'ünün vücut ağırlığı 10. percentilin altında, % 41'i 25-75. percentiller arasında iken, % 6'sı 90. percentili geçmiş olarak bulundu. Bu hastaların tedavi öncesi ve tedavi ile kilo alımları takip edilmiş, iki tip büyüme şekli gözlenmiştir. Birincisinde, kilo alımları yavaş olanlara demir verilmesiyle kilo alımında hızlı bir artış görülmüş, ikinci şekilde ise normal kilo alımı olanlarda da tedavi ile yine kilo alımında hızlanma görülmüştür (76).

Schubert ve Lahey'in demir eksikliği olan 68 çocuktan oluşan bir grup üzerinde yaptığı çalışmada, 38 (% 56) hastanın ağırlıklarının 10. percentil altında olduğu saptanmıştır (77).

Çalışmamızda demir eksikliği olan gruba ek olarak pika ve demir eksikliği birlikte bulunan vakalar da alınmıştır. Pikanın büyümeye olan etkileri demir eksikliği olan grup ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Anemik, pikalı anemik ve kontrol gruplarının boy ve kilo ortalamalarında

istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Yine, üç grubun vücut kitle indeksleri ortalamaları karşılaştırıldığında da, istatistiksel anlamda farklılık bulunmamıştır (Boy için  $p=0.22$ ; vücut ağırlığı için  $p=0.07$ ; Vücut-kitle indeksi için  $p=0.78$ ) (Tablo II).

Anemik, pikalı anemik ve kontrol grubunda, boy ve kilosu 3. percentil altında olup büyüme geriliği olarak kabul edilen vaka oranları karşılaştırıldığında, rakamsal olarak kontrol grubuna göre iki grupta da yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Boy ele alındığında, anemik grupta 3. percentilin altında 11 (% 10.2); pikalı anemi grubunda 3 (% 4.5); kontrol grubunda 2 (% 3.3) vaka vardı. Vücut ağırlığına göre 3. percentilin altında gruplara göre sırasıyla; 8 (% 7.4), 5 (% 7.5) ve 1 (% 1.7) vaka bulunmaktaydı ( $p=0.26$ ). Ayrıca, vücut-kitle indeksi % 5 percentilin altında olanlar boya göre oldukça düşük vücut ağırlıklı kabul edilip, gruplar karşılaştırıldığında, yine grup sırasına göre 2 (% 1.2), 4 (% 6) ve 0 (% 0) vaka olduğu görülmüştür ( $p=0.08$ ).

Çalışmamızdaki olguların boy ve vücut ağırlıklarına göre yapılan grafiklerinde anemik ve pikalı anemik grubun genelde persentilerinin % 50'nin altında olduğu görülmesine rağmen, kontrol grubunda hem boy hem de vücut ağırlığı için değerlerin 50. persentilin üstünde yığılım gösterdiği dikkati çekmektedir (Grafik I ve II).

Filer'in bildirdiğine göre çocuklarda ilk 2 yıldaki büyüme ve gelişim büyük ölçüde, biyolarlanımı olan besinsel demir kaynağına bağlıdır (60). Gorten, Foman, Owen, Aukett, Lozoff ve Walter'in çalışmalarının birlikte değerlendirildiği bu meta-analizin sonuçlarına göre; yaşamın ilk yılında büyümeye eşlik eden hemoglobinin ve miyoglobinin artışı karşılamak için gerekli besinsel demir alınımı şarttır. Gorten'in klasik çalışmalarında diete bağlı demir alımı, büyüme hızı ve demir kullanım hızı arasındaki ilişkiler gösterilmiştir (60). Gorten yaptığı çalışmalarla düşük doğum ağırlıklı ve termdeki çocukların besinsel demir ihtiyacını incelemiştir. Bu çalışmada yavaş büyüme gösteren Pakistanlı sütçocuklarında, Baltimore'da şehir

içinde yaşayan çocuklara göre daha yüksek hemoglobin konsantrasyonu bulunmuş ve "eğer, Pakistanlı sütçocuklarının büyüme hızı günlük demir alımını arttırmaksızın, daha fazla kalorik beslenmeyle arttırılıyorsa, bunlarda ağır bir demir eksikliği meydana gelmiş olurdu" sonucuna varılmıştır. Owen, nutrisyonel demir eksikliği ve çocuklarda büyümeyi ele almış, demir eksikliğiyle büyüme ilişkisini; doğumdaki demir depoları, büyümenin hızı ve kapsamına, dietteki demirin seviye ve bioyararlanım derecesine ve demir kayıplarına bağlamıştır (60). İngiltere'de Aukett ve arkadaşları tarafından diyetle demir alımının yaşamın 2. yılındaki büyüme üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma yapılmış, sonuçta demir eksikliği olan, yaşı 17-19 ay arasındaki çocukların demir (24 mg) ve askorbik asit (10 mg) ilavesiyle, tek başına askorbik asit (10 mg) verilmesinden daha etkili olmuş ve günlük kilo artışlarının daha fazla olduğu görülmüştür (kilo alımı 10 g/gün'e karşılık 7 g/gün) (60).

Drake yaptığı bir çalışmada demir eksikliğinin, çocuklarda büyüme ve gelişme üzerine etkili major risk faktörlerinden biri olduğunu belirtmiştir (78).

O'Cannell ve arkadaşlarınınca vejeteryan çocuklarda büyümenin incelendiği bir çalışmada kilo ve boy artışlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu olgular, demir eksikliği riski altındadır; çünkü, vejeteryan diyetlerdeki demirin düşük bioyararlanımı söz konusudur (79). Yine, Sanders yaptığı çalışmada vejeteryan diyetle beslenen çocukların demir eksikliği ve dolayısıyla büyüme ve psikomotor gelişim geriliği riski altında olduğunu vurgulamıştır (80).

Çalışmamızda ayrıca tüm vakaları 24 ayın altında ve üstünde olarak ayırdık ve yaş faktörünün büyüme üzerindeki etkilerini karşılaştırdığımızda gruplar arasında boy, vücut ağırlığı ve vücut-kitle indeksi açısından fark olmadığını gördük (sırasıyla p değerleri 0.08; 0.29; 0.58). Her üç grup kendi arasında vücut-kitle indeksi yönünden 24 ay altı ve üstü olgular olarak karşılaştırıldığında ise pikal anemi grubunda vücut-kitle indeksinin 24 ay

üstü olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ( $p=0.003$ ).

Bu çalışmada pikalı anemik olguların sadece anemik olan olgularla birlikte ele alınmayışının nedeni, demir eksikliği anemisinde gözlenen büyüme geriliğine pikanın katkısı bulunup bulunmadığını araştırmaktır. Demir eksikliği ile pikanın ilişkisi uzun yıllardır bilinmekte olup, demir eksikliğini mi pikaya, yoksa pikanın mı demir eksikliğine neden olduğu tartışılmıştır (30). Çinko ve demir eksikliği etyolojide suçlanıp, pikanın demir eksikliğini bir semptomu olabileceği belirtilirken, başka bir görüşe göre de bir davranış ve yeme bozukluğu olarak ele alınmıştır (30-32).

Pika özellikle 1-3 yaş arası çocuklarda, gebelerde, siyahı ırk ve mental retarde bireylerde daha sık görülmektedir (32). Çalışmamızda da olguların çoğunluğunun (% 80) 4 yaşın altında olduğu saptanmıştır.

Pika ülkemizde de sık rastlanan bir sağlık problemidir. Bölgesel, kültürel faktörlerin yanı sıra psikososyal ve biyolojik faktörler pikanın ortaya çıkışında etkili olabilir (30). Pikanın büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu, biyolojik ihtiyaçların arttığı sütçocukluğu döneminde daha sık görülmesi ve bu iki grubun demir eksikliğine daha eğilimli oluşu uzun yıllardır demir eksikliği ile pikanın ilişkili olduğunu düşündürmüştür (31). Nedeni tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, sonuçları önemli sağlık problemleri oluşturmaktadır.

Türkiye’de en çok bildirilen pika cinsleri toprak ve kildir (30). Çalışmamızda da yenilen madde incelendiğinde toprak yeme (jeofaji) ilk sırayı almıştır. Yenilen madde bilinçli bir seçim ve elde edilebilirlik ile ilgilidir (31). Aynı zamanda komplikasyonların da belirleyicisi olmaktadır.

Pikanın demir eksikliği sonucu gelişmediğini, bir davranış bozukluğu olduğunu ve pika sonucu demir eksikliği geliştiğini destekleyen çeşitli çalışmalar vardır (81). Özellikle Türk kili ince barsakta demir emilimini



engellemektedir (30). Pıkada sık gözlenen çınko eksikliği ince barsak yapı ve fonksiyonunu bozmaktadır (30, 33, 83). Bu da demir emiliminin azalmasına neden olacaktır. Hemoglobini normal olan, herhangi bir beslenme bozukluğu olmayan bireylerde de pıka görülebilmektedir. Ayrıca, demir eksikliği olan olguların çoğunda pıka görülmemektedir (82). Mental retarde bireylerin depresif hastalık atağı sırasında pıkanın arttığı, antidepressan tedavi ile depresyon düzelince pıkanın da azaldığı görülmüştür (81).

Görülmektedir ki; pıka, çocukluk yaş grubunda sıklıkla demir eksikliği ve anemisine eşlik etmektedir. Demir tedavisi ile çoğu olguda pıkanın düzelmesi, aynı zamanda demir eksikliğinin predispozan bir faktör olduğunu ya da temelde pıkaya neden olan bozukluğu kolaylaştırdığını düşündürmektedir (30, 83).

Çalışmamızda ayrıca, hemoglobin 9 g/dL altında veya üstünde olduğunda, yani anemi bir miktar daha derinleştğinde vücut kitle indeksi anlamlı farklılık göstermezken ( $p=0.19$ ); boy ve ağırlık ortalamaları pıklı anemik grupta, sadece anemili olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü (Tablo VI). Aynı karşılaştırmalar hemoglobini 9 g/dL üzerinde olanlarda da yapılmış, istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (Tablo VII). Bu şekilde, anemi derinleştğinde pıkanın, büyüme geriliğine olan etkisinin artmış olduğu söylenebilir.

Arcasoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, jeofajili 20 olgu incelenmiş, bunların 17'sinin boy ve ağırlık persentillerinin % 3'ün altında olduğu görülmüştür (30). Ayrıca, bu hastaların 9'unda hipogonadizm, 14 olguda splenomegali, 12 olguda ise hepatomegali gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucu, demir ve çınko eksikliğine neden olan jeofajide semptomların çoğundan çınko eksikliğinin sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Çınko, başta DNA ve RNA sentezi olmak üzere, çeşitli proteyinlerin sentezi için gereklidir ve birçok metalloenzimin yapısına da girmektedir. Bu

nedenle, çinko eksikliğinin belirtileri en çok hızlı mitoz gösteren intestinal sistem, immün ve hemopoetik sistemlerde görülür (30).

Arcasoy ve arkadaşları yaptıkları çalışmalardan şu sonuçları elde etmişlerdir: Jeofajinin neden olduğu hastalık, klinik bulgular, hematolojik özellikler ve tedaviye yanıtları bakımından heterojendir. Hastanın beslenmesi, yediği toprağın cinsi ve miktarı, toprak yemeye başladığı yaş klinik tablonun farklı olmasından sorumlu tutulabilir. Jeofajide demir eksikliği klinik tablonun ve hematolojik bulguların tümünden tek başına sorumlu değildir. Çinko eksikliğinin etkileri daha fazla ve daha önemlidir. Büyük olasılıkla çinko eksikliği eritrosit yaşam süresini kısaltarak hemolize yol açmakta ve eritrositlerin yıkımı artmaktadır (30).

Demir eksikliği ayrıca, intrasellüler aerobik metabolizma üzerindeki etkileri nedeniyle (sitokromlar, süksinik dehidrogenaz, alfa-gliserofosfatın kas içi konsantrasyonlarının azalışıyla), kasın oksijeni alma ve kullanımını bozmakta, bu nedenle mükümler performans kötüleşme göstermektedir (84). Bu etkilerinin yanısıra, mizaç ve bilişsel fonksiyon bozukluklarına da yol açan demir eksikliği egzersiz toleransı ve atletik performansı azaltmaktadır. Ayrıca, demir, katekolamin sentezinde anahtar bir enzim olan tirozin hidroksilaz aktivitesinde önemlidir (85). Epinefrin ve norepinefrine, egzersiz esnasında normal kronotropik ve inotropik cevaplar oluşabilmesi için zorunlu bir gereksinim vardır.

Çalışmamızda demir eksikliğinin, çocuk gelişimi üzerine olan etkileri ele alınmamış olmakla birlikte, demir eksikliğinin etkilerini bir bütün olarak değerlendirmek gerektiğinden bu konudaki çalışmalara göz atmak yerinde olacaktır.

Judith ve arkadaşları, düşük doğum ağırlıklı sütçocuklarının yaşamın ilk yılında beslenme pratikleri ve büyüme üzerine yaptıkları çalışmada, ağırlıklı olarak inek sütüyle beslenenlerde gördükleri büyüme geriliğini diğer besinsel öğelerin eksikliğine bağladıkları kadar demir eksikliğine de

bağlamış, beraberinde görülen mental ve psikomotor gelişim geriliğinde demir eksikliğinin önemine işaret etmişlerdir (86).

Lozoff ve arkadaşları demir eksikliği olan sütçocuklarının uzun dönemde gelişimsel sonuçlarını araştırmış, sonuçta sütçocukluğu evresinde demir eksikliği anemisi olan çocukların, daha iyi demir durumu olan yaşlılarıyla karşılaştırıldığında uzun süren gelişimsel dezavantajları olduğunu göstermiştir; bu çocuklarda yapılan motor ve mental testlerde daha düşük skorlar gözlenmiştir (87) Yine, Lozoff ve arkadaşlarınca demir eksikliği olan 6-24 ay yaşındaki Guatemala'lı çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada demir tedavisinin gelişimsel test skorlarına etkisi değerlendirilmiş, Bayley ölçüleriyle test edilen bebeklerde gelişimsel eksiklikler saptanmış, mental gelişim indeksinin anemik grupta, anemik olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür (59).

Oski ve Honig'in yaptığı bir çalışmada demir eksikliği tedavisinin sütçocuklarında gelişimsel skorlara etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, tedavi edilen gruptaki çocukların daha dikkatli olduğu ve kaba ve ince motor koordinasyonlarının ilerlediği gösterilmiştir; bulguları, demir eksikliğinin çocuklarda gelişimsel değişikliklere neden olduğu ve bu değişikliklerin demir tedavisiyle geriye dönebildiği hipotezlerini desteklemiştir (88).

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, demir eksikliği olan çocuklarda daha düşük IQ skorları, azalmış dikkat, sınırlı algılayış, bireysel performans bozukluğu ve ilişki kurma güçlüğü vardır. Genç adolesanların da akademik performans testlerinde daha düşük skorlara sahip olduğu gözlenmiştir. Bu çocukların kavgacı, uyumsuz, hareketli ve huzursuz oldukları da gözlenmiştir. Demir eksikliğinin davranış üzerine olan etkileri, monoamin oksidaz aktivitesiyle ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği olan sıçanlar ve insanlarda MAO aktivitesinin azaldığı gösterilmiş ve demir eksikliğinin katekolamin metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili

olabileceği ileri sürülmüştür. Demir tedavisiyle MAO aktivitesinde normalleşme gözlenmiştir (89).

Yine, Lozoff ve arkadaşlarınca yapılan 12-23 ay yaşları arasında ve değişik derecelerde demir eksikliği olan sütçocuklarında, gelişimsel test performansı üzerine demir tedavisinin etkilerini inceleyen bir çalışmada demir eksikliğinin davranışsal etkileri ve bunun tedavisi değerlendirilmiştir. Kronik ve şiddetli demir eksikliği olanlarda tedaviye rağmen mental ve motor test skorlarının düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile, anemiye düzeltirken sadece demir tedavisinin uzun süren şiddetli demir eksikliğinin davranışsal ve gelişimsel bozuklukları düzeltmekte yeterli olmayacağı ve demir tedavisine başlama zamanı, anemi şiddeti ya da kronikleşmeye bağlı olarak bazı etkilerin uzun süreceği sonuçlarına ulaşılmıştır (34).

Görülmektedir ki, demir eksikliği anemisi sadece hematolojik bir bozukluk olmayıp birçok sistemik etkilere sahiptir. Ayrıca pika da, sadece bir demir eksikliği bulgusu olmayıp çok yönlü ele alınması gereken bir durumdur. Bu nedenlerle, demir eksikliği olan bir çocukla karşılaşıldığında, laboratuvar değerleri ötesinde bir bakış açısı geliştirilerek, demir eksikliğinin neden olduğu sistemik fonksiyon bozukluklarının derecesi de belirlenmeye çalışılmalıdır. Ayrıca, son derece basit nedenlere bağlı olarak oluşan, ebeveynlerin bilinçlendirilmesi ile kolayca önlenebilecek, çoğu kez asemptomatik seyreden demir eksikliği anemisinin sütçocukluğu döneminden itibaren gözden kaçırılmaması gerekir. Fizik ve mental yönden sağlam çocuklar yetiştirilebilmesi için, annenin beslenme yönünden bilinçlendirilmesi ve çocuğa uygun beslenme alışkanlıklarının kazandırılmasıyla demir eksikliğinin önlenmesi veya erken tanı konularak tedavi edilmesi gerekmektedir.

## SONUÇLAR

Demir eksikliği ve pikanın çocuklarda büyüme üzerine etkisini araştırmak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmaya Haziran 1995-Nisan 1996 tarihleri arasında S. B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran 108 anemik (grup I) ve 67 pikalı anemik olgu (grup II) ile 60 sağlıklı çocuk (kontrol grubu-grup III) olmak üzere 235 olgu alındı.

1. Her üç grup yaş ve cinsiyet açısından benzerdi.
2. Olguların biyokimyasal değerleri ve tiroid fonksiyon testleri normaldi; iskelet displazisi, büyüme hormon eksikliği, hipotiroidi saptanmadı.
3. Hb düzeyleri açısından grup I ve grup II benzerdi; ancak, grup I ve II'deki Hb düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü.
4. MCV değerleri yönünden grup I ve grup II arasında fark yok iken, grup I ve grup II'de kontrol grubuna göre daha düşüktü.
5. MCH ve MCHC değerleri kontrol grubunda en yüksekti, daha sonra sırasıyla grup I ve grup II izlemekteydi. Her üç grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.
6. SD açısından grup I ve grup II arasında fark yoktu; ancak, grup I ve II'de grup III'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.
7. SDBK ve TSDBK düzeyleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla grup II, grup I ve grup III şeklinde bulundu. Her üç grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

8. TS düzeyleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla grup III, grup I ve grup II şeklinde bulundu. Her üç grup arasındaki farklılıklar anlamlı idi.
9. VKİ, boy ve vücut ağırlığı yönünden üç grup arasında fark yoktu.
10. Anemik ve pikalı anemik hastalarda VKİ, boy ve ağırlıkta büyüme geriliği rakamsal olarak kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olmasına karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
11. Her üç grupta yaşı 24 ayın altında olanlar arasında, boy, kilo ve VKİ açısından fark bulunmadı.
12. Yirmi dört ay altındaki olgularda cinsiyet etkisi de gözönüne alınarak her üç grupta boy ve ağırlık ölçümleri incelendiğinde, cinsiyet açısından fark bulunmadığı görüldü.
13. Her üç grupta 24 ay altı ve üstü olgular kendi içinde VKİ yönünden karşılaştırıldığında, I. ve III. gruplar arasında 24 ay altı ve üstü olgularda fark yok iken, II. gruptaki 24 ay üstü olgularda 24 ay altı olgulara göre VKİ'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü.
14. Hb 9 g/dL altında veya üstünde olduğunda (yani anemi bir miktar daha derinleştiğinde) VKİ ölçümleri; Hb 9 g/dL altındaki grupta I. ve II. gruplar arasında fark göstermedi. Ancak, boy ve ağırlık ortalamaları II. grupta, sadece anemili olgulara göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Yani, Hb 9 g/dL'nin altına düştüğünde boy uzaması ve kilo alımında gerilik pikalı anemik grupta daha belirgin hale gelmekteydi.
15. Aynı analiz, Hb 9 g/dL'nin üstünde olan anemiklerde de yapıldı. Yaş ve cinsiyet yönünden grup II ve grup I'in Hb 9 g/dL'nin üzerinde olan alt grupları benzerdi ve karşılaştırma yapılabilir bulundu. Hb 9 g/dL'nin üzerinde grup I ve grup II arasında boy, vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark olmadığı görüldü. Bu bulgu, anemi derinleştiğinde pikanın büyüme geriliğine olan etkisinin arttığını göstermektedir.

## ÖZET

Bu çalışma, demir eksikliği ve pikanın çocuklarda büyüme üzerine olan etkisini araştırmak için gerçekleştirildi. Bu amaçla, Haziran 1995-Nisan 1996 tarihleri arasında S. B. Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine başvuran 108 anemik (grup I; 69 erkek ve 39 kız) ve 67 pikalı anemik olgu (grup II; 40 erkek ve 27 kız) ile 60 sağlıklı çocuk (kontrol grubu-grup III; 32 erkek ve 28 kız) olmak üzere 235 olgu çalışmaya alındı.

Üç grup yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı ve VKİ yönünden benzerdi.

Hb ve MCV düzeyleri açısından grup I ve grup II benzerdi; ancak, grup I ve II'deki Hb düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü.

MCH ve MCHC değerleri kontrol grubunda en yüksekti, daha sonra sırasıyla grup I ve grup II izlenmekteydi. Her üç grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

SD açısından grup I ve II arasında fark yoktu; ancak, grup I ve II'de grup III'e göre daha düşüktü. SDBK ve TSDBK düzeyleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla grup II, grup I ve grup III şeklinde bulundu. Her üç grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı idi. TS düzeyleri büyükten küçüğe doğru sırasıyla grup III, grup I ve grup II şeklinde bulundu. Her üç grup arasındaki farklılıklar anlamlı idi.

Anemik ve pikalı anemik hastalarda VKİ, boy ve ağırlıkta büyüme geriliği rakamsal olarak kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olmasına karşılık bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Vakalar 24 ayın altında ve üstünde olanlar şeklinde incelenerek, yaş faktörünün büyüme üzerinde etkisi değerlendirildi. 24 ay altındaki grupta; anemi, pikalı anemi ve kontrol grubu yaş ortalamaları benzerdi. Dolayısıyla boy, kilo ve VKİ açısından değerlendirme yapıldı. Her üç grupta 24 ay altında, boy, kilo ve VKİ açısından fark bulunmadı. 24 ay üstündeki olgularda ise, her üç grupta yaş ortalamaları benzer olmadığı için gruplar arası karşılaştırma yapılmadı.

Yirmi dört ay altındaki olgularda cinsiyet etkisi de göz önüne alınarak her üç grupta boy ölçümleri incelendiğinde, gruplar arasında fark olmadığı ve cinsiyet açısından fark bulunmadığı; aynı şekilde her üç grupta ağırlık ölçümlerinde grup ve cinsiyet etkisi incelendiğinde istatistiksel fark olmadığı görüldü.

Her üç grupta 24 ay altı ve üstü olgular kendi içinde VKİ yönünden karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisi ve kontrol grubunda 24 ay altı ve üstü olgularda fark yok iken, II. gruptaki 24 ay üstü olgularda 24 ay altı olgulara göre VKİ istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü.

Hb 9 g/dL altında veya üstünde olduğunda (yani anemi bir miktar daha derinleştiğinde) VKİ ölçümleri; Hb 9 g/dL altındaki grupta I. ve II. gruplar arasında fark göstermedi. Ancak, boy ve ağırlık ortalamaları II. grupta, sadece anemili olgulara göre daha düşüktü. Yani, Hb 9 g/dL'nin altına düştüğünde boy uzaması ve kilo alımında gerilik pikalı anemik grupta daha belirgin hale gelmekteydi. Aynı analiz, Hb 9 g/dL'nin üstünde olan anemiklerde de yapıldı. Hb 9 g/dL'nin üzerinde grup I ve grup II arasında boy, vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark olmadığı görüldü. Bu bulgu, anemi derinleştiğinde pikanın büyüme geriliğine olan etkisinin arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak, büyüme geriliğine yol açtığı bilinen demir eksikliği anemisinin pika ile birlikte olması halinde aneminin büyüme üzerindeki olumsuz etkisi daha belirgin hale gelmektedir.



## KAYNAKLAR

1. McPhail P, Bothwell TH. The prevalence and causes of nutritional iron deficiency anemia. In: Fomon SJ, Zlotkin S (eds). Nutritional Anemias. Nestle Nutrition Workshop Series, Vol 30. New York: Raven Press Ltd, 1992, pp. 1-12.
2. Demirağ B. Büyüme ve Gelişme. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Feryal Matbaacılık, 1984. s. 5-41.
3. Needleman RD. Growth and Development. Part Two. In: Behrman, Kliegman, Arvin (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. WB Saunders Company, Philadelphia 1996; pp. 30-73.
4. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 1. Cilt. Nobel Tıp Kitabevi, 2. baskı. 1993; s. 69-92.
5. Brook CGD. Clinical Paediatric Endocrinology. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1989; pp. 57-96.
6. Linder B. Short stature: Etiology, diagnosis and treatment. JAMA 260: 3171-5, 1988.
7. Hathaway WE, Groothuis JR, Hay WW Jr, Paisley JW. Current Pediatric Diagnosis & Treatment. 6th edition. Appleton & Lange, Los Altos. pp. 9-33, 1993.

8. Dallman PR, Siimer MA. Percentil curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. *J Pediatr* 94: 26, 1979.
9. Oski FA. Nutritional iron deficiencies. Differential diagnosis of anemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4th Edition Vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co. 1993; pp. 346-353, 413-446.
10. Hersko C. Storage iron regulation. *Prog Hematol* 10: 105, 1977.
11. Deiss A. Iron metabolism in reticuloendothelial cells. *Semin Hematol* 20: 81, 1983.
12. Dallman PR. Iron deficiency in the weanling: a nutritional problem on the way to resolution. *Acta Pædiatr Scand* 323: 59, 1986.
13. Peters TJ, Raja KB. Mechanisms and regulations of iron absorption. *Ann NY Acad Sci* 526: 141, 1988.
14. Layrisse M, Martinez-Torres C. Food absorption: Iron supplementation of food. In: Brown EB, Moore CV (eds). *Progress in Hematology VII*. New York, Grune & Stratton, 1971; pp. 137-160.
15. Saarinen UM, Siimer MA. 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* 91: 36, 1977.
16. Siimes MA, Salonen L. Exclusive breast feeding for 9 months risk of iron deficiency. *J Pediatr* 104: 196, 1984.
17. Oski FA, Landow SA. Inhibition of iron absorption by baby food. *Am J Dis Child* 134: 459, 1980.
18. Saarinen UM, Siimes MA. Iron absorption from breast milk, cow's milk, and iron-supplemented formula: an opportunistic use of changes

- in total body iron determined by hemoglobin, ferritin and body weight in 132 infants. *Pediatr Res* 13: 143, 1979.
19. Cook JD, Bothwell TH. Availability of iron from infant foods. In: Stekel A (ed). *Iron nutrition in infancy and childhood*. New York, Raven Press, 1984; p. 119.
  20. FAO/WHO. Requirements of vit A, iron, folate and vit B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome: FAO, 1988.
  21. National Research Council (US) Subcommittee on the 10 th edition of RDA's, Recommended dietary allowances. Washington D.C. National Academy of Sciences, 1989.
  22. Dallman PR. Nutritional anemia of infancy. In: Tsang RC, Nichols BL, (eds). *Nutrition during infancy*. Philadelphia: Hanley and Belfus. 1989; pp. 216-35.
  23. Tunnerssen WW, Oski FA. Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. *J Pediatr* 111: 813-6, 1987.
  24. Ziegler EE, Fomon SJ, Nelson SE. Cow milk feeding in infancy: Further observations on blood loss from gastrointestinal tract. *J Pediatr* 116: 11-18, 1990.
  25. Dallman PR. Changing iron needs from birth through adolescence. In: Fomon SJ, Zlotkin S (eds). *Nutritional Anemias*. Nestle Nutrition Workshop Series, Vol 30. New York: Raven Press Ltd, 1992, pp. 29-35.
  26. Slap G. Normal physiological and psychosocial growth in the adolescent. *J Adolesc Health Care* 7: 13-23, 1986.

27. Widholm O, Vartiainen E, Tenhunen T. On iron requirements in menstruating teenage girls. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 45: 30-54, 1967.
28. Lundström, U, Perkkiö M. Iron deficiency anemia with hypoproteinemia. *Arch Dis Child* 58: 438, 1983.
29. Person RN Jr, Holt PR. Aspirin and gastrointestinal bleeding: Cloromate 51 blood loss studies. *Am J Med* 31: 259, 1961.
30. Arcasoy A. Türkiye’de geophagia (toprak yeme alışkanlığı). Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1994; sayfa 1-50.
31. Parry-Jones B, Parry Jones WLL. Pica: Symptom or eating disorder? A historical assessment. *Br J Psychiatr* 160: 341-354, 1992.
32. Lacey EP. Broadening the perspective of pica: Literature review. *Public Health Rep* 105 (1): 29-35, 1996.
33. Arcasoy A, Akar N, Delibaş L, Karayalçın S. Ultrastructural changes in the mucosa of the small intestine in patients with geophagia (Prasad’s syndrome). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 11 (2): 279-82, 1990.
34. Lozoff B, Brittenham GM. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 79: 981, 1987.
35. Walter T, de Andraca I. Iron deficiency anemia adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 84: 7, 1989.
36. Viteri FE, Torun B. Anemia and physical work capacity. *Clin Hematol* 3: 609, 1974.
37. Ekblom B, Wilson G. Central circulation during exercise after venesection and reinfusion of red blood cells. *J Appl Physiol* 40: 379, 1976.

38. Dallman PR. Biochemical basis for manifestations of iron deficiency. *Ann Rev Nutr* 6: 13, 1986.
39. Jain SK, Yip R. Red cell peroxidative damage to erythrocyte membrane in iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 37: 26, 1983.
40. Pearson HA, Robinson JE. The role of iron in host resistance. *Adv Pediatr* 23: 1, 1976.
41. Hoensch H, Woo CH. Oxidative metabolism of foreign compounds in rat small intestine: cellular localization and dependence on dietary iron. *Gastroenterol* 70: 1063, 1976.
42. Lee GR. The anemia of chronic disease. *Semin Hematol* 20: 61, 1983.
43. Reeves JD, Yip R. Iron deficiency in infancy: The influence of mild antecedent infection. *J Pediatr* 105: 874, 1984.
44. Abshire TC, Reeve JD. Anemia of acute inflammation in children. *J Pediatr* 105: 874, 1985.
45. Berman BW, Ritchey AK. Hematology of beta-thalassemia trait: age related developmental aspects and intrafamilial correlation. *J Pediatr* 97: 901, 1980.
46. Kulapangs P. The effect of vit E on the anemia of protein-calorie malnutrition in Northern Thai children. In: Olson RE (ed). *Protein Calorie Malnutrition*. New York, Academic Press, 1975; p. 263.
47. Goyens P, Brasseur D. Copper deficiency in infants with active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 4: 677, 1985.
48. Danks DM. Copper deficiency in humans. *Ann Rev Nutr* 8: 234, 1988.
49. Berk Ö. Atlaslı Kan Hastalıkları. Tanı ve Tedavi İlkeleri. Türkiye Klinikleri Yayınevi 1989; s. 176-180.

50. Kumar PJ, Clarke ML. In: Baillere T (ed). Clinical Medicine. London: Edward Arnold Pub Ltd. 1992; p. 302.
51. Thomas WJ, Koenig HM. FEP, Hb, ratios, serum ferritin and transferrin saturation levels during treatment of infants with iron deficiency anemia. Blood 49: 455, 1977.
52. McCurdy PR. Oral and parenteral iron therapy. JAMA 191: 859, 1965.
53. McLaren DS, Burman D. Textbook of Pediatric Nutrition. 2nd ed. London: Churchill Livingstone 1982; pp. 181-202.
54. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme-gelişme normları, tartı ve boy değerleri. İstanbul Tıp Fakültesi Mec Suppl (41): 74-80, 1978.
55. Tanyer G. Hematoloji ve Laboratuvar. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara 1985; s. 243.
56. Velicangil S., Bioloji, Tıp ve Eczacılık bilimlerinde istatistik metodları 2. Baskı, Filiz Kitabevi, 1979, s. 125-168.
57. Özdamar K. Bioistatistik, Bilim Teknik Yayınevi, 1985, s. 214-257.
58. Lohman T, Roche A, Martarel R (eds). Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books 1988; pp. 78-80.
59. Lozoff B, Brittenham G, Vitari F, Wolf A, Urrutra J. The effects of short-term oral iron therapy on developmental deficits in iron-deficient anemic infants. J Pediatr 100 (3): 351-357, 1982.
60. Filer LJ. Iron needs during rapid growth and mental development. J Pediatr 117 (2): 143-146, 1990.

61. Irigoyen M, Davidson L, Carriero D, Seamen C. Randomized, placebo-controlled trial of iron supplementation in infants with low hemoglobin levels fed iron-fortified formula. *Pediatrics* 88 (2): 320-26, 1991.
62. Dallman PR, Yip R. Prevalence and causes of anemia in the US 1976-1980. *Am J Clin Nutr* 39: 437, 1984.
63. Taylor PG, Martinez TC, Mendez Castellano H, et al. The relationship between iron deficiency and anemia in Venezuelan children. *Am J Clin Nutr* 58: 215-8, 1993.
64. Babiker MA, Bahakim HM, Al Omair AOI, et al. Prevalence of iron deficiency in Saudi Children from birth to 15 months of age. *Ann Tropic Paediatr* 9: 111-114, 1989.
65. Duggan MB, Stell G, Elwys G, et al. Iron status, energy intake and nutritional status of healthy young Asian children. *Arch Dis Child* 66: 1386-9, 1991.
66. Lehmann F, Gray Donald K, Mongeon M, et al. Iron deficiency anemia in 1 year old children of disadvantaged families in Montreal. *Can Med Assoc J* 146: 1571-6, 1992.
67. Teziç T, Gedik Y, Kumandaş S. Trabzon merkez ve köylerindeki 12-17 yaş grubu demir eksikliği prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 33: 209-18, 1990.
68. Patıroğlu T, Özdemir MA, Hasanoğlu E. İlkokul çocuklarında anemi taraması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 30: 315-9, 1987.
69. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. 2-5 yaş arası hastaneye yatan çocuklarda anemi prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 37: 67-71, 1994.

70. Atıcı A, Güneşer S, Alparslan N. Iron deficiency in infancy: influencing factors. *Ann Med Sci* 2: 31-4, 1993.
71. Evliyaoğlu N, Kılınç Y, Serbest M, Atıcı A, Karabey A, Çetiner S. Çocukluk çağında demir eksikliği anemisi. *MN Klinik Bilimler* 1 (11): 174-176, 1995.
72. Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. *Am J Dis Child* 133: 315-322, 1979.
73. Beutler E; Tissue effects of Iron deficiency in Iron Metabolism: An International Symposium, Berlin, Springer- Verlag, 1964, pp. 256-272.
74. Chisholm M; Tissue changes associated with iron deficiency. *Chin Haematol.* 2:303-322, 1973.
75. Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency: non-hematologic manifestations. *Prog Food Nutr Sci* 15 (4): 225-83, 1991.
76. Judish JM, Naiman JL, Oski FA. The fallacy of the fat iron deficient child. *Pediatrics* 37: 987-993, 1966.
77. Schubert WK, Lahey ME. Copper and protein depletion complicating hypoferremic anemia of infancy. *J Pediatr* 24: 710-716, 1959.
78. Drake M.A. The nutritional status and dietary adequacy of single homeless women and their children in shelters. *Public Health Rep.* 107 (3): 312-9, 1992.
79. O'Connell J, Dibley M, Sierra J, Wallace B, Marks JS, Yip R. Growth of vegetarian children: The farm study. *Pediatrics* vol-84.
80. Sanders TA. Vegetarian diets and children. *Pediatr Clin North Am* 42 (4): 955-65, 1995.



81. Jawed SH, Krishnan VH, Prasher VP, Corbett JA. Worsening of pica as a symptom of depressive illness in a person with severe mental handicap. *Br J Psychiatry* 12: 835-7, 1993.
82. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde anemi görölme sıklığı ve nedenleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 37: 267-271, 1994.
83. Çavdar AO, Arcasoy A, Cin S, Gümüş H. Zinc deficiency in geophagia in Turkish children and response to treatment with zinc sulphate. *Hematologica* 65 (3): 403-8, 1980.
84. Rowland T, Iron deficiency in the young athlete in "Sports Medicine". *Ped Clin North Am* 37 (5): 1153-1163, 1990.
85. Petrack B, Sheppy F, Fetzer V, et al. Effect of ferrous iron on tyrosine hydroxylase of bovine adrenal medulla. *J Biol Chem* 247: 1872-1879; 1992.
86. Judith AE, Bull MJ, Rikard KA, Brady MS, Lemans JA. Growth outcome and feeding practices of the very low birth weight infant (less than 1500 grams) within the first year of life. *J Pediatr* 117: 156-166, 1990.
87. Lozoff B, Jimenez E, Wolf A. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 325 (10): 687-94, 1991.
88. Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 92 (1): 21-25, 1978.
89. Voorhess ML, Stuart MJ, Stockman S.A, et al: Iron deficiency and increased Urinary norepinephrine excretion, *J, Pediatr* 86: 542, 1975.