

T.C.  
AFYONKARAHİSAR KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN SÜT ÇOCUKLARINDA  
İŞİTME VE GÖRME FONKSİYONLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR. AYŞE SİBEL TUĞRAL

AFYONKARAHİSAR 2007

# İÇİNDEKİLER

I - GİRİŞ VE AMAÇ	1
II - GENEL BİLGİLER	2
2. 1. SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	2
2. 1. 1. TANIM	2
2. 1. 2. PREVALANS	3
2. 1. 3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	3
2. 1. 4. KLİNİK BULGULAR	5
2. 1. 5. LABORATUAR BULGULARI , TANI VE AYIRICI TANI	7
2. 1. 6. TEDAVİ VE KORUNMA	11
2. 2. DEMİR EKSİKLİĞİNİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	13
2. 3. BEYİN SAPI FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	15
III - GEREÇ VE YÖNTEM	18
IV - BULGULAR	22
V - TARTIŞMA	29
VI - SONUÇ	46
VII - ÖZET	47
VIII - SUMMARY	49
IX - KAYNAKLAR	51

## TABLolar ÇİZELGESİ

<b>TABLO-I.....</b>	<b>10</b>
6 ay – 4 yıl arası çocuklarda demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan laboratuvar testleri ve eşik değerleri	
<b>TABLO-II.....</b>	<b>19</b>
Demir eksikliği anemisi, demir eksikliği ve kontrol grubuna dahil edilme kriterleri	
<b>TABLO-III.....</b>	<b>22</b>
Tüm grupların demir eksikliği anemisi belirleyicileri ortalama değerleri(ort±SD)	
<b>TABLO-IV.....</b>	<b>23</b>
Tüm olguların yaş ve cinsiyet dağılımları	
<b>TABLO-V.....</b>	<b>24</b>
Grupların ortalama VEP latansı değerleri	
<b>TABLO-VI .....</b>	<b>24</b>
Grupların ortalama VEP amplitüdüleri değerleri (ort±SD)	
<b>TABLO-VII.....</b>	<b>25</b>
Grupların BERA I. dalga latansları ortalama değerleri (ort±SD)	
<b>TABLO-VIII.....</b>	<b>25</b>
Grupların BERA III. dalga latansları ortalama değerleri (ort±SD)	
<b>TABLO-IX.....</b>	<b>26</b>
Grupların BERA V. dalga latansları ortalama değerleri (ort±SD)	

<b>TABLO-X.....</b>	<b>26</b>
Grupların BERA I-III. dalgalar arası latansları ortalama değerleri (ort±SD)	
<b>TABLO-XI.....</b>	<b>27</b>
Grupların BERA III-V. dalgalar arası latansları ortalama değerleri (ort±SD)	
<b>TABLO-XII.....</b>	<b>27</b>
Grupların BERA I-V. dalgalar arası latansları ortalama değerleri (ort±SD)	
<b>TABLO-XIII.....</b>	<b>28</b>
Hemoglobin değeri 9.5 gr/dl'nin altında olan 4 olgunun hemoglobin ve BERA latansları değerleri	

## KISALTMALAR ÇİZELGESİ

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**BERA:** beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (brainstem evoked auditory potential)

**CRP:** C-reaktif protein

**GABA:** gama amino bütirik asit

**IL-2:** İnterlökin-2

**IPL:** tepeler arası latans (inter peak latencies)

**IQ:** zeka oranı (intelligence quotient)

**MCH:** ortalama eritrosit hemoglobini (mean corpuscular hemoglobin)

**MCHC:** ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration)

**MCV:** ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume)

**PET:** pozitron emisyon tomografisi (positron emission tomography)

**RDW:** kırmızı küre dağılım aralığı (red blood cell distribution width)

**TDBK:** total demir bağlama kapasitesi

**VEP:** Görsel uyarılmış potansiyeller (visual evoked potentials)

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

## I - GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği tüm dünyada nutrisyonel eksiklikler içerisinde en sık karşılaşılan sorun olmaya devam etmektedir. Ülkemizde 4 yaş altı nüfusun %48'inde demir eksikliği olduğu bilinmektedir. Tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen çocukluk çağında 6-36 ay arasında görülme sıklığı en yüksektir. Demir eksikliği sonuçları hematolojik (anemi) ve nonhematolojik olarak tanımlanabilir. Demir eksikliğinin algılama, dikkat, bilişsel fonksiyonlarda ve motor performansda azalma gibi etkileri gösterilmiştir (1-4).

Demir eksikliğinin nörogelişimsel etkilerinin; nöronal proliferasyon, miyelinizasyon, enerji metabolizması ve nörotransmisyonadaki rolleri sonucu olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda miyelinizasyon için önemli olan 8-24 aylık dönemde demir eksikliği olması kalıcı bilişsel fonksiyon bozukluklarına, ileri dönemde dikkat azlığına ve belli ölçüde mental ve motor geriliğe neden olmaktadır (2-5).

Demir eksikliğinin nörolojik sistem üzerindeki etkilerinin sadece bunlarla sınırlı kalmayıp işitme ve görme işlevlerini de etkileyebileceği düşünülmüştür. Henüz miyelinizasyonu tamamlanmamış, demir eksikliği olan süt çocuklarında tanısal çalışma olarak beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (brainstem auditory evoked potential-BERA) ve görsel uyarılmış potansiyellerinin (visual evoked potential-VEP) çalışılması planlanmıştır. Bu çalışmada küçük çocuklarda demir eksikliğinin sadece hematolojik değil, nörolojik komplikasyonlarının da görülebileceği dolayısıyla demir eksikliğinin ne denli önemli olabileceği vurgulanmak istenmiştir.

## II - GENEL BİLGİLER

### 2. 1. SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

#### 2. 1. 1. TANIM

Çocuklarda ortalama eritrosit ve hemoglobin değerlerinin yaşa göre değişiklik göstermesi nedeni ile anemi tanımlaması; hemoglobin ve hematokrit değerlerinin o yaş ve cins için saptanan ortalama değerden iki standart sapma daha aşağıda olması şeklinde yapılır (1, 2, 3).

Hemoglobin düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, hemoglobin düzeyi 7-8 g/dl'nin altına düşmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Hemoglobin düzeyi 7-8 g/dl'nin altına düştüğünde dokulara ulaşan oksijen düzeyini arttırmak amacı ile vücut tarafından geliştirilen başlıca uyum mekanizmaları kalp atım hızında ve hacminde artma, kan akımında yaşamsal önemi olan organlara yönelik, eritropoietin düzeyinde azalmadır (4). Anemi özgün bir durum olmaktan çok altta yatan bir nedene bağlıdır. Çocukluk çağında anemi nedenleri; eritrositlerin veya hemoglobinin yetersiz yapımına bağlı anemiler, eritrositlerin aşırı yıkımına bağlı anemiler (hemolitik anemiler), kan kaybına bağlı anemiler olmak üzere 3 grupta toplanır (4).

Demir eksikliği; hemoglobin yapımı için yeterli miktarda demir bulunmaması durumunu ifade eder ancak anemi henüz gelişmemiştir ve demirin dokularda çeşitli derecede eksikliği ile karakterizedir (5). Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliğinin o yaş grubu için belirlenen ortalama hemoglobin değerinden 2 standart sapmadan daha aşağıda olması ile birlikte olan daha ağır şeklidir (5, 6). Süt çocukluğu döneminde anemi tanımı hemoglobin düzeyinin 11 mg/dl'nin altında olması şeklinde yapılır ve çoğunlukla demir eksikliği anemisi ile eş anlamda kullanılır (7). "The United Kingdom National Diet and Nutrient" 1.5-2.5 yaş arasındaki çocukların %12'sinde hemoglobin düzeyinin 11 mg/dl'den daha düşük olduğunu

bildirmiştir (8). Aynı toplumda anemik çocukların %3.4'ünde serum ferritin düzeyleri düşük bulunmuştur (9). "The American National Health and Nutrition Examination Survey III" 12-35 ay arası Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'li çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığını daha düşük bulmuştur. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi 2 yada daha fazla kez bakılan ferritin düzeyinin 10 µl'nin altında, transferrin saturasyonunun %10'nun altında, eritrosit protoporfirin düzeyinin 1.42 µmol/l eritrosit altında ve hemoglobin düzeyinin 11 mg/dl'nin altında olması şeklinde tanımlanmıştır (10). Bu toplumun yaklaşık %9'unda normal hemoglobin düzeyine rağmen en az iki demir belirleyicisi ile gösterilen demir eksikliği vardır (11). Son zamanlarda yapılan çalışmalar 11 mg/dl'nin altında hemoglobin düzeyi olarak tanımlanan aneminin demir eksikliğini saptamada duyarsız bir belirleyici olduğunu ve tanılabilirliğinin %29, duyarlılığının %30 olduğunu gösterir (7). Demir eksikliğinin varlığını saptamada "altın standart" test yoktur. Tedavi ile hemoglobin düzeylerindeki artış, daha iyi bir belirleyici gibi görünmektedir (12, 13) .

### **2. 1. 2. PREVALANS**

Demir eksikliği anemisi süt çocukluğu dönemi ve küçük çocuklarda yaygın olarak gözlenen halk sağlığı problemidir (14). Sıklığı toplumlar arasında farklılıklar gösterir ve %3-80 arasında değişir (14). "Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO)" verilerine göre tüm dünyadaki çocukların %43'ünde demir eksikliği mevcuttur (15). Süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan demir eksikliği sadece gelişmekte olan ülkelerde değil endüstrileşmiş ülkelerde de en sık gözlenen beslenme bozukluğudur (3, 16). Türkiye'de demir eksikliği prevalansı gelişmekte olan ülkelerle benzer düzeydedir ve süt çocukluğu dönemi için % 30-50 arasında değişmektedir (17-19).

### **2. 1. 3. ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ**

Yenidoğandaki demirin büyük kısmı dolaşımdaki hemoglobin içindedir ve zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerin doğumda yeterli demir depoları



vardır (6). Doğumda vücutta ortalama demir miktarı 75 mg/kg'dır (3). İlk 3 ayda yenidoğanın yüksek hemoglobin konsantrasyonu hızla azalırken açığa çıkan demir depolarda toplanır. Bunun sonucunda süt çocuğunun fizyolojik anemisi oluşur ve 8-12 haftalar arasında hemoglobin 9-11 mg/dl arasında seyreder. Bu anemi dış dünyaya uyum dönemidir ve genellikle klinik sorun yaratmaz (6, 20-23). Zamanında doğan sağlıklı bebeklerin depolardaki demir miktarı ilk 4-6 ay kan yapımı için yeterlidir. Bu nedenle süt çocukluğu döneminde demir eksikliği genellikle 6. aydan sonra ortaya çıkar (2, 6). Annede demir eksikliği, erken doğum öyküsü, intrauterin büyüme geriliği, çoğul gebelikler, fetal dönemde yada yenidoğan döneminde kan kaybı demir eksikliğinin 6 aydan önce ortaya çıkmasına neden olur (3, 6, 24).

Süt çocukluğu döneminde demir gereksiniminin yüksek olması ve beslenme hataları nedeni ile demirin yeterli alınmaması bu yaş grubundaki demir eksikliğinin başlıca nedenleridir. Yenidoğanın vücudunda yaklaşık 0.5 gr, erişkinde 4.5 gr demir mevcuttur. Aradaki farkı kapatmak için yaşamın ilk 15 yılında her gün ortalama 0.8 mg demir emilimi gereklidir. Buna büyüme için gerekli olan demir de ilave edildiğinde çocukluk çağında her gün 0.8-1.5 mg demir emilmeli, diyetdeki demirin yaklaşık %10'u emildiği için de günlük diyet 8-15 mg demir içermelidir (2). Anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütü kısmen demir eksikliğine karşı koruyucu özelliktedir. Anne sütündeki demir miktarı düşük olmasına karşın (0.23-0.73 mg/l) içerdiği demirin %50'sinin emildiği düşünülürse biyoyararlanımı yüksektir. İnek sütündeki demirin yalnızca %10'u emilir (2, 3, 7,22). Anne sütüne uyarlanmış hazır mamalarda demir desteğinin bulunması nedeni ile demir eksikliği daha az beklenen bir durumdur. Bir çalışmada inek sütü ile beslenen çocuklarda demir eksikliği %31 bulunurken, anne sütüne uyarlanmış hazır mama ile beslenenlerde %2 bulunmuştur (25). 12 aylık süt çocuklarında inek sütü ile beslenme süresi hemoglobin ve demir durumunu etkileyen en önemli parametredir. İnek sütü ile beslenen her ay için hemoglobin düzeyi 2 g/l azalmaktadır (12). Süt çocuklarında inek sütü ile beslenme demir eksikliğinin önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmaktadır. Anne sütünün koruyucu

özelliğine karşın anne sütü ile beslenen bebeklerde dahi 6. aydan itibaren yeterli demir içeren ek gıda alınmamasına bağlı demir eksikliği ortaya çıkmaktadır (2, 3, 6). Bir çalışmada 12. aydan sonra tam ek gıda ile beslenen çocukların %80'inin demirden fakir diyet ile beslendiğini göstermektedir. Diyetin demirden fakir olması demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir (7).

6-24 ay arasında demir eksikliğinin sık izlenmesinin temel nedenlerinden biri de artmış gereksinimdir. Hayatın ilk 2 yılında ve özellikle de 6-24 ay arasında hızlı büyüme periyodu nedeni ile fizyolojik gereksinim daha fazladır. 5-24 ay arasında günlük demir gereksinimi 0.72 mg/kg iken, 1-3 yıl arasında 0.43 mg/kg'dır. Gereksinimin fazla olması nedeni ile , zamanında ek gıdaya geçilmiş çocuklarda dahil olmak üzere tüm sağlıklı çocuklara 6. aydan itibaren demir desteği önerilir (3, 6).

#### **2. 1. 4. KLİNİK BULGULAR**

Demir eksikliği anemisinde belirtiler özgün değildir ve yavaş gelişir. Hafif eksiklik durumları genellikle belirti vermez, ancak tarama amaçlı yada başka nedenlerle yapılan kan tetkikleri ile gerçekleşir. Deri, mukoza, tırnak yatağında solukluk ve mavi sklera en sık saptanan bulgulardır (2, 4, 26).

İlımlı ve orta derecede demir eksikliğinde (hemoglobin 6-10 mg/dl) fizyolojik uyum mekanizmaları nedeni ile belirti ve bulgular son derece az olabilir (4). Süt çocuklarında çabuk ağlama, korku, çekingelik, anneye aşırı düşkünlük gibi davranışlar ortaya çıkabilir (2). Kronik demir eksikliğinde kişinin canı çamur, boya (pika) veya buz (pagofaji) çekebilir ve glossit gözlenebilir. Glossit ve keliyozis demir eksikliği anemisi için özgün değildir ve sadece ağır anemilerinde görülür (26). Katılma nöbetleri çocukluk çağında oldukça sık karşılaşılan, dramatik ve korkutucu bir hal alabilen tablolardır. Katılma nöbetleri ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki ve demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. Katılma nöbeti olan çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilmektedir. Katılma

nöbetlerinde altta yatan fizyolojik mekanizma, otonom sinir sistemi disregülasyonudur. Ciddi nöbetlerdeki bilinç değişikliklerinden beyne giden oksijen miktarının azalması sorumlu tutulmaktadır (27).

Hemoglobin düzeyi 5 gr/dl'nin altına düştüğünde irritabilite ve iştahsızlık belirgindir. Taşikardi, kardiyak dilatasyon, sistolik üfürüm sıklıkla mevcuttur. İrritabilite ve iştahsızlığın dokularda demir eksikliğinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülür, çünkü bu bulgular tedaviye başlandıktan sonra henüz hematolojik düzelme olmadan vücuttaki demir düzeyinin artması ile iyileşme gösterir (4).

Demir eksikliği anemisinin kalıcı büyüme ve gelişme geriliğine yol açtığına dair çok sayıda çalışmalar vardır. Bu çalışmaların bazılarında uzun dönem demir tedavisi ile büyüme ve gelişme eğrilerinin düzeltilebildiği vurgulanmıştır. Demir eksikliği nörolojik ve entellektüel kapasiteyi olumsuz yönde etkiler. Pek çok çalışma demir eksikliği anemisinin hatta anemi olmaksızın tek başına demir eksikliğinin süt çocuklarında ve adolosanlarda dikkat süresini, algılamayı ve öğrenmeyi etkilediğini göstermektedir. Serum ferritin düzeyi 12 ng/l veya daha az olan adolosan kızlarda 8 haftalık tedavi sonunda verbal öğrenmenin ve hafızanın iyileşme gösterdiği saptanmıştır (4).

Bazı araştırmacılar demir eksikliği anemisinde enfeksiyonlara yatkınlık olduğu ve bu durumun tedavi ile düzeldiğini savunur. Gerçekten de invitro çalışmalar hücre aracılı immunitenin azaldığını göstermektedir. Polimorf nüveli nötrofil fonksiyonlarında bozulma, T lenfosit sayısında azalma, T lenfosit ile uyarılmış proliferatif yanıtta azalma, doğal öldürücü hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, interlökin-2 (IL-2) yapımında azalma ve makrofaj göçünü baskılayan faktör düzeyinde azalma olduğu in vitro testlerde gösterilmiştir (28). Ancak demir eksikliğinin enfeksiyonlara olan etkisine ait klinik gözlem sınırlıdır. Bu konu ile ilgili gözlemler çoğunlukla 3. dünya ülkelerinden elde edilir. Ancak bu ülkelerdeki diğer beslenme bozuklukları,

sosyokültürel düzey ve fakirlik nedeni ile tek başına demir eksikliğinin enfeksiyonlara olan etkisini değerlendirmek güçtür. Kontrollü olmayan gözlemlerde anemisi olan çocuklarda hastaneye yatış sayısının daha fazla olduğu görülmektedir ve en sık gözlenen enfeksiyonlar mukokutenöz kandidiazis ve stafilokokal deri enfeksiyonları olarak bildirilmiştir (28). Tam tersi olarak demir eksikliğinde enfeksiyonların daha az geliştiğini savunan araştırmacılar da vardır. Bakterilerin kullanabildiği demirin az olmasının bakteriyel enfeksiyonların sayısını azaltacağı düşünülür (28).

### **2. 1. 5. LABORATUAR BULGULARI , TANI VE AYIRICI TANI**

Küçük çocuklarda psikomotor gelişimde bozulmaya yol açması nedeni ile demir eksikliğini, özellikle aneminin gelişmediği erken dönemde saptamak önemlidir (29). Süt çocuğu döneminde demir eksikliği anemisinden beslenme öyküsü ile şüphe edilir ve tanı laboratuvar testleri ile doğrulanır. Hemogloblin konsantrasyonuna bakmak tarama amaçlı en sık kullanılan testtir. Yaşa göre değişiklik göstermekle beraber 6 ay-4 yaş arasında alt sınır 11 mg/dl olarak kabul edilir. Demir eksikliği nedeni ile ortaya çıkan anemi genellikle ılımlı derecededir. Anemi orta yada ağır şiddette ise (10 gr/dl ve altı) beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkma ihtimali azalır. Bu hastalarda diğer anemi nedenleri araştırılmalıdır (29). Ancak bazı araştırmacılar orta ve ağır anemi durumlarında dahi, bu yaş grubunda demir eksikliği anemisinin en sık görülen anemi şekli olması nedeni ile ek tetkik yapmadan önce demir tedavisine başlayıp yanıt alınamayan hastalarda ileri tetkik yapmanın daha uygun bir yaklaşım şekli olduğunu savunur (29). Bir aylık demir tedavisi sonunda hemogloblin düzeyinde 1 gr/dl'den daha az artış izlenmesi ayırıcı tanı açısından ek tetkik gerektirir ( 4, 29-31).

Hemogloblin konsantrasyonunu görmek amaçlı yapılan tam kan sayımı tetkiklerinde kırmızı küre özelliklerini görebilmek mümkündür. Ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume-MCV), ortalama eritrosit hemogloblini (mean corpuscular hemoglobin-MCH) ve ortalama eritrosit hemogloblin konsantrasyonu (mean corpuscular hemoglobin concentration-

MCHC) demir eksikliği anemisinde ilk düşen belirleyicilerdir. 6 ay-4 yaş arası çocuklarda hemoglobinin hafif düşük veya normal olduğu durumlarda dahi MCV 72 fl'nin, MCH 24 pg'ın altında ise demir eksikliği anemisini destekler (29). Kırmızı küreler arasındaki boyut farklılığını ifade eden anizositoz tam kan sayımı tetkiklerinde kırmızı küre dağılım aralığı (red blood cell distribution width-RDW) ile tanımlanır. Birkaç yıl öncesine kadar demir eksikliği anemisinde yüksek bulunan RDW'nin talasemi taşıyıcılığı ve infeksiyon durumları ile ayırıcı tanıda önemli bir belirleyici olduğu vurgulanırken son zamanlarda tanısal değerinin tartışmalı olduğu belirtilir. RDW talasemi taşıyıcılığı ve infeksiyon durumlarında normal saptanır (29).

Demir depolarını göstermede serum ferritin düzeyi en güvenilir ve özgün bir test gibi görünmektedir. Demir eksikliği dışında serum ferritin düzeyini düşüren bir başka neden yoktur. Ancak son 2 hafta içinde geçirilen infeksiyon ve inflamasyon durumlarında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu nedenle özellikle enfeksiyonların yaygın olduğu ülkelerde tanısal değeri daha sorunludur (29, 32). Demir eksikliği anemisinde tipik olarak serum demiri azalırken total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar, transferin saturasyonu (serum demiri/TDBK) azalır. Ancak serum demiri ve transferrin saturasyonu demir eksikliği anemisi dışında infeksiyon durumlarında da azalır. Dezavantajları test için fazla miktarda kan örneği gerekmesi ve biyoritmden etkilenmesidir. Serum demiri diurnal varyasyon gösterir ve sabah saatlerinde düzeyleri daha yüksektir (29, 32, 33).

Eritrosit protoporfirin düzeyi hemoglobin yapımının baskılandığını gösteren hem öncülüdür. Demir eksikliği anemisi dışında kurşun zehirlenmesi, infeksiyon ve inflamasyon durumlarında artması dezavantajdır. Çinko protoporfirin düzeyi hem yapımı için demir düzeyi yeterli olmadığında artış gösterir. Enfeksiyonlardan etkilenmemesi, kolayca uygulanması ve pahalı olmaması başlıca avantajlarıdır ancak süt çocuğu ve küçük çocuklarda henüz yeterli çalışma mevcut değildir ( 14, 32). Transferrin reseptörü demir depolarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer testtir.

Serum düzeyi kemik iliğinde eritrosit yapımının azaldığı tüm durumlarda azalmasına karşın, demir eksikliği anemisinde artış gözlenir (29). Anemi gelişmeden önce demir eksikliğini doku düzeyindeki eksikliğini göstermede güvenilir bir parametredir (32, 34). İnfeksiyon ve inflamasyondan etkilenmemesi serum ferritin düzeyine en büyük üstünlüğüdür ancak protoporfirin düzeylerinde olduğu gibi transferin reseptörü ile ilgili süt çocuğu ve küçük çocuklarda yeterli çalışma mevcut değildir. Sonuçlar çalışmadan çalışmaya ve kullanılan tekniğe göre farklılık göstermektedir (33). Demir eksikliği anemisinin kesin tanısı şüphesiz ki kemik iliğinde boyanabilir demirin olmaması ile konabilir. İnvaziv bir yöntem olması nedeni ile kullanılmaz (5).

İlımlı derecedeki demir eksikliği hemoglobin konsantrasyonu ile saptanamaz, çünkü anemi demir eksikliğini daha geç dönemlerinde ortaya çıkar. Bazı araştırmacılar çocuklarda nörogelişimsel etkilenmenin demir eksikliğini erken dönemde ortaya çıkması nedeni ile tarama testi olarak vücudun demir depolarını göstermede daha duyarlı ve özgün testlerin kullanılması gerektiğini savunur (32-36). Pek çok çalışmada serum ferritin ve eritrosit protoporfirin düzeyleri hemoglobin konsantrasyonundan daha duyarlı bulunmuştur (34). Anemi gelişmeden önce ortaya çıkan demir eksikliğini saptamada kullanılan bir diğer test transferrin reseptörüdür ve transferrin reseptör / ferritin oranlarının vücut demirini göstermede ideal test olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur (5, 33).

Hipokrom mikrositer anemilerin en sık nedeni demir eksikliği olmakla beraber diğer hipokrom mikrositer anemi yapan nedenlerden ayırt edilmelidir. Bunlar arasında en sık gözlenenler alfa ve beta talasemi taşıyıcılığı ve diğer hemoglobinopatilerdir (özellikle de hemoglobin E). Bu hastalıkların basitçe ayırıcı tanısında eritrosit sayısının demir eksikliği anemisinden daha yüksek olduğu söylenebilir. Türkiye’de ikinci en sık gözlenen hipokrom mikrositer anemi nedeni beta talasemi taşıyıcılığıdır (talasemi minör). Türkiye genelinde taşıyıcı sıklığı %2-3 iken, güney bölgelerimizde %10-15’e ulaşır. Talasemi minör hastalarında demir eksikliğinden farklı olarak RDW normal, eritrosit

protoporfirini normal, ferritin normal yada artmış, serum demiri ve TDBK normaldir. Kesin tanı hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A2'nin artmış olduğu gösterilerek konur. MCV' nin eritrosit sayısına oranı ile belirlenen mentzer indeksi talasemi taşıyıcılarında elektroforez öncesi ipucu verir. Mentzer indeksinin 13'ün altında olması talasemi taşıyıcılığı lehinedir (2, 4). Demir tedavisine dirençli ve hemoglobin A2 düzeyi normal ailevi hipokrom mikrositer anemi olgularında alfa talasemi taşıyıcılığı da araştırılmalıdır (2, 4).

Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerde demir eksikliğindeki morfolojik değişikliklere ek olarak periferik yaymada hedef hücrelerinin izlenmesi, eritrositlerde bazofilik noktalanma tipiktir. Serbest eritrosit protoporfirini çok yüksektir. Ancak kurşun zehirlenmesi olan çocukların çok büyük bir kısmında demir eksikliği de mevcuttur (1, 2, 4, 37).

Kronik inflamasyon ve infeksiyonlarda anemi genellikle normokrom normositerdir. Ancak bu durumlarda hem serum demiri, hem de serum TDBK azalmış, ferritin düzeyleri normal veya artmıştır (2, 29, 38).

**Tablo-I:** 6 ay- 4 yıl arası çocuklarda demir eksikliği anemisi tanısında

Hematolojik testler	Eşik değer
Hemoglobin	<11 g/dl
Hematokrit	<%32
MCV	<72 fl
MCH	<24 pg
MCHC	<32 g/dl
RDW	>14.5
Biyokimyasal testler	
Serum demiri	<30 µg/dl
Total demir bağlama kapasitesi	>480 µg/dl
Transferin saturasyonu	<%8
Serum ferritin	<12 µg/l (ng/ml)

kullanılan laboratuvar testleri ve eşik değerleri (23, 29).

## **2. 1. 6. TEDAVİ VE KORUNMA**

Demir eksikliğinde birincil korunma geri dönüşümsüz olabilen mental ve motor gelişim üzerindeki olumsuz etkileri nedeni ile, tarama ve tedavi yaklaşımdan daha önemlidir (24). Bu nedendir ki bugün pek çok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede demir eksikliğinden korunma devlet politikası şeklinde yürütülür. Thailand 1970'de demir eksikliğini önlemek amacı ile başlattığı devlet politikası ile demir eksikliği görülme sıklığını %41'den %25'lere düşürebilmiştir (39). Demir eksikliği anemisinin korunma; demirden zengin doğal gıdalar ve demir ilave edilmiş gıdalar ile beslenme, demir eksikliğinin en sık görüldüğü yaş grubunda proflaktik dozda demir tedavisi verilmesi ile sağlanabilir (39).

Anne sütü ile beslenen zamanında doğmuş süt çocuklarında hayatın ilk dört ayında ek bir yaklaşım gerekli değildir (23, 24). Her ne kadar anne sütündeki demir miktarı düşük de olsa biyoyararlanımı yüksektir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber anne sütünde kalsiyum ve fosfat oranlarının düşük olması, laktoferrin düzeyinin yüksek olması olası mekanizmalar arasında sayılır. Demir ile desteklenmiş anne sütüne uyarlanmış hazır mamalarda dahi demir emilimi anne sütü kadar başarılı değildir. Hazır mamalara ilave edilen demir miktarı arttıkça barsaklardan emilen miktar azalmaktadır. 100 ml'de 0.6 mg demir içeren hazır mamalardaki demirin %6'sı emilirken, demir miktarı 100 ml'de 1.2 mg'a çıkarıldığında ancak %4'ü emilebilmektedir. Bununla birlikte ilk 4 ayda anne sütü alamayan bebeklerde hazır mamalar demir ihtiyacını karşılayan ve bebeği demir eksikliğinden koruyan en iyi seçenektir (40-42).

Dördüncü aydan sonra sadece anne sütü ile beslenen ve demir desteği başlanmayan süt çocuklarında anne sütündeki demirin normal demir düzeylerini sağlamada yeterli olmadığı gösterilmiştir. Bir yaşında demir



eksikliği saptanan süt çocuklarında en karakteristik beslenme öyküsü inek sütüne 6 ay civarında başlanması ve günde 1 l'yi aşan miktarlarda inek sütü alınmasıdır. İnek sütü hem içeriğindeki demirin yeterince emilememesi hem de barsaklardan demir kaybına yol açması nedeni ile ülkemizde de demir eksikliğine neden olan beslenme hatalarının başında gelir (21).

Demir eksikliğinden korunmanın doğal yolu 6. aydan itibaren başlanan ek gıdaların demirden zengin olmasıdır. Biyoyararlanımı en yüksek demir hem demiridir ve doğal gıdalarla alındığı zaman çok iyi tolere edilir. Gıdalarla alınan demirin %90'ı hem olmayan demir şeklindedir. Askorbik asit, kırmızı et, balık, hem olmayan demirin emilimini arttırırken, kalsiyum, fosfat, çayda bulunan tannin emilimi azaltır. Yapılan bir çalışmada sabah kahvaltısında portakal suyu alınması ile demir emilimi suya oranla 2 kat artarken, çay %75 azaltmaktadır (23).

Demir eksikliği anemisi tarama programları ve riskli dönemde proflaktik dozda demir desteği ikincil korunma yöntemleridir. Düşük demir içerikli hazır mama ve inek sütü ile beslenen zamanında doğmuş bebeklerde 9-18 ay arası dönem demir eksikliği için en riskli dönemdir (29). Düşük demir içerikli gıda ile beslenme sonucunda 6. ayda demir depoları azalmaya başlar ve 9. ayda demir eksikliği anemisi ortaya çıkar. 18. aydan sonra hem çocuğun demirden zengin gıdaları tercih etmesi ve hem de büyüme hızının yavaşlaması nedeni ile demir eksikliği riski yeniden azalır. Bu bilgiler doğrultusunda demir eksikliği anemisi taraması için en uygun zamanın 9. ay olduğu söylenebilir (29). "The American Academy of Pediatrics" tüm çocuklarda 12. ayda anemi taramasının gerekli olduğunu belirtir. Ancak çalışmalar ılımlı derecede ki demir eksikliğinin bile nörogelişimsel etkisinin 12. aya kadar ortaya çıktığını göstermektedir. Bu nedenle 12. ay geç bir zamanlama gibi görünmektedir (1).

Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında 4-6 ayda düşük dozda proflaktik demir tedavisi başlıca ikincil korunma şeklidir. Pek çok araştırmacı

proflaktik demir tedavisine 6. ayda başlanmasını önerir. Bir çalışmada 4-9 aylar arasında demir desteği alan süt çocukları ile 6-9 aylar arasında demir desteği alanlar arasında 9. ayda demir depoları açısından fark olmadığını bildirmiştir (43). Bununla birlikte bir başka çalışmada 4. aydan sonra sadece anne sütü ve demir (1 mg/kg/gün) verilen grupta 6. ayda anemi sıklığını %2.4, dördüncü aydan sonra anne sütü ve ek gıda ile beslenen ancak demir almayan grupta 6. ayda anemi sıklığını %21.6 olarak bildirmiştir (6). Artı 2 değerlikli hem demiri 1-2 mg/kg/gün şeklinde ve öğünlerden yarım saat önce önerilir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın uygulaması doğrultusunda sağlık ocaklarında 4. aydaki tüm süt çocuklarına demir desteği başlanmaktadır.

Demir eksikliği anemisi tanısı konmuş çocuklarda kabul edilen standart demir tedavisi 5-6 mg/kg/gün elementer demir tedavisine 2 ay devam edildikten sonra demir depolarını iyileştirmek için tedaviye 1 ay daha devam edilir (44, 45).

## **2. 2. DEMİR EKSİKLİĞİNİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Son zamanlarda demir eksikliğinin süt çocuklarında mental, motor, emosyonel, nörofizyolojik fonksiyonlar üzerinde etkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Çocuklarda demir eksikliğinin mental, motor, bilişsel fonksiyonlarda bozulmalara neden olduğu ve bu fonksiyon kayıplarının bazılarının geri dönüşümsüz olduğu bilinmektedir (46-49).

Demir eksikliğinin sosyal ve emosyonel etkilerini araştıran olgu kontrol çalışmalarının tamamı demir eksikliği saptanan süt çocuklarının daha mutsuz, daha kararsız, daha ciddi, neşesiz, korumacı ve anneye daha bağımlı karakterler olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların üçte ikisinde koruyucu demir tedavisi ile bu sosyal ve emosyonel problemlerin engellenebildiği bildirilmiştir (50 ).

Beyin sapı ileti hızlarını, uyku esnasında hızlı göz hareketlerini ölçen çalışmalarda ve nörofizyolojik ölçüm esasına dayanan birkaç çalışmada demir eksikliği mevcut süt çocuklarında eksikliğin sinir sistemi üzerindeki etkileri gösterilmiştir (51-54).

Demir eksikliğinin sinir sistemi üzerindeki etkilerinin tedavi ile düzeliş düzelmediği bugün halen tartışma konusudur. Yirmiyedi çalışma üzerinden yapılan bir metaanalizde mental motor gelişim skorlarının demir tedavisi ile düzeldiği ancak Bayley mental gelişim skorları ile yapılan çalışmalarda demir tedavisi ile skorlarda düzelme olmadığı bildirilmiştir. Yine çalışmaların bir kısmında motor gelişim skorlarının demir tedavisi ile düzelmediği görülmüştür (55). Demir eksikliği anemisi dışında sağlıklı süt çocukları ile demir depoları normal süt çocuklarını karşılaştıran çalışmalarda demir eksikliği varlığında mental gelişim skorlarının 6-15 puan daha düşük olduğu saptanırken, demir eksikliğinin motor gelişim üzerine etkilerini araştıran benzer çalışmalarda motor test skorlarının 6-17 puan daha düşük olduğu gösterilmiştir (56).

Demir eksikliğinin uzun dönem etkilerini araştıran bir çalışmada 8. ayda hemoglobin düzeyi 8 gr/dl' nin altında olan süt çocuklarında 18. ayda motor gelişimlerinin daha kötü olduğu bildirilmiştir (48, 50). Hayatın erken döneminde demir eksikliği saptanan çocuklarda, anemi tedavi edilmiş olsa bile okul başarılarının yaşitlarından daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (50). Buna karşın demir eksikliğinin okul öncesi dönemdeki çocuklarda öğrenmeyi olumsuz yönde etkilediği ancak bu durumun tedavi ile düzelebileceğini gösteren çalışmalar da vardır (57).

Demir eksikliğinin uzun dönem sonuçları konusundaki bilgiler çok sınırlıdır. Demir eksikliğinin uzun dönem etkilerini araştıran bir çalışmada süt çocukluğu döneminde demir eksikliği saptanan 5-10 yaş çocukların mental ve motor gelişim skorlarının süt çocukluğu döneminde anemi saptanmayan çocuklara göre daha düşük olduğu ve demir tedavisi sonrasında anemi

düzeltilmiş olmasına karşın mental ve motor skorlarda değişiklik olmadığı saptanmıştır (58).

Demir eksikliği santral sinir sistemi kadar periferik sinir sistemi fonksiyonlarını da olumsuz olarak etkiler. Demir eksikliği saptanan çocuklarda periferik sinirlerde duyu ve motor sinir iletim hızının daha yavaş olduğu gösterilmiştir (59).

Demir eksikliğinin sinir sistemi fonksiyonları ve gelişimi üzerinde olan olumsuz etkisi bilinmekle birlikte nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı varsayımlar üzerinde durulmaktadır. En çok kabul gören yaklaşımlar, nörotransmitter metabolizmasında anormalliğe neden olduğu, myelin formasyonunu bozduğu ya da geciktirdiği ve sonucunda beyin enerji metabolizmasında değişikliğe neden olduğu şeklindedir. Bu çalışmaların pek çoğu hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilerdir insanlarda son zamanlarda yapılan BERA ile ilgili çalışmalar henüz biyolojik etkinin nedenini açıklayamamıştır (59-61).

### **2. 3. BEYİN SAPI FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Pediatride klinik çalışmaların büyük çoğunluğu bir hastalığın ya da o hastalıkta kullanılan yeni tedavilerin veya girişimlerin uzun ve kısa dönem gelişimsel etkilerini değerlendirmeyi hedefler. Örnek vermek gerekirse erken doğan bebekler ya da yenidoğan döneminde problem yaşayan bebeklerle ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda doğum problemlerinin uzun dönem etkileri araştırılır. Bu tip çalışmaların çok büyük çoğunluğunda kullanılan yöntemler bu çocukların fiziksel gelişimlerini, okul başarılarını ve ortalama zeka düzeyini ölçen çalışmalardır. Ancak bu standardize edilmiş gibi görünen testler ile yapılan çalışmalarda kişisel farklılıklar test sonuçlarını etkileyebileceği gibi, gelişimsel bozukluğa neden olan spesifik bozukluğun aydınlatılmasında da yetersiz kalmaktadır. Beyin gelişiminin yapısal ve fonksiyonel farklılıklarını değerlendirmeyi hedefleyen daha detaylı testlere gereksinim duyulmuştur (62- 67).

Son 10-20 yılın teknolojik üstünlükleri gelişen beyin dokusunun yapısını ve fonksiyonlarını değerlendirmede başarı ile kullanılabilen invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu yöntemler arasında BERA, yapısal ve fonksiyonel manyetik rezonans, manyetik rezonans spektroskopisi, difüzyon manyetik rezonans sayılabilir (68).

Uyarılmış potansiyeller; görsel, işitsel veya duyu gibi herhangi bir uyarı ile beyin hücrelerinden elde edilen cevaplardır ve beyin gelişimi sırasında beyin fonksiyonlarının anında değerlendirilmesini sağlar (69). Aktif nöronlar tarafından oluşturulan ve tüm beyin dokusu boyunca ilerleyen elektriksel uyarılar saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile kaydedilir (69). Uyarılmış potansiyeller ayırıcı hafıza, dikkat, uzun dönemli hatırlama gibi özgün bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde, çocuklar arasındaki farklılıkları saptamada kullanılır. Ayrıca uyarılmış potansiyellerin sonuçları zeka ve okul başarılarının sonuçları ile karşılaştırılabilir (70). Uyarılmış potansiyellerin çocuklarda gelişimsel gecikmeleri değerlendirmede bu güne kadar kullanılan davranış testlerine göre daha objektif sonuçlar verdiği düşünülmektedir (71).

BERA işitsel klik uyarısına yanıt olarak saçlı deriden elde edilen erken latanslı potansiyellerdir ve beyin sapı iletimiyle ilgili bilgileri sağlar. Komadaki hastalarda, demiyelizan hastalıklarda, posterior fossa tümörlerinde, çeşitli beyin sapı tutuluşlarında ve bebeklerin radyolojik değerlendirmesinde kullanılmaktadır (69, 72-74). BERA ölçümlerinde gelişimsel değişiklikler 5. yaşın sonuna kadar devam etmektedir. Bu süre içinde periferik işitme sistemi gelişimini tamamlar (74). BERA değerlendirilirken II, IV, VI. dalgalar belirgin olmadıkları için I, III, V'inci dalgalar dikkate alınarak klinik değerlendirme yapılır. BERA değerlendirmesi I, III, V. dalgaların absolut latansları ve I-III, III-V ve I-V tepeler arası latansları (inter peak latencies-IPL) ve I. ve V. dalgaların amplitüdü ve V/I amplitüd oranı kullanılır (74). Deneysel ve klinikopatolojik çalışmalar I. dalganın işitme sinirinden, III. dalganın superior

oliver kompleksden, V. dalganın inferior oliver kompleksden, I-III IPL'nin proksimal 8. sinir ve beyin sapı işitsel yolların daha kaudal segmentteki iletimden, III-V IPL'nin santral işitsel yolların mezensefolon bölümünün daha rostral ponsdaki bölümünden, I-V IPL'nin beyin sapı boyunca total santral iletiminden kaynaklandığını gösterir (72).

VEP gözden başlayarak beyne kadar olan görme yollarının görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. Bu görsel uyarı çocuğun uyumuna göre iki şekilde uygulanabilir. Uyum sağlanabilen hastalarda dama tahtası şeklinde karelerin olduğu televizyon ekranı karşısında oturarak sürekli bu görüntünün ortasındaki kareye bakması istenir. Bu değişken karelerin yaptığı görsel uyarıların beyinde yaptığı değişiklikler elektroensefalografi (electroencephalography-EEG)'de olduğu gibi saçlı deri üzerine yapıştırılan çok daha az sayıda elektrodla elde edilerek bilgisayar ortamına kayıt yapılır. Elde edilen çok sayıda cevabın ortalaması bilgisayar yardımı ile alınarak bir kağıda yazdırılır. Uyum sağlayamayan çocuklarda bu uyarı çocuk uyuduktan sonra gözünün önüne yaklaştırılan bir ışıklı aletin yanıp sönmesi esasına dayanan flash VEP yöntemi ile sağlanır. Bu yanıp sönen ışığın yaptığı etkiler aynı şekilde kaydedilir. Aralıklı kuvvetli ışık kaynağı ile retina uyarılır. Kayıtlar oksipital lob üzerinden yapılır. Görsel işitsel potansiyellerde 3 tip dalga elde edilir. N1 75 ms, P1 100 ms, N2 135 ms. İlk büyük pozitif dalga (P1) görme yollarında iletimin belirlenmesi için yararlı bir referans noktasıdır. Demyelinizasyonla seyreden multiplesklerozlu hastaların %90'ında P1 dalgası geçikmiştir (75). VEP optik sinir lezyonlarını, optik sinir inflamasyonunu (optik nörit) ve optik sinir demyelinizasyonunu saptamada kullanılan bir yöntemdir (75).

### III- GEREÇ VE YÖNTEM

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Rektörlük Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne 01.11.2005-30.04.2006 tarihleri arasında başvuran, yaşları 6-24 ay arası demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi saptanan 39 çocuk ile yaş ve cinsiyet dağılımı açısından çalışma grubuna benzer özelliklere sahip 21 sağlam çocuk çalışmaya dahil edildi.

Doğum asfiksisi, santral sinir sistemi infeksiyonu yada sepsis nedeni ile hastanede yatan, yenidoğan döneminde herhangi bir nedenle ototoksik ilaç kullanan, erken doğum öyküsü, çoğul gebelik ürünü, tedavi sınırında yenidoğan sarılığı, doğum ağırlığı 2500 gr'ın altında, bilinen kronik hastalığı, doğumsal anomalisi, akut yada kronik malnutrisyonu ve tam kan sayımında Mentzer indeksi 13'ün altında olan çocuklar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için etik kurul kararı alındıktan sonra tüm olguların ebebeynlerine çalışma hakkında, özellikle VEP ve BERA çekimi konusunda sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi ve gönüllü olur formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda ağırlık, boy ve baş çevresi persantilleri belirlendi, boya göre vücut ağırlığı, yaşa göre vücut ağırlıkları hesaplandı ve sistemik fizik muayene yapıldı. Tüm olgulardan tam kan sayımı ile birlikte serum ferritin, serum demiri, TDBK, transferrin saturasyonu tetkikleri ile VEP ve BERA yapıldı.

İlk başvuru esnasında herhangi bir infeksiyon tanısı alan yada son 15 gün içinde geçirilmiş infeksiyon tarifleyen olgularda serum ferritin değerleri yanlış negatif olarak değerlendirilebileceğinden kan tetkikleri 15 gün sonrasına ertelendi. Bu olgularda 2. başvuruda serum ferritini ile C reaktif protein (CRP) bakıldı. CRP pozitifliği devam eden olgularda negatifleşmesi beklendi.

Olgular demir eksikliği anemisi, demir eksikliği ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Her bir gruba dahil edilme kriterleri tablo II'de sunulmuştur.

**Tablo-II:** Demir eksikliği anemisi, demir eksikliği ve kontrol grubuna dahil edilme kriterleri

Demir eksikliği belirleyicileri	Demir eksikliği anemisi grubu	Demir eksikliği grubu	Kontrol grubu
Hemoglobin (g/dl)	< 11	≥11	≥11
Hematokrit (%)	< 32	≥32	≥ 32
Serum demiri µg/dl)	< 30	<30	≥30
Total demir bağlama kapasitesi (µg/dl)	> 480	> 480	≤480
Transferin saturasyonu (%)	< 8	< 8	≥8
Serum ferritin (12ng/ml)	<12	< 12	≥12

VEP ölçümü "Metrovision Franse Monn Ell -2 (Metrovision Fransa)" elektrofizyoloji aleti ile yapıldı. Luminans 100 mum/m<sup>2</sup> şiddetinde beyaz ışık uyarın ile 30 cm mesafeden her seferinde 60 uyarın ile 2 çekim yapıldı. Cihazın otomatik sabitlemesi görüntüleme özellikli olup pozisyon değişikliklerinde alet uyarı vererek çekim yapmadığından çekimler uyku sırasında yapıldı. Tüm olguların çekimlere uykusuz gelmesi istendi ve tüm olgulara 50 mg/kg/doz olmak üzere kloralhidrat ağız yolu ile verildi. Kupula tipi elektrotlar kullanıldı. Elektrotlara iletken macun sürüldükten sonra nötr elektrot altına , bir elektrod aynı taraf şakak bölgesine ve diğer elektrod



vertekse yerleştirildi. 60 uyarın verilerek elde edilen yanıtların amplitüd ve latans ortalamaları kaydedildi. Test yaklaşık 2 dakika sürdü. Sonuçlar Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan olguların hangi grupta olduğunu bilmeyen tarafsız 2 öğretim üyesi tarafından değerlendirildi.

BERA ölçümü "Evostar-2 ERA System (Evostar 2/x + evoselect, Almanya)" marka otonörolojik donanım ve yazılıma sahip aygıt aracılığı ile sessiz bir odada yapıldı. Tüm olguların çekimlere uykusuz gelmesi istendi ve tüm olgulara 50 mg/kg/doz olmak üzere kloralhidrat ağız yolu ile verildikten sonra derin uykuda iken test yapıldı. Artefaktın ve direncin en aza indirilebilmesi için kayıtlar altın elektrotlar aracılığı ile gerçekleştirildi. Kayıt için, alın orta hatta yerleştirilen pozitif bir elektrod ile, aynı taraf ve karşı taraf mastoid bölgeler üzerine yerleştirilen negatif ve toprak elektrodlardan yararlanıldı. Elektrodlar arası direnç farkı 5000 ohm'un altında kalacak şekilde işlem öncesi cilt temizliği yapıldı. Uyarın olarak faz içinde değişkenlik gösteren 0.1 ms'lik klikler TDH 39 tipi kulaklık aracılığı ile uygulandı. Kanal filtresi 50-1500 Hz olacak şekilde ayarlandı. Her bir trase ortalama 2000 uyarının ortalaması ile elde edildi. Güvenilirliği kontrol edebilmek amacıyla benzer yanıtlar 1'den fazla sayıda üretildi. Ölçüm yapılacak kulağa 80 dB nHL şiddetinde klik uyarın, karşı kulağa ise 40 dB nHL şiddetinde maske uygulanarak kayıt yapıldı. Sonuçlar Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'dan ve yine olguların hangi grupta olduğunu bilmeyen tarafsız bir öğretim üyesi tarafından değerlendirildi.

Demir eksikliği anemisi grubundaki tüm olgulara 6 mg/kg/gün ağızdan artı 2 değerlikli demir tedavisi başlandı. Tedavi sırasında iki değerlikli demiri tolere etmediği görülen olgularda üç değerlikli demire geçildi. Demir tedavisinin öğünlerden yarım saat önce olacak şekilde verilmesi önerildi. Bu gruptaki hastalarda 1 ay sonrası istenen tam kan sayımı ile tedavi yanıtı değerlendirildi. Demir eksikliği grubundaki hastalara 4 mg/kg/gün iki dozda demir tedavisi başlandı. Oniki ayın altındaki kontrol grubu hastalarına iki değerlikli demir 2 mg/kg/gün dozda başlandı ve 12. aya kadar bu dozda

devam edilmesi önerildi. Oniki ayın üstünde ve tam ek gıda ile beslenen kontrol grubu hastalarına herhangi bir tedavi başlanmadı.

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi bilgisayarda, "SPSS 10.0" paket programı ile yapıldı. Demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve kontrol gruplarının VEP latansları ve amplitüdlerinin ve BERA latanslarının karşılaştırılmasında "Oneway ANOVA" ve "Post Hoc LSD Test" yöntemleri kullanıldı.

## IV- BULGULAR

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Rektörlük Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne 01.11.2005-30.04.2006 tarihleri arasında, yaşları 6-24 ay arası çalışma kriterlerine uyan 107 olgu başvurdu. Bu olgulardan 60'ı çalışmaya dahil olmayı kabul etti. Tüm olgular tablo II'de sunulan hemoglobin, hematokrit, serum demir, TDBK, ferritin ve transferrin saturasyonu değerlerine göre demir eksikliği anemisi, demir eksikliği, kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Olguların 25'i demir eksikliği anemisi, 14'ü demir eksikliği ve 21'i kontrol grubuna dahil edildi. Tablo III'de her üç grubun ortalama hemoglobin, hematokrit, serum demiri, TDBK, transferrin saturasyonu, serum ferritini ortalama değerleri sunulmuştur.

**Tablo-III:** Tüm grupların demir eksikliği belirleyicilerinin ortalama değerleri (ort±SD).

Demir eksikliği belirleyicileri	Demir eksikliği anemisi grubu (n=25)	Demir eksikliği grubu (n=14)	Kontrol grubu (n=21)
Hemoglobin (g/dl)	9.8 ±0.18	11.4 ±0.14	12.0±0.16
Hematokrit (%)	31.4 ±0.4	35.0 ±0.5	35.1 ±0.5
Serum demiri (µg/dl)	24.6 ±0.6	25.7 ± 1.3	71.0± 7.2
Total demir bağlama kapasitesi (µg/dl)	510 ± 16.2	490 ±18.4	285 ± 13.1
Transferrin saturasyonu (%)	6.7 ±0.58	7.7 ±0.6	23.1 ± 2.3
Serum ferritin (ng/ml)	5.5 ±0.47	10.3 ± 0.8	31.2 ± 8.1

Çalışmaya dahil edilen olgularda ortalama yaş 12.2 ay olup, olguların 30'u erkek, 30'u kız idi. Her üç grubun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları tablo IV'de sunulmuştur. Grupların kız ,erkek oranı ve yaş dağılımları benzer özelliklere sahipti.

**Tablo-IV:** Tüm olguların yaş ve cinsiyet dağılımları

Gruplar	Olgu sayısı (n)	Ortalama yaş (ay)	Kız/erkek (n)
Demir eksikliği anemisi grubu	25	12.1 ±0.8	11/14
Demir eksikliği grubu	14	12.3 ± 1.3	7/7
Kontrol grubu	21	12.1 ±1.0	12/9
Toplam	60	12.2 ±0.5	30/ 30

Çalışmaya dahil edilen olguların tamamına VEP yapıldı. Ortalama VEP latansı demir eksikliği anemisi grubunda 117.8 ms idi ve kontrol grubu ve demir eksikliği grubuna göre anlamlı şekilde daha uzundu. Kontrol grubu ile demir eksikliği VEP latansları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tüm grupların VEP latansı ortalama değerleri tablo V'de sunulmuştur.

Her üç grup VEP amplitüdü açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Grupların VEP amplitüdü ortalama değerleri tablo VI'da sunulmuştur.

**Tablo-V:** Grupların ortalama VEP latansı değerleri (ort±SD).

VEP latansları (ms)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=25)	Demir eksikliği grubu (n= 14)	Kontrol grubu (n=21)
Ortalama değer	117.8± 22.7*,**	101.9 ± 18.7***	101.6± 23.4

\*P= 0.046 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P= 0.033 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P= 0.90 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile

**Tablo-VI:** Grupların ortalama VEP amplitüdüleri değerleri(ort±SD)

VEP amplitüdüleri (mV)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=25)	Demir eksikliği grubu (n= 14)	Kontrol grubu (n=21)
Ortalama değer	4.9±0.9*,**	4.2 ±1.2***	3.4±1.2

\*P=0.68 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntem ile  
\*\*P=0.32 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P=0.65 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile

BERA testinin daha uzun sürmesi nedeni ile 10 olguda test süresi boyunca uyku sağlanamadı. Bu nedenle BERA ile ilgili veriler 50 olguda sağlanabildi. Tüm gruplar BERA I, III, V. dalga latansları ve I-III , I-V ve III-V dalgalar arası latanslar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. BERA yapılamayan olguların 4'ü demir eksikliği anemisi, 3'ü demir eksikliği ve 3'ü kontrol grubuna dahil edilen olgulardı. Grupların BERA latansları ortalama değerleri tablo VII-XII'de sunulmuştur.

**Tablo-VII:** Grupların BERA I. dalga latansları ortalama değerleri (ort±SD).

Ortalama BERA latansları (ms)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=21)	Demir eksikliği grubu (n=11)	Kontrol grubu (n=18)
I. Dalga	2.3±0.19*, **	2.4±0.47***	2.2±0.17

\*P=0.43 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*P= 0.57 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P=0.22 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile

**Tablo-VIII:** Grupların BERA III. dalga latansları ortalama değerleri (ort±SD).

Ortalama BERA latansları (ms)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=21)	Demir eksikliği grubu (n= 11)	Kontrol grubu (n=18)
III. Dalga	4.6±0.42*, **	4.6± 0.38***	4.5±0.22

\*P=0.97 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*P= 0.27 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P=0.34 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile

**Tablo-IX:** Grupların BERA V. dalga latansları ortalama değerleri (ort±SD).

Ortalama BERA latansları (ms)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=21)	Demir eksikliği grubu (n= 11)	Kontrol grubu (n=18)
V. Dalga	4.6±0.42*, **	4.6± 0.38***	4.5±0.22

\*P=0.87 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*P= 0.37 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P=0.37kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile

**Tablo-X:** Grupların BERA I-III. dalgalar arası latansları ortalama değerleri (ort±SD)

Ortalama BERA dalgalar arası latansları (ms)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=21)	Demir eksikliği grubu (n= 11)	Kontrol grubu (n=18)
I-III. Dalga(ms)	2.3±0.32*, **	2.2±0.17***	2.2±0.17

\*P=0.36 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*P= 0.28 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P=0.98kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile

**Tablo-XI:** Grupların BERA III-V. dalgalar arası latansları ortalama değerleri (ort±SD).

Ortalama BERA dalgalar arası latansları (ms)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=21)	Demir eksikliği grubu (n= 11)	Kontrol grubu (n=18)
III-V. Dalga(ms)	1.8±0.23*, **	1.9±0.19***	1.9±0.23

\*P=0.43 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*P= 0.29 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P=0.90 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile

**Tablo-XII:** Grupların BERA I-V. dalgalar arası latansları ortalama değerleri (ort±SD).

Ortalama BERA dalgalar arası latansları (ms)	Demir eksikliği anemisi grubu (n=21)	Demir eksikliği grubu (n= 11)	Kontrol grubu (n=18)
I-V. Dalga(ms)	4.2±0.0.36*, **	4.2±0.35***	4.3±0.25

\*P=0.94 demir eksikliği grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*P= 0.98 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile  
\*\*\*P=0.94 kontrol grubu ile, çok değişkenli multivaryans analizi, "Oneway ANOVA" yöntemi ile



Hemoglobin değeri 9.5 gr/dl'nin altında olan olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile istatistiksel analiz yapılamadı. Hemoglobin değeri 9.5 gr/dl'nin altında olan 4 olgunun hemoglobin değerleri ve BERA latansları ile kontrol grubunun ortalama değerleri tablo XIII'de sunulmuştur. Dört olgunun da I. ve V. dalga latansları ile III-V dalgalar arası latansları, 1., 2., 4. olgunun III. dalga latansı, 1. ve 4. olgunun I-V dalgalar arası latans değerleri kontrol grubunun ortalama değerinden daha uzundu.

**Tablo-XIII:** Hemoglobin değeri 9.5 gr/dl'nin altında olan 4 olgunun hemoglobin ve BERA latansları değerleri

	1. olgu	2. olgu	3. olgu	4. olgu	Kontrol grubu ortalama değer (ort±SD)
Hemoglobin (gr/dl)	7.2	7.8	9.0	9.0	12.0±0.16
I.dalga latansı (ms)	2.62	2.55	2.58	2.46	2.2±0.17
III. dalga latansı (ms)	5.04	4.78	4.69	5.46	4.5±0.22
V. dalga latansı (ms)	7.04	6.40	6.42	7.46	6.5±0.24
I-III dalgalar arası latansı (ms)	2.42	2.23	2.12	3.00	2.2±0.17
III-V dalgalar arası latansı (ms)	2	2.62	1.73	2.00	1.9±0.23
I-V dalgalar arası latansı (ms)	4.42	3.85	3.85	5.00	4.3±0.25

## V-TARTIŞMA

Süt çocukluğu döneminde, tüm dünyada en yaygın görülen anemi demir eksikliği anemisi (21, 50). Demir eksikliği anemisi prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %50 civarındadır. Demir eksikliğinin bu yaş grubundaki en önemli endişe nedeni henüz gelişimini ve olgunlaşmasını tamamlamamış beyin dokusu üzerinde olumsuz etkileri olduğunun düşünülmesidir (21). İlk kez 1919 yılında Wiater ve Neilson hemoglobin konsantrasyonu ile bilişsel gelişim ve okul başarısı arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir. Yirminci yüzyılın başlarında yapılan bu çalışmadan sonra demir eksikliği anemisinin santral sinir sistemi üzerine etkileri pek çok araştırmacı için ilgi konusu olmuştur (38).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda beyin gelişimi sırasında ortaya çıkan demir eksikliğinin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri açıkça gösterilmiştir. İnsanlarda süt çocuklarında demir eksikliğinin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini direkt olarak göstermek etik nedenlerle mümkün olamamaktadır. Bu nedenle insanlardaki çalışmaların hemen tamamında standardize edilmiş mental motor gelişimi değerlendiren testler kullanılmıştır. Ancak bu testler neden sonuç ilişkisini açıklamakta çok yetersiz kalmıştır (52). Bu nedenle son yıllarda demir eksikliğinin direkt etkilerini gösterebilecek daha objektif çalışmalara ihtiyaç duyulmuştur.

Görsel ve işitsel uyarılmış potansiyeller beyin gelişimi sırasında beyin fonksiyonlarını anında değerlendirebilen ve invaziv olmayan elektrofizyolojik yöntemlerdir (70). Dalgalar arası latanslar sinir ileti zamanını gösterir ve santral sinir sisteminin maturasyonunun değerlendirilmesinde kriter olarak kabul edilir. Sinir liflerinin myelinizasyonu ve sinaptik maturasyonun gelişimi ile dalgalar arası latans değerlerinde eksponensiyonel azalma ortaya çıkar. Dalga latanslarında artma, dalgalar arası latanslarda artma ve dalga amplitüdlerinde azalma myelinizasyonun bozulduğunu veya aksonal ve sinaptik düzeyde uyumsuzluk olduğunu gösterir (76, 77).

İlk kez 1998 yılında Lozoff ve ark.(52) demir eksikliği anemisi tanılı süt çocuklarında BERA ile bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada 10 gr/dl'nin altında hemoglobin değeri anemi olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda anemi tanımı için bu yaş grubunda WHO tarafından bildirilen hemoglobin değeri olan 11 gr/dlt sınır olarak kabul edilmiştir. Her ne kadar anemi grubunda ortalama hemoglobin değerimiz 10 gr/dl'nin altında ise de (9.8±0.18gr/dl), Lozoff ve ark.(52)'nin çalışmaları ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir değerdi. Lozoff ve ark.(52)'nin çalışmasında santral ileti zamanını gösteren dalgalar arası latans değerleri en önemli kriter olarak alınmıştır. Aynı çalışmada dalgalar arası latans değerleri demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulmuştur. Bizim çalışmamızda BERA I, III, V. dalga latansları ve I-III, III-V ve I-V. dalgalar arası latans değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi tanımı için Lozoff ve ark.(52)'nin seçtiği hemoglobin değerinden daha yüksek bir değer seçilmesi ve kontrol grubu ile demir eksikliği anemisi grubu arasındaki ortalama hemoglobin değerlerinin birbirine yakın değerler olması iki grup arasında BERA latansları açısından anlamlı fark gözlenmemesinin nedeni olarak düşünüldü.

Gerçekten de Li ve ark.(78)'nin çalışması bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Li ve ark.(78) demir eksikliği anemisi bulunan 48 süt çocuğunun 26'sında anormal BERA sonuçları elde etmişlerdir. Bu çocuklarda I ve III. dalga latansları ile I-III, III-V ve I-V dalgalar arası latanslarda anlamlı uzama saptanmıştır. Daha da önemlisi bu çalışmada demir eksikliği anemisinin şiddeti ile BERA'daki anormalliğin derecesi arasında direk ilişki saptanmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen 48 hastanın tamamında hemoglobin değeri 10.5 gr/dl'nin altında olup bizim çalışmamızda seçtiğimiz anemi sınırının altında bir değerdir. Ayrıca bu çalışmada daha şiddetli BERA latansları anormalliği saptanan 14 hastanın hemoglobin değerlerinin daha düşük (9.5 gr/dl'nin altında) olduğu bildirilmiştir. Şiddetli demir eksikliği anemisi (hemoglobin 9.5 gr/dl'nin altında) olan çocuklarda BERA anormalliği %88.8 olarak bulunmuştur. Orta derecede demir eksikliği anemisi (hemoglobin 9.5-10.5

gr/dl) olan çocuklarda BERA anormalliği %35.29 olarak bildirilmiştir (78). Çalışmamızda sadece 4 olgunun hemoglobin değeri 9.5 gr/dl'nin altında idi. Olgu sayısının yetersiz olması nedeni ile hemoglobin değeri 9.5 gr/dl'nin altında olan olgularda istatistiksel analiz yapılamadı. Ancak 4 olguda da kontrol grubu ortalama değerleri ile karşılaştırıldığında BERA anormalliği mevcuttu.

Çankaya ve ark.(79)'nın çalışmasında ise 0-12. aylar arasındaki süt çocuklarında I-V. dalgalar arası latanslar demir eksikliği anemisi grubunda anlamlı şekilde daha uzunken, 12-36 aylar arasında V. dalga latans değeri ve III-V. dalgalar arası latans değerlerinde anlamlı şekilde uzama ve 36-60. aylar arasında I. dalga latansında anlamlı şekilde uzama saptanmıştır.

Bu güne kadar demir eksikliği anemisi olan çocuklarda BERA ile santral sinir sistemi değişikliklerini göstermeyi hedefleyen yayınlanmış 5 çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan 3'ü yukarıda bahsedilen çalışmalardır ve her üç çalışmada da demir eksikliği anemisinde ileti zamanlarında değişiklik ortaya çıktığı gösterilmiştir (52, 78, 79). Çalışmalardan dördüncüsü demir eksikliği anemisinin geç dönem etkilerini araştırmayı hedefleyen bir çalışma olması nedeni ile bu çalışmalardan farklıdır (53). Beşinci çalışma ise bizim çalışmamıza benzer şekilde planlanan ve demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında BERA latanslarında değişiklik olmadığını bildiren Sarıcı ve ark.(80)'nin yaptığı çalışmadır.

Sarıcı ve ark.(80) 20 demir eksikliği anemisi olan süt çocuğu ve 20 kontrol grubu olmak üzere 40 olguda yaptıkları çalışmada tüm BERA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi grubunun ortalama hemoglobin değeri 8.8 gr/dl ve kontrol grubunun ortalama hemoglobin değeri 12.1 gr/dl olup aslında 2 grup arasındaki hemoglobin değerleri arasındaki fark belirgindir. Buna rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Demir eksikliği anemisinde görülen BERA anormalliklerinin demir tedavisi ile düzeliş düzelmediği konusundaki çalışma sayısı yetersizdir. Lozoff ve ark.(52)'nin çalışmasında demir tedavisi ile anemi düzeltildikten sonra 12. ve 18. ayda tekrarlanan BERA'da dalgalar arası latans değerleri arasındaki anlamlı fark ortadan kaybolmamıştır. Her iki grupta da bir yıllık izlem sonrasında latans değerlerinde normal gelişimsel iyileşme ortaya çıkmış ancak demir eksikliği anemisi grubu kontrol grubunu yakalayamamıştır. I, III, V. dalga latansları açısından 6. ayda fark saptanmazken, V. dalga latansları açısından 12. ve 18. ayda saptanan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. I, III, V. dalga amplitüdüleri açısından tüm zamanlarda anlamlı fark saptanmamıştır(52).

Li ve ark.(78)'nin çalışmasında sadece 4 hastada 3 aylık demir tedavisi sonrasında test tekrarlanabilmiş ve 2 hastada demir tedavisi ile düzelme gözlenirken, 1 hastada değişiklik izlenmemiş ve 1 hastada da tedavi öncesinde ve sonrasında BERA değerleri normal saptanmış. Çalışmamızda olguların sadece biri BERA testinin tekrar yapılmasını kabul etti. Bu olgunun tedavi öncesi hemoglobün değeri 9.8 gr/dl, tedavi sonrası değeri 12.5 gr/dl idi. Aynı olgunun tedavi öncesi I. dalga latansı 3.1 ms, III. dalga latansı 6.2 ms, V. dalga latansı 8.7 ms, I-III. dalga latansı 3.1 sn, I-V. dalga latansı 5.6 ms, III-V. dalga latansı 5.2 ms ve tedavi sonrası I. dalga latansı 2.5 sn, III. dalga latansı 4.8 ms, V. dalga latansı 6.8 ms, I-III. dalga latansı 2.3 ms, I-V. dalga latansı 5.2 ms, III-V. dalga latansı 1.8 ms idi. Bu olgunun latanslarındaki azalmanın tedavi ile mi ortaya çıktığı yada normal gelişimsel süreç nedeni ile mi ortaya çıktığını söylemek mümkün değildir.

VEP latansları, BERA'ya benzer şekilde süt çocuklarında santral sinir sisteminin maturasyonunun ve bütünlüğünün değerlendirilmesine kullanılan testlerdir. VEP latanslarında da benzer şekilde sinir sisteminin maturasyonunun ve myelinizasyonunun tamamlanması halinde azalma ortaya çıkar (53).

Demir eksikliği anemisinin VEP üzerindeki etkisini araştıran literatürde yayınlanmış çok az çalışma vardır. Lozoff. ve ark.(53)'nın yukarıda bahsedilen çalışmasına dahil edilen hastalar 4 yaşına kadar izlenmiş ve bu hastalarda bu süre içinde anemi gelişmemesi sağlanmıştır. 4 yaşına geldiklerinde tüm hastalara BERA ve VEP testi yapılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisi ile tedavi edilen çocukların 4 yaşına geldiklerinde yaşlılarını yakalayamadıkları ve ayrıca VEP latanslarının da daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma demir eksikliği anemisinin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin uzun dönemde geriye dönüşlü olup olmadığını bulmayı hedefleyen bir çalışma olması nedeni ile bizim çalışmamızdan farklıdır.

Literatürde demir eksikliği anemisinin VEP latansları üzerindeki etkisini değerlendiren bir başka çalışma Sarıcı ve ark.(81)'nin çalışmasıdır. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı ile tedavi edilen 20 hastada 12 haftalık demir tedavisi sonrasında VEP latanslarında anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Sarıcı ve ark.(81) demir eksikliği anemisinin subklinik görme bozukluğuna neden olduğunu ve hatta VEP'in süt çocuklarında bazı beslenme bozukluklarının saptanmasında kullanılabilecek invaziv olmayan bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Biz çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında P1 dalga latansında demir eksikliği olmayan gruba göre anlamlı şekilde uzama saptadık. Demir eksikliği ile kontrol grubu arasında ve demir eksikliği ile demir eksikliği anemisi grubundaki latans değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu gün dünyada en çok sorulan sorulardan biri "demir eksikliği anemisi için büyüme ve gelişmeyi etkileyen, santral sinir sistemi maturasyonunu bozan anemi sınırı nedir ?" sorusudur. Ayrıca pek çok araştırmacı demir eksikliğinin neden olduğu değişikliklerin anemi ortaya çıkmadan önceki demir eksikliği döneminde başladığına inanır. Gerçekten de hayvan deneylerinin

sonuçları beyinde ortaya çıkan anormalliklerin nedeninin anemi değil, demir eksikliği olduğunu düşündürür. Çünkü demir eksikliği bulunmayan hemolitik anemilerde beyinde demir eksikliği anemisinde ortaya çıkan değişiklikler gözlenmemiştir (82-84). Başka bir çalışmada da anemisi olmayan demir eksikliği saptanan adölesanlarda demir eksikliğinin bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (85).

Demir eksikliği anemisinin sinir sistemi üzerindeki etkilerini araştıran ve standardize edilmiş gelişim skorlamalarını kullanan pek çok klinik çalışmada tek başına demir eksikliğinden çok demir eksikliği anemisi bulunan çocukların mental ve motor puanlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Tek başına demir eksikliğinde puanların daha düşük olduğu çalışma sayısı birkaç taneyi geçmez (86, 87). Bu güne kadar yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda demir eksikliği anemisi ile sağlıklı süt çocukları değerlendirilmiştir. Li ve ark.(78)'nın çalışmasında diğerlerinden farklı olarak anemi derinliği ile BERA latanslarındaki uzamanın arttığı gösterilmiş olmasına karşın onların çalışmasında da olguların tamamı anemikti. Biz çalışmamızda diğer elektrofizyolojik çalışmalardan farklı olarak demir eksikliği olan süt çocuklarını da değerlendirdik.

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubu arasında BERA latans değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptamadık ancak hemoglobin değerlerinin diğer BERA çalışmaları ile karşılaştırıldığında hafif anemi düzeyinde olduğu göz önünde tutulursa BERA latansları açısından anlamlı fark olmamasına karşın VEP latanslarının daha uzun bulunması, "demir eksikliği anemisinde görme yolları işitme yollarına göre demir eksikliğinin daha erken döneminde mi etkilenmektedir?" sorusunu akla getirmektedir.

Çalışmamızda 3 aylık demir tedavisi sonrasında VEP testi sadece 2 olguda yapılabildi. Bu olguların VEP latansı tedavi öncesi değerleri I. olguda

olguda 98.9 ms, II. olguda 130 ms ve tedavi sonrası değerleri I. olguda 82.6 ms ve II. olguda 112 ms idi. Her iki olguda da tedavi sonrasında VEP latanslarında düzelme var gibi görünüyordu. Her ne kadar 2 olgu ile tedavi sonrası düzelme olup olmadığına karar vermek mümkün değilse de bu sonuçlar Sarıcı ve ark.(81)'nın 12 haftalık demir tedavisi sonrasında latanslarda belirgin azalma saptadıkları çalışması ile benzerdi.

Bu gün demir eksikliğinin sinir sistemi üzerindeki etkilerinin biyolojik temele dayalı açıklamaları varsayımdan ileri gidememektedir. Üzerinde en çok durulan ve en çok kabul gören 3 varsayım; nörotransmitter metabolizmasında neden olduğu değişiklikler, miyelin yapımında azalmaya neden olması ve beyin enerji metabolizmasında yarattığı değişikliklerdir (60). Beyin demir metabolizması ve demir eksikliğinde beyinde ortaya çıkan biyolojik değişiklikleri direk olarak gösterebilen çalışmaların çok büyük çoğunluğu ratlarda yapılmıştır. Ratların seçilmesinin başlıca nedeni myelinizasyon ve dentrik gelişiminin insan beyni ile benzer ve paralel bir gelişim göstermesidir (32).

Demir triptofan hidroksilaz, trozin hidroksilaz gibi nörotransmitter sentezinde rol alan pek çok enzim için gerekli olan bir eser elementtir. Triptofan hidroksilaz serotonin sentezinde, trozin hidroksilaz dopamin, noradrenalin ve adrenalin sentezinde görev alır (60). Bu monoaminler aksonal büyümenin gerçekleşmesinde ve sinaptik şekillenmenin gelişiminde önemli role sahiptir (60). Aldehid oksidaz enzimidaki azalma serotonin salınımını bozarak bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olur (79).

Demirin tüm beyinde dopaminerjik nöronların bulunduğu bölgelerde yoğun olarak bulunması, demir eksikliği bulunan ratlarda ekstrasellüler dopamin ve noradrenalinin azalmasına karşın diğer nörotransmitterlerde değişiklik olmaması, beyin demir içeriğinin azalması ile beyinde D1, D2 reseptörlerinde ve dopaminerjik iletimde azalma ortaya çıkması, beyindeki demir eksikliğinin dopaminden zengin bölgelere özgün olması demirin



dopaminerjik sistemde önemli bir eser element olduğunu destekleyen verilerdir (88-90). Ayrıca hayvan modellerinde demir eksikliği ile ortaya çıkan davranış değişikliklerinin santral dopamin ve demir konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (90-93) . Demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında, çevrenin araştırılması şeklindeki davranışlarda %65 oranında azalma ortaya çıkar. Çevrenin araştırılması beyinde ventral orta beyindeki demir, orta beyindeki ve putamendaki dopamin reseptörleri ile ilişkili bulunmuştur (94). Bebeğin yaşadığı ortamın değiştirilmesi ile yaşanan anksiyete benzeri davranışlar yaklaşık %45 oranında gözlenir ve bu durum accumbens nukleusdaki D1 ve D2 reseptörlerindeki değişiklik ile ilişkili bulunmuştur. Ratlarda demir eksikliği durumunda araştırmacılıkta ve spontan hareketlerde azalma olduğunu görülmüştür (94).

Dopamin, serotonin ve noradrenalin sodyum kotransporter ailesinin üyeleridir, bu nedenle demir eksikliği durumunda üçünün de etkilenmesi beklenen bir durumdur. Aynı aileden olmayan ve demir eksikliği ile beyinde değişikliğe uğradığı gösterilen tek nörotansmitter gama amino bütirik asittir (GABA) (60). Üçüncü ay civarında motor korteks pramidal nöronlarında farklılaşma belirgindir. Bu dönemde motor korteks nöronlarından başlayan ve kortikobulber yolak ile beyin sapı ara nöronlarına ulaşan inhibitör karakterdeki uyarılar yakalama refleksinin ortadan kalkmasını sağlar. Bu inhibitör uyarı GABA ile sağlanır. 3 ay civarında kortikobulber yol sinir ileti hızının artmasını sağlayan sinir myelinizasyonunda yoğun bir artış ile beraber beyin sapındaki ara nöronlarla motor nöronlar arasındaki bağlantılarda artış ve GABA sentezi artışı ilkel reflekslerin ortadan kalkmasını sağlayan başlıca gelişim mekanizmalarıdır (49). Gerçektende insan yavrularında yapılan çalışmalarda intrauterin dönemde ve hayatın ilk 3 ayında demir eksikliği etkilerinin daha ağır ve geri dönüşsüz olduğu gösterilmiştir (94).

Hayatın ikinci 6 ayında beceri belleği gelişir. Hayvan deneyleri bu hızlı gelişimin dorsolateral prefrontal korteksdeki özelleşmiş sinir hücreleri tarafından sağlandığını ortaya koymuştur. Bu nöronların aktivasyonunda

dopamin, glutamat ve GABA gibi çok sayıda nörotransmitterin rol oynadığı bildirilmiştir (95-97).

Yedi-10 ay arasında beyin gelişimindeki başlıca değişiklik prefrontal korteksde ortaya çıkar. Bu dönemde glutamik pramidal hücrelerde ve GABA-erjik inhibitör nöronlarda ani bir farklılaşma gözlenir. Pozitron emisyon tomografisi (positron emission tomography-PET) yöntemi ile 7-10 ay arası dönemde beynin bu bölümünün glukoz kullanımının ani ve fazla miktardaki artışı gösterilmiştir (61). Yine 7-10 ay arası dönemde beynin bellek fonksiyonunda çok önemli olan hipokampus bölgesinde de hızlı bir farklılaşma ve gelişim ortaya çıkar. 7-10 ay arasında hipokampus yetişkin hacmine ulaşır. Bu dönemde hipokampusda yoğun bir myelin artışı ve sinaptik maturasyon ortaya çıkar. Buda bu dönemde hipokampusun yeterli farklılaşmaya uğrayamadığı durumlarda niçin uzun dönemde hafızanın olumsuz yönde etkilendiği konusunda açıklayıcı olabilir (61, 98).

Yedi-10 ay arasında dünyanın her yerinde ve kültürel farklılıklardan bağımsız olarak ayrılık anksiyetesi gelişir. Süt çocuğu yabancıya gitmez ve anneden ayrılmak istemez. Ayrılık anksiyetesinin etnik faktörlerden etkilenmeksizin tüm dünyadaki çocuklarda gözlenmesi biyolojik temeli olduğunu gösterir (61). Bebeğin annenin odadan ayrıldığını görsel uyaranlar ile algılaması görme yollarının ve dolayısı ile myelinizasyonun olgunlaşması ile ilişkilidir. Ayrıca uyaran talamus aracılığı ile amigdalaya ulaşır ve bebek bu duruma ağlayarak cevap verir ki bu tepki nörotransmitter sistemi ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında her iki sisteminde etkilenmesi nedeni ile ayrılık anksiyetesinin daha geç gelişmesi doğaldır (61).

Hayatın 2. yılında konuşma ve kendinin farkında olma işlevleri gelişir. Bu dönemde GABA sentezi tepe noktaya ulaşır. Konuşma işlevinin gelişebilmesi için bu dönemde en belirleyici olanlardan biri işitme merkezinin ve yollarının gelişimidir ki bu gelişimde myelinizasyon en az nörotransmitter

metabolizmasının sağlıklı gelişimi kadar önemlidir. Yine hayatın 2. yılında bazal ganglionlardaki kaudat nukleus ve putamenda D1 ve D2 reseptörlerinde yoğun bir artış gözlenir. Dopamin bilişsel fonksiyonların gelişiminde, bellek gelişiminde, konsantrasyon ve dikkat gelişiminde en çok önemi olan nörotransmittördür (61).

Demirin beyin enerji metabolizmasında işlevlerinin olduğunu düşündüren bulgular, demirin ribonükleotid redüktazın ko faktörü olması ve beyin enerji metabolizması ve beyin lipid metabolizması ile ilişkili elektron transfer reaksiyonları için gerekli bir eser element olmasıdır (60).

Son yıllarda hayvan deneyleri ile demirin myelinizasyondaki etkisi kesin olarak gösterilmiştir. Beynin her yerinde demir bulunabilmekle beraber özellikle beyaz cevher demirden zengindir. Otopsi çalışmalarında boyanabilir demir, transferrin, transferrin mRNA yoğunluğu oligodentrositlerle ilişkili bulunmuştur. Bilindiği üzere oligodentrositler miyelin sentezinde görev alan hücrelerdir. Benzer şekilde ferritin ve demir düzenleyici proteinin çok büyük bölümünün oligodentrositler ve mikrogial hücreler içinde olduğu gösterilmiştir (32). Hayatın 1-2 yılı arasında kortikal ve subkortikal ağdaki myelinizasyonda ani ve hızlı bir artış ortaya çıkar (61). Hayvan deneylerinde beyinde myelin yapımının en fazla olduğu dönem ile demir tutulumunun en fazla olduğu dönemin aynı dönem olduğu gösterilmiştir (98). Demir eksikliği miyelin sentezinde kullanılan lipid ve fofolipid sentezinde değişikliklere neden olmaktadır (98). Demir eksikliği anemisinde miyelin sentezindeki azalmanın nedeninin oligodentrositlerde miyelin sentezinin azalması yada oligodentrositlerin öncül hücrelerinin yenilenmesinin bozulması yada miyelin maturasyonunun bozulması olduğu düşünülür (99).

Elektrofizyolojik çalışmalar demir eksikliği anemisinin insanlarda sinir sistemi üzerindeki etkilerini daha objektif olarak gösterebilen yöntemler olması açısından önemlidir. Demir eksikliği anemisinde VEP ve BERA

anormalliklerinin miyelin yapımındaki azalmadan kaynaklandığı düşünülür. Normal sağlıklı süt çocuklarında VEP ve BERA çalışmalarında latans değerlerinde yaşla ortaya çıkan azalmanın başlıca nedeninin miyelinizasyonun artışı ile sinir ileti hızının artması olduğu bilinir. Demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında latansların kontrol grubuna göre uzun olması miyelin yapımındaki gecikmenin yada bozulmanın göstergesi olarak kabul edilir. Ayrıca BERA çalışmalarında santral ileti zamanını gösteren dalgalar arası latanslarda uzamaya karşın periferik latansların normal kalması hayvan deneylerindeki çalışmaları destekler şekilde demir eksikliğinde oligodentrosit fonksiyonlarının bozulduğunun göstergesidir. Çünkü periferik sinirlerin miyelin sentezi Schwann hücrelerinde yapılır (52, 53, 80). Demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında dalga amplitüdüleri etkilenmemiştir. Süt çocuklarında amplitüd değişiklikleri aksonal ve sinaptik düzeydeki olgunlaşma ile ortaya çıkar ve miyelinizasyon ile ilişkisi yoktur (53). Bizim çalışmamızda da yapılan diğer elektrofizyolojik çalışmaların sonuçları ile benzer şekilde demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarının VEP latanslarının kontrol grubuna göre daha uzun olduğu saptanmış olmasına karşın amplitüdüde değişiklik saptanmamıştır. Tüm bu destekleyen verilere karşın latans değişikliklerinin miyelin yapımındaki bozukluğa bağlı olduğunu kesin olarak söylemek mümkün değildir. Bu çalışmalarla birlikte nöroanatomik görüntüleme yöntemleri ile miyelinin azaldığının da gösterilmesi belki daha kesin kanıtlar olacaktır (53).

“Bayley Gelişim Skorlaması” ile yapılan çalışmaların sonuçlarındaki en büyük endişe nedeni demir eksikliğinin genellikle daha düşük sosyoekonomik toplumlarda gözlenmesi ve bu çocukların düşük anne zeka oranı (intelligence quotient-IQ), evde uyaran yetersizliği, büyüme geriliği ve diğer besinsel eksikliklerinde beraber gözlenmesi gibi mental motor gelişimde geriliğe neden olabilecek ortak sorunlara neden olmasıdır (32, 55). Çalışmamızda süt çocuklarında VEP ve BERA’da anormalliğe neden olabilecek doğum asfiksisi, santral sinir sistemi infeksiyonu yada sepsis

nedeni ile hastanede yatma, yenidoğan döneminde herhangi bir nedenle ototoksik ilaç kullanma, erken doğum öyküsü, çoğul gebelik ürünü, tedavi sınırında yenidoğan sarılığı, doğum ağırlığı 2500 gr'ın altında, bilinen kronik hastalığı, doğumsal anomolisi olan, akut yada kronik malnutrisyonu olan olguları dahil etmedik. Çalışmamız sadece Afyonkarahisar bölgesinde yapılmış olması nedeni ile ailelerin sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyleri benzerdi.

Uyarılmış potansiyeller çocuklarda gelişimsel gecikmeleri değerlendirmede bu güne kadar kullanılan davranış testlerine göre daha objektif sonuçlar veriyor gibi görünmektedir. Örneğin Nelson ve ark.(71)'nin diabetik anne bebekleri ile normal süt çocuklarını karşılaştıran çalışmasında "Bayley" in standardize edilmiş gelişimsel testi ile 6. ayda 2 grup arasında fark saptanmazken, elektrofizyolojik testler ile diabetik anne bebeklerinde yabancıyı tanıma merkezinin daha geç geliştiğini göstermiştir.

Demir eksikliği anemisinin sinir sistemi üzerindeki etkilerinin geri dönüşlü olup olmadığı bu gün üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda demir tedavisi ile davranış üzerine olumsuz etkilerin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Adelosanlarda demir eksikliği ile ortaya çıkan dikkat eksikliğinin demir tedavisi ile düzeldiği bildirilmiştir (87). Çocuklarda uykusuzluk, huzursuzluk, anneye aşırı bağımlılık gibi davranış değişikliklerinin tedavi ile düzeldiğini destekleyen çalışma sayısı daha fazladır. Ancak demir eksikliği anemisinin çocuklarda ortaya çıkan daha önemli etkileri nörogelişimsel ve zeka üzerindeki etkilerinin geri dönüşsüz olduğunu gösteren çalışma sayısı hiç de az değildir (32, 50).

Hayvan deneyleri çok açık bir şekilde anne karnındaki ve erken bebeklik dönemindeki demir eksikliği etkilerinin geri dönüşsüz olduğunu gösterir. İntrauterin dönemde ve hayatın ilk 1 ayı içinde demir eksikliği oluşturulan hayvan deneylerinde, tedavi ile anemi ve vücut demir depoları düzelmiş olmasına karşın yetişkin dönemde beyin demir konsantrasyonunun %30-40

daha az olduğu gösterilmiştir (98, 99). Ratlarda yapılan çalışmalarda erken dönemde demir eksikliği ile ortaya çıkan davranış değişiklikleri ve öğrenme bozukluklarının tedaviye rağmen yetişkinlik döneminde de devam ettiği gösterilmiştir (100).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinin neden olduğu mental motor gelişimdeki geriliğin 2 yaşın altındaki çocuklarda tedavi ile düzelmediği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda tedaviden 2-6 ay sonra tekrarlanan test ile puanlamada değişiklik olmadığı görölmüştür. Buna karşın Indonezyada ve İngilterede yapılan plesebo kontrollü iki farklı çalışmada tedavi öncesi anemi grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanırken tedavi sonrasında anlamlı fark olmadığının gösterilmesi demir tedavisi ile düzelme olabileceğini gösteren sınırlı sayıda çalışmalardandır (60) .

Demir eksikliği etkilerinin geri dönüşlü olup olmadığını araştıran en uzun izlem süreli alışma Lozof ve ark.(58)'nin çalışmasıdır. Lozof ve ark.(58) süt çocukluğu döneminde demir eksikliği saptanan ve demir tedavisinden sonra tekrar demir eksikliği anemisi gelişmeyen 10-14 yaş arası 191 olguyu tekrar değerlendirmişlerdir. Bu ocukların matematik başarılarının, yazılı sunumlarının, hafızalarının ve bazı özđün bilişsel fonksiyonlarının diğer gruba göre anlamlı şekilde daha kötü olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çocukların ailelerinden ve öğretmenlerinden alınan öyküde davranış problemlerinin, dikkat problemlerinin, anksiyete ve depresyon durumlarının ve bazı sosyal problemlerinin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Demir eksikliğinin sinir sistemi üzerindeki uzun dönem etkileri konusunda elektrofizyolojik yöntemlerle yapılan tek çalışma yine Lozof ve ark.(53)'nin daha önce yukarıda bahsedilen çalışmasıdır. Bu çalışmada da süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisi saptanan olguların 4 yaşında yapılan VEP ve BERA testlerinde latanslardaki uzamanın devam ettiği ve yaşıtlarını yakalayamadıkları saptanmıştır (53) .

Bu geri dönüşsüzlüğün biyolojik açıklaması tam olarak bilinmemektedir. Hayvan deneylerinde demir eksikliği tedavi edildikten sonra bile miyelin içeriğinde yer alan lipid değişikliğinin yetişkin döneminde de devam ettiği gösterilmiştir. Myelindeki bu lipid değişikliğinin demir eksikliği ile myelin proteinin transkripsiyonunda ortaya çıkan değişiklik nedeni ile geriye dönmediği ve serbest yağ asitlerindeki ortaya çıkan değişiklik nedeni ile bu mRNA'nın tedaviden 6 ay sonra bile kalıcı olduğu gösterilmiştir (98). Bu kalıcı değişikliğin oligodentrosit öncüllerinin ve oligodentrositlerin transferin ve transferin reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirdikleri demir alımında ortaya çıkan değişiklik nedeni ile oluştuğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Demir eksikliğinin miyelin yapımını bozduğu bu kritik dönemin ne olduğu tam olarak bilinmez ancak kesin olan demir eksikliğinin beyinde kalıcı hasar bırakmasının temel nedenlerinden birinin myelin yapımındaki bozukluğa bağlı olduğudur (99).

Hayvan deneylerinde intrauterin dönemde ve hayatın erken döneminde demir eksikliği ile beynin gen ve protein profilinde değişiklik oluştuğu ve 5 genin değişikliğe uğradığı gösterilmiştir. Bunlar hücre iskelet yapısının korunmasında ve sinaptik fonksiyonlarda görev alan genlerdir. Beyinde ortaya çıkan bu tip yapısal değişiklikler demir tedavisi sonrasında davranış değişikliklerinin geç dönemde neden düzelmediğinin bir diğer açıklaması olabilir (98).

Süt çocuklarında demir eksikliğinin beyin dokusu üzerindeki biyolojik etkilerinin geri dönüşsüz olduğunu gösteren çalışma sayısı aksini düşündüren çalışma sayısından çok daha fazladır. Bu nedenle araştırmacıların en çok sorduğu soru demirin beyin gelişiminde etkisinin en fazla olduğu kritik dönem nedir sorusudur. Hayvan çalışmaları, insanlarda otopsi çalışmaları ve görüntüleme yöntemleri hücre göçünün, anlamlı myelinizasyonun, hücre farklılaşmasının ve nöropeptid salınımının en fazla olduğu 0-2 yaş arası çocuklarda demir eksikliğinin beyinde belirgin değişikliklere neden olduğunu

gösterir (60). Ne yazık ki 0-2 yaş aynı zamanda demir eksikliği anemisinin en fazla görüldüğü yaş grubudur.

Hayatın ilk 4-6 ayında gerekli olan demirin tamamı anne sütünden sağlanabilir. Anne sütündeki demir miktarı düşük olmasına karşın (0,6 mg/l) emilimi çok iyidir ve içerdiği demirin tamamı kullanılabilir. 6. aydan sonra anne sütündeki demir günlük gereksinimin tamamını karşılayamaz. Hayatın 6. ayından sonra kan hacminin artması ve fetal dönemden gelen demir depolarının boşalması nedeni ile süt çocuğunun günlük demir ihtiyacında hızlı bir artış ortaya çıkar. Bu dönemde günlük demir ihtiyacı 0.1 mg/kg civarındadır ve hayatın hiçbir döneminde kg başına düşen demir ihtiyacı bu kadar fazla değildir (7). Altıncı aydan önce inek sütüne başlanması ve yüksek miktarlarda inek sütü ile beslenme süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisi için majör risk faktörü olarak değerlendirilir. Daly ve ark.(99)'nın çalışmasında 6 aydan önce inek sütü başlanan 18 aylık çocuklarda demir eksikliği anemisi %31 bulunurken, hazır mama ile beslenen 18 aylık çocuklarda %2 olarak bildirilmiştir. "Euro- Growth Study"(101) grubunun çalışmasında da benzer şekilde 12 aylık süt çocuklarında inek sütü ile beslenme süresinin hemoglobin ve vücut demir depolarını düşüren en güçlü neden olduğu gösterilmiştir. İnek sütü ile beslenen her ay için hemoglobin düzeyinde 2 g/l düşme olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada süt çocuklarının %80' nin düşük demir içerikli gıdalar ile beslendikleri gösterilmiştir (102). Dört-altı aydan sonra anne sütündeki demirin günlük demiri karşılayamaması ve başlanan ek gıdaların genellikle demir içeriğinin düşük olması nedeni ile profilaktik demir tedavisi başlanması süt çocuklarını demir eksikliğinden korumanın temel yoludur (40, 42). Ancak demir profilaksisinin 4. ayda yada 6. ayda başlanması tartışma konusudur. Domellöf ve ark.(22)'nin çalışmasında 9. ayda bakılan hemoglobin ve demir belirleyicilerinin 4. ayda demir tedavisi başlanan grupta, 6 ayda başlanan gruba ve hiç demir tedavisi almayan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Anemi sıklığı plasebo grubunda



%29, demir tedavisi alan grupta %9 olarak bildirilmiştir. Ayrıca çalışmalarda profilaktik demir tedavisi verilen süt çocuklarının mental ve motor gelişimlerinin almayanlara göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu gösterilmiştir (21, 103).

Çeşitli çalışmalar Türkiye'nin demir eksikliğinin sık görüldüğü ülkelerden biri olduğunu ortaya koymuştur (2). İzmir'de 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi prevalansı %30.1 olarak bulunmuştur. Demir eksikliğinin en sık görüldüğü yaş grubu 13-24 aylar arasındadır ve bu yaş grubunda prevalans %44.4 olarak bildirilmiştir. Anemi %60 oranı ile 13. ayda pik yapmaktadır (17). İstanbul'da yaşları 5-36 ay arası 166 olgu ile yapılan bir çalışmada ise olguların %72.3'ünde demir eksikliği ve bunların %47.6'sında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (18). Manisa'da 1656 olgu ile yapılan bir çalışmada, yaşları 2 ay-15 yaş arası değişen (ortalama 3.8 yaş) çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı %17.8 olarak bulunmuştur. Demir eksikliği en sık %31.7 ile 7-24 ay arasında bulunmuştur (19).

Sonuç olarak süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisinin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri gerek hayvan deneylerinde gerekse insanlarda yapılan çalışmalarda kesin olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda seçtiğimiz yöntem olan görsel ve işitsel beyin sapı potansiyelleri ile yapılan çalışmalar süt çocuklarında demir eksikliğinin etkilerini daha objektif değerlendirebilen yöntemlerdir. Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda olguların daha ılımlı anemi grubunda olmalarına karşın VEP latanslarında uzama saptanmıştır. Buna karşın BERA'da farklılık saptanmaması demir eksikliği anemisinde görme yollarının işitme yollarından daha erken dönemde etkileniyor olabileceğini düşündürmüştür. Bu gün halen demir eksikliği tarama testlerinde kullanılabilecek standart bir test konusunda fikir birliği yoktur. İdeal olan yaklaşım şekli tabiki demir eksikliği yada demir eksikliği anemisinin gelişimini önlemektir. Bu yaş grubunda demir eksikliğinin en önemli nedeni artmış

gereksinim ve beslenme hatalarıdır. Ebeveynlerin özellikle annelerin anne sütü ile beslenme ve demir eksikliğini engelleyecek beslenme konusunda daha çok bilgilendirilmesi özellikle bizim gibi demir eksikliği prevalansının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde daha da önemli hale gelmektedir. Ayrıca süt çocuklarına 4. aydan itibaren profilatik demir tedavisi başlamak uygun bir yaklaşımdır.

## VI- SONUÇ

Günümüzde halen demir eksikliği anemisinde santral sinir sistemi değişikliklerinin hangi noktada başladığı bilinmemektedir. Daha da önemlisi hayvan deneyleri santral sinir sistemi değişikliklerinin anemi başlamadan önceki demir eksikliği döneminde başladığını desteklemektedir. Demir eksikliği ile ortaya çıkan santral sinir sistemi değişikliklerinin tedavi ile düzeliş düzelmediği ve uzun dönem etkileri konusunda da yeterli bilgi yoktur.

Sonuç olarak demir eksikliğinin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini, bu değişikliklerin demir eksikliğinin hangi döneminde başladığını ve bu değişikliklerin tedavi sonrası geri dönüşlü olup olmadığını araştıran daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında VEP ve BERA yöntemi ile santral sinir sistemi değişikliklerini araştırdığımız çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarında VEP latanslarında demir eksikliği ve kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptadık. VEP amplitüdüleri açısından ve BERA I, III, V. daga ile I-III, III-V ve I-V. dalgalar arası latanslar açısından anlamlı fark saptamadık. Bu sonuç VEP latanslarının, BERA latanslarına göre demir eksikliğinin daha erken dönemde etkileniyor olabileceğini düşündürmektedir.

## ÖZET

### DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN SÜT ÇOCUKLARINDA İŞİTME VE GÖRME FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**AMAÇ:** Demir eksikliği olan süt çocuklarında demir eksikliğinin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini BERA ve VEP yöntemi ile değerlendirmeyi amaçladık.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Yirmibeşi demir eksikliği anemisi, 14'ü demir eksikliği, 11'i kontrol grubunda olmak üzere demir eksikliği yada demir eksikliği anemisi dışında sağlıklı 6-24 ay arası toplam 60 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olgularda tam kan sayımı, serum ferritin, serum demir, TDBK, transferin saturasyonu ile VEP ve BERA tetkikleri çalışıldı.

**BULGULAR:** Demir eksikliği anemisi grubu, demir eksikliği grubu ve kontrol grubunun ortalama hemoglobin değerleri sırasıyla  $9.8 \pm 0.18$  gr/dl,  $11.4 \pm 0.14$  gr/dl,  $12.0 \pm 0.16$  gr/dl, ortalama ferritin değerleri sırasıyla  $5.5 \pm 0.47$  ng/ml,  $10.3 \pm 0.8$  ng/ml,  $31.2 \pm 8.1$  ng/ml idi. Ortalama VEP latansı demir eksikliği anemisi grubunda 117.8 ms, demir eksikliği grubunda  $101.9 \pm 18.7$  ms, kontrol grubunda  $101.6 \pm 23.4$  ms idi ve demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubu ve demir eksikliği grubuna göre anlamlı şekilde daha uzundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubu ile demir eksikliği VEP latansları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Her üç grup VEP amplitüdüleri açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0.05$ ). BERA testinin daha uzun sürmesi nedeni ile 10 olguda test süresi boyunca uyku sağlanamadı. Bu nedenle BERA ile ilgili veriler 50 olguda sağlanabildi. Tüm gruplar BERA I, III, V. dalga latansları ve I-III, I- V ve III-V tepeler arası latanslar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

**SONUÇ:** Demir eksikliği anemisi grubunda VEP latanslarında demir eksikliği ve kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptandı. Buna karşın BERA latansları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuç literatür ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızdaki olguların hafif anemi grubunda olmaları nedeni ile süt çocuklarında VEP latanslarının, BERA latanslarından demir eksikliğinin daha erken dönemde etkileniyor olabileceğini düşündürdü.

## VIII- SUMMARY

### THE EVALUATION OF HEARING AND VISUAL FUNCTIONS OF INFANTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

**OBJECT:** We aimed to evaluate the effect of iron deficiency on central nervous system of infants having iron deficiency with brainstem auditory evoked responses (BERA) and visual evoked potentials (VEP).

**MATERIAL and METHOD:** This study included 60 infant who were healthy except iron deficiency or iron deficiency anemia. 25 of them had iron deficiency, 14 of them had iron deficiency and 11 of them were the control group. Complete blood count, serum ferritin, serum iron, serum iron binding capacity, transferrin saturation, VEP and BERA were measured in all infants.

**RESULTS:** The mean hemoglobin of iron deficiency anemia, iron deficiency and the control group were  $9.8 \pm 0.18$ ,  $11.4 \pm 0.14$  and  $12.0 \pm 0.16$  gr/dl respectively. The mean ferritin of iron deficiency anemia, iron deficiency and the control group were  $5.5 \pm 0.47$ ,  $10.3 \pm 0.8$ ,  $31.2 \pm 8.1$  ng/ml respectively. Mean VEP latency of the iron deficiency anemia group was 117.8 ms, and was significant longer than the iron deficiency and control group ( $p < 0.05$ ). There was no significant mean VEP latency difference between the iron deficiency and control group ( $p > 0.05$ ). There was no significant VEP amplitude difference between the three groups ( $p > 0.05$ ). Because of the longer time of their BERA tests, 10 infants didn't sleep while they were being tested. So the BERA test data were provided from 50 infants. There was no significant BERA difference between the three groups when the I, III and V wave latencies and interpeak latencies I-III, I-V and III-V ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** VEP latencies of the iron deficiency group was significant longer than the VEP latencies of the iron deficiency and the control group. However there was no significant BERA latency difference between the

groups. We thought that VEP latencies may be effected earlier than BERA latancies in infants while our infants were mild or moderate iron deficiency when compared with literature.

## IX- KAYNAKLAR

- 1- Coyer S.M. Anemia: diagnosis and manegement. J. Pediatr. Health Care. 2005; 19: 380-385
- 2- Ağaoğlu L. Anemiler.In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul.2002 : 1051-1053.
- 3- Coutinho G.G.L, Bertollo E.M, Berteli E.C. Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. Sao Paulo Med J. 2005; 123: 88-92.
- 4- Glader B. The anemias. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B eds. Nelson Textbook of Pediatrics.Philadelphia; 2004: 1614-1616.
- 5- Cook J.D. Diagnosis and management of iron-deficiency anemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005; 18: 319-332.
- 6- Vatandaş N.Ş, Tarcan A, Özbek A, Gürakan B. Altı aylık çocuklarda beslenme şekli ile hemoglobin düzeyi ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 221-225.
- 7- Moy R.J.D. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. Clin. Lab. Haem. 2006; 28: 291- 298.
- 8- Gregory J.R., Colins D.L., Davies P.S.W., Hughes J.M, Clarke P.C. Diet and nutrition surveys: children Aged 11/2 to 41 / 2 years. Arch Dis Child. 1996; 75: 309-313.
- 9- Thane C. W., Walmsley C. M., Prentice A.F., Cole T.J. Risk faktors for poor iron status in British toddlers: further analysis of data from the national diet and nutrition surveys of children aged 11/2 to 41/2 years. Public Health Nutrition. 2000; 3: 433-440.
- 10- Looker A.C., Dalman P.R., Carroll M.D., Gunter E.W.,Jhonson C.L. Prevalence of iron deficiency in the Unites States. Journal of the American Medical Association. 1997; 277: 973-976.
- 11- White K.C. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in United States: for heme the bell tolls. Pediatrics. 2005; 115: 315-320.



- 12-** Male C., Persson L.A., Freeman V., Guerra A., Van't Hof M.A., Haschke F. Euro-Growth Iron Study Group. Prevalence of Iron deficiency in 12 month old infants from 11 areas and influence of dietary factors on iron status. *Acta Paediatrica*. 2001; 90: 492-498.
- 13-** Wright C.M., Kelly J., Trail A., Parkinson K.N, Summerfield G. The Diagnosis of borderline iron deficiency: results of a therapeutic trial. *Arch. Dis. Child*. 2004; 89:1028-1031.
- 14-** Domellöf M., Dewey K.G., Lönnerdal B., Cohen R.B. The diagnostic criteria for iron deficiency in Infants should be reevaluated. *J. Nutr*. 2002; 132: 3680- 3682.
- 15-** De Maeyer E., Adiles-Teasman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Statistical Quarterly*. 1985; 38: 302-31
- 16-** Perez E. M., Hendricks M. K., Berad J. L., Laura E. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J. Nutr*. 2005; 135: 850-855.
- 17-** Şakru A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 ay-15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000; 7: 175-78
- 18-** Soylu H, Özgen Ü, Babalioğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. *Turkish Journal of Haematology* 2001; 18: 019-025.
- 19-** Ece A, Arı Z, İşcan A, Balkan C, Onağ A. Hastaneye başvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Genel TıpDergisi* 1997; 7: 21-24.
- 20-** Trowbridge F, Martorell R. Forging effective strategies to combat iron deficiency. *J. Nutr*. 2002; 132: 875-879.
- 21-** Morley R., Abbott R., Fairweather-Trait S., MacFadyen U., Stephan T. Lucas A. Iron fortified follow on formula from 9-18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. *Arch. Dis. Child*. 1999; 81: 247-252.

- 22-** Domellöf M, Cohen R.J., Dewey K.G. Hernell O., Rivera L.L. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J pediatr.* 2001; 138: 679-87.
- 23-** W Booth, Aukett M.A. Iron deficiency anemia in infancy and early childhood. *Arch. Dis. Child.* 1997; 76: 549-554.
- 24-** Zlotkin S. The role of nutrition in the prevention of iron deficiency anemia in infants, children and adolescents. *CMAJ.* 2003; 7: 168.
- 25-** Daly A., MacDonald A., Booth LW. Diet and disadvantage; observation on feeding from an inner city. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 1998; 11: 381-389.
- 26-** Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. In: Lanzkowsky P eds. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* WB Saunders Florida: WB Saunders. 1999: 33-49.
- 27-** Boon R. Does iron have a place in management of breath holding spells?. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87; 77-78.
- 28-** Oppenheimer S. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *Journal of Nutrition.* 2001; 131: 616-635
- 29-** Dalnman P.R. Laboratory diagnosis of iron deficiency in infancy and early childhood. *Annales Nestle* 1995, 53: 8 -14
- 30-** Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. *Sted sürekli tıp eğitim dergisi.* 1999; 11: 1-5
- 31-** Bogen L.D, Duggan A.K, Dover G.J, Wilson M.H. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population. *Pediatrics* 2000; 105; 1254-1259.
- 32-** Aggett P.J., Agostoni A, Axelsson A., Bresson J, Goulet O., Hernell O, Koletzko B. Lafeber H.L, Michaelsen K.F., Micheli J., Rigo J., Szajewski H. and Wear T.W. Iron metabolism and requirements in early childhoods: Do we know enough?: A Commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *Journal of Pediatrics of Gastroenterology and Nutrition.* 2002; 34: 337- 345.
- 33-** Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical Chemistry.* 2003; 49: 1573- 1578.

- 34-** Malope B.I., MacPhail A.P., Alberts M., Hiss D.C. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *British Journal of Haematology*. 2001;115: 84-89.
- 35-** Margolis H.S, Hardison H.H, Bender T.R, Dalman P.R. Iron deficiency in children: the relationship between pretreatment laboratory test and subsequent hemoglobin response to iron therapy. *Am J Nutr* 1981; 34: 2158-68
- 36-** Serdar MA, Sarici SU, Kurt I. The role of erythrocyte protoporphyrin in diagnosis of iron deficiency anemia of children. *J Trop Pediatr* 2000; 46: 323-6
- 37-** Wolf J.W., Jimenez E., Lozoff B. Effects of iron therapy on infants blood lead levels. *J Pediatr* 2003; 143: 789-95.
- 38-** Mc Gregor S.G, Ani C. A review of studies on effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J. Nutr.* 131: 649- 668.
- 39-** Winichagoon P. Prevention and control of anemia: Thailand experiences. *J. Nutr.* 2002; 132: 862-866.
- 40-** Friel J.K, Khalid A., Wayne L. A Double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J pediatr.* 2003; 143: 582-6.
- 41-** Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth I.W. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomised study. *BMJ* 1999; 318: 693-8
- 42-** Domellöf M, Lönnerdal B, Abrams S.A., and Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 198-204.
- 43-** Ermis B., Demirel B., Demircan N., Gürel A.. Effects of three different iron supplementations in term healthy infants after 5 months of life. *Journal of tropical pediatrics*. 2002; 48: 203-215.
- 44-** Zlotkin S., Arthur P., Antwi K.Y., Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3- times- daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001; 108: 613-616.

- 45-** David S., Elizeus K., Sergi S, Jhon J. Aponte, Hassan M, Pedro A. And Clara M. A randomized comparison of two anemia treatment regimens in Tanzanian children. *Am J. Trop. Hyg.* 2004; 71: 428-433.
- 46-** Auestad N., Scott T.D., Janowsky J.S., Jacobsen C, Carroll R.E., Montalto M.B., Halter W., Qiu W., Jacops J.R.. Visual, cognitive and language assessments at 39 months: A follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics* 2003: 112; 117- 183.
- 47-** Lind T., Lönnerdal B., Stenkund H., Gamayanti I.L., Seswandhana D. and Persson L. A community –based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 729-36.
- 48-** McGregor M.G., Walker S.P., Chang S. Nutritional deficiency and later behavioural development. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2000; 59: 47-54.
- 49-** Maureen M. Black. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J. Nutr.* 2003; 133: 3927-3931.
- 50-** Lozof B., Beard J., Connor J., Felt B., Georgieff M., Schallert M. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.* 2006; 64 : 34-91.
- 51-** Ünay B., Sarici S., Ulaş Ü.H., Akin R., Alpay F., Gökçay Ü. Nutritional effects on auditory brainstem maturation in healthy term infants. *Arch. Dis. Child, Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89; 177-179
- 52-** Lozof B., Roncagliolo M., Garrido M., Walter T., Periano P., Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998; 68; 683-90.
- 53-** Algarin C., Peirano P., Garrido M., Pizarro P., Lozoff B.. Iron deficiency anemia in infancy: Long –lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res.* 2003; 53: 217-223.

- 54-** Coch D., Skendzel W., Neville H.J. Auditory and visual refractory period effects in children and adults: An ERP study. *Clinical Neurophysiology*. 2005; 116: 2184-2203.
- 55-** Sachdev H.P.S., Gera T., Netsel P. Effects of Iron supplementation on mental and motor development in children: Systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutrition*. 2000; 8: 117-132.
- 56-** Hurtado E.K., Claussen A.K., Scott K.A.. Early childhood anemia and mild or moderate mental retardation. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:115-9.
- 57-** Black M.A., Baqui A.K., Zaman K., Persson L.A., Arifen S., Le K., McNary S., Parveen S., Hamadani J.D., Black R.E. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 903-10.
- 58-** Lozoff B., Jiminez E., Hagen J., Abraham E.W. Wolf. Poorer behavioral and development outcome more than 10 years after treatment for Iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105- 51.
- 59-** Kabakus N., Ayar A., Kurtuluş T., Ulvi H., Doğan D., Yılmaz B., Kılıç N. Reversal of iron deficiency anemia-induced peripheral neuropathy by iron treatment in children with iron deficiency anemia. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2002; 48: 204-209.
- 60-** Berad B. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J. Nutr*. 2003; 133: 1468- 1472.
- 61-** Herschkowitz N. Neurological bases of behavioral development in infancy. *Brain & Development*. 2000; 22:411-416.
- 62-** Lozoff B., Andraca I., Castillo M., Smith J.B., Walter T., Pino P. Behavioral and developmental effects of prevention iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*. 2003; 112: 846-854.
- 63-** Batra J., Sood J. Iron deficiency anemia: effect on cognitive development in children: A review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2005; 20 (2): 119-125.
- 64-** Walker S., Wachs T.W., Gardner J.M., Lozoff B., Wasserman G.A., Pollit E., Carter J. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007; 369: 145-57.

- 65-** Pollit E. The developmental and probalistic nature of functional consequences of iron- deficiency anemia in children. *J. Nutr.* 2001; 131:669-675.
- 66-** Siegel E. H., Stoltsfus R.J., Kariger P.K., Katz J., Subarna K, Leclerq J.K., Pollit E.,Tielsch J.M. Growht indices, anemia and diet independently predict motor millestone acqustion of infants in South central Nepal. *J. Nutr.* 2005; 135 : 2840-2844.
- 67-** Youdim B.H. Nutrient deprivation and brain function: Iron. *Nutrition.* 2000; 16;7/8:504-507.
- 68-** Friederici A.D. Neurophysiological markers of early language acquisition: from syllables to sentences. *Trends in Cognitive Sciences* 2005; 9,10: 481-488.
- 69-** Morgan D., Colman M.F. Auditory brain-stem evoked response measurement in infants. *The Western Journal of Medicine.* 1984; 141: 675-76.
- 70-** Thomas M.K. Assessing brain development using neurophsiologic and behavioral measures. *J Pediatr.* 2003; 143: s46-53.
- 71-** Nelson CA, Wewerka S, Thomas KM, Tribby-Waldbridge S, de reginier RA, Gergieff MK. Nueocognitive sequeale of infants of diabetic meother. *Behav Neurosci* 2000; 114: 950-6.
- 72-** Odabaşı Z., Kütükçü Y., Özdağ F., Vural O. Brainstem evoked potentials. *Neurol. Sci.* 1999; 16: 31-51.
- 73-** Merlet T., Ferber-Viart C., Putet G., Sevin F., Duclaux R. Auditory screening in high-risk pre-term and full-term neonates using transient evoked etoacoustic emmissions and brainstem auditory evoked potentials. *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998; 45: 31-40.
- 74-** Haan M., Jhonson M.H., Halit H. Development of face-sensitive event-related potentials during infancy: a reciew. *İntarnational Journal of Psychophyilogy.* 2003; 51: 45-58.
- 75-** Sokol S. Evoked cortical potantiel in optic nevre and visual pathway disorders. In:Allen E, Fishman MD, Sokol S. Editer. *Electrophysilogi*

Testing in Disorders of the Retina Optic Nerve and Visual Pathways. American Academy Ophthalmology, 1990, San Francisco; 105-142.

- 76-** Jewett D, Romano M.N., Williston J.D. Human auditory evoked potentials: possible brainstem components detected on the scalp. *Science*, 1970; 167: 1517-1518.
- 77-** Møller A.R., Janetta P.J. Evoked potentials from inferior colliculus in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982; 53: 612-620.
- 78-** Li YY, Wang HM, Wang WG. The Effects of Iron deficiency Anemia on Auditory Brainstem response in Infancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1994; 74 : 367-392.
- 79-** Çankaya H, Oner Af, Egeli E, Caksen H, Uner A, Akcay G. Auditory brainstem Response in Children with Iron Deficiency Anemia. *Acta Paediatr Taiwan*. 2003; 44 : 21-4.
- 80-** Sarıcı S.Ü., Muhittin A. Sersar, Dündaröz R.M., Ünay B., Akın R., Deda G., Gökçay E. Brainstem auditory-evoked potentials in Iron deficiency Anemia. *Pediatric Neurology*. 2001; 24: 205-208.
- 81-** Sarıcı Su, Okutan V, Dündaröz M.R, Serdae A.M, Akın R, Deda Gokcay. The Effect of iron supplementation on visual- evoked potentials in Infants with Iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr*. 2001; 47: 132-135.
- 82-** Pisacane A. Neonatal prevention of iron deficiency. *BMJ* 1996; 312: 136-7
- 83-** Saarinen UM, Siimes MA, Serum ferritin in assesment of iron nutrition in healthy infants. *Acta Paediatr Scand*. 1978; 67. 745-51.
- 84-** Attila R, Siimes MA. Serum transferrin and ferritin in pubertal boys: relations to body growth, pubertal stage, erythropoiesis and iron deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 179-83.
- 85-** Brunner A. B., Duggan J.F., Casella A.K., Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996; 348: 992-96.
- 86-** British Nutrition. Foundation. Iron and mental and motor behaviour in childhood. In: *Iron: Nutritional and Physiological significance*. The

report of the British Nutrition Foundation Task force. London: Chapman & Hall; 1995: 65-68.

- 87-** Nokes C, Bosch C, Bundy D.A.P. The effects of iron deficiency and anemia on mental and motor performance, educational achievement, and behavior in children. In: Nokes C. International Anemia Consultative Group (INACG) Publication. 1998; Washington: 7-22.
- 88-** Erikson K.M., Jones B.C., Hess J.E., Zhang Q., Berad B.L. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2001;69 : 409- 418.
- 89-** Yehuda S. Neurochemical basis of behavioral effects of brain iron deficiency in animals. *Brain, Behavior and Iron in Infant Diet*. 1990; 83-106.
- 90-** Erikson K., Jones M., Berad J.L. Altered functioning of dopamine D1 and D2 receptors in brain of iron deficient rat. *Physiol. Pharmacol. Behav.* 2001; 69: 409-418.
- 91-** Nelson C., Erikson K., Pinero D.J., Berad J.L. In vivo dopamine metabolism is altered in iron deficient anemic rats. *J. Nutr.* 1997; 127: 2282- 2288.
- 92-** Pinero D. J., Jones B., Bears J. L. Alterations in brain iron metabolism in response to dietary iron changes. *J. Nutr.* 2000; 130: 254-263.
- 93-** Felt B., Lozoff B. Brain iron and behavior of rats are not normalized by treatment of iron deficiency anemia during early development. *J. Nutr.* 1996; 126: 693-701.
- 94-** Lozoff, B. Perinatal iron deficiency and developing brain. *Pediatr. Res.* 2000; 48: 137-139.
- 95-** Goldman-Rakic P.S. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477-485.
- 96-** Gilmore R.O, Johnson M.H. Working memory in infancy: six-month-olds' performance on two versions of the oculomotor delayed response task. *J Exp. Child. Psychol.* 1995; 59: 397-418.
- 97-** Williams G.V, Goldman-Rakic P.S. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995; 376: 572- 575.



- 98-** Betsy Lozoff MD, Michael K., Georgieff MD. Iron deficiency and Brain Development. *Semin. Ped.Neurol.* 2006; 13: 158-165
- 99-** Daly A., MacDonald A. , Aukett A., Williams J, Davidson J, Booth I. W. Prevention of anemia in inner city toddlers by iron supplemented cows milk formula. *Arch. Dis. Child.* 1996; 75, 9-16.
- 100-** Felt B.T., Beard J.L., Schallert T., Shao J., Aldridge W.J., Connor J.R. Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats. *Behavioural Brain Research.* 2006;2: 261-270.
- 101-** Male C., Person L.A., Feeman V., Guerra A., Van't Hof M. A., Haschke F. And the Euro-Growth iron Study Group. Prevalence of iron deficiency in 12 month old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status. (Euro Growth Study). *Acta Paediatrica.* 2001; 90: 492- 498.
- 102-** Teme E.H.M., Hoydonock P.G.A. Tea consumption and iron status. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2002; 56: 379-386.
- 103-** Lozoff B., Andraca I., Castillo M., Shmith J.B., Walte T., Pino P. Behavioral and development effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003; 112:846-854.