

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

**OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA DEMİR, ÇİNKO VE A  
VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ PREVALANSININ  
DEĞERLENDİRLMESİ**

**Dr. Coşkun EKEMEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖRNEK**

**ZONGULDAK**

**2017**

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

**OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA DEMİR, ÇİNKO VE A  
VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ PREVALANSININ  
DEĞERLENDİRLMESİ**

**Dr. Coşkun EKEMEN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖRNEK**

**ZONGULDAK**

**2017**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı:** :Okul Çağındaki Çocuklarda Demir, Çinko, Vitamin A Eksikliği Prevelansının Değerlendirilmesi

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Coşkun EKEMEN

**Tez Savunma Tarihi** : 28/04/2017

**Tez Danışmanı** : Yrd.Doç.Dr. Zühal ÖRNEK

Doç.Dr. Gonca USTÜNDAĞ  
Jüri Başkanı

Yrd.Doç.Dr. Zühal ÖRNEK

Yrd.Doç.Dr. Faruk BATTAL



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Bilimsel bir çalışmanın içinde yer almamı sağlayan ve tezimin planlanması, araştırılması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, benden anlayışı ve sabrını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Zühal ÖRNEK'e,

Çalışmanın yürütülmesinde emeği geçen Dr. Melike KEFELİ başta olmak üzere tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Murat CAN'a, verilerin toparlanmasında ve istatistiğinde yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Sevgilerini ve desteklerini daima yanımda hissettiğim sevgili annem, babam ve abime,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve sevgisiyle destek olan eşim Ayşegül EKEMEN'e,

Teşekkür ederim...

Dr. Coşkun EKEMEN

2017, Zonguldak

## ÖZET

**Coşkun Ekemen, Okul Çağındaki Çocuklarda Demir, Çinko ve A Vitamini Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2017.**

**Giriş ve Amaç:** Demir, çinko ve A vitamini toplum sağlığı açısından önemli mikrobeyimlerdir. Bu üç mikrobeyim organizmada hücre bölünme ve farklılaşmasında, immünitede, kemik gelişiminde, görme fonksiyonunda, zeka ve algılama fonksiyonunda, anne ve çocuk mortalitesinde etkilidir. Çalışmamızda 334 sağlıklı çocukta serum demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansını değerlendirmek ve eksikliklerin birbiriyle olan ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 6-14 yaş arasındaki 174 kız, 160 erkek olmak üzere toplam 334 sağlıklı çocukta çocukta serum demir, çinko, A vitamini değerleri ve tam kan sayımı çalışıldı. Demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansının değerlendirilmesinin yanında eksiklerin cinsiyet, yaş grupları, sosyoekonomik düzey ve beslenme şekli ile ilişkisi değerlendirildi. Demir eksikliği ile çinko ve A vitamini eksikliği ilişkisi araştırıldı. Ayrıca ailelere, eksikliklerin etiyolojisini belirleyebilmek için sosyoekonomik düzey ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili çeşitli sorular içeren ve klinik bulguları sorgulayan anket düzenlendi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 174'ü kız, 166'sı erkek toplam 334 sağlıklı çocuğun %49,7'sinde (n=166) demir eksikliği, %18,9'unda (n=63) çinko eksikliği, %14,7'sinde (n=49) A vitamini eksikliği saptandı. Olgular 6-10 yaş (n=205) ve 11-14 yaş (n=129) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendiğinde yaş grupları arasında demir, çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kızlar ve erkekler arasında demir ve A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çinko eksikliği ise kızlarda %23,6 (n=41), erkeklerde %13,8 (n=22) olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,022). Demir eksikliği olan ve olmayan olgular arasında çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çinko eksikliği olan ve olmayan olgular arasında A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yapılan ankette sorgulanan beslenme

şekli ve sosyoekonomik düzey ile demir, çinko ve A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

**Tartışma:** Çalışmanın sonucunda sağlam çocuklarda bile demir, çinko ve A vitamini eksikliğinin önemli boyutlarda olduğu görülmektedir. Demir eksiliği yürütülen çalışmalara, programlara rağmen halen yüksek oranlarda seyretmektedir. Çalışmamızda demir eksikliği ile çinko eksikliği arasında anlamlı ilişki saptanmamış olsa da demir eksikliği anemisi tedavisi yapılırken çinko eksikliği de göz önünde bulundurulmalı ve demir tedavisine uygun yanıt vermeyen olgularda tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca her demir eksikliğinde değil ancak beslenme yetersizliğinin olduğu bölgelerde, demir eksikliği semptomlarının görüldüğü çocuklarda ve laboratuvar imkanlarının yetersiz olduğu yerlerde serum çinko düzeyi bakılmıyorsa her iki mikrobisini içeren preperatların kullanılması fayda gösterebilir. A vitamini eksikliği de olan demir eksikliği anemili olgularda hemoglobin cevabının daha iyi olması için A vitamini ve demirin birlikte kullanımı faydalı olabilir.

Mikrobesin eksiklikleri gelişmiş ülkelerde büyük ölçüde kontrol altına alınmıştır. Amacımız bu eksikliklerin ülkemizde de kontrol altına alınması olmalıdır. Bu amaçla ulusal çapta halk sağlığı programları yürütülebilmesi için öncelikle bu eksikliklerin sıklığını bilmek gerekmektedir. Türkiye’de mikrobesin eksikliklerin sıklığının belirlenebilmesi için yeterli olgu sayısı ile değişik özellikte toplum örneklerinin incelenmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Demir, Çinko, A Vitamini

## ABSTRACT

**Coşkun Ekemen, Assessment of the Prevalence of Iron, Zinc and Vitamin A Deficiency among School-Aged Children, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, 2017**

**Introduction and Purpose:** Iron, zinc and vitamin A are important micronutrients for the public health. These three micronutrients have effects on the cell division and differentiation, immunity, bone development, visual functions, intelligence and comprehension, maternal and infant mortality. In this study, we wanted to evaluate the prevalence of deficiencies of iron, zinc and vitamin A in 334 children and determine the interrelationship between the deficiencies.

**Material and Method:** Values of serum iron, zinc and vitamin A and complete blood counts were analyzed in 334 healthy children between 6-14 years of age, including 174 girls and 160 boys, who applied to Bülent Ecevit Medical Faculty, Pediatric Outpatient Clinic. In addition to the evaluation of the prevalence of the deficiencies of iron, zinc and vitamin A, the deficiencies were studied in relation to gender, groups of ages, socioeconomic level and nourishment habits. The deficiency of iron was studied in relation between zinc deficiency and vitamin A deficiency. Moreover, a survey study, which included questions concerning socioeconomic level and nourishment habits, was carried out for the families in order to determine the etiology of the deficiencies.

**Findings:** It is determined that there is iron deficiency in %49,7 (n=166), zinc deficiency in %18,9 (n=63), vitamin A deficiency in %14,7 (n=49) in 334 healthy children, 174 girls, 166 boys. There is no statistically meaningful result with respect to the deficiencies of iron, zinc and vitamin A when the findings are divided between 6-10 ages (n=205) and 11-14 ages (n=129). There is no statistically meaningful result with respect to the deficiencies of iron and vitamin A between girls and boys. The deficiency of zinc is found as %23,6 (n=41) in girls, %13,8 (n=22) in boys which is statistically meaningful (p=0,022). There is no statistically meaningful result between findings which is in deficiency of iron and not in deficiency of iron with respect to zinc deficiency and vitamin A deficiency. There is no statistically meaningful result between findings which is in deficiency of zinc and not in deficiency of zinc with respect to iron deficiency and vitamin A deficiency. There is no statistically

meaningful result regarding the relationship between nourishment habits and socioeconomic levels and the deficiencies of iron, zinc and vitamin A.

**Discussion:** As a result of this study, it is observed that there are deficiencies of iron, zinc and vitamin A even in healthy children. The amount of the deficiencies of iron and iron deficiency anemia are high in spite of the programs to reduce the deficiencies. Even though there is no meaningful relationship between the deficiencies of iron and zinc, the treatment of iron deficiency anemia should include the treatment of the deficiency of zinc in patients who do not respond to the treatment of iron deficiency anemia. Although this might not be necessary for all the cases of the deficiencies of iron, the treatment of zinc can be applied in cases where nourishment is not adequate or where the equipment in laboratories are not sufficient to test the deficiency of zinc. In order to provide a better hemoglobin response in patients with iron deficiency anemia with the deficiency of vitamin A, it might be better to use iron and vitamin A together.

In developed countries, the deficiencies of micronutrients are under control. Our goal is to get these deficiencies under control in our country. Thus, before organizing nationwide public health programs in order to achieve this goal, the frequency of these deficiencies should be determined. Determining the frequency of the deficiencies of micronutrients in Turkey requires adequate case number and samples of different fragments of society.

**Key Words:** Iron, Zinc, Vitamin A



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Demirin Fonksiyonları.....	3
2.2. Vücut Demir Dağılımı.....	3
2.3. Demir Emilimi.....	4
2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Tanımı ve Nedenleri.....	5
2.5. Demir Eksikliği Anemisi Sıklığı.....	8
2.6. Koruyucu Demir Gereksinimi.....	8
2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik.....	9
2.8. Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Laboratuvar Bulguları.....	12
2.9. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanıları.....	14
2.10. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi.....	15
2.11. Çinkonun Tarihçesi .....	16
2.12. Besinsel Çinko Kaynakları.....	16
2.13. Çinkonun Fonksiyonları.....	17
2.14. Çinkonun Vücutta Dağılımı .....	21
2.15. Çinkonun Emilimi.....	22
2.16. Çinko Eksikliğinin Nedenleri.....	23
2.17. Çinko Eksikliği Sıklığı.....	24
2.18. Çinko Eksikliğinde Klinik Bulgular.....	25
2.19. Çinko Eksikliğinin Laboratuvar Tanısı.....	26
2.20. Çinko Eksikliğinin Tedavisi.....	27
2.21. Çinko ve Diğer Mikrobelerin Etkileşimi.....	28
2.22. A Vitamininin Tarihçesi.....	28
2.23. A Vitamini Kaynakları ve Günlük Gereksinimi.....	29

2.24. A Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları .....	30
2.25. A Vitamini Eksikliği .....	32
2.26. A Vitamini Eksikliğinin Nedenleri.....	33
2.27. A Vitamini Eksikliği Sıklığı.....	33
2.27.1. Dünyada A Vitamini Eksikliği .....	33
2.27.2. Türkiye’de A Vitamini Eksikliği .....	35
2.28. A Vitamini Eksikliğini Düzeltme Yolları .....	36
2.29. A Vitamini Eksikliği Göz Bulguları.....	37
2.30. A Vitamini Eksikliğinin Göz Dışı Bulguları.....	39
2.31. A Vitamini Eksikliğini Göstermede Kullanılan Metotlar .....	40
2.32. A Vitamini ve Çinko İlişkisi.....	41
2.33. A Vitamini ve Anemi İlişkisi.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	43
3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi.....	43
3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması .....	43
3.3. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA .....	56
6. SONUÇLAR .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
7. KAYNAKLAR .....	72
8. EKLER .....	93
Ek 1: Yapılan Anet Örneği.....	93
Ek 2: Onam Formu .....	95
Ek 3: Etik Kurul Onayı.....	96

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Demir fonksiyonları .....	3
Tablo 2. Hb, Htc ve MCV değerlerinin yaşa göre normal ve - 2 SD dağılımları .....	6
Tablo 3. Demir Eksikliği Nedenleri .....	7
Tablo 4. Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular.....	10
Tablo 5. DEA'da laboratuvar parametreleri.....	13
Tablo 6. DEA ayırıcı tanısında kullanılan testler .....	15
Tablo 7. Metalloenzimler ve Yer Aldıkları Reaksiyonlar.....	18
Tablo 8. Çinko Eksikliğinin Nedenleri .....	24
Tablo 9. Türkiye'de çinko ile ilgili yapılan çalışmalar .....	25
Tablo 10. A vitamini Metabolizmasını Etkileyen Durumlar .....	31
Tablo 11. A Vitamininin Fonksiyonları .....	32
Tablo 12. Serum Retinol Seviyesine Göre Klinik Sınıflandırma.....	33
Tablo 13. Güneydoğu Asya Ülkelerindeki Okul Çağı Çocuklarında Tahmini Klinik ve Subklinik A Vitamin Eksikliği .....	35
Tablo 14. Türkiye'de A Vitamin ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	36
Tablo 15. Çalışmaya Katılan Olguların Demografik Özellikleri.....	46
Tablo 16. Demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansı .....	46
Tablo 17. Laboratuvar testlerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri.....	47
Tablo 18. Yaş gruplarına göre demir, çinko ve A vitamini eksikliği.....	47
Tablo 19. Cinsiyete göre demir, çinko ve A vitamini eksikliği .....	48
Tablo 20. Demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı.....	48
Tablo 21. Çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı.....	49
Tablo 22. Kızlarda demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı....	49
Tablo 23. Kızlarda çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı.....	49
Tablo 24. Erkeklerde demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı	50
Tablo 25. Erkeklerde çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı .....	50
Tablo 26. Olguların sosyoekonomik göstergelere göre dağılımı .....	51
Tablo 27. Olguların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımı .....	52
Tablo 28. Klinik semptomlar ve sıklığı .....	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR

DE	Demir eksikliği
DEA	Demir eksikliği anemisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütünün
FEP	Serbest eritrosit protoporfirini
GH	Büyüme hormonu
Hb	Hemoglobin
holo-RBP	Holoretinol bağlayıcı protein
Htc	Hematokrit
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme hormonu-I
MCH	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükeotid Fosfat
NK	Doğal öldürücü
PPD	Protein pürifiye derivasyonu
RAE	Retinol activity equivalent
RBC	Kırmızı küre sayısına
RBP	Retinol bağlayıcı proteine
RDW	Eritrosit dağılım genişliğinde
SD	Serum demiri
sTfR	Serum solübl transferin reseptörü
TDBK	Demir bağlama kapasitesi
TfR	Transferrin reseptörü
UNICEF	Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu
ZnPP	Çinko protoporfirini
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk dönemini erişkinden ayıran en temel özellik, çocukluk döneminde sürekli bir büyüme ve gelişme süreci olmasıdır (1). Çocuk büyüme ve gelişmesinde çok önemli yere sahip olan mikrobeyinler, normal hücreyel ve moleküler fonksiyonların sürdürülebilmesi için gerekli olan, vitaminleri ve mineralleri kapsamaktadır (2). Mineraller ise sodyum, potasyum, kalsiyum gibi makroelementleri ve demir, çinko, bakır gibi mikroelementleri diğery adıyla eser elementleri içermektedir. Demir, çinko ve A vitamini toplum sağlığı açısından önemli mikrobeyinlerdir. Bu üç mikrobeyin organizmada hücre bölünme ve farklılaşmasında, immünitede, kemik gelişiminde, görme fonksiyonunda, zeka ve algılama fonksiyonunda, anne ve çocuk mortalitesinde etkilidir. Demir, çinko ve A vitamini sentez, emilim veya fonksiyon basamaklarında birbirleriyle etkileşim içinde olan mekanizmalara sahiptir. Son yıllardaki çalışmalarda demir ile birlikte eşzamanlı diğery eser elementlerin eksikliğinin de sık olduğı bildirilmektedir (3). Bu durum tedavide demire ek olarak diğery eser elementleri, özellikle çinkonun desteğini gündeme getirmiştir (4,5). Yapılan çalışmalarda çinkonun hem sentezinde görevli olan çeşitli enzimlerin aktivitesinde katalitik rol oynadığı bildirilmiştir (6). A vitamini de hem dışı demirin emilimi ve kullanımı için gereklidir ve hemoglobinin oluşumuna etki etmektedir (7). Çinko ise retinol bağlayıcı proteinin sentezinde rol alır ve A vitamininin karaciğeryden plazmaya geçişi için gereklidir (8). Bu mekanizmalar nedeniyle eksikleri ve eksiklerinin tedavilerinde her üç mikrobeyinin birlikte değerlendirilmesi faydalı olabilir. Demir ve çinko eksikliğinde çocuklarda büyüme gelişme geriliğı, jeofaji, gecikmiş puberte, orta derecede anemi olabileceğı tanımlanmıştır (6,9,10). A vitamini eksikliğı körlüğün önlenabilir nedenlerinden biri olması, büyüme, enfeksiyon ve mortalite üzerine etkili olması nedeniyle önemlidir (11,12).

Dünyada çocukların karşılaştığı en ciddi sorunlar arasında malnütrisyon yer almaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bebek ve çocukların yaklaşık %30'unda malnütrisyonun diğeryşik formlarından en az biri görülmektedir (13). Dünyada makrobeyin öğelerinin eksikliğıne bağı malnütrisyonun yaygınlığı yapılan çalışmalar ve alınan önlemler sonucunda giderek azalmakta iken, mikrobeyin eksiklikleri ön plana çıkmaktadır. Demir, çinko ve A vitamini de halk sağlığı açısından önemli mikrobeyinlerdir (14).

Demir eksikliği (DE), ülkemizde ve dünyada en sık karşılaşılan nütrisyonel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebeler ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlar için önemli bir sağlık sorunudur (15,16). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerdeki çocuklarda DE %40-50, demir eksikliği anemisi (DEA) %36, gelişmiş ülkelerde ise DEA %8 oranında görülmektedir (17,18). Ülkemizde DEA gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmektedir. Bu oran ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (19,20). A vitamini ve çinko eksikliği de aynı demir eksikliğinde olduğu gibi çocuklarda morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır. Dünyada 1,3-2,5 milyon çocuk A vitamini eksikliğinden ölmekte, 3 milyon çocukta klinik, 250 milyon çocukta subklinik eksiklik görülmektedir (21). DSÖ raporuna göre ülkemiz subklinik eksikliğin görüldüğü ülkeler arasında sınıflandırılmıştır (22). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda dünyada çinko eksikliği prevalansı ise %31 olarak bulunmuştur (23).

Günümüzde klinik bulgu veren makrobesin eksiklikleri buzdüğının su üstünde kalan bölümünü oluşturmaktadır. Buzduğının altta kalan kısmında ise mikrobesin eksikliğinin tipik klinik bulgu vermeyen hafif formları yer almaktadır. Daha hafif olan bu eksiklikler toplumda daha yaygın olarak bulunmaktadır.

Yeterli beslenme ve büyümenin sağlanabilmesi için gerekli olan kalori, protein, vitamin ve minerallerin vücuda alınması ve kullanılması önemlidir (24,25). Büyüme hızının arttığı okul çağındaki çocuklar beslenme ile ilgili önemli sorunlarla karşı karşıya kalmaktadırlar. Bu yaş grubundaki çocukların sağlıklı bir biçimde büyümesinde, beslenme şekli ve bu zaman dilimi içinde kazanmış olduğu beslenme alışkanlıkları önemli yer tutmaktadır (26,27).

Demir, çinko ve A vitamini eksikliğinde görülebilecek bulgu ve belirtiler oldukça fazla olup, birbirleriyle benzerlikler göstermektedir. Ayrıca bu mikrobesinlerin eksikliklerinin aynı anda ve bir arada bulunması belirtileri derinleştirebilmektedir. Biz de bundan dolayı okul çağındaki 6-14 yaş arası, sağlıklı 334 çocukta serum demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansını değerlendirmeyi ve eksikliklerin birbiriyle olan ve ilişkisini saptamayı hedefledik. Ayrıca ailelere, eksikliklerin etiyolojisini belirleyebilmek için sosyoekonomik düzey ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili çeşitli sorular içeren ve klinik bulguları sorgulayan anket düzenledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Demirin Fonksiyonları

Demir, metabolik fonksiyonlar için gerekli olan bir eser elementtir. Dokulara oksijen taşınması, elektron transferi, zararlı oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesi, DNA, RNA ve protein sentezi ile yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve işlevinde görev alır (28,29). Diyet ile oral yolla alınan demir, çeşitli mekanizmalarla toksik olmayan bir şekilde depolanabilmekte ve gerekli yerlerde kullanılabilir. Demir içeren başlıca proteinler ve bunların fonksiyonları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Erişkindeki 4-5 g demir havuzunun büyük çoğunluğu (yaklaşık 2,7 gramı) kemik iliği eritroid öncülerinde ve dolaşımdaki eritrositlerde bulunmaktadır. Eritrosit yapımı için günlük 25 mg demir gerekmesine rağmen, gıdalarla alınan demirin günlük sadece 1-2 mg kadarı bağırsaklardan emilmektedir. Bağırsaklardan günlük emilen demir miktarının bu kadar az olması, eritrosit yapımı için gerekli olan demirin büyük kısmının mevcut demir depolarından karşılandığını göstermektedir (30,31).

**Tablo 1. Demir fonksiyonları**

Demir içeren protein	Fonksiyon
Hemoglobin Miyoglobin	Oksijen taşınması
Sitokrom a,b,c Sitokrom P450 Katalaz, Peroksidaz	Oksidatif enerji üretimi
Süksinat dehidrogenaz	Mitokondriyal solunum
Ksantin oksidaz	Zararlı oksijen radikallerinin etkisizleştirilmesi
Ribonükleotid redüktaz	DNA sentezi

### 2.2. Vücut Demir Dağılımı

Demirin büyük kısmı hemoglobin (Hb) içindedir. Vücuttaki dağılımı incelendiğinde, yaklaşık olarak Hb’de %70, ferritin ve hemosiderinde %25, miyoglobinde %4, transferrin, sitokrom, katalaz ve diğer enzimlerde %1’den daha düşük oranda demir bulunduğu görülmektedir. (28,32).

Demirin depo formu ferritin ve hemosiderindir. Depo demirinin 1/3'i karaciğerde, 1/3'i kemik iliğinde, kalan kısmı ise dalak ve iskelet kasında bulunur. Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde ve tüm doku sıvılarında bulunur. Ferritin, apoferritin ve demirden oluşur ve plazmadaki normal değerleri 12-325 µg/L'dir (33). Serum ferritin düzeyi vücut demir deposunun iyi bir göstergesidir, ancak enflamatuvar hastalıklarda akut faz reaktanı olarak artış göstermektedir (28). Hemosiderinin yapısı ferritine kıyasla daha heterojendir ve suda erimez. Çoğunlukla makrofajlarda bulunur. Normal şartlarda demirin büyük kısmı ferritin şeklinde depolanmaktadır. Organizmada aşırı demir birikimi olduğunda hemosiderin şeklinde de depolanır (32).

### 2.3. Demir Emilimi

Diyet ile alınan demir hem'e bağlı (organik) ve hem-dışı (inorganik) olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem'e bağlı demir +2 değerlikli olup hayvansal kaynaklı yiyecekler, Hb ve miyoglobinde bulunur. İnorganik demir ise mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunur. Ferröz form daha iyi emildiğinden dolayı sindirim sırasında ferrik kompleksler kısmen parçalanıp ferröz forma çevrilir (28,32,34,35).

Demir emilimin en önemli bölümü duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir (28,36-38). Diyetle günlük ortalama 20-25 mg demir alınmasına rağmen, bağırsaklardan ancak 1-2 mg/gün miktarında emilebilmektedir. Organizmada demir emilimini düzenleyen başlıca faktörler diyetteki demir miktarı, demirin emilebilir olması, diyetin içeriği, gastrointestinal faktörler ve organizmanın demir gereksinimidir (39,40).

Diyetdeki demirin %10'u hem demiri şeklindedir. Et tüketiminin fazla olduğu Avrupa ve Kuzey Amerika gibi ülkelerde hem demiri diyetteki demirin 1/3'nü oluşturmaktadır ve DEA sıklığı daha düşüktür. Etin az tüketildiği ülkelerde ise DEA oranı yüksektir. Hem demiri emilimi hem-dışı demire göre yüksektir ve diyetteki diğer etmenlerden ve duodenal pH'dan etkilenmez. Hem demirin %30'u emilirken hem-dışı demirin ancak %5'i emilir. Diyetteki demirin %90'ı hem-dışı demir şeklinde olup sebze, tahıl ve bitkilerde bulunur. (40). Besinin içerdiği fitat (kepekli tahıllar, iyi pişirilmemiş kuru baklagiller), fosfat, oksalat ve tannat (çay, kahve) ferrik demir ile bağlanarak çökmesine ve emilmeyecek makromoleküller oluşmasına yol açar iken askorbik asit gibi



indirgeyici ajanlar ferrik formun kısmen ferröz forma indirgenmesine katkıda bulunarak hem-dışı demirin emilimini arttırmaları. Hem-dışı demirin çoğu ferrik demir şeklinde olup, lümeden, duodenal villüstaki enterosite alımı için düşük lümen içi pH'a yani mide asiditesine gereksinim duyar. Mideden asit salgısının azalması, ve buna neden olan ilaç (antiasitler) kullanımı hem-dışı demirin emilimini azaltır (35,41).

Meckel divertikülü gibi gastrointestinal yapısal lezyonlar kan kaybına neden olarak DEA'ya yol açan en sık nedenlerden biridir. Diğer yapısal bozukluklardan varisler, polipler, kolitler, herediter telenjiektaziler, peptik ülser sindirim sistemindeki kanamaya neden olarak anemiye yol açabilir. Bağırsak parazitleri de emilimi azaltarak sindirim sisteminde kayba neden olabilir. Fonksiyonel bağırsağın kaybı (cerrahi olarak bağırsağın ana segmentinin çıkarılması) ya da emilimi etkileyen sindirim sistemi ya da çevresel etmenler sonucunda demir emilimi azalabilir. Bağırsağı tutan çölyak hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı ve malabsorpsiyon tablolarında hem diyetle demir alımının azalması hem de kan kaybı nedeni ile DEA gelişebilir (40).

#### **2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Tanımı ve Nedenleri**

Çocuklarda anemi kırmızı küre sayısı ve Hb düzeyinin o yaş için normal değerlerin -2 SD altına düşmesi olarak tanımlanır (42-44). Hb düzeyi yaşla birlikte önemli değişimler göstermektedir bu nedenle anemi tanısı için her bir yaş için normalin alt sınırının belirlenmesi gerekir (45). Tablo 2'de Hb, hematokrit (Htc) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerlerinin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve -2 SD dağılımları gösterilmiştir (42). Tablo 3'te demir eksikliği nedenleri gösterilmiştir (42).

**Tablo 2. Hb, Htc ve MCV değerlerinin yaşıa göre normal ve - 2 SD dağılımları**

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

Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

**Tablo 3. Demir Eksikliği Nedenleri**

<b>I) Alım azlığı (Diyet)</b>
<b>II) Yetersiz absorpsiyon</b> - Yetersiz demir biyoyararlanam - Antiasit tedavisi veya yüksek gastrik pH - Kepek, fitat, nişasta emilimi - Enterosit absorpsiyonunun disfonksiyonu ya da kayıp ( <i>inflamatuvar bağırsak hastalığı</i> )
<b>III) Artan demir İhtiyacı</b> - Büyüme - Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı
<b>IV) Kan kaybı</b> <b>A. Prenatal</b> - Plasental - Umbilikal <b>B. Postnatal</b> - Gastrointestinal sistem - Hepatobilier sistem - Akciğer hastalıkları - Rekürren epistaksis - Menstrual kayıp - İntrakardiyak miksoma, valvüler yama - Renal sistem ile ilişkili hastalıklar - Ekstrakorporyel
<b>V) Absorpsiyon Bozukluğu</b> - Malabsorpsiyon sendromları - Çölyak Hastalığı - Ciddi uzamış ishal - İnflamatuvar bağırsak hastalığı - Kronik gastrit
<b>VI) Eritroid Prekürsörlere Yetersiz Demir İletimi</b> - Atransferrinemi - Anti transferin reseptör antikoru
<b>VII) Anormal İntraselüler Transport</b> - Eritroid demir transfer defekti - Hem biyosentez defekti

## 2.5. Demir Eksikliği Anemisi Sıklığı

Demir eksikliği anemisi dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir (46). DSÖ'ye göre DE dünyadaki en sık beslenme sorunudur. Dünyada iki milyar insanın DE'den etkilendiği ve bunların yarıdan fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir (47). Anemi sıklığı, yaş, cinsiyet, coğrafya, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. En sık 6-24 ay arasındaki süt çocuklarında, adölesanlarda, gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir (31, 48).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1993-2005 yılları arasında tüm dünyada okul öncesi yaştaki (0-5 yaş) çocuklar üzerinde yaptığı çalışmada anemi prevalansı; Afrika'da %67,3, Amerika'da %29,3, Güneydoğu Asya ülkelerinde %65,5, Avrupa'da %21,7, Doğu Akdeniz ülkelerinde %46,7, Batı Pasifikte %23,1 olarak saptanmıştır (49).

Ülkemizde çocukluk çağında yaş gruplarına göre anemi nedenlerini inceleyen kapsamlı araştırmalar olmamasına karşın, DSÖ'nün 1960-1983 yılları arasındaki istatistiklerinde ülkemizin de içinde bulunduğu olduğu coğrafi bölgede 0-5 yaş arası 5947 kişilik vaka taramasında %63 oranında, 6-12 yaş arası 907 kişilik vaka taramasında %39 oranında anemi saptanmıştır (50). Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Polikliniği'ne başvuran 0-17 yaşları arasında 2223 çocukta anemi görülme oranı %21,8 bulunmuş olup anemi en sık 2 yaş altındaki dönemde (%35,4), sonra sırasıyla 2-6 yaş grubunda (%19,1) ve 12-17 yaş arasında kız adölesanlarda (%17,2) görülmüştür. İki yaş altında çocuklarda, 2-6 yaş ve 12-17 yaş grubunda aneminin başlıca nedeninin demirin yetersiz alımının olduğu saptanmıştır (sırasıyla %94,1, %65,3 ve %39,1) (51).

## 2.6. Koruyucu Demir Gereksinimi

Term, sağlıklı doğan bir bebeğin total vücut demirinin yaklaşık 4 ay kadar ihtiyaçları karşılayabildiği bilinmektedir. Hızlı büyümenin olduğu ilk yıllarda diyetle alınan demir bütün ihtiyacı karşılayamadığından demir desteğine ihtiyaç vardır. Ortalama 3 kg doğan, term bebeğin 1 yaşına kadar yaklaşık 270-280 mg ekstra demire ihtiyacı vardır. Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi term bebekler için 4 aydan

geç olmamak kaydı ile 1mg/kg/gün dozunda (15 mg/gün'ü geçmemek koşulu ile) demirin koruyucu olarak başlanmasını önermektedir (38,52,53).

Prematüre bebeklerde hem demir depolarının yetersizliği hem de büyüme hızlarının fazlalığı nedeniyle farklı bir yol izlenir. Doğum ağırlığı 1500-2500 gr arasında olanlarda doz 2mg/kg/gün doğum ağırlığı 1000-1500 gr arasında olanlarda doz 3 mg/kg/gün ve doğum ağırlığı 1000 gr altında olanlarda ise doz 4 mg/kg/gün kadardır. Prematürelere de günlük toplam doz 15 mg'ı aşmamalıdır, farklı olarak başlama zamanı 2 aydan daha geç olmamalıdır (52,53,54).

Yenidoğan ve süt çocuğunun temel besini süttür. Gerek anne sütü ve gerekse inek sütünün içerdikleri demir miktarı yetersizdir. Anne sütünün önemli bir üstünlüğü içerdiği demirin %49'unun emilmesidir. İnek sütündeki demirin ise yalnızca %10'u emilir. Sadece anne sütü ile beslenen bebekler bile, altıncı aydan sonra demir içeren ek gıdalar ile beslenemezse ilerleyen dönemde DEA ortaya çıkmaktadır. Çocukların çoğu ilk 2 yıl büyümenin hızlı olmasının yanı sıra çok fazla sütle beslendiği için DEA'nın en sık görüldüğü dönem süt çocukluğu dönemidir (38,52,54).

Daha büyük çocuklarda DEA görüldüğü zaman demirden yetersiz beslenmenin yanı sıra kan kaybına neden olabilecek durumlar mutlaka araştırılmalıdır. Sindirim sistemindeki peptik ülser, meckel divertikülü, polip, hemanjiom gibi lezyonlar veya parazitözler kronik gizli kanamayla DEA'ya yol açar. (54,55,56).

## **2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik**

Demir eksikliğinde en önemli bulgu anemidir çünkü vücuttaki demirin büyük kısmı eritroid seri öncülerinde Hb yapımı için kullanılır. DEA'da, anemiye sekonder klinik bulgular olabileceği gibi hiç klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki sırasında da tanı konulabilir. (40,57). DEA'da görülen klinik bulgular Tablo 4'te verilmiştir. Aneminin ağırlığının derecesine göre farklı klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları ortaya çıkar. DE vücutta 3 dönemde gelişir.

**1. Prelatent dönem:** Demir depoları azalmış veya yoktur, serum demir konsantrasyonu, Hb ve Hct normaldir. Kemik iliği depo demirinde azalma veya

yokluğun gösterilmesi ve serum ferritin düzeyinin düşük olması ile DE'nin bu evresi tanınır.

**2. Latent dönem:** Depo demirine ek olarak serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmaktadır. Hb ve Hct miktarları normaldir.

**3. Belirgin DEA:** Depo demir, serum demiri, transferrin saturasyonunun yanı sıra Hb ve Hct değerleri de azalmıştır ve aneminin ortaya çıktığı evredir. Bu evrede belirgin DEA gelişir, eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi görülür (30,58-61).

**Tablo 4. Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular**

<p><b><u>Cilt</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Solukluk</li></ul> <p><b><u>Kas - iskelet sistemi</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Efor kapasitesinde azalma</li><li>- Egzersiz intoleransı</li></ul> <p><b><u>Kardiyovasküler sistem</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kalp debisinde artış</li><li>- Taşikardi</li><li>- Kardiyomegali</li><li>- Kalp yetmezliği</li><li>- Plazma hacminde artış</li></ul> <p><b><u>Gastrointestinal sistem</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- İştahsızlık</li><li>- Angüler stomatit</li><li>- Atrofik glossit</li><li>- Disfaji</li><li>- Pika</li><li>- Glutene duyarlı enteropati</li><li>- Helikobakter Piloni gastriti</li></ul>	<p><b><u>İmmünite bozuklukları</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç</li><li>- T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu</li></ul> <p><b><u>Endokrin sistem</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Büyüme gelişme geriliği</li><li>- Tiroid fonksiyon bozukluğu</li></ul> <p><b><u>Nöropsikiyatrik sistem</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- İritabilite</li><li>- Halsizlik</li><li>- Senkop</li><li>- Papilla ödemi</li><li>- Psödotümör serebri</li><li>- 6. sinir parezisi</li><li>- Huzursuz bacak sendromu</li><li>- Katılma nöbeti</li><li>- Uyku bozukluğu</li><li>- Dikkat eksikliği</li><li>- Öğrenme güçlüğü</li><li>- Davranış bozukluğu</li><li>- Algılama fonksiyonlarında azalma</li><li>- Motor ve mental gerilik</li></ul>
--	---

Demir, vücutta bütün hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Eksikliğinde tüm sistemler etkilenmekte ve birçok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklardaki DE'nin klinik bulguları erişkinlerden bazı farklılıklar göstermekte olup daha çok anemi dışındaki bulgular ön plandadır (62).

Demir Eksikliği Anemisi, klinik olarak semptomatik veya asemptomatik olabilir. Sadece depoların azaldığı hafif durumlarda herhangi bir klinik bulgu yoktur. Tanı genellikle rutin laboratuvar incelemelerinde konulur (18,63,64). DEA semptomları, aneminin gelişme hızıyla ilişkilidir. Yavaş gelişen anemide devreye giren adaptasyon mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük Hb seviyelerini bile semptomsuz tolere edebilir (40,62). Hb düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltır, fizyolojik değişiklikler ise düzey 7-8 g/dl'nin altına indiğinde ortaya çıkmaya başlar. Bu değişikliklerin en dikkat çekici bulgusu solukluktur (39,65). Hastalığın erken döneminde, halsizlik, huzursuzluk ve iştahsızlık gibi spesifik olmayan belirtiler izlenir. Ağır anemide sıklıkla kalpte üfürüm, taşikardi, kardiyomegali, hepatomegali, dispne, tırnaklarda kırılabilirlik, beyaz çizgilenme, angüler stomatit, atrofik glossit, dikkat eksikliği, letarji, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, çabuk yorulma, oturma ve yürümede gecikme, davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü, bilişsel fonksiyonlarda gerilik görülebilir (40,57,66).

Demir eksikliği, olan çocuklarda, büyüme gelişme geriliği ve nöropsikiyatrik bazı bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (67). Amerika'da DE'nin süt çocuklarının motor gelişimine etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, kronik DE'si olan çocukların daha düşük motor skora sahip oldukları gözlenmiştir (68). DE'nin nörolojik fonksiyonları nasıl bozduğu tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar hastalardaki santral sinir sistemi bulgularını monoamin oksidaz enzimidaki azalmaya bağlamışlardır (32,37,69). DE, dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin sentezini veya katabolizmasını etkilemektedir (69). Bu durum çocukların zihinsel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır (70,71). Bu bozukluklardan özellikle bilişsel fonksiyonlardaki azalma ve motor geriliğin, DE'nin düzeltilmesine rağmen devam ettikleri gözlenmiştir (68). Senkop, papilla ödemi, psödotümör serebri, nadiren de 6. sinir parezisi DEA'da görülmektedir. Bu fokal nörolojik değişimler geri dönüşümlüdür ve genellikle tedaviyle düzelmektedir (72,73). DEA ile katılma nöbeti birlikteliğinin yüksek olduğu ve demir tedavisinin katılma nöbeti sıklığını azalttığı vurgulayan çalışmalar mevcuttur (74,75,76).

Bağıışıklık sistemi bozukluklarının DE olanlarda normal bireylere göre daha sık olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonlara karşı direnç azalmıştır. DE olan çocuklarda menenjit, pnömoni, gastroenterit sıklığı yüksektir (77). Bağıışıklık yanıtında azalma T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit fonksiyonlarındaki bozukluklara bağlanmıştır (78).

İştahsızlık DEA'nın en sık klinik bulgularından biridir. Demir düzeyi ile iştah uyarıcı hormon olarak bilinen ghrelin düzeyi arasında pozitif ilişki olduğunu ve DEA'da iştahsızlığın düşük ghrelin düzeyine bağlı olabileceğini ileri süren yayınlar mevcuttur (79). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada DEA olan çocuklarda ghrelin ve diğer hormon düzeyleri çalışılmış insülin ve ghrelin düzeyleri düşük saptanmıştır (80).

Gastrointestinal sistemde ise mide asit salgısı azalmakta, bağırsak mukoza villuslarında değişiklikler gelişip, demir de dahil olmak üzere birçok maddenin emilimi azalmaktadır. Bu nedenle tedavinin başarılı olabilmesi için öncelikle mukoza değişikliklerinin düzelmesi gerekmektedir. Anguler stomatit, atrofik glossit, dildeki papillalarda atrofiye bağlı olarak düzleşme ve parlaklık, disfaji, tırnak hücrelerinin etkilenmesi sonucu tırnaklarda yumuşama ile kaşık tırnak gelişmesi gibi bulgular görülebilmektedir (81).

Toprak, kil, buz, duvar sıvaları gibi alışılmamış maddelerin yenmesi olarak bilinen pika, DEA'da sık görülür. Patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber, bu maddeler gastrointestinal sistemde demiri bağlayarak emilimini engeller ve DE'yi arttırır (31,32,66).

## **2.8. Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Laboratuvar Bulguları**

Tanıda önemli yöntemlerin başında ucuz, kolay ulaşılabilir ve temel tetkik olması nedeniyle tam kan sayımı ve periferik yaymanın mikroskopik incelemesi gelmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda, hipokrom mikrositer anemi vardır. Vücut demir depolarının azaldığını gösteren biyokimyasal parametreler tanı koydurucudur. DEA'da kullanılan tanısal parametreler Tablo 5'te gösterilmiştir.



**Tablo 5. DEA’da laboratuvar parametreleri**

- Tam kan sayımı
- Periferik kan yayması
- Retikülosit
- Serum demiri
- Total demir bağlama kapasitesi
- Transferrin satürasyon indeksi
- Ferritin
- Serum solubl transferin reseptör düzeyi
- Serbest eritrosit protoporfirini
- Kemik iliği demir boyanması (Tanıda altın standart)

Demir eksikliği anemisi oluştuğunda, eritrositler normalden daha küçük görülür ve içerdikleri Hb miktarı azalmıştır. Bu değişikliği en iyi MCV, ortalama eritrosit Hb’i ve ortalama eritrosit Hb konsantrasyonu yaşa göre normal değerlerin altına düşerek gösterir. Eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış da diğer bulgudur (82,83). Tam kan sayımında trombositopeni veya trombositoz ortaya çıkabilmektedir. (18,28,30,36). Trombositozun nedeni DEA’da artan eritropoetin megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyon vererek trombosit yapımına yol açmasıdır (30,84,85). Lökosit sayısı normal olmakla birlikte lökopeni de görülebilir (28,30,36).

Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür (65,82). Ayrıca kurşun kalem şeklinde oval eritrositler görülür (82).

Retikülosit sayısı normal veya hafif artmış olabilir. Kanamaya bağlı DEA’da retikülosit sayısı artar (65).

Demir eksikliğinde serum demiri azalır, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar ve transferrin satürasyon indeksi (TSI) azalır (40,65,86). TSI %10-15 düzeylerine azaldığında Hb sentezi için demir olmadığından, serbest eritrosit protoporfirini (FEP) olarak adlandırılan Hem prekürsörlerinde artış görülür (40,65,87). Serum ferritin düzeyi vücut demir deposunun en iyi göstergesidir. Serum ferritin düzeyinin 10-12 µg/L’den daha düşük olması DE’nin göstergesidir (58,59). Ancak ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu ve enfeksiyon, enflamasyon ve malignite gibi durumlarda artabileceği unutulmamalıdır (40,86).

Kemik iliği aspirasyonunda hiperselülarite ve eritroid öncü hücrelerde artış görülür (30,88). Kemik iliğinde retikulum hücreleri ve normoblastlarda prusya mavisi ile boyanan demir çok düşük miktardadır veya hiç saptanamaz. Bu test tanıda altın standart olarak kabul edilir (40,89).

Demir eksikliğine bağlı bozulan eritropoez sonucu artan protoporfirin IX'un önemli bir kısmı çinkoya bağlı olarak bulunur. Çinko protoporfirini, FEP ile büyük oranda korelasyon gösterir (87). Dolayısıyla DE'de FEP düzeyi artar ve DE'yi erken dönemde gösterdiği için önemlidir. Ferritinin akut faz reaktanı olması, enfeksiyonlar ve malignitelerde düzeyinin artması ve maliyetinin daha pahalı olması gibi dezavantajları vardır. FEP bu tip durumlardan etkilenmediğinden vücuttaki demir durumunun iyi bir göstergesidir (87,90).

Hücre düzeyinde DE'nin en iyi göstergesi serum transferrin reseptörü (TfR) artışıdır. Hücre yüzeyindeki TfR sayısı demir ihtiyacını belirler. Demir ihtiyacı olduğunda TfR artışı olur (91-93). Eritroid proliferasyonunun derecesi serum solübl transferin reseptörü (sTfR) ile değerlendirilir. DEA'da eritroid artış hızının göstergesi olarak sTfR düzeyi artar (94,95).

## **2.9. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanıları**

Demir eksikliği anemisi, ayırıcı tanısında beta talasemi taşıyıcılığı, kurşun zehirlenmesi, bakır eksikliği, sideroblastik anemi gibi diğer hipokrom mikrositer anemiler ve kronik hastalık anemisi akla gelmelidir. Ülkemizde en çok akla gelmesi gereken ayırıcı tanı Beta talasemi taşıyıcılığıdır. Bu hastalarda MCV'nin kırmızı küre sayısına (RBC) bölünmesiyle elde edilen Mentzer indeksi 13'ün altındadır ve Hb elektroforezinde HbA2 %3,5'in üzerindedir (96).

Akut veya kronik inflamasyon anemisinde kırmızı küreler normositik ve normokromik olabileceği gibi mikrositik ve hipokromik de olabilir. Serum demiri ve TDBK azalmış, serum ferritin düzeyi normal veya artmıştır. Kronik hastalık anemisi ile DEA ayırımında TfR kullanılabilir (97).

Kurşun zehirlenmesi ülkemizde daha az görülmektedir ve kırmızı kürelerde bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kan kurşun seviyesinde yükselme, kırmızı küre

serbest protoporfirin düzeyinde artış ve idrarda koproporfirin artışı tanı koydurur (98). DEA ayırıcı tanısında kullanılan testler Tablo 6’da gösterilmiştir (98).

**Tablo 6: DEA ayırıcı tanısında kullanılan testler**

Bulgu	DE	Akut/kronik hastalık anemisi	Talasemi Taşıyıcılığı
Hemoglobin	Düşük	Düşük	Düşük
MCV	Düşük	Normal, düşük	Düşük
Ferritin	Düşük	Normal, yüksek	Normal
TDBK	Yüksek	Düşük	Normal
Serum demiri	Düşük	Düşük	Normal
Transferrin saturasyonu	Düşük	Normal	Normal
HbA2	Normal	Normal	Artmış

## 2.10. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Demir Eksikliği Anemisi, tedavisinde temel prensipler, DE’ye neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması, eksikliğin yerine konması, beslenmenin düzeltilmesi ile hasta ve ailenin eğitimi olmalıdır (57,62).

Demir tedavisinde oral ya da parenteral demir preparatları kullanılmaktadır. Tedavide ekonomik oluşu ve yan etkilerinin az olması nedeniyle öncelikle oral tedavi tercih edilir. Oral tedavide kullanılan demir preparatları ferröz sülfat, glukonat, fumarat ve süksinat gibi iki değerlikli demir tuzlarıdır. En sık kullanılan ferröz sülfatın emilimi çok iyi, biyoyararlanımı yüksek fakat gastrointestinal sistemde iritasyon, konstipasyon, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi yan etkileri olabilmektedir (18,30,32,40,66,99).

Demir emiliminin hızı aneminin ağırlığına da bağlıdır. Tedavinin ilk ayında en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık ve halsizlik gibi bulgular tedaviye başlanması ile birlikte hızla kaybolur (100). Tedavinin başlangıcından itibaren 7-10. günler arasında retikülosit artışı beklenir. On gün sonra Hb’de 1gr/dl veya daha fazla artış gözlenmişse tanı doğru demektir. Bu durumda demir depolarını doldurmak için tedaviye en az 2 ay daha devam edilebilir. Tedavi süresi 5 ayı geçmemelidir. Eğer bir aylık tedavi sonrasında yetersiz yükselme varsa tedaviye uyumsuzluk, demir replasmanına rağmen devam eden kan kaybı,

demir emilim veya kullanımında bozukluk (kurşun ve alüminyum zehirlenmesi, enflamatuvar hastalıklar, malignite gibi nedenler), yüksek gastrik pH (antiasit veya H2 reseptör blokerleri kullanımı), yanlış tanı (talasemi, sideroblastik anemi) veya demir preparatlarının etkisiz olduğu düşünölmelidir (101).

Oral demir tedavisi tolere edilemediğinde, gastrointestinal emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir (32,39,102-104). Parenteral demir tedavisi ile aneminin düzeltilmesi oral tedaviden hızlı değildir (39). Parenteral demir tedavisi intramüsköler veya intravenöz yoldan yapılır. En çok demir dekstran tercih edilmektedir. İlacın intramüsköler uygulanişından sonra ani alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. İlaç gluteal bölgeye ve derin enjeksiyonla yapılmalıdır. Enjeksiyon yerinde renk değışiklikleri, flebit ve persistan ağrı görölebilir. Ateş, bulantı, kusma, titreme, ürtiker, lenfadenopati, artralji parenteral tedavide görölen diğler yan etkilerdir (28,39,105).

## **2.11. Çinkonun Tarihçesi**

Çinko metabolik fonksiyonlar için gerekli olan eser elementlerin başında gelmektedir ve insan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci eser elementtir (106).

1961 yılında Prasad cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi ile gelen bir hastada çinko eksikliğini tanımlamıştır. 1973'de Barnes ve Moynahan akrodermatitis enteropatikanın çinko takviyesi ile düzeldiğini bildirmişlerdir (107). 1974'te ise Amerika'daki Gıda ve Beslenme Konseyi tarafından çinko insanlar için esansiyel olarak kabul edilmiş ve daha sonra total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu hale getirilmiştir (8). Bugün artık çinkonun 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olduğu, 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu bilinmektedir (108).

## **2.12. Besinsel Çinko Kaynakları**

Besinlerle alınan çinkonun ana kaynağı etlerdir (109). Etler içerisinde kırmızı et en yüksek oranda çinko bulundurur. Tahıllardan özellikle buğdayda, kuru bakliyatlarda, kuruyemişte çinko miktarı fazladır. Süt, süt ürünleri, yumurta, balık, beyaz et, sebze

ve meyvelerde ise çinko miktarı azdır (110). Yeşil yapraklı sebzeler çinko içeriği en fazla olan sebzelerdir. İncir, meyveler arasında çinko içeriği en fazla olanıdır (111).

Anne sütü önemli bir çinko kaynağıdır. Anne sütündeki çinko whey proteinine bağlı olduğu için biyoyararlanımı çok yüksektir. Süte geçen çinko laktasyonun ilk 2 ayında en yüksek düzeydedir (112,113). Laktasyon boyunca sütün çinko içeriği giderek azalır. İlk ay 3 mg/litre iken, on ikinci ayda 0,5 mg/litre'dir (113,114).

Ciddi maternal çinko eksikliğinin spontan abortus ve anensefali gibi ağır konjenital malformasyonlarla, hafif-orta maternal çinko eksikliğinin düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve preterm doğumla birlikteliği saptanmıştır (115,116). Kronik olarak diyetlerinde çinko eksik toplumlarda maternal çinko düzeyi büyük önem taşır ve gebelikte çinko desteği gerekir (117,118).

Anne sütü ile beslenen bebeklerde beş aylığa kadar anne sütüyle aldığı çinko yeterlidir. Altı aydan sonra ek gıdalara geçilmediyse anne sütünün çinko içeriği azaldığı için çinko eksikliği gelişir. Anne sütü ile beslenen 4-9 aylık bebeklere çinko verildiğinde büyüme hızının ve ağırlık artışının çinko verilmeyenlere göre daha iyi olduğu gösteren çalışmalar vardır (119).

### **2.13. Çinkonun Fonksiyonları**

Çinko enzimatik fonksiyonlarda, protein sentezinde, karbonhidrat metabolizmasında rol alır. Çinko, metalloenzim denen bir grup enzim içinde bulunmaktadır ve onların fonksiyonları için gereklidir. Metalloenzimler, metal ve proteinin bir arada olduğu yapılardır. Metal proteine sıkıca bağlıdır ve enziminin saflaştırılması sırasında bu özelliğinden dolayı metal kaybı olmamaktadır (108).

Çinko tüm canlılarda RNA ve DNA sentezi için gereklidir. Çinko eksikliğinde; DNA sentezi, DNA'dan RNA sentezi ve RNA'nın yıkılmasında duraklama görülmektedir. Tablo 7'de yapısında çinko bulunduran bazı metalloenzimler ve yer aldıkları reaksiyonlar verilmiştir (120).

**Tablo 7. Metalloenzimler ve Yer Aldıkları Reaksiyonlar**

METALLOENZİMLER	YER ALDIKLARI REAKSİYONLAR
Karbonik anhidraz	CO <sub>2</sub> ve HCO <sub>3</sub> metabolizması
Timidin kinaz	Nükleik asit ve protein sentezi
DNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
RNA polimeraz	Nükleik asit ve protein sentezi
Delta amino levunilikasit dehidrataz	Porfirin sentezi
Glutamat dehidrogenaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Ornitin transkarbomilaz	Amino asit deaminasyonu ve üre siklusu
Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz	Glikoliz ve glukoneogenez
Laktat dehidrogenaz	Glikoliz
Alkol ve retinol dehidrogenaz	Alkol-retinaldehit dönüşümü
Karboksipeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Aminopeptidaz	Protein sindirimi, folat absorpsiyonu
Superoksit dismutaz	Superoksitlerin O <sub>2</sub> ve H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'e dönüşümü

**Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkileri:** Büyüme ve gelişme geriliği çinko eksikliğinin en önemli bulgusudur (121). Çinko, büyüme hormonu (GH) metabolizmasını etkilemektedir. GH yapısal ve fonksiyonel olarak önemli olan çinko bağlayıcı parçalar içermektedir (122).

Hipofiz bezi diğer organlara göre daha yüksek konsantrasyonda çinko içermektedir ve çinko, hipofiz bezinin hormonal fonksiyonları için gereklidir. Çinko eksikliğinde hipofiz bezinden GH salınımı ve dolaşımdaki GH konsantrasyonu azalmaktadır (121).

Büyüme hormonunun en önemli hedef organlarından biri kemiklerdir. GH, karaciğerden insülin benzeri büyüme hormonu-I (IGF-I) salınımını uyarır ve IGF-I de GH'nin kemiklerdeki somatojenik etkilerine kısmen aracılık yapar (121). Çinko büyüme ve gelişme üzerine olan etkisini IGF-I düzeyini ve GH'nin reseptörüne bağlanmasını arttırarak, kemiklerde protein sentezini uyararak yapmaktadır (123).

Çinko eksikliğinde IGF-I ve GH etkilenir fakat bu değişiklikler büyümedeki duraklamayı tek başına açıklamamaktadır. Çinko aynı zamanda direkt hücre proliferasyonuna spesifik olan mitojenik hormon sinyal yollarını da etkiler (124).

**Bağışıklık Üzerine Etkileri:** Son yıllarda yapılan araştırmalara göre lenfosit transformasyonu için çinkoya ihtiyaç duyulmaktadır. Çinko dominant olarak T

lenfositler üzerine etkilidir. Çinko eksikliği oluşturulan hayvanların lenfoid dokularında, timuslarında atrofi olmakta ve lenfopeni gelişmektedir. Çinkoya bağımlı bir enzim olan nükleozid fosforilaz enziminin aktivitesi çinko eksikliğinde azalmakta ve sonucunda T hücre disfonksiyonu oluşmaktadır. Çinkonun ayrıca nötrofil kemotaksisini artırıcı etkisi de olup, çinko eksikliğinde antijene antikor cevabı azalmakta, hemaglutinin, protein pürifiye derivasyonu, kandida T hücre cevabı baskılanmaktadır (125,126).

Çinko, eksikliği durumunda immün sisteme en fazla zarar veren eser elementtir. Beslenme bozukluğundan kaynaklanan immün yetmezliğin en sık çinko eksikliğine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Brooks ve arkadaşları 2004 yılında akut faz reaktanı olan çinkonun, ağır pnömoni ve hastanede yatış sürelerini kısalttığını bildirmişlerdir (127). Ayrıca çinko eksikliğinde; Th1 ve Th2 hücreleri arasında dengenin bozulduğu, kompleman ve nötrofillerin fagositik fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilendiği, CD4/CD8 oranının azaldığı, sitokin üretimi ve biyolojik aktivitelerinin azaldığı, DNA ve RNA sentezinin baskılandığı, enzim aktivitelerinin bozulduğu, doğal öldürücü ve geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının bozulduğu ve B hücre fonksiyonlarının değiştiği gözlenmiştir (128-132).

Fraker ve arkadaşları 1997'de yaptıkları çalışmada, çinko eksikliğinde timulin yapımının azaldığını bildirmişlerdir (133). Timulin, timus spesifik bir hormon olup biyolojik aktivitesini gerçekleştirebilmesi için çinkoya ihtiyaç duymaktadır. Timulin yüksek affinite ile T hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak sitotoksiste, süpressör fonksiyon ve interlökin-2 üretimi gibi T hücre fonksiyonlarının gelişimini ve T hücrelerinin olgunlaşmasını sağlar. Makrofaj ve T lenfositlerden salınan interlökinlerin (özellikle interlökin-I ve interlökin-II) sentez ve aktivasyon için çinkoya ihtiyaç duydukları düşünülmektedir (134-136)

Çinkonun invitro olarak lenfositler için mitojenik bir etki gösterdiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Lenfositlerin çinko ile muamelesinden 2-3 gün sonra RNA ve DNA sentezinde artma ve yeni hücrelerin devamlı olarak S fazına girdiği saptanmıştır (126). Golden ve arkadaşları malnütrisyonlu hastalarda timik atrofi ve çinko eksikliğinin beraber olduğunu, çinko verilmesi ile timus hacminin arttığını göstermişlerdir (137).

**Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri:** Beyindeki çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde artış göstermektedir. Yetişkin dönemde belli bir düzeyi koruyan beyin çinko düzeyi, yaşlılıkta ciddi bir azalma göstermemektedir. Beyin çinko konsantrasyonu, çocukluk döneminde serebellumda daha yüksekken, yetişkin dönemde hipokampusta daha yüksektir (138). Beyindeki çinkonun yaklaşık %90'ı metaloproteinlere bağlıdır. Geri kalan %5'i de çinko içeren nöronal terminallerdeki sinaptik veziküllerde bulunmaktadır (121). Beyinde ve özellikle hipokampusta yoğun bulunan çinko taşıyıcı protein, sinaptik veziküllere çinko alımını sağlamaktadır (139).

Diyetle yetersiz çinko alındığında, mental fonksiyonların ve öğrenme yeteneğinin azaldığı, epilepsi eşliğinin düştüğü saptanmıştır (138). Bunlara ek olarak beyindeki çinko dengesi bozulduğunda Alzheimer Hastalığı ve depresyon görüldüğü bildirilmiştir (140). Majör depresyonu olan hastalarda serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve depresyonun ağırlığıyla çinko düzeyleri arasında bir paralellik olduğu bildirilmiştir (121).

**Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi:** Çinkonun uzun yıllardan beri yarayı korumak ve yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanıldığı bilinmektedir (121). 300'den fazla enzim, aktivitesi için çinkoya ihtiyaç duymaktadır. Çinko DNA sentezi, protein sentezi, hücre bölünmesi, doku yenilenmesi ve tamiri için gerekli tüm basamaklarda rol almaktadır. Çinko eksikliğinde, yara iyileşmesinde etkili olan protein ve kollajen sentezi azalır ve buna bağlı olarak yara iyileşmesi gecikir (141).

Çinko eksikliğine bağlı olarak ciltte eritem ve veziküllü lezyonlar görülür. Yüz, ağız, burun, kulak ve göz çevresinde seboreik dermatit görülebilir. Gövdenin uç kısımlarında, perine bölgesi, major kıvrım bölgelerinde psöriazis benzeri veya verrüköz lezyonlar görülebilir. Saçlarda incelme, matlaşma ve alopesi, tırnak distrofisi, angular stomatit, akrodermatitis enteropatika kronik çinko eksikliğinde görülen deri bulgularıdır (142).

**İshal Üzerine Etkisi:** Gelişmekte olan ülkelerde her yıl yaklaşık olarak 3 milyon çocuk ishal nedeni ile kaybedilmektedir. İshalin sık olarak görülmesinde, yetersiz beslenme, çevre koşulları ve kötü hijyen önemli rol oynasa da eser element eksikliklerinin de katkısı olduğu son yıllarda üzerinde önemle durulan bir konudur (143).



Çinko eksikliğinde ishal ve alt solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere, enfeksiyonlara yatkınlık artmakta, büyüme ve gelişme geriliği olmaktadır (143). Aynı şekilde ishal, çinkonun diyetle alımı ve barsak kanalında geçişin artması, emici mukozanın dökülmesi, spesifik taşıyıcıların kaybı sonucu barsak emilimi üzerine azaltıcı etkilerinin yanı sıra, intestinal kayıpları arttırması nedeniyle vücutta çinko düzeyini etkileyebilmektedir ve sonuçta bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır (144).

**Üreme Üzerine Etkisi:** Hücre bölünmesi, DNA ve protein sentezindeki rolü nedeniyle intrauterin dönemde fetal organların gelişimi ve fetüsün büyümesinde etkilidir (145). Fetal etkiler dışında çinko eksikliğinde gebelik boyunca komplikasyon görülme riski de artmaktadır. Düşük doğum ağırlığı, uzamış doğum eylemi, preeklampsi, vajinal kanama ve çeşitli intrauterin malformasyonlar çinko eksikliğinde karşılaşılabilecek komplikasyonlardır (146,147).

Çinko spermatogenez ile primer ve sekonder seks karakterlerin gelişimi açısından büyük bir öneme sahiptir. Düşük çinko alımı normal seksüel gelişimi engeller (148). Ayrıca çinko eksikliği, çinkonun hipotalamik fonksiyonlar üzerine olan etkisinden dolayı puberte gecikmesine neden olabilmektedir (149).

Çinko eksikliğinde testosteron düzeyi ve sperm sayısında azalma olabilmektedir. Sperm motilitesi ve üretimi için vücutta yeterli miktarda çinkonun bulunması gerekmektedir. Azalmış sperm sayısı olan infertil erkeklerde çinko seviyeleri genellikle düşüktür ve birçok çalışmada erkek infertilitesinin tedavisinde çinko takviyesinin yararlı olduğu gösterilmiştir (150).

#### **2.14. Çinkonun Vücutta Dağılımı**

İnsan vücudu yaklaşık olarak 1,4- 2,3 gr çinko içermektedir (151). Çinkonun büyük kısmı kas, kemik, deri ve deri eklerinde bulunur. Vücut çinkosunun %63'ü kaslarda, %20'si kemiklerde bulunur. Prostat ve gözün koroid tabakası vücutta çinko konsantrasyonunun en fazla olduğu dokulardır (8).

Total vücut çinkosunun %1'inden azı kanda bulunmaktadır. Kandaki çinkonun ise %80'i eritrositlerde, %3'ü lökositlerde, az bir kısmı da trombositlerde bulunmaktadır. Geriye kalan kısım ise plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur. Eritrosit çinkosu, karbonik anhidraz enziminin içerisinde (8). Ter ile atılan çinko

miktarı ise 1mg/L'dir. Sıcak iklimlerde yaşayanlarda terle çinko kaybı artmakta ve 2,8 mg/gün değerine ulaşabilmektedir (152).

### 2.15. Çinkonun Emilimi

Besinlerle alınan çinkonun ancak küçük bir kısmı emilmektedir. Çinko emilimini etkileyen çok fazla değişken vardır. Çinko emilim oranı değişik çalışmalarda %20-80 arasında bildirilmiştir. Çinkonun büyük kısmı (yaklaşık %60) duodenumdan emilir. Geri kalan kısmının emilim yeri jejunum ve ileumdur (8).

Bireysel ve diyetle ilgili bazı faktörler çinkonun biyoyararlanımını etkiler (153). Bireysel faktörler içerisinde yaş, cinsiyet, fizyolojik durum ve kişinin nutrisyonel durumu sayılabilir. Gebelikte ve emzirme döneminde artan çinko emilimi, yaşlılıkta azalmaktadır. Çinko eksikliğinde emilim normalden 2-4 kat daha fazla artabilir. Acrodermatitis enteropatika gibi herediter hastalığı olan çocuklarda ise, diyetle yeterli çinko olmasına rağmen emilim mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle vücut için gerekli çinko düzeyi sağlanamaz (154).

Diyetle ilgili faktörler içerisinde çinkonun kimyasal formu, miktarı ve diyetle bulunan protein, yağ, karbonhidrat ve diğer mineraller ile etkileşimi sayılabilir. Çinkonun biyoyararlanımı en yüksek formları; sülfat ve oksit formlarıdır (8). En iyi çinko kaynağı etler ve deniz ürünleridir. Tahıllar, baklagiller ve kuruyemişlerde önemli çinko kaynakları olmakla beraber bu ürünlerde yüksek konsantrasyonda bulunan fosfat bileşikleri ve fitatlar çinkoyu bağlayarak emilimini olumsuz yönde etkilerler. Toprağın kireç içeriğinin pH'sının yüksek olması bitkinin çinko alımını azaltır. Kilden zengin toprak çinkoyu bağlayarak emilimini engeller. Ayrıca toprağa yüksek oranda fosfor içeren gübre verilmesi de çinkonun emilimini azaltır. Bu nedenle diyetleri daha çok tahıla dayalı olan toplumlarda çinko eksikliği çok görülmektedir (23). D vitamini ise hem çinko emilimini arttırmakta hem de çinkonun kemiklere gidişini arttırmaktadır.

Serumda çinkonun %66'sı albumine gevşek bağlı olarak, %32'si  $\alpha_2$  makroglobuline sıkıca bağlanmış olarak, %2-5'i başta histidin, sistein olmak üzere aminoasitlere bağlı olarak bulunur (8). Emilen çinko portal dolaşıma katılarak karaciğere gider. Çinko metabolizmasında rol oynayan esas organ karaciğerdir.

Vücuda gerek oral, gerekse parenteral yoldan alınan çinko, %70 oranında feçes ile atılır. Gastrointestinal sistemden atılım 2,5-5,5 mg/gün olarak hesaplanmıştır. Karaciğerden safraya atılan miktar ise önemsizdir. İdrar ve ter ile de bir miktar çinko kaybı olmaktadır (151).

## **2.16. Çinko Eksikliğinin Nedenleri**

İnsanlarda çinko eksikliği, alımın azalması, emilimin azalması, kaybın artması, kullanımının bozulması, gereksinimin artması sonucu ortaya çıkmaktadır. Çinko eksikliği primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Alımın azalması ile oluşan çinko eksiklikleri primer, diğerleri ise sekonder eksiklikler olarak sınıflandırılmaktadır (151). Tablo 8’de çinko eksikliğinin nedenleri verilmiştir.

**Tablo 8. Çinko Eksikliğinin Nedenleri**

<b>PRİMER EKSİKLİKLER</b>
<b><u>Alımın azalması</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Kötü beslenme</li><li>- Çinkodan fakir sıvılarla total parenteral beslenme</li><li>- Deneysel çinko eksikliği (çinko eksikliği semptomlarını anlamak için çinko eksikliği oluşturulan bireyler)</li></ul>
<b>SEKONDER EKSİKLİKLER</b>
<b><u>Emilimin Azalması</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Malabsorpsiyon sendromları (Çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu)</li><li>- Diyetteki yüksek fitat ve lif</li><li>- Diyetteki fazla EDTA (Paketli bazı gıdalardaki antioksidan grubu katkı maddesi)</li><li>- Geofaji (Toprak yeme)</li><li>- Akrodermatitis enteropatika</li></ul> <b><u>Atılımın Artması</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Barsak parazitleri</li><li>- Protein kaybı ile olan enteropati</li><li>- Nefrotik Sendrom</li><li>- Viral hepatit, alkol sirozu, alkolizm</li><li>- Hemolitik Anemiler (orak hücreli anemi, talasemi)</li><li>- Yanık</li><li>- EDTA, Penisilamin tedavisi</li><li>- Tiyazid grubu diüretikler</li><li>- Eksfoliyatif dermatozlar</li><li>- Hemodiyaliz</li></ul> <b><u>Kullanımın Bozulması</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Protein eksikliği</li><li>- Metallothionin defekti</li></ul> <b><u>Gereksinimin Artması</u></b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gebelik</li><li>- Laktasyon</li><li>- Prematürite</li><li>- Neoplastik hastalıklar</li><li>- Psöriyazis</li><li>- Akne</li><li>- Yanıklar ve ameliyat sonrası reepitelizasyon</li></ul>

### **2.17. Çinko Eksikliği Sıklığı**

Dünyadaki tarım topraklarının %50'sinde çinko eksikliği mevcuttur. Irak ve Pakistan topraklarında çinko en düşük olup bunu Nepal, Türkiye, Tayland izlemektedir. Toprak ve bitki analizleri de Türkiye'de toprakların ve bitkilerin çok düşük düzeyde çinko içerdiğini ortaya koymaktadır (23).

Dünyada yapılan çalışmalar çinko eksikliğinin çok yaygın bir eser element eksikliği olduğunu ortaya koymuştur. %25'i bulgularla gözlenen, %24'ü de gizli

olmak üzere yapılan araştırmaların %49’unda çinko eksikliği saptanmıştır (23). Bir meta-analiz çalışması sonucuna göre 5 yaş altı çocuklarda çinko eksikliği ishal riskini 1,28, pnömoni riskini 1,58, malarya riskini 1,56 kat arttırmaktadır (155). Dünyada inko eksikliği prevalansı %31 olarak saptanmıştır. Çinko eksikliği yaklaşık 200 bin ishal, 400 bin pnömoni, 20 bin malarya vakasının ölümlle sonuçlanmasına neden olmaktadır. Her iki cinsiyette benzer olarak grlen çinko eksikliği Afrika, Doğu Akdeniz ve Güneydoğu Asya’da önemli bir hastalık yükü oluşturmaktadır (23).

Türkiye inko eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü ülkelerden biridir ancak eksikliğin Türkiye’deki prevalansını yeterli çalışma olmadığı için söylemek zordur. Tablo 9’da Türkiye’de çinko ile ilgili yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Bu çalışmalarda olgu sayısının değişken olduğu ve benzer çalışmalarda prevalans değerlerinin farklılık gösterdiği görülmektedir.

**Tablo 9. Türkiye’de çinko ile ilgili yapılan alışmalar**

Yazar	Yıl	İl	Yaş	Olgu sayısı	inko Eksikliği
Akurt (156)	1992	Ankara	7-17 yaş	906, sağlıklı	%15,7
Kılıç (157)	1996	Ankara	7-11 yaş	101, sağlıklı	%23,7
Ece (158)	1997	Manisa	1-14 yaş	60, DEA 64, sağlıklı	%41,6 %15,6
Erdoğan (159)	2003	İstanbul	1-12 yaş	35, DEA	%82,8
Tanzer (160)	2004	Sivas	7-11 yaş	432, sağlıklı	%43,1
şahin (161)	2005	Gaziantep	1-12 yaş	69, DEA	%49,2
Kılıçbay (162)	2006	Bursa	1-16 yaş	500, sağlıklı	%57
Arcagök (163)	2010	İstanbul	6 -17 yaş	98, DEA 100, sağlıklı	%9,2 %1
Vurallı (164)	2010	Ankara	5-16 yaş	1063, sağlıklı	%27,8
Arslan (165)	2011	Düzce	8-14 yaş	157, anemi	%52,2
Torlak (166)	2014	İstanbul	2-18 yaş	99, sık ÜSYE 88, sağlıklı	%33,3 %1,1

ÜSYE: st Solunum Yolu Enfeksiyonu

## 2.18. Çinko Eksikliğinde Klinik Bulgular

Çinko eksikliği bulunan çocukların büyük kısmı, düşük plazma ve sa inkosuna sahip oldukları halde, klinik olarak herhangi bir bulgu göstermezler. Süt çocukları, büyüme çağındaki çocuklar, gebeler, emziren anneler ve yaşlılarda çinko

eksikliğinin görölme riski daha yüksektir (167). Çinko eksikliği bulguları hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir.

**Hafif derecede eksiklik bulguları:** En sık görülen şeklidir ancak bu bulgularla tanı koymak zordur. Vücut kitlesinde azalma, oligospermi, hiperamonyemi, duygusal ve nörolojik değişiklikler, serum timulin ve interlökin-2 aktivitesinde azalma, okul öncesi çocuklarda gelişmede duraklama görölür (167).

**Orta derecede eksiklik bulguları:** Orta derecede çinko eksikliği çok çeşitli durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Orak hücreli anemi, kronik böbrek yetersizliği, kronik hastalıklar, malabsorbsiyon gibi çeşitli hastalıklarla görölülebilir (135).

Başlıca klinik bulguları büyüme-gelişme geriliği, adölesan erkeklerde hipogonadizm, pürüzlü cilt, mental yorgunluk, iştahsızlık, yara iyileşmesinde gecikme, immün sistem disfonksiyonu ve anormal nörosensöryel değişikliklerdir (135).

**Ağır derecede eksiklik bulguları:** İntestinal çinko emiliminde ve taşınmasında genetik bir bozukluk sonucu ortaya çıkan akrodermatitis enteropatika hastalarının incelenmesiyle ağır çinko eksikliği hakkında birçok bilgi edinilmiştir. Bu hastalara çinko desteği verilmezse yenidoğan döneminde kaybedilirler. Erişkin yaşı gelenler ise immün sistem bozukluğuna bağlı olarak enfeksiyon hastalıkları sonrası kaybedilmektedir (148).

Ağır çinko eksikliğinin klinik bulguları büllöz püstüler dermatit, alopesi, ishal, emosyonel bozukluklar, kilo kaybı, hücre ilişkili immün disfonksiyona bağlı enfeksiyonlar, erkeklerde hipogonadizm, yara iyileşmesinde gecikme ve nörosensöryel değişiklikler olup tüm bunlar ölümlle sonuçlanabilir. Ağır çinko eksikliği genetik bozukluklar dışında, şiddetli yanıklar ile kronik ishal sonucu çinko kayıplarının artması ya da malabsorbsiyon nedeniyle emiliminin azalması sonucunda meydana gelir (135).

## 2.19. Çinko Eksikliğinin Laboratuvar Tanısı

Çinko düzeyini gösteren genel olarak kabul edilmiş sensitif ve spesifik bir gösterge bulunmamaktadır. Çinko eksikliği tanısını koyabilmek için değişik tetkikler denenmiş fakat tanı koymada hiçbirisi tek başına yeterli bulunmamıştır. Çinko eksikliğini saptamada insan vücudunda bazı doku ve sıvılardaki çinko konsantrasyonları ölçülebilmektedir (168).

Çinko durumunu belirlemede kullanılan en basit yöntem plazma veya serum çinkosunun ölçülmesidir. Serum çinkosu, plazma çinkosuna oranla %16 daha yüksektir. Bunun nedeni, serumda pıhtılaşma sırasında parçalanmış trombositlerdeki çinkonun ortama karışmasıdır (8). 1-19 yaş arası çocuklar için plazma çinko değeri 65 µgr/dl'nin altında olanlar çinko eksikliği olarak kabul edilmektedir (169).

Eritrosit çinko düzeyi ise uzun süreli çinko durumunu göstermede faydalı olabilir. Lökosit ve trombosit çinko içerikleri, eritrositlerin aksine yaşam sürelerinin kısa olması nedeniyle, o anki vücut çinko durumunu ve akut değişiklikleri gösteren iyi indekslerdir (170).

Saç, seruma göre daha yüksek konsantrasyonda çinko içerir. Saç numunelerinden bakılan çinko değerlerinin kısa süreli değişimlerden etkilenmemesi, çabuk ve kolay toplanabilmesi nedeniyle daha avantajlı görülmektedir. Saç çinko içeriği, ortalama 175 µgr/gr kadardır. 125 µgr/gr'dan düşük değerler şüpheli, 70 µgr/gr'dan daha düşük değerler ise çinko eksikliği olarak kabul edilir (171).

## **2.20. Çinko Eksikliğinin Tedavisi**

Çinkonun, çinko sülfat, asetat, oksit ve glukonat olmak üzere dört formu bulunmaktadır. Sülfat formunun yan etkileri daha az olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır. Efervesan veya kapsül formları iritan etkileri azalttığından iyi tolere edilir (110).

Anne sütündeki çinko ilk 4-5 ay yeterlidir. Ancak, 6 ay-1 yaş arasında hem anne sütündeki çinko miktarının azalması hem de çinko emilimini engelleyen besinlere başlanması nedeniyle günde 5 mg çinko desteği önerilmektedir (23,110).

Tedavide kaybın olmadığı eksiklik durumlarında 1 mg/kg, kayıp varsa 2 mg/kg çinko sülfat diyetle çinko alımı sağlanıncaya kadar 3-6 ay kullanılmalıdır. Total parenteral beslenmede ise 50 mg /gün çinko verilen sıvıya eklenmelidir (110).

Çinko eksikliği semptomlarının çoğu dramatik şekilde kısa zamanda kaybolur. Ağır enfekte eroziv deri lezyonları birkaç hafta içinde ek bir tedaviye gerek kalmadan düzelir. İshal mevcutsa ortalama 24 saat içinde kesilir. Mental bozukluklarda düzelme genellikle 24-48 saat içinde olur (164).

## 2.21. Çinko ve Diğer Mikrobelerin Etkileşimi

**Demir:** Çinko eksikliği olanlarda genellikle demir eksikliği de olmakta ve her iki elementin beraber verilmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalar demir ve çinkonun birlikte verilmesinin çocukların demir ve çinko durumuna pozitif etkisi olduğunu göstermiştir (171,172).

**A Vitamini:** Çinko retinol bağlayıcı proteinin sentezinde rol alır ve A vitamininin karaciğerden plazmaya geçişi için gereklidir. Ayrıca A vitamini metabolizmasında rol alan retinal redüktaz enzimi de bir çinko metalloenzimdir. Çinko eksikliği ile birlikte, A vitamini eksikliği olanlara ne kadar yüksek dozda oral A vitamini verilirse verilsin, çinko ilavesi yapılmadan serum A vitamini düzeyi yükseltilemez (8).

**Bakır:** Çinko yüksek düzeylerde olduğunda bakır metabolizması ile etkileşir. Prasad 1978'de orak hücreli anemi nedeniyle çinko alanlarda, bakır ve seruloplazmin düzeyinde düşüş saptamıştır. Bu durum bakır takviyesi ile kolayca düzelir (173).

**Kalsiyum:** Kalsiyum özellikle fitatların varlığında çinko emilimini azaltır. Diyetteki kalsiyum oranının artması çinko eksikliğine sebep olabilmektedir (8).

**D Vitamini:** D vitamini çinkonun kemiğe alınmasını artırır. Çinko metabolizmasında pozitif etkisi vardır (8).

**Riboflavin:** Çinko ve riboflavin eksikliğinde, özellikle kornea ve kemiklerde meydana gelen histolojik değişikliklerin benzer olduğu gösterilmiştir (8).

## 2.22. A Vitamininin Tarihçesi

A vitamini ilk tanımlanan vitaminlerden biridir ancak vücuttaki etkileri halen tam anlamıyla çözülememiştir. Eksikliğinde oluşan bazı hastalıkların 3500 yıl öncesinde dikkat çektiği düşünülmektedir (14). A vitamini eksikliğine bağlı gece körlüğüne eski Mısır kaynaklarında rastlanmakta, korneada yaptığı destrüksiyon 18-19. yüzyıldan beri bilinmektedir. A vitamini ilk kez 1913 yılında McCollum ve Davis tarafından bulunmuş, 1930 yılında Moore tarafından da karotenin A vitaminin öncülü olduğu keşfedilmiştir (174). Yirminci yüzyılın başlarında A vitaminin yetersizliğinde büyüme gelişme geriliği, daha ciddi ve uzun süreli enfeksiyonlar tanımlanmıştır. A



vitamini eksikliği olan hayvanların daha sonra kseroftalmi bulguları gelişmeden ciddi sepsis ile kaybedildikleri saptanmıştır (175). İlk olarak Mellenby A vitamini için ‘‘antienfektif vitamin’’ terimini kullanmıştır. A vitaminin biyokimyasal yapısı 1960-1980 yılları arasında açıklık kazanmış, daha sonraki yıllarda ise tüm dünyada eksikliğin tanımlanmasına ve sonuçlarına yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir (176).

A vitamininin kızamık mortalite ve morbiditesinde azaltıcı etkisinin çalışmalarla gösterilmesinden sonra, 1987 yılında DSÖ ve Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) tarafından ilk kez A vitamini ile ilgili rapor sunulmuştur. Bu raporda A vitamini eksikliği olan ülkelerde kızamık tanısı koyulan bütün çocuklara A vitamini desteği verilmesi önerilmiştir (14). A vitamininin doku farklılaşması ve çoğalması, görme, üreme, immün sistem, epitel hücrelerinin bütünlüğü ve akciğer olgunlaşmasındaki katkısı gibi etkileri ancak 20. yüzyılda anlaşılmıştır (164).

### **2.23. A Vitamini Kaynakları ve Günlük Gereksinimi**

Genel olarak besinlerde serbest retinol bulunmaz. Hayvansal kaynaklı besinlerde A vitamininin depo şekli ve öncülleri bulunmaktadır. Bitkiler ise  $\beta$ -karotenden zengindir. Bitkiler yaşlandıkça A vitamini miktarı düşer. A vitamini brokoli, ıspanak, şalgam, havuç, kabak, patates, kayısı gibi yeşil ve sarı sebze ve meyvelerde ve karaciğer, tereyağı, peynir, süt, yumurta gibi hayvansal gıdalarda bol miktarda bulunmaktadır (177, 178).

Besinlerin A vitamini değeri retinol ekivalanı olarak belirlenir (retinol activity equivalents RAE).  $1 \text{ RAE} = 1 \mu\text{g retinol} = 3,33 \text{ IU retinol} = 12 \text{ mg } \beta\text{-karoten} = 24 \text{ mg}$  diğer karotenoidlere denk gelir. Yeni veriler  $\beta$ -karoten emiliminin bilinenin aksine daha az olduğunu göstermektedir (emilim oranının eski verilerde %33, yeni verilerde %14 olduğu belirtilmektedir). Diğer bir deyişle önceden bilinenin aksine aynı düzeyi elde etmek için diyetle yaklaşık iki kat fazla alım gerekmektedir. Diyet ile alınması gereken miktarlar retinol üzerinden ve günlük mikrogram olarak belirlenmiştir ( $\mu\text{g/gün}$ ). Bebekler için almaları gereken retinol miktarı anne sütünde mevcuttur.

Erişkinler için önerilen retinol alımı, karaciğer depolarına ve vücut oranlarına göre değişiklik gösterir. Gebelik ve emzirme döneminde gereksinim artmıştır (11).

#### **2.24. A Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları**

Ağız yoluyla alınan retinol esterleri, ince bağırsak lümeni içinde hidroliz olur ve retinol ince bağırsaklardan doğrudan emilir. Bağırsak lümeninde retinol ve çok lipofilik olan karotenoidlerin ( $\alpha$  ve  $\beta$ -karoten,  $\beta$ -kriptoksantin, likopen) yeterli çözülmesi için yağ sindirim ürünleri (yağ asitleri, monogliserid, kolesterol, fosfolipidler) ve safra sekresyonları (safra tuzları ve hidrolitik enzimler) gereklidir.  $\beta$ -karotenler, safra tuzları varlığında moleküler oksijen kullanılmasıyla enzimatik olarak parçalanırlar ve 2 molekül retinal oluşur. Retinal, bağırsak mukozası içinde NADPH kullanan spesifik bir redüktaz tarafından enzimatik olarak retinole indirgenir; küçük bir miktarı da retinoik aside okside olur (179).

Retinol, emildikten sonra uzun zincirli doymuş yağ asitleriyle yeniden esterleşir ve şilomikronlar aracılığıyla kan dolaşımına girer. Retinil esterler, kan dolaşımından karaciğer tarafından alınır, hepatositlerde hidroliz edilirler ve sonra karaciğerin yağ depolayan hücrelerinde (adiposit, ito hücresi, satelit hücresi) depo edilmek üzere retinil palmitat olarak yeniden esterleştirilirler. Vücudun ana A vitamini rezervi karaciğer olmasına rağmen karotenoidler vücutta değişik yağ dokularında da depolanır (180).

Karaciğerde depo edilen retinol hepatosit içinde sentez edilen retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlanarak ihtiyaç halinde kan dolaşımına salınır ve hedef dokulara holoretinol bağlayıcı protein (holo-RBP) ile taşınır. Retinol-RBP kompleksi, holo-RBP olarak adlandırılır. Holo-RBP kana salındıktan sonra karaciğerde sentez edilmiş ve salgılanmış daha büyük bir protein olan transtiretin ile birleşir. Transtiretin-RBP-retinol kompleksi kanda dolaşır, lipofilik retinolü dokulara taşır. Transtiretinin molekül büyüklüğünden dolayı böbrek filtrasyonu ile kaybı önlenir. Holo-RBP glomerullardan filtre edilir fakat böbrek tübüllerinden geri alınır ve tekrar kullanılır. Normalde A vitamini doku kullanımı sonrası inaktif metabolitler olarak idrar ile atılır (180).

Retinol hedef dokulara ulaştığında serumdan ayrılır ve retinal fotoreseptörler ve vücuttaki epitel hücreleri gibi hedef hücreler tarafından kullanılır. A vitamini

kompleksi ve onun retinoik asit gibi aktif metabolitleri için spesifik reseptörler hücre yüzeyinde ve çekirdekte bulunur (179).

Retinol, retinal ve retinoik asidin kendilerine özgü biyolojik fonksiyonları vardır. Retinol, bir hormon olarak işlev görür. Retinal, görme pigmenti rodopsinin gerekli ön maddesidir. Retinoik asit ve metabolitleri, epitel farklılaşması üzerinde etki gösterirler ve glikoproteinlerin sentezinde oligosakkarit taşıyıcıları olarak işlev görürler. Derinin, mukozanın, bağ ve destek dokunun bütünlüğü devamlı glikoprotein sentezini gerektirir; retinil fosfat, glikoprotein sentezinde galaktoz ve mannoz kalıntılarının enzimatik transferine koenzim olarak katılır (180). Tablo 10'da A vitamini metabolizması etkileyen durumlara yer verilmiştir (164). A vitamini fonksiyonları tablo 11'de verilmiştir (181).

**Tablo 10. A vitamini Metabolizmasını Etkileyen Durumlar**

DURUM	NEDENİ
Protein- enerji malnutrisyonu	Diyetteki protein ve yağ oranı azalması A vitamini emiliminin azalmasına, RBP sentez hızı düşmesine, A vitamini depolarının immobilizasyonuna neden olur.
Pankreas ve karaciğer hastalıkları	Normal sindirim ve emilim bozulur steatoreye neden olur. Hastalıklı karaciğer fazla retinol depolayamaz ve RBP sentezleyemez.
Ascaris lumbricodes ve Giardia lamblia gibi parazit enfestasyonları	Emilimi bozar.
Yağ içeriği düşük diyet	Emilim oranı azalır.
Tekrarlayan gastroenterit	Emilimi bozar.
Kızamık enfeksiyonu	Metabolik ihtiyaç artar.
Büyüme çağındaki çocuklar ve lohusalar	Metabolik ihtiyaç artar.
Hipotiroidi, diabetes mellitus	Bitkisel kaynaklı provitamin A aktif metabolite dönüşemez ve hiperkarotenemiye rağmen A vitamin eksikliği bulguları görülür.
Bozulmuş böbrek fonksiyonları	Üriner A vitamini kaybı artar.

RBP: Retinol Bağlayıcı Protein

**Tablo 11. A Vitamininin Fonksiyonları**

Göz	Retinal opsin ile birleşip karanlıkta görmede önemli olan rod hücreleri için gerekli rodopsin pigmentinin oluşmasına yardım eder.
Deri mukoza	Deri, göz, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genitoüriner sistem epitelinin oluşumunda, farklılaşmasında ve hücre zarı stabilitesinin korunmasında görev alır.
İmmün Sistem	T hücre aracılıklı immün yanıtta etkilidir. T hücrelerinin apoptozunu azaltır proliferasyonunu indükler, B hücrelerinin ise proliferasyonunu inhibe eder.
Üreme	Spermatogeneziste rol alır.
Büyüme	Büyüme faktörüdür; osteoblast ve osteoklast aktivitesini düzenler
Diğer fonksiyonlar	Antioksidan özelliği vardır. Birçok genin ekspresyonunu etkiler.

### 2.25. A Vitamini Eksikliği

Dünya Sağlık Örgütü A vitamini eksikliğini klinik olarak kseroftalminin kanıtı olmasa da A vitamininin doku konsantrasyonlarının sağlığı olumsuz etkileyecek şekilde düşük olması olarak tanımlamıştır (182).

Normal A vitamini seviyesi; A vitamini eksikliğinin sonuçlarının görülmediği, hastalık durumunda artmış metabolik ihtiyaçları karşılayacak veya ishal ve parazitik enfestasyon gibi azalmış emilimde ve diyetle alımdaki farklılıkları dengeleyecek yeterli karaciğer depolarının olduğu durumdur (182).

Klinik A vitamini eksikliği; klasik eksiklik bulgularının görüldüğü durumdur. Subklinik A vitamini eksikliği; eksikliğe özgü bulgular henüz ortaya çıkmamıştır ancak spesifik olmayan bulgular görülebilir ve serum retinol seviyesi düşüktür. A vitamini eksikliğinin serum retinol seviyesine göre klinik sınıflandırılması tablo 12'de gösterilmiştir (183).

**Tablo 12. Serum Retinol Seviyesine Göre Klinik Sınıflandırma**

Serum retinol seviyesi ( $\mu\text{mol/L}$ )	Serum retinol seviyesi ( $\mu\text{g/dl}$ )	Klinik Korelasyon
>1,05	>30	Normal A vitamini seviyesi
0,71-1,04	21-30	Suboptimal A vitamini seviyesi
0,36-0,7	11-20	Subklinik eksiklik
<0,35	<10	Klinik eksiklik

## 2.26. A Vitamini Eksikliğinin Nedenleri

Genel olarak besin ögesi eksikliklerinin oluşmasında bazı faktörler rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında diyetle alımın azalması ve emilim bozukluğu, gereksinimin artması, vücutta kullanılamaması ve kayıpların artması sayılabilir. Uzun süre diyetle düşük miktarda A vitamini alımı eksikliğe yol açan en önemli faktörlerden biridir. A vitamini eksikliğinin gelişmesinde kıyamık, sık tekrarlayan ishal ve solunum sistemi hastalıkları gibi enfektif durumlar da rol oynar. Ateş katabolizmayı artırır, iştahsızlık A vitamini alımını azaltır. Enfeksiyonun kendisi intestinal emilimi azaltırken, retinol sirkülasyonu bozulur ve üriner retinol atılımı artar. Bu nedenlerle geçirilen enfeksiyonlar depoların zamanla tükenmesine ve A vitamini eksikliğine bağlı sonuçların doğmasına yol açar (22,184).

A vitamini ihtiyacı değişik yaş gruplarında farklılıklar gösterir. Özellikle bebeklik, çocukluk, gebelik ve emzirme dönemleri A vitamini eksikliği yönünden riskli dönemlerdir (22).

## 2.27. A Vitamini Eksikliği Sıklığı

### 2.27.1. Dünyada A Vitamini Eksikliği

A vitamini eksikliği sosyoekonomik düzeyi düşük olan başta Afrika ve Asya olmak üzere birçok ülkede önemli bir halk sağlığı sorunudur. Avrupa ve Amerika'da ise 1950'lerden itibaren bir sorun olmaktan çıkmıştır. Dünyada 3 milyon çocukta klinik eksiklik, yaklaşık 250 milyon çocukta subklinik eksiklik görülmektedir (22).

Dünya Sağlık Örgütü ülkeleri, eksikliğin ciddiyetine göre klinik eksiklik ve hafif, orta, ciddi seviyede subklinik eksikliğin görüldüğü ülkeler olarak sınıflandırmış ve A vitamini eksikliğinin 60'dan fazla ülkede önemli bir halk sağlığı problemi olduğunu bildirmiştir (182). Klinik eksiklik Angola, Bangladeş, Etiyopya, Gana, Kenya, Nepal, Uganda gibi Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde görülürken, Senegal, Brezilya, Meksika, Endonezya, Afganistan, Pakistan gibi ülkelerde ciddi subklinik eksiklik, Cezayir, Çin, Malezya, Tayland, Mısır, İran gibi ülkelerde orta derece subklinik eksiklik ve İsrail, Romanya, Suudi Arabistan ve içinde Türkiye'nin de olduğu ülkelerde ise hafif derecede subklinik eksiklik görülmektedir (21).

Afrika, klinik A vitamini eksikliği prevalansının en yüksek olduğu bölge iken, klinik ve subklinik olarak bu duruma maruz kalan insan sayısının en yüksek olduğu bölge Güneydoğu Asya'dır. A vitamini eksikliği olan çocukların %44'ü Güney ve Güneydoğu Asya'da, %26'sı Afrika, %10'u Doğu Akdeniz, %6,5'i Amerika'da yaşamaktadır. Hindistan'da 35,3 milyon, Endonezya'da 12,6 milyon, Çin'de 11,4 milyon, Etiyopya'da 6,7 milyon çocukta eksiklik görülmektedir (22).

A vitamini eksikliği dünya çapında okul öncesi çağıdaki çocukların %21,1'ini, gebe kadınların %5,6'sını etkiler (185). Başka bir deyişle dünyada 127,2 milyon okul öncesi çağda çocukta ve yaklaşık 7 milyon gebe kadında eksiklik görülmektedir (183).

A vitamini eksikliği ile ilgili yapılmış çalışmalar daha çok risk grubu olan 5 yaş öncesi çocuklarda yapılmıştır. Okul çağı çocukları ile ilgili veri azdır. Singh ve West 2004 yılında Güneydoğu Asya ülkelerinde yaşayan yaşları 5-15 arası değişen okul çağı çocuklarında görülen A vitamini eksikliği prevalansını daha önce yapılan çalışmalar üzerinden derleme yaparak araştırmıştır. Okul çağı çocuklarında A vitamininin klinik ve subklinik eksikliğinin tahmini prevalansı tablo 13'te verilmiştir (186).

**Tablo 13. Güneydoğu Asya Ülkelerindeki Okul Çağı Çocuklarında Tahmini Klinik ve Subklinik A Vitamini Eksikliği**

Bölge	Klinik Eksiklik (%)	Subklinik Eksiklik (%)
Bangladeş	3,7	19,4
Bhutan	0,7	28
Hindistan	2,8	23,1
Endonezya	0,4	34,2
Romanya	4,0	27,5
Nepal	2,6	14,2
Sri Lanka	2,8	6
Tayland	0,2	5,2
Total	2,6	23,4

A vitamini eksikliği çocuklarda morbidite ve mortalite riskini artırır. Dünyada yılda 1,3-2,5 milyon çocuk A vitamini eksikliğinden ölmekte, 4,4 milyon çocukta ve 6,2 milyon kadında kseroftalmi görülmektedir. Yılda 250 bin–500 bin çocukta körlük görülmektedir. A vitamini eksikliği, önlenabilir körlüğün en önemli nedenidir (21).

Düşük retinol seviyeleri diyare, solunum yolu enfeksiyonları, kızamık gibi ciddi hastalık riskini artırır. Kızamık, ishal ve sıtmadan kaynaklanan çocuk ölümlerinin %20-24'ü, tüm nedenlere bağlı maternal mortalitenin %20'si bu önlenabilir duruma bağlıdır. A vitamini düzeyinin normal aralıkta tutulması, yalnızca kseroftalmi ve göz bozukluklarını önlemekle kalmamakta, beş yaş altı nüfustaki mortalite hızını da azaltmaktadır. A vitamini seviyesi normal düzeylere yükseltildiğinde, çocuk ölümlerinde genel olarak %24 azalma görülmektedir. A vitamini verilmesi ile ishalden mortalite %24-50, respiratuvar hastalıklarda %15- 90, kızamıkta %50, diğer hastalıklarda %15-48 azalabilir (187).

### **2.27.2. Türkiye’de A Vitamini Eksikliği**

Türkiye’de A vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışma sayısı azdır. Çalışmalar çoğunlukla risk grubundaki enfeksiyonu olan çocukları içermektedir. Herhangi bir risk faktörü olmayan çocuklarda yapılan çalışma sayısı azdır. Tablo 14’te Türkiye’de A vitamini ile ilgili yapılan çalışmalar özetlenmiştir. Bu çalışmalarda olgu sayısının değişken olduğu ve çoğunlukla okul öncesi dönemdeki çocukların çalışmaya dahil

edildiği görülmektedir. Bu yaş grubu büyüme hızı ve günlük vitamin ihtiyacının artmasından dolayı A vitamini eksikliği açısından risk altındadır.

**Tablo 14. Türkiye’de A Vitamini ile İlgili Yapılan Çalışmalar**

Yazar	Yıl	İl	Yaş	Olgu sayısı	A vitamini Eksikliği
Sağlam (188)	1987	Ankara	19-24 yaş	112, sağlıklı	%38,4
Büyükgebiz (189)	1990	Ankara	6ay-6 yaş	107, tekrarlayan ishal ve akciğer enfeksiyonu	%64
Açkurt (156)	1992	Ankara	7-17 yaş	960, sağlıklı	%11,6
Hatun (190)	1994	Ankara	9-17 ay	80, sağlıklı	%30
Hatun (191)	1994	Ankara	4-80 ay	21, kızamık	%90,5
Kula ve Hasanoğlu (192)	1996	Ankara	1-6,5 yaş	28, suçiçeği 25, kızamık 35, ÜSYYE	%21 %12 %6
Yurdakök (193)	1999	Ankara	6-12 ay	120, akut ishal	%38
Çeçen (194)	2001	İzmir	3 ay-5 yaş	62, pnömoni	%6,5
İnandı (195)	2000	Erzurum	6-71 ay	232, sağlıklı	%19
Kurugol (196)	2000	İzmir	6-59 ay	160, sağlıklı	%16
Tıraş (197)	2007	Ankara	0-2 yaş	40, bronşiolit 20, sağlıklı	%17,5 %35
Tansuğ (198)	2010	Manisa	36-48 ay	100, sağlıklı	%11
Vurallı (164)	2010	Ankara	5-16 yaş	1063, sağlıklı	%0
Yıldırım (199)	2011	Eskişehir	0-18 yaş	1368, sağlıklı	%0,1
Kaya (200)	2013	Erzurum	3 ay-9 yaş	40, pnömoni 40, sağlıklı	%85 %0

ÜSYYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

## 2.28. A Vitamini Eksikliğini Düzeltme Yolları

Dünya Sağlık Örgütü’nün geliştirmekte olan ve A vitamini eksikliğinin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ülkeler için önerisi, ilk 6 ay sadece anne sütüne devam edilmesi, tamamlayıcı beslenmede A vitamini yönünden zenginleştirilmiş besinlerin kullanılması, diyetin düzenlenmesi, eksikliğe neden olabilecek hastalıkların tedavisi, yaşam standartlarının yükseltilmesi ve destek programlarıyla A vitamini kapsüllerinin verilmesidir. Sık aralarla verilen düşük doz tedavinin kısa sürede verilen yüksek doz tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir (177).

Gıda zenginleştirilmesi; pirinç, bisküvi, makarna, margarin, ekmek gibi besinlere A vitamini ilavesiyle yapılmaktadır. Burada önemli olan zenginleştirilen



gıdanın ülkenin her bölgesindeki hedef gruplara ulaşabilmesidir. Türkiye’de bazı besin maddeleri; margarin, bisküvi ve çerez gibi, Çin’de kek ve bisküviler, Tayland’da unlar A vitamini ile zenginleştirilmektedir (201).

A vitamini eksikliğinin önemli halk sağlığı problemi olduğu ülkelerde A vitamini desteği kullanımı kolay, basit ve ucuz bir yöntemdir (202). A vitamini destek programları çocukları kseroftalmiden korumak amacıyla 1970’lerde geliştirilmeye başlanmıştır. Periyodik A vitamini desteği gelişmekte olan ülkelerde mortalite, morbidite ve körlüğün azaltılmasında önemli bir faktördür. A vitamini eksikliği olan ülkelerde, A vitamini destek çalışmalarının gece körlüğü, akut ishal, kızamık, pnömoni, maternal anemi, püerperal sepsis, genitoüriner enfeksiyon ve maternal mortalite insidansında azalmayı sağladığı gösterilmiştir (203).

Bangladeş, Endonezya ve Hindistan’da yenidoğanlara uygulanan 50000 IU A vitamini desteği bu ülkelerde 6 aydan küçük çocuklarda mortaliteyi sırasıyla %15, %64 ve %23 oranında azaltmıştır. Ayrıca Endonezya ve Hindistan’da, ishale bağlı mortalitede %50 ve %60 oranında azalma olmuştur. Endonezya’da pnömoni, Hindistan’da febril hastalıklara bağlı mortalite oranı %40 azalmıştır. Yeterli, zamanında ve etkili A vitamini desteğinin, doğumların %90’dan fazlasının evde olduğu Güney Asya’da, anneler ve yenidoğanlar açısından faydalı olacağı belirtilmektedir (204).

Dünya Sağlık Örgütü A vitamini eksikliğinin endemik olduğu yerlerde gebelik ve laktasyon dönemi boyunca A vitamini desteğini önermektedir. A vitamini desteği, annelerde ve bebeklerinde mortalite ve morbidite oranlarında düşüş, anemi ve enfeksiyon sıklığında azalma sağlamaktadır (205).

## **2.29. A Vitamini Eksikliği Göz Bulguları**

A vitamini eksikliği vücudun çeşitli hücre ve organlarını etkileyen sistemik bir hastalıktır. Gözleri, sindirim, solunum ve ürogenital sistem epitelini etkiler (11). Subklinik A vitamini eksikliği çocukluk çağında morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir faktördür. Gözler dışındaki bulgu ve semptomları çok belirgin olmadığından tanımlanması güçtür. Bunun yanında A vitamini karaciğerde depolandığından eksiklik bulguları uzun sürede ortaya çıkar. A vitamini eksikliği

önlenebilir körlük nedenleri içinde ilk sırada yer almaktadır (11). Kseroftalmi yaklaşık 200 yıldır kuru gözleri tanımlamak için kullanılmıştır (Yunancada Xeros kuruluk demektir). DSÖ A vitamini eksikliğine bağlı tüm göz bulguları için “kseroftalmi” teriminin kullanılmasını önermektedir. Kseroftalmi semptom ve bulguları aşağıdaki sıra ile gelişir (206).

**Gece Körlüğü:** A vitamini eksikliğinde rodopsinin rejenerasyonu gecikeceğinden gece görme zorlaşarak gece körlüğü oluşur (176). Gece körlüğü olan çocuk bunu ifade edemese de akşam karanlığı çökmeye başlayınca yiyecek ve oyuncakları bulmada güçlük çektiği, etrafta dolaşmadığı ve güvenli bir köşede oturmayı tercih ettiği dikkati çeker. Emeklemeyen ve sıralamayan çocukta gece körlüğünün anlaşılması zordur (207). Gece körlüğü A vitamini eksikliğinin en erken bulgusudur ve A vitamini tedavisine 24-48 saat içinde yanıt verir (208).

**Konjonktivada Kuruluk:** A vitamini eksikliğinde konjonktiva epiteli kolumnar yapıdan stratifiye skuamoz şekle dönüşür. Goblet hücreleri kaybolur, granüler tabaka ve yüzeyde keratinizasyon meydana gelir. Normalde düzgün, parlak ve ıslak olan konjonktiva kuru, kaba ve buruşuk bir hal alır. A vitamini tedavisi ile konjonktival kserozis 1-2 hafta içerisinde düzelir (209).

**Bitot Lekeleri:** Bitot lekeleri gözün temporal kadranında interpalpebral fissüre yakın izole, oval veya üçgen şeklinde yama tarzında belirir. Genellikle her iki gözde de vardır. Kuru konjonktiva zemini üzerinde dökülen keratinize hücreler ve saprofitik basillerin toplanması ile oluşur ve peynirimsi, köpüksü bir görünümündedir. Çok kolay tanınabilen bu lezyonlar toplumda A vitamini durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilir (209,210).

**Korneada Kuruluk:** Bazı araştırmacılar bu görünümü “balık pulu ile kaplanmış kornea” olarak tanımlamaktadırlar. Kornea kuruluğu başlangıç dönemlerinde tespit edilmiş ise 1-2 hafta içinde tedavi edilebilir. Saatler ve günler içerisinde hızlı bir ilerleme gösterebilir. İlerlemiş lezyonlarda tedavi şansı azdır. Bu nedenle korneal kuruluğu olan çocuklar vakit geçirmeden yüksek doz A vitamini ile tedavi edilmelidirler (211).

**Kornea Ülseri:** Korneadaki kuruluğun erken evrede tedavi edilmemesi sonucunda oluşur. A vitamini ile ülserler tedavi edilse bile oluşan skarlar nedeni ile görmede sorunlar ortaya çıkacaktır (211).

**Keratomalazi:** Kornea kuruluğu ve ülserler tedavi edilmezse tüm kornea yumuşar ve opak bir görünüm alır. Kornea perfore olur ve göz içeriği dışarı akar. Genellikle bir gözdeki lezyon diğerindekinden daha ağırdır. A vitamini verilmesi ile daha az etkilenmiş gözde lezyonun daha da ilerlemesi durdurulup, görme bir dereceye kadar korunabilir (209,211).

**Korneada Skarlar:** Kornea beyazlamış ve görme engellenmiştir. Opasite ve skar derecesi değişik olabilir (nebula, makula, lökoma). Başta travma ve enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli nedenlerle gözlerde aynı görünüm ortaya çıkabildiği için bu bulgu A vitamini eksikliği için tipik değildir (212).

**Kseroftalmik Fundus:** A vitamini eksikliği olan hastaların retinasında küçük beyaz lezyonlar ile karakterizedir. Bu nedenle görme alanında daralma da oluşabilir. A vitamini tedavisi ile lezyonlar 2-4 ay içerisinde kaybolur (211).

### **2.30. A Vitamini Eksikliğinin Göz Dışı Bulguları**

A vitamini mukus ve mukoproteinlerin sentezi ile ilgili olduğundan eksikliğinde deride kuru ve pütürlü bir görünüm olan folliküler hiperkeratoz oluşur. Kıl folliküllerinin etrafında keratin depolanması sonucu deri kabalaşır ve "kaz derisi" görüntüsü ortaya çıkar (211). Gastrointestinal sistemde mukozalarda değişiklik, ülserler ve absorpsiyon bozukluğu görülür (213).

A vitamini eksikliği enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır (214-216). Epitel dokusunun yapısına katıldığı için eksikliğinde vücuda enfeksiyonların girişı kolaylaşır. A vitamini eksikliğinde ishal ve solunum yolu enfeksiyonlarına yakalanma riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (204).

Kızamık enfeksiyonu sırasında A vitamini düzeyinin düştüğu tespit edilmiştir. Düşüklüğün sebebi enfeksiyon sırasında iştahın azalmasına bağlı olarak alımın azlığı olabileceği gibi, karaciğerden mobilizasyonun azalması veya negatif akut faz yanıtı olarak A vitamini düzeyinin düşmesi olarak açıklanabilmektedir. Ayrıca kızamık enfeksiyonu sırasında mukozaların yeniden yapılanmasında A vitamini görev almaktadır. Kızamıklı çocuklarda A vitamini desteği epitel hücre maturasyonunu ve immün sistemi destekler, komplikasyonları ortadan kaldırır ve mortaliteyi azaltır (217,218).

Kemik ve diş yapısının bozulması, yeterli keratinizasyon olmaması, destek dokuların etkilenmesi ve sık enfeksiyon hastalıkları sonucunda büyüme yavaşlar (213). A vitamininin üreme sistemindeki steroid hormonlarının sentezinde rol alması nedeni ile eksikliğinde erkeklerde anormal sperm oluşumuna neden olur. Kızlarda ise sık geçirilen genitoüriner enfeksiyonlara, bu enfeksiyonların gebelikte geçirilmesi halinde erken doğum ve ölü doğum oranının artmasına neden olur (14).

### **2.31. A Vitamini Eksikliğini Göstermede Kullanılan Metotlar**

A vitamini eksikliğini değerlendirmede tek bir güvenilir gösterge yoktur. A vitamini durumunu göstermede farklı klinik, biyokimyasal, fonksiyonel ve histolojik göstergeler kullanılır (182). Kseroftalmi ve gece körlüğünün saptanması klinik göstergelere, konjuktivanın sitolojik incelemesi histolojik göstergelere örnektir. Biyokimyasal göstergeler ise serum retinol seviyesi, anne sütü retinol seviyesi ölçümü, rölatif doz cevap testi, modifiye rölatif doz cevap testi ve serum 30 gün doz cevap testidir (219).

İnsanlarda A vitamini en çok (>%90) karaciğerde depolanır. Bazı araştırmacılar karaciğer depolarını A vitamini durumunun primer göstergesi olarak kabul etmektedir. Karaciğer depoları cerrahi veya otopside elde edilen karaciğer örneklerinde direk olarak ölçülebilir. Yakın zamanda kullanılan izotop dilüsyon teknikleri karaciğer A vitamini deposunu indirek olarak ölçmekte ümit verici sonuçlar gösterse de bu teknikler geniş nüfuslu çalışmalarda henüz kullanılmamıştır (220).

Konjuktivanın sitolojik incelemesinde, konjuktivadaki epitel hücrelerin morfolojisi filtre kağıdı yardımıyla alınarak mikroskopta incelenir ve A vitamini eksikliğinde gözlemlenen değişikliklerin olup olmadığı araştırılır. A vitamini eksikliğinde epitel hücrelerinin bütünlüğü bozulur, düzleşir ve genişler, goblet hücreleri de azalır (221). Bu test 3 yaş üzerindeki çocuklarda uygulanabilir.

Rölatif doz cevap testi karaciğer depolarının yeterliliğini indirek olarak tahmin eder. A vitamini dozunun oral yoldan tek seferde verilmesinden önce ve sonra alınan serum retinol düzeyindeki değişiklik, rölatif doz cevap testi olarak tanımlanmaktadır ve verilen A vitamini dozuna cevap olarak karaciğerin holo-RBP salınım derecesini

ölçer. Endojen karaciğer retinol seviyeleri yetersiz ise retinol kanda bazal değerden daha yüksek saptanır. Modifiye doz cevap testinde ise sadece A vitamini alımından 4-6 saat sonra kan örneği alınır. Rölatif doz cevabı  $\geq 20\%$  ise A vitamini eksikliği mevcuttur (222).

Otuz gün serum doz cevap testinde A vitamini eksikliği olan bireylerin oluşturduğu bir toplumda serum retinol seviyeleri ölçülerek dağılım eğrisi oluşturulur ve bu bireylere 200.000 IU A vitamini desteği verilir. 30 gün sonunda alınan serum retinol seviyelerinde başlangıç düzeyine göre artış beklenir ve dağılım eğrisinin sol kısmında sağa kayma beklenir (223).

Anne sütü retinol düzeyinin ölçülmesi gerek lohusanın A vitamini durumunu direk olarak, gerekse günlük ihtiyacının tamamına yakını anne sütü ile karşılayacak olan süt çocuğunun A vitamini düzeyini indirek olarak yansıtır. Anne sütü retinol düzeyi  $< 1,05 \mu\text{mol/L}$  veya  $30 \mu\text{g/dl}$  ise eksiklik olarak kabul edilmektedir (224).

Subklinik A vitamini eksikliğini tanımlamada bir yol da serum retinol seviyesinin ölçümüdür.  $0,7 \mu\text{mol/L}$  veya  $20 \mu\text{g/dl}$ 'den düşük değerler çocuklarda subklinik eksikliği tanımlamada kullanılır. Önceden tanımlanmış bir değer altındaki serum retinol düzeylerinin prevalansını tanımlama, toplumların A vitamini durumunu değerlendirmede halen en sık kullanılan ve kabul gören metottur (225).

### **2.32. A Vitamini ve Çinko İlişkisi**

A vitamini ve çinko çocuklarda normal büyüme ve gelişme için gereklidir ve büyüme gelişme, bağışıklık sistemi, seksüel olgunlaşma, kemik, göz, deri sağlığı üzerinde sinerjik etki gösterirler (226). Erkekler, süt çocukları, küçük çocuklar özellikle düşük doğum ağırlığı olanlar ve adölesanlar artmış fizyolojik ihtiyaçları nedeniyle çinko eksikliği açısından daha yüksek risk altındadır. Hızlı büyümeye bağlı olarak bu dönemlerde A vitamini ve çinko ihtiyacı artmıştır.

Çinko diğer enzimlerin karaciğerinde sentezinde rol alan metalloenzimlerin bir parçasıdır. A vitamini metabolizmasında rol alan retinal redüktaz enzimi de bir çinko metalloenzimdir. Çinko ince bağırsakta A vitamininin emilimine yardım eder ve retinolu plazmada taşıyan RBP'nin sentezi için, retinolün dolaşımdan hedef dokulara ve karaciğer deposuna verilmesi için çinko gereklidir (227,228). A vitamini de çinko

emiliminde rol alır. A vitamini eksikliğinde çinko transport proteini  $\alpha_2$  makroglobulin azalmıştır. A vitamininin yeterli hepatik rezervleri dahi olsa çinko eksikliği A vitamini eksikliğine katkıda bulunabilir. Çinko eksikliği varlığında, A vitamini eksikliği olanlara ne kadar yüksek dozda oral A vitamini verilirse verilsin, çinko ilavesi yapılmadan serum A vitamini düzeyi yükseltilemez (8).

A vitamini ve çinkonun birlikte verilmesi A vitamininin tek başına verilmesine göre, karanlık adaptasyon testlerinde iyileşmede, serum retinol seviyesinde artış sağlamada, ishal prevalansının azalmasında daha etkilidir (164).

### **2.33. A Vitamini ve Anemi İlişkisi**

Serum A vitamini düzeyi Hb seviyesi ve ferritin düzeyinden etkilenmektedir. A vitamini hem dışı demirin emilimi ve kullanımı için gereklidir ve Hb oluşumuna etki eder. Hb seviyesi serum A vitamini seviyesini etkiler, A vitamini seviyesi de Hb seviyesini etkiler. A vitamini eksikliği demir metabolizmasını etkileyerek aneminin oluşmasına neden olur (7).

En iyi Hb cevabı, demir ve A vitamini eksikliği aynı anda düzeltilirse elde edilir (229). Hamilelerde 3.trimesterde anemi oranları ile ilgili yapılan bir çalışmada; plasebo verilenlerin %84'ünde, A vitamini verilenlerin %65'inde, demir verilenlerin %32'sinde, A vitamini ve demir birlikte verilenlerin ise sadece %3'ünde anemi saptanmıştır (230).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniği'ne Ekim 2016 ile Şubat 2017 tarihleri arasında başvuran, gönüllülük esasına dayanılarak ebeveynleri tarafından doldurulmuş anketi (Ek-1) ve yazılı onam formu (Ek-2) olan 174 kız, 160 erkek olmak üzere toplam 334 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen çocuklar aşağıdaki kriterlere göre belirlendi

- 1- Yaş aralığının 6-14 olması,
- 2- Kronik hastalığı olmaması,
- 3- Sürekli kullanılan ilaç olmaması,
- 4- Son 6 ay içinde demir veya vitamin preparatı kullanmamış olması,
- 5- Son 2 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmaması,
- 6- Boy ve kilo persentil değerlerinin normal aralıkta olması,
- 7- Yaşa göre beyaz küre değeri normal aralıkta olması

Çalışmaya alınan çocukların ebeveynlerinden öncelikle dağıtılan anketi eksiksiz doldurmaları istendi. Anket formu ile demir, çinko ve A vitamini durumunu etkileyecek diyet, enfeksiyon, kullanılan ilaçlar, demir ve vitamin desteği kullanımı, anne sütü alımı, sosyoekonomik düzey gibi parametreler sorgulandı.

Çalışmaya katılan çocukların kilo ve boyları ölçülerek antropometrik değerlendirme yapıldı. Kilo ve boy ölçümü her çocuk için düzenli kalibre edilmiş aynı ölçü malzemeleri kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı.

#### 3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

Çalışmaya katılan çocuklardan hemogram, demir, TDBK, ferritin, çinko ve serum retinol düzeyi için uygun tüplere kan örneği alındı. Hemogram için EDTA'lı tüp, diğer parametreler için antikoagülan içermeyen düz tüp kullanıldı.

Tam kan sayımı 2 ml'lik K3 EDTA tüpüne alındı ve aynı gün Beckman Coulter LH -780, Germany cihazı ile çalışıldı. Hemogloblin alt sınırı 6-12 yaş aralığı için 11,5 gr/dl, 12-14 yaş aralığı için kızlarda 12 gr/dl erkeklerde 13 gr/dl olarak

belirlendi. Beyaz küre sayısı 6-8 yaş için 5000-14500 hücre/mm<sup>3</sup>, 8-14 yaş için 4500-13500 hücre/mm<sup>3</sup> olarak kabul edildi (42).

Demir, TDBK, ferritin, çinko ve serum retinol düzeyi Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum demir düzeyleri end point kolorimetrik test yöntemine dayanan demir kiti ile AU 2700 (Beckman Coulter, Tokyo, Japan) cihazında ölçüldü. Unsature Demir Bağlama Kapasitesi (UIBC), end point kolorimetrik test yöntemine dayanan UIBC kiti ile AU 2700 cihazında ölçüldü. Total Demir Bağlama Kapasitesi, Unsature Demir Bağlama Kapasitesi ile serum demir konsantrasyonunun toplanmasıyla hesaplandı. Ferritin düzeyi iki bölgeli immünoenzimatik ("sandviç") test yöntemi ile UniCel DxI 600 (Beckman Coulter, CA, USA) cihazında ölçüldü. Ferritin alt sınırı 12 ng/ml, demir alt sınırı ise 70 µg/dl olarak belirlendi (42).

Serum çinko düzeyleri kolorimetrik yöntemle ticari çinko kitlerini (BEN Biochemical Enterprise, Milano, Italy) kullanarak Shimadzu-UV 1601 spektrofotometre (Shimadzu, Tokyo, Japan) cihazında ölçüldü. Çalıştığımız kitin prospektüsündeki referans aralığı kullanılarak serum çinko düzeyi 70 µg/dl'nin altında olanlar çinko eksikliği olarak kabul edildi.

Serum Vitamin A düzeyleri ticari olarak temin edilen Human Vitamin A ELISA kiti kullanılarak çalışıldı (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China). Test sonuçları 48, 24, 12, 6 ve 3 µg/dl standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Testin ölçüm aralığı 0.2 ile 80 µg/dl'dir. Testin sensitivitesi 0.12µg/dl'dir. Testin gün içi CV değeri <%8 ve günler arası CV değeri <%10'dur. Serum retinol seviyesi 20 µg/dl altında ise subklinik, 10 µg/dl altında ise klinik eksiklik olarak kabul edildi. 20-30 µg/dl suboptimal A vitamini düzeyi, 30 µg/dl üzeri normal A vitamini düzeyi olarak kabul edildi (183).

### **3.3. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında



Yates, Fisher ve Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 6-14 yaş aralığında olan 174 kız, 160 erkek olmak üzere toplam 334 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Kızlar tüm olguların %52,1'ini, erkekler %47,9'unu oluşturmuştur. Tablo 15'te olguların demografik özellikleri verilmiştir.

**Tablo 15. Çalışmaya Katılan Olguların Demografik Özellikleri**

Özellik		n=334	%
Cinsiyet	Kız	174	52
	Erkek	160	48
Yaş Grupları	6-10	205	61
	11-14	129	39
Boy	50P ve altı	133	40
	50P üstü	201	60
Kilo	50P ve altı	130	39
	50P üstü	204	61

Çalışmaya dahil edilen 334 çocuğun %49,7'sinde demir eksikliği, %18,9'unda çinko eksikliği, % 14,7'sinde A vitamini eksikliği saptanmıştır. Tablo 16'da Demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansı verilmiştir. Demir için en düşük değer 6 ug/dl, çinko için en düşük değer 22 ug/dl, A vitamini için en düşük değer 14 ug/dl saptanmıştır. Tablo 17'de olguların laboratuvar testlerine göre en küçük, en büyük, ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

**Tablo 16. Demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansı**

	Kız (n=174)	Erkek (n=160)	Toplam
Demir eksikliği	87 (%50)	79 (%49,4)	166 (%49,7)
Çinko eksikliği	41 (%23,6)	22 (%13,8)	63 (%18,9)
A vitamini eksikliği	23 (%13,2)	26 (%16,3)	49 (%14,7)

**Tablo 17. Laboratuvar testlerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri**

Laboratuvar Testleri	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
Demir (ug/dl)	6	230	67±39
Çinko (ug/dl)	22	196	93±25
A vitamini (ug/dl)	14	74	30±12
Hb (gr/dl)	5,8	16,2	12,9±1,2
Ferritin (ng/ml)	1	88	22±15
TDBK (ug/dl)	147	601	317±60

Hb: hemoglobin, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Çalışmaya büyüme gelişmesi normal, boy ve kilo persentili normal aralıktadır, sağlıklı çocuklar dahil edilmiştir. Boy persentili 50 ve altında olanlarla, 50'nin üzerinde olanlar arasında demir, çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Aynı şekilde kilo persentili 50 ve altında olanlarla, 50'nin üzerinde olanlar arasında demir, çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Olgular 6-10 ve 11-14 yaş olmak üzere iki gruba ayrılarak da incelenmiştir. Yaş grupları arasında demir, çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 18'de yaş gruplarına göre demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansı verilmiştir.

**Tablo 18. Yaş gruplarına göre demir, çinko ve A vitamini eksikliği**

		Yaş grubu		p
		6-10 (n=205)	11-14 (n=129)	
Demir eksikliği	Var	100 (%48,8)	66 (%51,2)	>0,05
	Yok	105 (%51,2)	63 (%48,8)	
Çinko eksikliği	Var	40 (%19,5)	23 (%17,8)	>0,05
	Yok	165 (%80,5)	106 (%82,2)	
A vitamini eksikliği	Var	30 (%14,6)	23 (%14,7)	>0,05
	Yok	175 (%85,4)	129 (%85,3)	

Kızlar ve erkekler arasında demir ve A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Çinko eksikliği ise kızlarda %23,6, erkeklerde %13,8 olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,022$ ). Tablo 19’de cinsiyete göre demir, çinko ve A vitamini eksikliği verilmiştir.

**Tablo 19. Cinsiyete göre demir, çinko ve A vitamini eksikliği**

		Cinsiyet		p
		Kız (n=174)	Erkek (n=160)	
Demir eksikliği	Var	87 (%50)	79 (%49,4)	p>0,05
	Yok	87 (%50)	81 (%50,6)	
Çinko eksikliği	Var	41 (%23,6)	22 (%13,8)	p=0,022
	Yok	133 (%76,4)	138 (%86,3)	
A vitamini eksikliği	Var	23 (%13,2)	26 (%16,3)	p>0,05
	Yok	151 (%86,8)	134 (%83,8)	

Tüm çocuklarda DE olan 166 olgu ile DE olmayan 168 olgu arasında çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 20’de demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı verilmiştir. Tüm çocuklarda çinko eksikliği olan 63 olgu ile çinko eksikliği olmayan 271 olgu arasında A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 21’de çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı verilmiştir.

**Tablo 20. Demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı**

		Demir eksikliği		p
		Var (n=166)	Yok (n=168)	
Çinko eksikliği	Var	27 (%16,3)	36 (21,4)	p>0,05
	Yok	139 (%83,7)	132 (78,6)	
A vitamini eksikliği	Var	29 (%17,5)	20 (%11,9)	p>0,05
	Yok	137 (%82,5)	148 (%88,1)	

**Tablo 21. Çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı**

		Çinko eksikliği		p
		Var (n=63)	Yok (n=271)	
A vitamini eksikliği	Var	7 (%11,1)	42 (%15,5)	p>0,05
	Yok	56 (%88,9)	229 (%84,5)	

Kızlarda DE olan 87 olgu ile DE olmayan 87 olgu arasında çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 22’de kızlarda demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı verilmiştir. Kızlarda çinko eksikliği olan 41 olgu ile çinko eksikliği olmayan 133 olgu arasında A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 23’te kızlarda çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı verilmiştir.

**Tablo 22. Kızlarda demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı**

		Demir eksikliği		p
		Var (n=87)	Yok (n=87)	
Çinko eksikliği	Var	18 (%20,7)	23 (%26,4)	p>0,05
	Yok	69 (%79,3)	64 (%73,6)	
A vitamini eksikliği	Var	12 (%13,8)	11 (%12,6)	p>0,05
	Yok	75 (%86,2)	76 (%87,4)	

**Tablo 23. Kızlarda çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı**

		Çinko eksikliği		p
		Var (n=41)	Yok (n=133)	
A vitamini eksikliği	Var	2 (%4,9)	21 (%15,8)	p>0,05
	Yok	39 (%95,1)	112 (%84,2)	

Erkeklerde DE olan 79 olgu ile DE olmayan 81 olgu arasında çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 24’te erkeklerde demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı verilmiştir. Erkeklerde çinko eksikliği olan 22 olgu ile çinko eksikliği olmayan 138 olgu arasında A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 25’te erkeklerde çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı verilmiştir.

**Tablo 24. Erkeklerde demir düzeyinin çinko ve A vitamini düzeyine göre dağılımı**

		Demir eksikliği		p
		Var (n=79)	Yok (n=81)	
Çinko eksikliği	Var	9 (%11,4)	13 (%16)	p>0,05
	Yok	70 (%88,6)	68 (%84)	
A vitamini eksikliği	Var	17 (%21,5)	9 (11,1)	p>0,05
	Yok	62 (%78,5)	72 (%88,9)	

**Tablo 25. Erkeklerde çinko düzeyinin A vitamini düzeyine göre dağılımı**

		Çinko eksikliği		p
		Var (n=22)	Yok (n=138)	
A vitamini eksikliği	Var	5 (%22,7)	21 (%15,2)	p>0,05
	Yok	17 (%87,3)	117 (%84,8)	

Sosyoekonomik düzey ile demir, çinko veya A vitamini eksikliği ilişkisini belirlemek amacıyla anne ve babanın mesleği, oturulan ev durumu ve yerleşim birimi, aylık gelir düzeyi sorgulanmıştır. Sorgulanan parametreler ile demir, çinko veya A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 26’da olguların sosyoekonomik göstergelere göre dağılımı verilmiştir.

**Tablo 26. Olguların sosyoekonomik göstergelere göre dağılımı**

Özellik		n=334	%
Anne Mesleği	Çalışmıyor	285	85,3
	Çalışıyor	49	14,7
Baba Mesleği	Çalışmıyor	10	3
	İşçi	166	49,7
	Memur	64	19,2
	Diğer	94	28,1
Oturlan Ev	Kendi evi	230	68,9
	Kiracı	104	31,1
Oturlan Yerleşim Birimi	Köy	65	19,5
	İlçe	153	45,8
	Şehir Merkezi	116	34,7
Aylık Gelir Düzeyi (TL)	<1000	19	5,7
	1000-2000	157	47
	2000-3000	106	31,7
	>3000	52	15,6

Beslenme alışkanlıkları ile demir, çinko ve A vitamini eksikliği ilişkisini belirlemek amacıyla yapılan anketimizde haftalık kırmızı et, kuru bakliyat, kuruyemiş ve süt tüketimi sorgulanmıştır. Sorgulanan parametreler ile demir, çinko veya A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 27’de olguların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımı verilmiştir.

**Tablo 27. Olguların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımı**

Özellik		n=334	%
<b>Kırmızı Et</b> <b>Tüketimi</b>	<b>Tüketmiyor</b>	35	10,5
	<b>Haftada 1</b>	125	37,5
	<b>Haftada 2-3</b>	103	31
	<b>Haftada &gt;3</b>	71	21
<b>Kuru Bakliyat</b> <b>Tüketimi</b>	<b>Tüketmiyor</b>	23	7
	<b>Haftada 1</b>	91	27
	<b>Haftada 2-3</b>	125	37,5
	<b>Haftada &gt;3</b>	95	28,5
<b>Kuruyemiş</b> <b>Tüketimi</b>	<b>Tüketmiyor</b>	48	14,5
	<b>Haftada 1</b>	91	27
	<b>Haftada 2-3</b>	87	26
	<b>Haftada &gt;3</b>	108	32,5
<b>İnek Sütü</b> <b>Tüketimi</b>	<b>Tüketmiyor</b>	87	26
	<b>Haftada 1-2 bardak</b>	121	36
	<b>Günde 1-2 bardak</b>	115	34,5
	<b>Günde &gt;2 bardak</b>	11	3,5

Anket formunda iştahsızlık, diş bozukluğu, solgunluk, halsizlik, gibi çeşitli klinik semptomlar sorgulanarak demir, çinko veya A vitamini eksikliği ile ilişkili olanlar saptanmak istenmiştir. Klinik semptomları olan ve olmayan gruplar arasında demir, çinko veya A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Tablo 28’de klinik semptomlar ve sıklığı verilmiştir.



**Tablo 28. Klinik semptomlar ve sıklığı**

Klinik Semptom	n	%
İştahsızlık	113	34
Diş bozukluğu	84	25
Enfeksiyon nedeniyle hastanede yatış	81	24
Solgunluk, halsizlik	78	23
Ağızda yara, aft	57	16
Cilt kuruluğu	47	14
Saçlarda kırılma	23	7
Tırnak bozukluğu	18	5
Toprak yeme (pika)	8	2
Gece körlüğü	0	0

Cilt kurululuğu olanların %14,9'sında, olmayanların %14,6'sında A vitamini eksikliği saptanmıştır. Cilt kurululuğu ile A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Diş bozukluğu olanların %45,1'inde, olmayanların %52,4'ünde demir eksikliği saptanmıştır. Diş bozukluğu olanların %38,1'inde, olmayanların %27,6'sında ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Diş bozukluğu ile demir eksikliği veya ferritin düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tırnak bozukluğu olanların %44'inde, olmayanların %51'inde demir eksikliği saptanmıştır. Tırnak bozukluğu olanların %44,4'ünde, olmayanların %29,4'ünde ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Tırnak bozukluğu ile demir eksikliği veya ferritin düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Solgunluk, halsizlik bulgusu olanların %42,1'inde, olmayanların %53,2'sinde demir eksikliği saptanmıştır. Solgunluk, halsizlik bulgusu olanların %32,1'inde, olmayanların %29,6'sında ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Solgunluk, halsizlik bulgusu olanların %12,8'inde, olmayanların %8,6'sında Hb düşüklüğü saptanmıştır. Solgunluk, halsizlik bulgusu olanlarla olmayanlar arasında demir, ferritin, Hb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Ağız içinde yara, aft bulgusu olanların %42,9'unda, olmayanların %52,2'sinde demir eksikliği saptanmıştır. Ağız içinde yara, aft bulgusu olanların %33,3'ünde, olmayanların %26,6'sında ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Ağız içinde yara, aft bulgusu olanların %8,8'inde, olmayanların %8,7'sinde Hb düşüklüğü saptanmıştır. Ağız içinde yara, aft bulgusu olanların %14'ünde, olmayanların %19,9'unda çinko eksikliği saptanmıştır. Ağız içinde yara, aft bulgusu olanlarla olmayanlar arasında demir, ferritin, Hb ve çinko düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Saçlarda kırırma bulgusu olanların %45,5'inde olmayanların %51'inde demir eksikliği saptanmıştır. Saçlarda kırırma bulgusu olanların %34,8'inde, olmayanların %29,4'ünde ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Saçlarda kırırma bulgusu olanların %8,7'sinde, olmayanların %9,6'sında Hb düşüklüğü saptanmıştır. Saçlarda kırırma bulgusu olanların %26,1'inde, olmayanların %18,3'ünde çinko eksikliği saptanmıştır. Saçlarda kırırma bulgusu olanlarla olmayanlar arasında demir, ferritin, Hb ve çinko düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

İştahsızlık bulgusu olanların %43,1'inde, olmayanların %54,3'ünde demir eksikliği saptanmıştır. İştahsızlık bulgusu olanların %31'inde, olmayanların %39,9'unda ferritin düşüklüğü saptanmıştır. İştahsızlık bulgusu olanların %10,6'sında, olmayanların %9'unda Hb düşüklüğü saptanmıştır. İştahsızlık bulgusu olanların %19,5'inde, olmayanların %18,6'sında çinko eksikliği saptanmıştır. İştahsızlık bulgusu olanların %7,1'inde, olmayanların %18,6'sında A vitamini eksikliği saptanmıştır. İştahsızlık bulgusu olanlarla olmayanlar arasında demir, ferritin, Hb, çinko ve A vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Toprak yeme öyküsü olanların %50'sinde, olmayanların %50,6'sında demir eksikliği saptanmıştır. Toprak yeme öyküsü olanların %37,5'inde, olmayanların %30,1'inde ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Toprak yeme öyküsü olanların %12,5'inde, olmayanların %19'unda çinko eksikliği saptanmıştır. Toprak yeme öyküsü olanlarla olmayanlar arasında demir, ferritin ve çinko düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Enfeksiyon (üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit, üriner sistem enfeksiyonu, lenfadenit, diş absesi) nedeniyle hastanede yatışı olanların %47,4'ünde, olmayanların %51,6'sında demir eksikliği saptanmıştır. Enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olanların %32,1'inde, olmayanların %36,6'sında ferritin düşüklüğü saptanmıştır. Enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olanların %9,9'unda, olmayanların %9,5'inde Hb düşüklüğü saptanmıştır. Enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olanların %17,3'ünde, olmayanların %19,4'ünde çinko eksikliği saptanmıştır. Enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olanların %12,3'ünde, olmayanların %15,4'ünde A vitamini eksikliği saptanmıştır. Enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olanlarla olmayanlar arasında demir, ferritin, Hb, çinko ve A vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde mikrobesein eksikliklerinin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu anlaşılmıştır. Demir, çinko ve A vitamini temel mikrobeseinler arasında önemli yere sahiptir. DSÖ'ye göre DE ve DEA dünyadaki en sık beslenme sorunudur. Dünyada iki milyar insanın DE'den etkilendiği ve bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir (47). DSÖ verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki kadın ve çocukların yarısında, erkeklerin ise %25'inde demir eksikliği anemisi mevcuttur (231). Dünyada çinko eksikliği prevalansı %31 olarak saptanmıştır. Çinko eksikliği yaklaşık 200 bin ishal, 400 bin pnömoni, 20 bin malarya vakasının ölümle sonuçlanmasına neden olmaktadır (23). A vitamini eksikliği çocuklarda morbidite ve mortalite riskini artırır. Dünyada yılda 1,3-2,5 milyon çocuk A vitamini eksikliğinden ölmekte, 4,4 milyon çocukta ve 6,2 milyon kadında kseroftalmi görülmektedir (21). Bugün artık bilinmektedir ki, söz konusu yetersizliklerin klinik bir semptomaya yol açmayan hafif düzeyleri bile insan sağlığını olumsuz etkilemektedir. Son birkaç yılda subklinik seyir izleyen mikrobesein eksiklikleri giderek daha büyük önem kazanmakta ve sağlık otoritelerinin dikkatini çekmektedir.

Klinik bulgu vermeyen mikrobesein eksiklikleri dünya nüfusunun yaklaşık üçte birini etkilemektedir. (232). Demir, çinko ve A vitamini sentez, emilim veya fonksiyon basamaklarında birbirleriyle etkileşim içinde olan mekanizmalara sahiptir. Bu nedenle eksiklikleri ve eksikliklerinin tedavilerinde her üç mikrobeseinin birlikte değerlendirilmesi faydalı olabilir. Her üç mikrobesein de organizmada hücre bölünme ve farklılaşmasında, immünitede, kemik gelişiminde, görme fonksiyonunda, zeka ve algılama fonksiyonunda, anne ve çocuk mortalitesinde etkilidir. Bir çocuk spesifik bir eksiklik ile başvuruyorsa eş zamanlı görülebilecek diğer mikrobesein eksiklikleri açısından da riskli kabul edilmelidir.

Günümüzde amaç sadece mikrobesein eksikliklerinin klinik bulgularını gösteren çocukları belirleyip onları tedavi etmek değil, toplumda bu eksikliklerin ortaya çıkmasını engellemek olmalıdır. Bu amaçla ulusal çapta halk sağlığı programları yürütebilmek için öncelikle bu eksikliklerin sıklığını bilmek gerekir. Biz de bundan dolayı okul çağındaki 6-14 yaşı arası, sağlıklı 334 çocukta demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansını değerlendirmeyi ve eksikliklerin birbirleriyle olan ilişkisini

saptamayı hedefledik. Çalışmamızdaki çocuklara ve ailelerine eksikliklerin etiyojisini belirleyebilmek için beslenme alışkanlığı, sosyoekonomik düzey, geçirilmiş hastalıklar gibi soruları içeren ve klinik bulguları sorgulayan anket düzenledik.

Ülkemizde, çeşitli illerde yapılan çalışmalarda DEA sıklığı %1,4 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (233). Sağlık Bakanlığı çocuklardaki DEA'nın önlenmesi amacıyla 2004 yılından itibaren "Demir Gibi Türkiye" programını başlatmış ve bu program içerisinde 4-12 aylık bebeklere ücretsiz demir desteği verilmiştir. "Demir gibi Türkiye" programı öncesinde çocukların yaklaşık dörtte birinin öyküsünde kan sayımı yapıldığı ve kan sayımı yapılan çocukların da üçte ikisine anemi tanısı koyulduğu bildirilmiştir. Bu programın başarılı olup olmadığını görmek amacıyla 2008 yılında yapılan çalışmada 12-23 aylık çocuklarda anemi sıklığının %7,8 olduğu saptanmıştır (234).

Kılıçbay ve ark. (157) tarafından 2006 yılında Bursa'da yapılan çalışmada; sosyoekonomik düzeyi düşük bölgede bulunan 3 farklı sağlık ocağına başvuran, herhangi bir yakınması olmayan 1-16 yaş arasındaki 500 çocukta anemi prevalansı %31, DE prevalansı %12, DEA prevalansı ise %7,4 saptanmıştır. Taşyenen ve ark. (235) tarafından 2006 yılında Manisa'da yapılan çalışmada; 7-11 yaş arasındaki 848 çocukta DE prevalansı %24,7, DEA prevalansı ise %1,4 saptanmıştır. Güngör ve ark. (236) tarafından 2007 yılında Samsun'da yapılan çalışmada; 7-14 yaş arasındaki 403 sağlıklı çocukta DE prevalansı %23,8, DEA prevalansı %9,4 olarak saptanmıştır. Kızlar ve erkekler arasında DE görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Arslan ve ark. (165) tarafından 2011 yılında Düzce ili Yığılca ilçesinde yapılan çalışmada; 8-14 yaş arasındaki 400'ü erkek 317'si kız toplamda 717 çocukta anemi prevalansı %21,9, DE prevalansı %11, DEA prevalansı %7,4 saptanmıştır. Kızlar ve erkekler arasında anemi görülme oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Pektaş ve ark. (237) tarafından 2011 yılında Aydın'da yapılan çalışmada; ilköğretim 1-8. sınıf arasındaki 496 çocukta anemi prevalansı %15,7, DE prevalansı %38,7, DEA prevalansı %8,3 olarak saptanmıştır. Yaş gruplarına göre anemi görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamız 6-14 yaş arası, sağlıklı, herhangi risk faktörü bulunmayan 174'ü kız ve 160'ı erkek toplam 334 çocukta yapılmıştır. Çalışmamızda DE

prevalansı %49,7, DEA prevalansı ise %9,6 olarak saptanmıştır. Çalışmamız Güngör ve ark. (240) tarafından Samsun'da yapılan çalışmayla yaş grubu, coğrafi yapı ve olgu sayısı açısından benzer kriterlere sahiptir ve DEA prevalansı iki çalışmada da yaklaşık olarak aynı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde cinsiyet ve yaş gruplarına göre DE görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Şahin ve ark. (238) tarafından 2016 yılında Trabzon'da yapılan çalışmada; ilköğretim 5-8. sınıf arasındaki 430 çocukta anemi prevalansı %3,5, DE prevalansı %33,7, DEA prevalansı %3,2 saptanmıştır. Şahin ve arkadaşları, DEA prevalansının ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre düşük saptanmasının nedenini Trabzon'da hayvansal ürünlere, kırmızı et ve et ürünlerine ülkemizin diğer bölgelerine göre kısmen daha ucuz ve kolay ulaşılabilir olması ile açıklamışlardır.

Çalışmamızda beslenmeyle DE ve DEA ilişkisini ortaya koyabilmek için haftalık et, kuru bakliyat, kuruyemiş ve inek sütü tüketim miktarları sorgulanmıştır. Çalışmamızın sonucunda DE %49,7 (n:166) ve DEA %9,6 (n:32) gibi yüksek bir oranda tespit edilmesine rağmen beslenme ile ilgili anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. DE olanlarda demirin emilimini etkileyecek düzeyde günde iki bardaktan fazla inek sütü tüketenlerin oranı %3,6 bulunmuştur. DE olanlarda haftada üç günden fazla et, bakliyat ve kuruyemiş tüketimleri sırasıyla %14, %27,7 ve %28,3 bulunmuştur. Tüm çocuklarda demirden zengin gıdaların haftalık tüketimlerin az olması ve alınan besinlerden demir emiliminin yeterince sağlanamaması nedeniyle anlamlı ilişki saptanmadığı düşünülmüştür.

Yörgüç ve ark. (239) tarafından 2016 yılında Kırıkkale'de yapılan çalışmada; 2-18 yaş arasındaki DE ve/veya DEA tanısı konulan 96 hasta ile anemi kliniği ile başvuran ve hematolojik patoloji saptanmayan 76 hasta iki grup olarak değerlendirilmiştir. DEA olan hastalarda en sık iki bulgu halsizlik ve efor kapasitesinde düşme (%39,6) ile solukluk (%18,8) olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda demir ile ilgili klinik eksiklik belirtilerine yönelik sorular yöneltildiğinde en sık saptanan ilk 3 cevap iştahsızlık (%34), diş bozukluğu (%25), enfeksiyon nedeniyle hastanede yatış (%24) idi. DE olan 166 hastanın %28'inde, DE olmayan 168 hastanın %37'sinde iştahsızlık mevcuttu. İştahsızlık görülme sıklığı ile DE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca sorgulanan

halsizlik, yorgunluk, diş beozukluğu, tırnak bozukluğu, ağız içinde yara, saçlarda kırılma gibi diğer klinik bulguların görülme sıklığı ile DE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Klinik eksiklik belirtilerini içeren sorulara aileler tarafından objektif cevap verilemediğinden dolayı anlamlı ilişki saptanmadığı düşünüldü.

Çakmak ve ark. (240) tarafından 2015 yılında Düzce’de yapılan çalışmada; 119 derin anemili olgunun 52’sinde (%43,7) DEA saptanmıştır. DEA saptanan hastaların ise %76,9 unun aylık gelir düzeyinin 1500 TL altında olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda DEA saptanan 32 hastanın 18’inin aylık gelir düzeyi 2000 TL altında bulunmuştur. Ancak aylık gelir düzeyi ile DEA veya DE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca sosyoekonomik düzeyin DE ve DEA üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla anne ve babanın eğitim durumu, mesleği, evde yaşayan kişi sayısı, kirada veya kendi evinde oturma, oturulan yerleşim birimi gibi parametreler sorgulanmıştır. Sorgulanan bu parametreler ile DE ve DEA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çinko eksikliğinin, yetersiz çinko alımı nedeniyle yaygın olduğu düşünülmektedir. Uluslararası çinko beslenme değerlendirme grubu (IZiNCG)’nun 2004 yılında yaptığı araştırmada toplumların gelişmişlik durumlarına göre yetersiz çinko alımının %9,3-%33,1 arasında değiştiği belirtilmiştir. Elde edilen farklı veriler; hastalıklar, beslenme durumu veya coğrafik yapı değişikliği gibi nedenlerden kaynaklanmıştır (241). Açıktur ve ark. (156) tarafından 1992 yılında Ankara’da yapılan çalışmada; 7-17 yaş arasındaki 906 sağlıklı çocukta çinko eksikliği prevalansı %15,7 saptanmıştır. İzmir’de 2-12 yaş arasındaki 153 sağlıklı çocuğun serum çinko analizinde çinko değerleri  $69,9 \pm 34,8$  bulunmuştur. Serum çinko düzeyi arttıkça serum demir düzeyinin de anlamlı arttığı ve aralarındaki korelasyon gösterilmiştir (242). Tanzer ve ark. (160) tarafından 2004 yılında Sivas’ta yapılan çalışmada; 7-11 yaş arasındaki 432 sağlıklı çocukta çinko eksikliği prevalansı %43,1 saptanmıştır. Kılıçbay ve ark. (162) tarafından 2006 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan çalışmada; 1-16 yaş arasındaki 500 sağlıklı çocukta çinko eksikliği prevalansı %57 olarak bulunmuş ve saç çinko düzeyleri kız çocuklarda erkeklere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yaş grupları arasında ise çinko eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Vurallı ve

ark.(164) tarafından 2010 yılında Ankara’da yapılan çalışmada; 5-16 yaş arasındaki 1063 sağlıklı çocukta çinko eksikliği prevalansı %27,8 saptanmıştır. Cinsiyet ve yaş grupları ile çinko eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ortalama çinko değeri  $93,3 \pm 25$   $\mu\text{g/dl}$  olup çinko eksikliği prevalansı %18,9 saptanmıştır. Sonucumuz Türkiye’de sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan bazı çalışmalarla benzerlik göstermiştir. Çinko eksikliği prevalansı kızlarda %23,6, erkeklerde %13,8 bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0,022$ ). Cinsiyetle çinko ilişkisi açısından literatürde farklı sonuçlar olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Demir ve çinko eksikliğinde görülebilecek bulgu ve belirtiler benzerdir. Bu iki mikrobeseinin eksikliğinin aynı anda bulunması ile bu belirtiler derinleşebilmekte ve tedavileri zorlaşabilmektedir. Dünyadaki bütün ülkelerden demir ve çinko eksikliği bildirilmekle birlikte, sıklık oranı toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir.

Türkiye’de de yıllar içerisinde DE ve çinko eksikliğini belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Ece ve ark. (158) tarafından 1997 yılında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yapılan çalışmada; 1-14 yaş arasındaki 60 DEA tanısı olan çocuktan oluşan grubun serum çinko düzeyleri, 64 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Ayrıca çinko eksikliği DEA tanılı grupta %42, kontrol grubunda ise %16 bulunmuştur. Erdoğan ve ark. (159) tarafından 2003 yılında Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapılan çalışmada; 1-12 yaş arasındaki DEA olan 35 çocuktan oluşan çalışma grubunun serum çinko düzeyleri ( $63,9 \pm 12,8$   $\mu\text{g/dL}$ ), 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuna ( $89,3 \pm 17,4$   $\mu\text{g/dL}$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Bununla birlikte DEA olan grupta serum çinko düşüklüğünün prevalansı da oldukça yüksek bulunmuştur (%82,8). Şahin ve ark.(161) tarafından 2005 yılında Gaziantep’te yapılan çalışmada; DEA olan 69 çocuktan oluşan çalışma grubunun serum çinko düzeyleri, 24 çocuktan oluşan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Bununla birlikte DEA olan grupta serum çinko düşüklüğünün prevalansı da oldukça yüksek bulunmuştur (%49,2). Arcagök ve ark. (163) tarafından 2010 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde yapılan çalışmada; 6 ay-17 yaş arasındaki 98 DE ve/veya DEA tanılı çalışma grubunda çinko eksikliği %9,2, 100 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol



grubunda çinko eksikliği %1 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Gülşan ve ark. (231) tarafından 2010 yılında Başkent Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; 79 DEA'lı olgu iki gruba ayrılıp birinci gruba sadece demir, ikinci gruba demir ile birlikte çinko tedavisi verilmiştir. Çalışma gruplarının tedavi sırasındaki ve sonrasındaki hematolojik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ve demir ile çinkonun emiliminin birbirini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Arslan ve ark. (165) tarafından 2011 yılında Düzce ili Yığılca ilçesinde yapılan çalışmada; 8-14 yaş arasındaki anemisi olan 157 çocukta çinko eksikliği oranını %52,2 olarak saptanmıştır. Çocukların yaş grupları ve cinsiyetleri ile çinko düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak anemi düzeyi arttıkça çinko eksikliğinin daha da arttığı saptanmıştır.

Çinko ve DE'nin birlikteliği açısından bakıldığında, çalışmamızda DE veya DEA ile çinko eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. DE olanların %16,3'ünde (n=27) çinko eksikliği de mevcuttu. Bulduğumuz bu oran Arcagök (163) ve arkadaşlarının tespit ettiği %9'luk orandan daha fazla idi. Bu veriler ışığında henüz DEA klinik bulguları çıkmadan da çinko eksikliğinin görülebileceği düşünülmüştür.

Çinko eksikliğinin sosyoekonomik düzeyle ilişkisini ortaya koyabilmek amacıyla anne ve babanın eğitim durumu, mesleği, evde yaşayan kişi sayısı, aylık gelir düzeyi, kirada veya kendi evinde oturma, oturulan yerleşim birimi sorgulanmıştır. Sorgulanan bu parametreler ile çinko eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çinkonun biyoyaralanımını belirlemede diyet önemli rol oynar. Ülkemiz şartlarında da yeme alışkanlıklarımız, ortamın sıcaklığı ve nemi, ana gıda olarak tahılların kullanılması, besinlerimizdeki çinko miktarı, toplumun çinko düzeyine etkili olmaktadır. Besinlerle alınan çinkonun ana kaynağı etlerdir (109). Değişik et tipleri farklı oranlarda çinko içermektedir. Etler içerisinde en yüksek oranda çinko kırmızı ette bulunmaktadır. Tahıllardan özellikle buğdayda, kuru bakliyatlarda ve kuruyemişte çinko miktarı fazladır (110).

Bizde beslenme ve çinko eksikliği arasındaki ilişki açısından anketimizde haftalık kırmızı et, kuruyemiş, kuru bakliyat tüketimini sorguladık. Ancak çinko eksikliği ile beslenme parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptamadık. Çinko içeren besinlerin haftalık tüketim miktarının az olması ve yanlış beslenme alışkanlıklarımız nedeniyle anlamlı ilişki saptanmadığını düşündük.

Ece ve ark. (158) tarafından 1997 yılında yapılan çalışmada; DEA'lı çocuklardan oluşan çalışma grubu ile sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda serum çinko düzeyi ile MCV arasında anlamlı korelasyon saptanmış fakat serum çinko düzeyi ile diğer hematolojik parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. Erdoğan ve ark. (159) tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada; serum çinko düzeyleri ile Hb, Hct, MCV, demir, ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Vurallı ve ark. (164) tarafından 2010 yılında Ankara'da yapılan çalışmada; 5-16 yaş arası 1063 sağlıklı çocukta serum çinko düzeyi ve Hb düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda serum çinko düzeyi ile Hb, Hct, RBC, MCV, Ferritin ve TDBK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Torlak ve ark. (166) tarafından 2014 yılında İstanbul'da yapılan çalışmada; 2-18 yaş arasındaki 99 sık ÜSVE öyküsü olan çalışma grubunda çinko eksikliği prevalansı %33,3, 88 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunda çinko eksikliği prevalansı %1,1 bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde ise toplam 187 çocukta çinko eksikliği prevalansı %18,2 saptanmıştır. Bizim çalışmamıza son iki hafta içinde enfeksiyon öyküsü olan çocuklar dahil edilmemiştir. Yapılan ankette enfeksiyon sıklığı, daha önce enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olup olmadığı sorgulanmıştır. Daha önce enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olanlar ile çinko eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

A vitamini eksikliği sosyoekonomik düzeyi düşük olan başta Afrika ve Asya olmak üzere birçok ülkede önemli bir halk sağlığı sorunudur. Avrupa ve Amerika'da ise 1950'lerden itibaren bir sorun olmaktan çıkmıştır. Dünyada 3 milyon çocukta klinik eksiklik, yaklaşık 250 milyon çocukta subklinik eksiklik görülmektedir (21). DSÖ ülkeleri, eksikliğin ciddiyetine göre klinik eksiklik ve hafif, orta, ciddi seviyede subklinik eksikliğin görüldüğü ülkeler olarak sınıflandırmıştır. A vitamini eksikliğinin 60'dan fazla ülkede önemli bir halk sağlığı problemi olduğu bildirilmiştir. Ülkemiz ise hafif derecede subklinik eksiklik olarak sınıflandırılan grupta bulunmaktadır (22).

A vitamini düzeyini saptamaya yönelik en sık kullanılan yöntem plazma A vitamini ölçümüdür (243). DSÖ'nün 2005 yılında güncellenen kriterlerine göre plazma retinol düzeyinin 20 µg/dL veya 0,70 mmol/L'den yüksek oluşu A vitamini düzeyinin normal olduğunu gösterir. Retinol düzeyi toplumun %5'inde 10 µg/dL'nin altında, %20'sinde 20 µg/dL'nin altında ise halk sağlığı sorunu olduğu kabul edilir (201).

Dünyada okul çağı çocuklarında yapılan çalışmalarda subklinik A vitamini eksikliği %2-22 arasında değişen oranlarda saptanmış iken Türkiye'de sağlıklı çocuklarda A vitamini eksikliğinin sıklığına yönelik yapılan çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir. Açıktur ve ark. (156). Tarafından 1992 yılında Ankara'da yapılan çalışmada; 7-17 yaş arasındaki 960 sağlıklı çocuğun %11,6'sında A vitamini düzeyi 20 µg/dL'nin altında saptanmıştır. Hatun ve ark. (190) tarafından 1995'te Ankara'da yapılan çalışmada; 9-17 ay arasındaki 80 sağlıklı çocuğun %1,3'ünde serum retinol düzeyi 10 µg/dL'nin altında, %30'unda serum retinol düzeyi 20 µg/dL'nin altında saptanmıştır. Kurugöl ve ark. (196) tarafından 2000 yılında İzmir'de yapılan çalışmada; 6-59 ay arasındaki 160 sağlıklı çocuğun %0,6'sında serum A vitamini düzeyi 10 µg/dL'nin altında, %15'inde 20 µg/dL'nin altında saptanmıştır. Tansuğ ve ark. (198) tarafından 2010 yılında Manisa'da yapılan çalışmada; 36-48 ay arasındaki 100 sağlıklı çocuğun %11'inde A vitamini düzeyi 20 µg/dL'nin altında saptanmıştır. Vurallı ve ark. (164) tarafından 2010'da Ankara'da yapılan çalışmada; 5-16 yaş arası 1063 sağlıklı çocukta subklinik A vitamini eksikliği saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda subklinik A vitamini eksikliği (<20 µg/dL) prevalansı %14,7, ortalama A vitamini değeri ise 30±12 µg/dL saptanmıştır. Klinik A vitamini eksikliği ise saptanmamıştır. Çıkan bu sonuçlara göre Zonguldak ilinde subklinik A vitamini eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunu olmasa da son yıllarda sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalara göre (164,198,199) daha yüksek oranda bir subklinik A vitamini eksikliği saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmaların çoğunda olduğu gibi bizim çalışmamızda da cinsiyete ve yaş gruplarıyla A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Ülkemizde yapılmış malnütrisyonlu ya da çeşitli enfeksiyonları olan çocukları A vitamini eksikliği açısından inceleyen çalışmalar da vardır. Tanzer ve ark. (244)

tarafından Sivas'ta yapılan çalışmada; 18 malnütrisyonlu çocuğun serum retinol düzeyleri sağlıklı çocuklara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Küçükbay ve ark. (245) tarafından Malatya'da yapılan çalışmada; tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve/veya yineleyen ishali olan 56 çocukta serum retinol düzeyi, 35 çocuktan oluşan sağlıklı gruba kıyasla anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Büyükgebiz ve ark. (189) tarafından 1990 yılında Ankara'da yapılan çalışmada; yineleyen akciğer enfeksiyonu ve/veya tekrarlayan ishali olan 117 çocukta serum retinol düzeyi ölçülmüş ve bu çocukların %64'ünde retinol düzeyi 20 µg/dL'nin altında, %4'ünde 10 µg/dL'nin altında saptanmıştır. Çecen ve ark. (194) tarafından 2001 yılında İzmir'de yapılan çalışmada; 3 ay-5 yaş arası 62 pnömonili hastanın 4'ünde (%6,5) serum retinol düzeyi 20 µg/dL'nin altında bulunmuştur. Yine bu çalışmada yüksek doz A vitamini uygulamasının çocukluk çağı kızamık dışı ve komplike olmayan pnömonilerinde hastalığın seyrine etkisi araştırılmış ve A vitamini eksikliğinin klinik bulguları olmadıkça ek A vitamini tedavisine gereksinim olmadığı görüşüne varılmıştır. Kula ve ark. (192) tarafından 1996 yılında Ankara'da yapılan çalışmada; yaşları 1-6,5 arasında değişen kızamık, suçiçeği ve üst solunum yolu enfeksiyonu olan 88 çocuğun serum retinol düzeylerine bakılmış ve kızamık grubunun %12'sinde, suçiçeği grubunun %21'inde, üst solunum yolu enfeksiyonu olanların ise %6'sında serum retinol düzeyini 30 µg/dL'nin altında saptamışlardır. Kızamık, suçiçeği ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren çocukların serum retinol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken enfeksiyonu olan çocukların serum retinol düzeyleri kontrol grubundaki sağlam çocuklara göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Avcı ve ark. (246) tarafından Başkent Üniversitesi'nde yapılan çalışmada; 1-9 yaş arasındaki 29 suçiçeği olgusu ve 20 sağlıklı kontrol grubu arasında A vitamini eksikliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tıraş ve ark. (197) tarafından 2007 yılında Ankara'da yapılan çalışmada; 0-2 yaş arası 40 bronşiolitli olguda serum retinol düşüklüğü %17,5, 20 sağlıklı çocukta serum retinol düşüklüğü %35 saptanmıştır.

Bizim çalışmamıza son iki hafta içinde enfeksiyon öyküsü olan çocuklar dahil edilmemiştir. Yapılan ankette enfeksiyon sıklığı, daha önce enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olup olmadığı sorgulanmıştır. Daha önce enfeksiyon nedeniyle hastanede yatışı olanlar ile A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı

ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda sadece sağlıklı çocuklara yer verildiğinden ve klinik A vitamini eksikliği (<10 µg/dL) saptanmadığından enfeksiyon ve A vitamini arasında anlamlı ilişki bulunamadığı düşünülmüştür.

A vitamini eksikliği özellikle düşük sosyoekonomik gelir düzeyine sahip gelişmekte olan ülkelerin sorunudur (247). Dünyanın en fakir ülkelerinden sayılan ve Birleşmiş Milletler Daimi Beslenme Komitesinin raporuna göre kseroftalmi vakalarının dünyada en sık görüldüğü ülke Etiyopya'dır (248). Demissie ve ark. (249) tarafından 2010 yılında Etiyopya'da yapılan çalışmada; 1200 çocuğun %37,7'sinde serum retinol düzeyleri düşük bulunmuş, %0,8'inde gece körlüğü, %1,7'sinde Bitot lekeleri saptanmıştır. Arlappa ve ark. (250) tarafından Hindistan'da yapılan çalışmada; A vitamini eksikliği belirtileri ve semptomları için 9228 çocuğa klinik muayene yapılmış olup 590 hastanın serum A vitamini düzeyine bakılmıştır. Bitot lekelerinin yaygınlığı %0,6 saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik bölgede yaşayan çocuklarda subklinik A vitamini eksikliği (<20 µg/dL) %61 saptanmış ve yüksek sosyoekonomik bölgede yaşayan çocuklara göre önemli ölçüde fazla olduğu görülmüştür. Türkiye'de Yıldırım ve ark. (199) tarafından 2011 yılında Eskişehir'de yapılan çalışmada; 0-18 yaş arasındaki 1768 çocukta kullanılan kitin sınır değerinin altında (<30 µg/dL) kalan toplam 20 çocuk (%1,3) saptanmıştır. DSÖ'nün kabul ettiği sınır değer (20 µg/dL'nin altı) altında olan ise sadece iki çocuk saptanmıştır. Kullanılan kitin sınır değerinin altında (<30 µg/dL) kalan toplam 20 olgu incelendiğinde 9'unun düşük, 6'sının orta, 5'inin yüksek sosyoekonomik bölgede yaşamakta olduğu bulunmuş olup sosyoekonomik düzeyle A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da A vitamini eksikliğinin sosyoekonomik düzeyle ilişkisini ortaya koyabilmek amacıyla anne ve babanın eğitim durumu, mesleği, evde yaşayan kişi sayısı, aylık gelir düzeyi, kirada veya kendi evinde oturma, oturulan yerleşim birimi sorgulanmıştır. Sorgulanan bu parametreler ile A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Vitamin A ve demir metabolizması arasında yakın ilişki olduğu uzun süredir bilinmektedir. Vitamin A'nın demir emilim veya metabolizmasında, demir depolarının kan dolaşımına verilmesinde etkili olduğu ile ilgili teoriler bulunmaktadır. Yine vitamin A'nın karaciğerden demir salınımına ve kemik iliğine

demir alımına ve sonuçta hematopoezi arttırdığı da söylenmektedir. Vitamin A'nın ağız yoluyla alınan demirin absorpsiyonunu; demiri bağlayıp, barsak lümeninde daha uzun süre çözünür kalmasını sağlayarak arttırdığı düşünülmektedir (251). Hasanoğlu ve ark. (252) DEA'sı olan çocuklarda serum vitamin A düzeylerini düşük bulduklarını ve demir tedavisi ile düzeylerin normale döndüğünü bildirmişlerse de etkisi olmadığını savunan çalışmalarda bulunmaktadır. Fishman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A vitamini, riboflavin, vitamin B6, vitamin E gibi birçok vitaminin demir tedavisine hematolojik yanıtı arttırdığı belirtilmiş, vitaminlerle demirin metabolizma ve emilimi arasında kompleks bir ilişki olduğu düşünülmüştür (253). Vrzhesinski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 95 DEA tespit edilen çocukta eş zamanlı olarak vitamin C, vitamin B2 ve vitamin E eksikliği tespit edilmiş, bu vitaminlerin eksiklikleri ile DE arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. A vitamini düzeyi ile DE arasında ise ilişki saptanmamıştır (253). Fettah ve ark. (253) tarafından 2010 yılında Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılan çalışmada; yaşları 6-48 ay arasında değişen 200 DEA'lı olgu 4 eşit gruba ayrılıp, birinci gruba Fe<sup>+2</sup>, ikinci gruba Fe<sup>+2</sup> ile eş zamanlı multivitamin, üçüncü gruba Fe<sup>+3</sup>, dördüncü gruba Fe<sup>+3</sup> ile eş zamanlı multivitamin verilmiştir. Anemi düzelme oranlarına bakıldığında tek başına demir alan grupta düzelmelerin en az olduğu ancak Fe<sup>+2</sup> ve Fe<sup>+3</sup> alan hastalarda bu tedaviyle eş zamanlı multivitamin verilmesinin bu oranı arttırdığı gözlemlenmiştir. Depo demiri düzeyinin de Fe<sup>+2</sup> ve Fe<sup>+3</sup> ile eş zamanlı multivitamin verildiğinde anlamlı oranda arttığı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda DE ve DEA ile subklinik A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasa da DEA olan 32 hastanın %19 unda, DEA olmayan 302 hastanın %13'ünde subklinik A vitamini eksikliği saptanmıştır.

Jimenez ve ark. (254) tarafından 2007 yılında Venezüella'da yapılan çalışmada; 2-6 yaş arasındaki sağlıklı çocuklardan oluşan 68 kişilik çalışma ve 12 kişilik kontrol grubu belirlenmiş olup, çalışma grubundakilere başlangıçta oral 200.000 IU A vitamini verilmiştir. Başlangıçta ve bir ay sonra alınan kan sonuçları karşılaştırıldığında, A vitamini verilen grupta kontrol grubuna göre Hb düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır (p=0,03). Anemi sıklığı A vitamini verilen grupta %17,6'dan %13,2 ye gerilemiştir ancak serum demiri ve ferritin düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Zimmermann ve ark. (255) tarafından Fas'ta yapılan

çalışmada; 5-13 yaş arasındaki sağlıklı çocuklardan oluşan 41 kişilik çalışma ve 40 kişilik kontrol grubu belirlenmiş olup, çalışma grubundakilere başlangıçta ve beşinci ayda oral 200.000 IU A vitamini verilmiştir. Başlangıçta, beşinci ayda ve onuncu ayda bakılan kan sonuçları karşılaştırıldığında onuncu ayın sonunda, A vitamini verilen grupta kontrol grubuna göre Hb düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır ( $p<0,02$ ), anemi görülme oranı %54,6'den %13,2'ye anlamlı olarak gerilemiştir ( $p<0,01$ ). Ayrıca MCV değerinde yükselme, eritropoietin düzeyinde artış, serum transferin reseptörü ve ferritin düzeyinde düşüş saptanmıştır. A vitamini verilen grupta eş zamanlı olan Hb düzeyindeki artış ve ferritin düzeyindeki düşüş Zimmermann ve arkadaşları tarafından eritropez nedeniyle ortaya çıkan demir ihtiyacının depolardan karşılanması olarak yorumlanmıştır.

Bizim çalışmamızda da demir düzeyi ve A vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Hamilelerde üçüncü trimesterde anemi oranları ile ilgili yapılan bir çalışmada; plasebo verilenlerin %84'ünde, A vitamini verilenlerin %65'inde, demir verilenlerin %32'sinde, A vitamini ve demir birlikte verilenlerin ise sadece %3'ünde anemi saptanmıştır (230). Gebelerde üzerinde yapılan bu çalışmada; demir ve A vitamini birlikte kullanıldığında Hb cevabının daha iyi olduğu görülmüştür.

A vitamini ve çinkonun vücutta birçok fonksiyonda sinerjik etki gösterdiği bilinmektedir. Her iki mikrobeyinin eksikliğinin görüldüğü toplumlarda özellikle malnütre çocuklarda yapılmış çalışmalarda çinko ve A vitamini düzeyi ve eksikliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (256). Ahmed ve ark. (257) tarafından 1998'de Bangladeş'te yapılan çalışmada; 12-15 yaş arasındaki 225 kız çocuğunda serum retinol ve çinko düzeyleri arasında aynı yönde korelasyon olduğunu göstermiştir. Thane ve ark. (258) tarafından 1997 yılında Britanya'da yapılan çalışmada; 4-18 yaş arasındaki 1193 çocukta serum retinol ve çinko düzeyleri arasında aynı yönde korelasyon olduğu saptanmıştır. Türkiye'de ise Vurallı ve ark. (164) tarafından 2010'da Ankara'da yapılan çalışmada; 5-16 yaş arasındaki 1063 sağlıklı çocukta %27,8 gibi yüksek oranda çinko eksikliği saptanmıştır ancak subklinik A vitamini eksikliği saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ise 334 sağlıklı çocukta çinko eksikliği %18,4, subklinik A vitamini eksikliği %14,7, çinko ve A vitaminin birlikte eksikliği ise %2,1

saptanmıştır. A vitamini ile çinko düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Türkiye istatistik kurumu (TÜİK) tarafından 2014 yılında yapılan Gelir Ve Yaşam Koşulları Araştırması sonucunda Zonguldak için aylık ortalama gelir 1164-1322 TL olarak belirtilmiştir (259). Bizim çalışmamızda 334 kişiden aylık geliri 1000-2000 TL arasında olanlar %47 olarak saptanmıştır. Yine TÜİK tarafından 2011 yılında yapılan Nüfus ve Konut Araştırması sonucunda, Zonguldak'ta hane sayısının 172 bin 985 olduğu, ortalama hane halkı büyüklüğünün ise 3,6 olduğu belirtilmiştir. Zonguldak'ta hane halklarının %68,9'unun kendi konutunda, %19,6'sının kirada, %2,6'sının lojmanda oturduğu, %8,9'unun ise konutun sahibi olmadığı fakat kira da ödemediği belirtilmiştir (260). Bizim çalışmamızda 334 ailenin ev durumu sorgulanmış, kendi evinde oturanlar %68,9 saptanmıştır. Çalışmamızda kendi evinde oturanların oranının TÜİK verileriyle birebir aynı olduğu ve aylık gelir düzeyi dağılımının TÜİK verileriyle örtüştüğü görülmüştür. Bu veriler bize çalışmamızdaki sonuçların Zonguldak bölgesi için güvenilir olduğunu göstermiştir.

2010 yılında yayınlanan raporda Zonguldak ilinin gelişmişlik düzeyi tüm iller içinde 21. Sıradan 27. sıraya düşmüştür (261). Bu düşüş yaşanmasına rağmen Zonguldak ilinin gelişmişlik sırası halen Türkiye ortalamasının üzerindedir. Buna göre Zonguldak için bile halk sağlığı problemi olan demir, çinko ve A vitamini eksikliğinin ülkemizin bazı diğer illeri için daha fazla sorun oluşturabileceği düşünülmüştür.

DE ve DEA'nın yürütülen çalışmalara, programlara rağmen halen yüksek oranlarda seyrettiği görülmektedir. Sağlam çocukların dahi demir eksikliği açısından taranması gerekmektedir. Bu yüzden problemin halen neden giderilemediğinin düşünülmesi ve uygun çözümlerin bulunması gerekmektedir. Demir koruması verilmesi, demirden zenginleştirilmiş gıdalar, demir içeriği yüksek besinlerle beslenme kalitesinin artırılması ve rutin demir taramalarının yapılması gerekmektedir. DEA tedavisi yapılırken çinko eksikliği de göz önünde bulundurulmalı ve demir tedavisine uygun yanıt vermeyen DEA olgularında tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca her demir eksikliğinde değil ancak beslenme yetersizliğinin olduğu bölgelerde, demir eksikliği semptomlarının görüldüğü



çocuklarda ve laboratuvar imkanlarının yetersiz olduğu yerlerde serum çinko düzeyi bakılamıyorsa her iki mikrobisini içeren preperatlar kullanılması fayda gösterebilir.

A vitamini ve provitaminden zengin yiyeceklerin diyetle alımını artırma, A vitamininin yüksek dozlarda periyodik olarak alımını sağlama ve A vitaminini sık tüketilen yiyeceklerden birine ekleme (fortifikasyon) A vitamini eksikliği ile başlıca mücadele etme yollarıdır. Klinik prevalans araştırmalarında hangi yiyecek maddesinin A vitamini eksikliği olan çocukların çoğu tarafından tüketildiği bulunmalıdır ve böylece hedef popülasyona hangi besin maddesi ile ulaşılması gerektiği bulunabilir. Eklenecek madde ucuz ve eklenen besinde fark edilmeyecek şekilde olmalıdır. A vitamini ile zenginleştirilmiş besin ile normal besin arasında fiyat farkı olmamalıdır. Ülkemizde margarin, bisküvi ve çerez gibi sık tüketilen besinler A vitamini ile zenginleştirilmektedir (201).

Sonuç olarak hızla artan nüfus, sanayileşme, gelişen modern tarım ve üretim uygulamaları nedeniyle beslenme alışkanlıklarının değişmiş olması yeni beslenme sorunlarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu yeni beslenme sorunlarından da en çok çocuklar etkilenmektedir. Besinlerin hazırlanma ve belirli süreçlerle işlenip tüketime hazır duruma getirilmeleri sırasında kullanılan yöntemler vitamin ve minerallerin değerlerinde önemli kayıplara neden olmaktadır. Diyetle yetersiz alıma neden olan başka bir faktör de sosyoekonomik güçsüzlüktür. Alım gücünün zayıflığına bağlı olarak başta çocuklar olmak üzere tüm bireylerde beslenme bozukluğuna bağlı hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Mikrobesin eksiklikleri gelişmiş ülkelerde büyük ölçüde kontrol altına alınmıştır. Amacımız bu eksikliklerin ülkemizde de kontrol altına alınması olmalıdır. Bu amaçla ulusal çapta halk sağlığı programları yürütülebilmesi için öncelikle bu eksikliklerin sıklığını bilmek gerekir. Türkiye’de mikrobesin eksikliklerinin sıklığının belirlenebilmesi için yeterli olgu sayısı ile değişik özellikte toplum örneklerinin incelenmesine ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya Ekim 2016 ile şubat 2017 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran, gönüllülük esasına dayanılarak ebeveynleri tarafından doldurulmuş anketi ve yazılı onam formu olan çocuklar dahil edilmiştir.
- 2) Çalışmaya yaşları 6-14 arasında değişen 174 kız, 160 erkek olmak üzere toplam 334 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Kızlar tüm olguların %52,1'ini erkekler %47,9'unu oluşturmuştur.
- 3) Çalışmaya büyüme gelişmesi normal, şikayeti olmayan sağlıklı çocuklar alınmıştır. Son 2 hafta içinde enfeksiyon öyküsü olanlar, kronik hastalığı olanlar, son 6 ay içinde multivitamin, demir veya çinko preparatı kullananlar çalışmadan çıkarılmıştır.
- 4) Anket formu ile sosyoekonomik özellikler ve demir, çinko, A vitamini durumunu etkileyecek diyet durumu sorgulanmıştır. Ankette anne ve babanın eğitimi, annenin yaşı, ailenin aylık geliri, yaşanılan yer, evdeki birey sayısı, çocuğun yaşı, cinsiyeti, demir, çinko veya vitamin desteği alıyorsa başlama zamanı, kullanım düzeni ve süresi ile ilgili sorulara yer verilmiştir. Demir, çinko ve A vitamini eksikliğine yönelik klinik semptomlar sorgulanmıştır.
- 5) Hemogloblin alt sınırı 6-12 yaş aralığı için 11,5 gr/dl, 12-14 yaş aralığı için kızlarda 12 gr/dl erkeklerde 13 gr/dl olarak belirlenmiştir. Ferritin alt sınırı 12 ng/ml, demir alt sınırı ise 70 µg/dl olarak belirlenmiştir. Beyaz küre sayısı 6-8 yaş için 5000-14500 hücre/mm<sup>3</sup>, 8-14 yaş için 4500-13500 hücre/mm<sup>3</sup> olarak kabul edilmiştir (42). Çalışmamızda demir eksikliği prevalansı %49,7, demir eksikliği anemisi prevalansı %9,6 saptanmıştır.
- 6) Çalıştığımız kitin prospektüsündeki referans aralığı kullanılarak serum çinko düzeyi 70 µg/dl'nin altında olanlar çinko eksikliği olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda çinko eksikliği prevalansı %18,9 saptanmıştır.

- 7) Serum retinol seviyesi 20 µg/dl altında ise subklinik, 10 µg/dl altında ise klinik eksiklik olarak kabul edilmiştir. 20-30 µg/dl suboptimal A vitamini düzeyi, 30 µg/dl üzeri normal A vitamini düzeyi olarak kabul edilmiştir (183). Çalışmamızda A vitamini subklinik eksikliği prevalansı %14,7 saptanmıştır. Klinik A vitamini eksikliği olan olgu saptanmamıştır.
- 8) Demir eksikliği ile çinko eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- 9) Demir eksikliği ile A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- 10) Çinko eksikliği ile A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- 11) Kızlar ve erkekler arasında demir ve A vitamini eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- 12) Çinko eksikliği ise kızlarda %23,6, erkeklerde %13,8 olarak bulunmuş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ( $p=0,022$ ).
- 13) Anket formu ile sorguladığımız sosyoekonomik parametreler ile demir, çinko veya A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- 14) Anket formu ile sorguladığımız klinik semptomlarla demir, çinko veya A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- 15) Anket formu ile sorguladığımız beslenme parametreleriyle demir, çinko veya A vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). Pediyatri 1. 4.baskı İstanbul: Nobel 2010:89-113
2. Bailey, Regan L., Keith P. West Jr, and Robert E. Black. "The epidemiology of global micronutrient deficiencies." *Annals of Nutrition and Metabolism* 66.Suppl. 2 (2015): 22-33.
3. Duque X, Flores-Hernández S, Flores-Huerta S, et al. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health*. 2007 Nov. 30; 7: 345.
4. Munoz EC, Rosado JL, Lopez P, et al. Iron and zinc supplementation improves indicators of vitamin A status of Mexican preschoolers. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 789-794.
5. Baqui AH, Zaman K, Persson LA, et al. Simultaneous weekly supplementation of iron and zinc is associated with lower morbidity due to diarrhea and acute lower respiratory infection in Bangladeshi infants. *J. Nutr.* 2003; 133: 4150-4157.
6. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları, 2.Baskı, 2002; 1-23.
7. IVACG Statement on vitamin A and iron interactions. Washington, DC, International Vitamin A Consultative Group, ILSI Human Nutrition Institute, 1998
8. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A Conspectus of Research on Zinc Requirements of man. *J Nutr* 1997;104(3):345-378
9. Prasad AS, Miale A, Farid Z, et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1963; 61: 537-49.
10. Akgüneş E. Çocuklarda demir eksikliği tarama testi olarak eritrosit indekslerinden RDW ve MCV'nin irdelenmesi (Tez). Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2004.

11. Gallagher ML. Vitamins. In: Mahan LK, editör. Krause's Food, Nutrition & Diet therapy. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. 75-119.
12. Champe PC. Vitamins. In: Harvey LA, editör. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1997. 332-335.
13. Oran O, Tekşam Ö. Dünya'da ve Türkiye'de çocuk sağlığı ve ölüm nedenleri. Katkı Pediatri Dergisi 2003;25(2):27-36
14. Günlemez A, Atasay B, Arsan S. A vitamini ve anne çocuk sağlığı. Türk Pediatri Arşivi 2003;38(2):73-80
15. Merovitch J, Sherf M, Antebi F, Barhoum-Noufi M, Horev Z, Jaber L, Weiss D, Koren A. The incidence of anemia in an Israeli population: a population analysis for anemia in 34, 512 Israeli infants aged 9 to 18 months. Pediatrics 2006; 118: 1055-60.
16. Siegel EH, Stoltzfus RJ, Khatry SK, Leclercq SC, Katz J, Tielsch JM. Epidemiology of anemia, among 4-to-17-month-old children living in south central Nepal. Eur J Clin Nutr 2006; 60: 228-35.
17. Gülez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir eksikliği anemisinde eritrosit parametrelerinin karşılaştırılması. Klinik Bilimler & Doktor 1998; 4(6): 875-7.
18. Oski AF, Brugnara C, Nathan GD. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Nathan and Oski's ed. Haematology of Infancy and Childhood. 6th ed. W.b Saunders Company, Philadelphia. 2003; 409-19.
19. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1997.
20. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve Formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 1996; 5: 249-59.
21. West KP. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. J Nutr 2002; 132:2857S-2866S
22. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005. Geneva, World Health Organization, 2009
23. Tanzer F. Çinko ve sağlığa etkileri. Türkiye Klinikleri Dergisi, Vitaminler ve Mineral Özel Sayısı 2006;11(2):68-78

24. Thomas B. Manuel of dietetic practice London, British Dietetic Association 1988;275-82.
25. Heird WC. Parenteral Alimentation of the Neonate. Semin Perinatol 1991;15:493-502.
26. Korkmaz A. Okul çağındaki çocuğun beslenmesi. Katkı Pediatri Dergisi Beslenme I.17: 133- 145.
27. Buckler J.M.H, Çocuklarda Büyüme Bozuklukları, 1st. London, BMJ Publishing Group, 1994
28. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16: 327-45.
29. Hoffbrand AV, Ganeshaguru K, Hooton JW, Tattersall MHN. Effect of iron deficiency and desferrioxamine on DNA synthesis in human cells. Br J Haem 1976; 33: 517-26.
30. Wilson DB. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A., eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6th edit. W.B Saunders Com. Philadelphia 2009; 522-42.
31. Montgomery RR, Scott JP. Anemias of Inadequate Production. Iron-Deficiency Anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edit. W.B Saunders Com. Philadelphia 2004; 1614-6.
32. Yıldız İ, Yüksel L. Kan Hastalıkları. Onat T (Editörler). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İstanbul; Eksen Yayınları 1996; 611-6.
33. Massey AC. Microcytic anemia. Haematology Clinics of North America 1992; 76(3): 549-65.
34. Behrman R. Disease of the blood. İn: Kliegman R, Nelson W, Vaughan V (Eds.).Nelson Textbook of Pediatrics 14th ed. Philedelphia: WB Saunders Com 2004; 1614-6.
35. DeMaeyer EM. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. Genova. WHO 1989.
36. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Disease of iron metabolism. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 893-909.

37. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and iron overload in: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ (eds). Haematology Basic Principles and Practice 3th ed. London: Churchill Livingstone 1991; 368-92.
38. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. N Eng J Med 1993; 329:190-3.
39. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. Br J Haematol 1999; 105: 19-26.
40. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. Türk Ped Arş 2009; 44 Özel Sayı: 14-8.
41. Onat T. Vitamin ve mineraller. Onat T, Emerk K. (Ed.). Temel Biyokimya Ankara: Saray Medikal 1997; 819-24.
42. Lanzkowsky P. Iron Deficiency Anemia : In manual of pediatric Hematology and Oncology,. 2011(Fifth Edition):38-58.
43. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. Pediatric clinics of North America. 1996;43(3):599-622. Epub 1996/06/01.
44. Tavil B, Sipahi T. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde İntermitant ve Klasik Tedavilerin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, 2001.
45. Soyacan LY. Çocukta Anemiye Yaklaşım: Sınıflama ve Ayırıcı Tanı Sürekli Tıp Eğitimi 2001;Anemiler Sempozyumu:127-35.
46. Shoham S, Youdim MBH. The effects of iron deficiency and iron and zinc supplementation on rat hippocampus ferritin. J Neural Transm 2002; 109: 1241-56.
47. Freire WB. Strategies of the Pan American Health Organization/World Health Organization for the Control of Iron Deficiency in Latin America. Nutr. Reviews 1997; 55: 183-8.
48. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In:Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichman MA, editors. Hematology. New York: McGraw-Hill, 1990: 482-505.
49. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public health nutrition. 2009;12(4):444-54. Epub 2008/05/24.
50. WHO Technical Report Series. Iron deficiency anemia: Report of a study group. 1959, No.182.
51. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde anemi görülme sıklığı ve nedenleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1994;37:267-271.

52. Chen Wu A, Lesperance L, Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatrics in Review* . 2002;23:171-178.
53. Kazal LA. Prevention of Iron Deficiency in Infants and Toddlers. *American Family Physician* 2002;66:1217-24.
54. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2.3.B.* İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.s.1051-1054.
55. Grantham-McGregor SM, Ani CC. The role of micronutrients in psychomotor and cognitive development. *British Medical Bulletin* 1999;55:511-527.
56. Korkmaz O. Demir Eksikliği Anemisinde RDW (Eritrosit Dağılım Genişliği)'nin Yeri. Uludağ Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık tezi;2002.
57. Özsürekcı Y. Demir eksikliği anemisinde demir sülfat, demir hidroksi polimaltoz ve demir-çinko tedavilerinin karşılaştırılması (Tez). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009.
58. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D, et al. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 521-70.
59. Lanzkowsky P. Iron Deficiency Anemia. In: Lanzkowsky P: *Manual of Pediatric Hematology and Oncolog.* Second ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 35-51.
60. ThomasC, Thomas L. Biochemical and haematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-76.
61. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. *J Pediatr.* 1999; 135: 413-5.
62. Tunç B. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2008; 2(2): 43-57.
63. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hcpidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 199-203.
64. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol* 1999; 106: 270-80.
65. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları. Anemiler In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric. Cilt 2. 16.B.* İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 1042-64.



66. Gümürük F, Altay Ç. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. *Katki Pediatri Dergisi* 1995; 16: 265-86.
67. Deinard AS, List A, Lindgren B, et al. Cognitive deficits in irondeficient and iron-deficient anemic children. *J Pediatr* 1986; 108 (1): 681-9.
68. Rebecca L. Rettmer, Timothy H. Carlson, Maurice L. Origenes, Jr, MD, Rhona M. Jack and Robert F. Labbe. *Pediatrics* 1999; 104: e37.
69. Suominen P, Lehtonen Veromaa M, Heinonen OJ et al. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem* 2001; 47: 935-7.
70. Choi JW, Pai SH. Reticulocyte subpopulations and reticulocyte maturity index (RMI) rise as body iron status falls. *Am J Haematol* 2001; 67: 130-5.
71. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferin receptors measurement in assessing iron status. *Nut Rev* 1998; 56: 133-41.
72. Trujillo MH, Desenne JJ, Pinto HB. Reversible papil edema in iron deficiency anemia. Two cases with normal spinal fluid pressure. *Ann Ophtal* 1972; 5: 378-80.
73. Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, et al. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Ped* 1990; 117 :430-2.
74. De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPIceruloplasmin. *EMBO J* 2007; 26: 2823-31.
75. Martin AW, Huebers E, Huebers H, Webb J, Finch CA. A mono-sited transferrin from representative deuterostome: the ascidian *Pyura stolonifera* (sub-phylum Urochordata). *Blood* 1984; 64: 1047-52.
76. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat. Genet* 2005; 37: 1264-9.
77. Wharton BA. Iron Deficiency. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V(eds): *Pediatric Hematology*. Second ed. Churchill London: Livingston, 1999: 127-44.
78. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329-34.

79. Akarsu S, Ustundag B, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:384-387.
80. Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-I, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J.* 2007;54:985-990.
81. Ghosh S, Daga S, Kasthuri D, Musra RC, Chuttanu HK. Gastrointestinal function in iron deficient states in children. *Am J Dis Child* 1972; 123: 14-7.
82. Sipahi T, Tavit B, Ünver Y. Neutrophil hypersegmentation in children with iron deficiency anemia. *Ped Hematol Oncol* 2002; 19: 235-8.
83. Mateos ME, De-la-Cruz J, Lopez-Laso E, et al. Reticulocyte hemoglobin content for the diagnosis of iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30: 539-42.
84. Cavill I, Jacobs A, Worwood M. Diagnostic methods for iron status. *Ann Clin Biochem* 1986; 23: 168-71.
85. Karabus CD. The anaemic child. *S Afr J Con Med Educ* 1987; 5: 47-53.
86. Charache S, Gittelsohn AM, Allen H, et al. Noninvasive assesment of tissue iron stores. *Am J Clin Path* 1987; 88: 333-7.
87. Serdar MA, Ceylan S, Kurt İ et al. Serbest Eritrosit Protoporfirin ile Demir Eksikliğinin Değerlendirilmesi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2000; 25(3): 99-103.
88. Rozman M, Masat T, Feliu E. Dyserythropoiesis in iron-deficiency anemia: ultrastructural reassessment. *Am J Hematol* 1992; 41: 147-50.
89. Thurlow RA, Winichagoon P, Green T, et al. Only a small proportion of anemia in northeast Thai schoolchildren is associated with iron deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(2): 380-7.
90. Bahar A, Karademir F, Aral YZ, Göçmen İ, Gültepe M. Çocuklardaki demir eksikliğinin tespitinde serum demiri ve eritrosit çinko protoporfirin/hem oranının yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 24-9.
91. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
92. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. *Ege Pediatri Bült* 2003; 10: 61-5.

93. Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T et al. Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patients with anemias polycythemia. *Jpn J Med* 1988; 27: 64-70.
94. Beguin Y, Clemons GK, Potrakul P, Filet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993; 81: 1067-76.
95. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with the serum ferritin several populations. *Clin Chem* 1998; 44: 45-51.
96. Timur Ç, Ulukutlu L, Yüksel L, Ergeneman G, Yıldız İ. Demir eksikliği ile beta talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısında RDW'nin değeri. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34: 39- 42.
97. Celkan T, Özkan A, Apak H, ve ark. Kronik hastalık anemisinin ayırıcı tanısında solübl transferrin reseptörü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 217-23.
98. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. *Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd Ed. New York. Churchill Livingstone. 2000: 33-49.
99. Wright CM, Kelly J, Trail A, et al. The diagnosis of borderline iron deficiency: results of a therapeutic trial. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1028-31.
100. Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferrin receptor ferritin ratio as an indicator of iron status. *Pediatr Res* 1997; 41: 224-8.
101. Gür E, Yıldız I, Ocak S, Can G, Arvas A, Erener T. Bi- and Trivalent Oral Iron Preparations on Prophylaxis of Iron Deficiency Anemia. Annual Congress for ESSOP Kuşadası 2010.
102. Andrews CN. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan and Oski's (ed). *Haematology of Infancy and Childhood* 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company. 2003; 456-75.
103. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol* 1994; 33: 740-4.

104. Celkan T, Apak H, Özkan A et al. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk Ped Arş* 2000; 35: 226-31.
105. Bay A. Pika ve demir eksikliği anemisinin oksidatif stres antioksidan kapasite ve eser elementler üzerine etkilerinin araştırılması (Tez). Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006.
106. Siegel RM, Lagrone DH. The use of zinc protoporphyrin in screening young children for iron deficiency. *Clinical Pediatrics*. 1994;33 :473-479
107. Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic zinc. *Proc R Soc Med* 1973;66:327-329
108. Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ* 2003;326:409-410
109. Spencer H, Osis D, Kramer L, and Norris C. Intake, Excretion, Retention of Zinc in Man. In: Prasad AS, ed. *Trace Elements in Human Health and Disease*. New York Academic Pres, 1996; Vol 1:345-359
110. Gibson R, Yeudal F, Drost N. Dietary intervention to prevent Zn deficiency. *Am J Clin Nutr* 1998;68:484-7
111. Koyuncu, M. Toprak Yiyen Çocuklardaki Çinko Eksikliğinin Nedeni Olarak Çinkonun Toprak Tarafından Absorpsiyonunun Araştırılması (Tez). Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı 2002.
112. Moser–Veillon PB. Zinc needs and homeostasis during lactation. *Analyst* 1995;120:895-7.
113. Sian L, Krebs NF, Miller LV, Sonko B, Hambidge M. Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *Am J Clin Nutr* 2002 ;75: 99-103
114. Chierici R, Saccomandi D, Viqi V. Dietary supplements for the lactating mother: influence on the trace element content of milk. *Acta Pediatr Suppl* 1999;88:7-13.
115. Milunsky A, Morris JS, Jick H, Rothman K. Maternal zinc and fetal NTD. *Teratology* 1992;46:341-8.
116. Tamura T, Munger RG, Corcoran C, Bacayao JY, Nepomuceno B, Solon F. Plasma zinc concentrations of nonsyndromic oral clefts palate in their children; a case-control study in the Philippines . *Birth Defects Res Aclin Mol Teratol* 2005;73:612-6.
117. Swanson CA, King JC. Zinc and Pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*

- 1987;46:763-71.
118. Çavdar AO. Zinc status during pregnancy in Turkish women. Trace Element Symposium 1995 pp:21-34.
  119. Allen LH. Zinc and micronutrient supplements for children. Am J Clin 1998; 68: 495-8.
  120. Kirchgessner M, Roth HP, Weigend E. Biochemical Changes in Zinc Deficiency. In: Prasad AS, ed. Trace Elements in Human Health and Disease. New York Academic Press,1996; Vol 1: 189 -219
  121. Ülger H, Coşkun A. Çinko: Temel Fonksiyonları ve Metabolizması. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2003; 5(2): 38-44.
  122. Cunnigham BC, Bass S, Fuh G, Wells JA. Zinc mediation of the binding of human growth hormone to the human prolactin receptor. Science 1990; 250(4988): 1709-12.
  123. Mac Donald RS. The Role of Zinc in Growth and Cell Proliferation. The Journal of Nutrition 2000; 130: 1500-8.
  124. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. J Nutr 2000; 130: 1500-7.
  125. Tanrıverdi M. Pnömoni tanısıyla Hastaneye yatırılan 0-2 yaş arası Çocuklarda serum çinko düzeyi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. İstanbul, 2008.
  126. Prasad AS. Zinc Deficiency. In Trace Element in Human Disease. 1995; 573-586.
  127. Brooks WA, Yunus M, Santosham M, Wahed MA, Nahar K, Yeasmin S. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial. Bangladesh. 2004; 363:9422-9439.
  128. Nourmohammadi I, Nazen N, Zenuz AE, Moaveni A. Serum levels of Zn, Cu, Cr and Ni in iranian subject with atherosclerosis. Arc Im Med. 2001; 4(1):21-24.
  129. Bogden JD, Oleske MJ, Lavenhar MA, Munves EM, Kemp FW, Bruening KS, Holding KJ, Denny TN, Guarino MA, Krieger LM, Holland BK. Zinc and immunocompetence in elderly people: effects of zinc supplementation 3 for month. Am J Nutr. 1988; 48:655-63.
  130. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer JG, Bach JF, Dardenne M. Serum thymulin in human zinc defisiensiy. J Clin Invest. 1988; 82:1202-1210.

131. Salguero MJ, Zubillaga M, Lysionek E, Cremaschi G, Goldman GC, Caro R, De Paoli L, Hager A, Weill R, Boccio J. Zinc status and immune system relationship. *Biol Trace Elem Res.* 2000; 76:193-205.
132. Stafford W, Smith RG, Lewis SJ, Henery E, Stephen PJ, Rafferty J, Simpson GK, Bell PC, O'Rourke K. A study os zinc status of elderly institutionalized patients. *Age Aging.* 1988; 17:42-48.
133. Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA, Parasad A. İnterrelationship between zinc and immune function. *Federation Proc.* 1986; 45:1474-1479
134. Gibson SR, Dewolfe SM. Changes in serum zinc concentrations of some Canadian full term and low birthweight infants from birth to six months: *Acta Pediatr. Scand.* 1994; 70: 491-500.
135. Prasad AS. Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 1998; 7:377-384.
136. Mills CF, Xuarterman J, et al. Metabolic role of zinc. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 22: 1240-1249.
137. Coble YD, Bardin CW, Rass GT, Darby WT. Studies of endocrin function in boys with retarded growth delayed sexual maturation and zinc deficiency. *J.clinic. Endoc. med.* 1998; 32:361.
138. Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Bull* 2000; 34: 137-48.
139. Palmiter RD, Cole TB, Quaife CF, Findley SD. ZnT-3, a putative transporter of zinc into synaptic vesicles. *Proc Nat Acad Sci* 1996; 93: 14934-9.
140. Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS et al. Alzheimer's Disease, b-Amyloid Protein and Zinc. *J Nutr* 2000; 130: 1488-92.
141. MacKay D, Alan L. Nutritional Support for Wound Healing. *Altern Med Rev* 2003; 8(4): 359-77.
142. Doğan Ş. 6 ay 10 yaş arasındaki çocuklarda çinko eksikliği prevelansı (Tez). Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği İstanbul 2010.
143. Çetin N, Özer E, Bakiler AR, Sözen G, Yensel N. Akut İshalli Süt Çocuklarında Serum Çinko Düzeyi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10(2): 55-7.
144. Wapnir RA. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. *J Nutr*

- 2000; 130: 1388-92.
145. Tamura T, Goldberg RL, Johnston KE, DuBard M. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 109-13.
  146. Apgar J. Zinc and reproduction. *Ann Rev Nutr* 1985; 5: 43-68.
  147. Castillo C, Weisstaub G. Zinc supplementation and growth of the fetus and low birth weight infant. *J Nutr* 2003; 133: 1494-7.
  148. Tural E. Çocukluk çağında marjinal çinko eksikliğinin tanısında ve demir eksikliği ile birlikteliğinin gösterilmesinde renal çinko klirensi/glomerüler filtrasyon hızı oranının kullanılması (Tez). Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servis Şefliği 2006.
  149. Karaca Z, Tanriverdi F, Kurtoglu S et al. Pubertal arrest due to Zn deficiency The effect of zinc supplementation. *Hormones* 2007; 6(1): 71-4.
  150. Sinclair S. Male Infertility: Nutritional and Environmental Considerations. *Altern Med Rev* 2000; 5(1): 28-38.
  151. Saner G. Mineraller. In: Neyzi O, Ertugrul T, ed. *Pediatric I. İstanbul: Nbel Tıp Kitabevi, 1999;330-340*
  152. Tuckerman MM, Turco SJ. The minerals. In: Tuckerman MM, Turco SJ, eds. *Human Nutrition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1998;134 -56*
  153. Shah BG. Bioavailability of Trace Elements in Human Nutrition. In "Nutrition in Health and Disease and International development" Symposia from the XII. International Congress of Nutrition. New York, 1991; 199 -208
  154. O' Dell BL. Bioavailability of and interaction among Trace Elements. In: Chandra RK, ed. *Trace Elements in Nutrition in Children. New York: Raven Pres, 1995; 41-119*
  155. Bhutta ZA, Block RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomised controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr* 1999; 135:689-97.
  156. Wetherilth H, Ackurt F, Brubacher G, et al. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Internal J Vit Nutr Res* 1992;62:21-9.
  157. Kılıç I, Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A. The effect of zinc-supplemented bread consumption on school children with asymptomatic zinc deficiency. *J Pediat*

- Gastroenterol Nutr 1998;26(2):167-171
158. Ece A, Uyanık BS, Iscan A, et al. Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia. Biol Trace Elem Res 1997; 59: 319.
  159. Erdoğan S, Akyol B, Önal H ve ark. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. The journal of the Child 2003; 3(1): 49-55.
  160. Tanzer F, Yaylacı G, Ustdal M, Yönm Ö. Serum zinc level and its effect on anthropometric measurements in 7-11 year-old children with different socioeconomic backgrounds. International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal International de Vitaminologie et de nutrition 2004;74 (1):52-6
  161. Şahin Y, Şahin DA. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. Göztepe Tıp Dergisi 2007; 21(2): 53-7.
  162. Kılıçbay F. Bursa ilinde 1-16 yaş çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği prevalansı (Tez). Bursa. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2005.
  163. Arcagök B. Çocukluk çağında demir eksikliğinin çinko ile ilişkisinin değerlendirilmesi (Tez). İstanbul Üniversitesi / Cerrahpaşa Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2010
  164. Vurallı D. İlkokul çağındaki çocuklarda A vitamini ve çinko düzeyinin belirlenmesi ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi , Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Ankara, 2010.
  165. Arslan S. Düzce ili Yığılca ilçesinde okul çağı çocuklarında anemi ve çinko eksikliğinin değerlendirilmesi (Tez). Düzce Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2011
  166. Torlak D. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme şikâyeti olan çocuklarda serum çinko ve demir düzeyleri (Tez). İstanbul Üniversitesi / Çocuk Sağlığı Enstitüsü / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2014
  167. Prasad AS. Clinical spectrum and diagnostic aspects of human zinc deficiency. In: Prasad AS, ed. Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease. New York: Liss Alan R Inc ,1998; 3-53



168. Delves HT. Assesment of Trace Element Status. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1985; 14(3):725 -760
169. Smith JC, Holbrock JT, Danford DE. Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum. *J Am Coll Nutr* 1985;4:627-38
170. Kasarskis EJ, Schuna A. Serum alkaline phosphatase after treatment of zinc deficiency in humans: *Am J Clin Nutr* 1991; 33: 2609-12
171. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J clin Nutr* 1998; 68:442-6.
172. Berger J, Ninh NX, Khan NC, et al. Efficiacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 443-54.
173. Prasad AS, Brewer GJ, Shoomaker EB, Rabbani P. Hypocupremia induced by Zinc Therapy in Adults. *JAMA* 1998; 240 (20): 2166 -2168
174. Lanska DJ. Chapter 29: Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. *Handb Clin Neurol.* 2009; 95: 435-444.
175. Olson JA. Vitamin A, retinoids and carotenoids. In: Shills M, Young V, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease.*7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1988. 292-312.
176. Sommer A. Vitamin a deficiency and clinical disease: an historical overview. *J Nutr.* 2008; 138: 1835-1839.
177. Kosek M, Oberhelman RA. Unraveling the contradictions of vitamin A and infectious diseases in children. *J Infect Dis.* 2007; 196: 965-967.
178. Serghides L, Kain KC. Mechanism of protection induced by vitamin A in falciparum malaria. *Lancet.* 2002; 359: 1404-1406.
179. Coşkun T. Vitaminler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25(3-4):357-388.
180. Blomhoff R, Green MH, Green JB, Berg T, Norum KR. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport, and storage. *Physiological Reviews* 1991;71:951-990
181. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *The FASEB Journal* 1996;10:940-954
182. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring

- and evaluating intervention programmes. Geneva, World Health Organization, 1996
183. Sommer A, Davidson FR. Assessment and Control of Vitamin A Deficiency: The Annecy Accords. *J Nutr* 2002 Sept; 132:2845S-2850S.
  184. de Fátima CM, da Silva DA, Falbo AR. Serum retinol concentrations in hospitalized severe protein-energy malnourished children. *J Trop Pediatr*. 2008; 54: 248-252.
  185. The world health report. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization, 2002
  186. Singh V, West KP. Vitamin A deficiency and xerophthalmia among school-aged children in Southeastern Asia. *European Journal of clinical Nutrition*. 2004;58:1342-1349.
  187. Rice AL, West KP, Black RE. Vitamin A deficiency. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, eds. *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. Vol.1. Geneva, World Health Organization, 2004
  188. Sağlam F, yurttagül M. Yükseköğrenime devam eden kız öğrencilerin başarı ve beslenme durumları arasında ilişki. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1987; 16:17-24
  189. Büyükgebiz B, Özalp I, Oran O. Investigation of serum vitamin A levels of children who had a history of recurrent diarrhoea and acute respiratory infections in Ankara. *J Trop Pediatr* 1990; 36:251-5
  190. Hatun S, Teziç T. Vitamin A status of healthy infants in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1995;37(3):187-92
  191. Hatun Ş, Teziç T, Kunak B. Vitamin A levels of children with measles in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr*. 1995; 37: 193-200.
  192. Kula S, Hasanoglu A, Bideci A, Bati E. Vitamin A status in measles and other infectious diseases. *Acta Paediatrica* 1996;85:1386
  193. Yurdakök K, Özmert E, Yalçın SS, Laleli Y. Vitamin A supplementation in acute diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 234-7.
  194. Çecen E, Atlıhan F, Çorumlu Ö, Demirli H. Çocukluk çağı pnömonilerinde vitamin A tedavisinin yeri. *Uzmanlık Tezi*. İzmir: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2001

195. Inandi T, Ertekin V, Güraksin A, Keles S, Yildirim AK. Vitamin A deficiency in healthy children aged 6-71 months in eastern Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2004;24(1):107-8
196. Kurugol Z, Egemen A, Keskinoglu P, Darcan S, Aksit S. Vitamin A deficiency in healthy children aged 6-59 months in Izmir. Province of Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 64-9
197. Tıraş Ü, Şimşek Y, Dallar Y. Respiratuvar Sinsisyal virüs enfeksiyonu nedeniyle bronşiolit geçiren çocuklarda serum A vitamini düzeyi. *Türk Ped Arş* 2007;42:74-6
198. Tansuğ N, Polat M, Çeşme S. Vitamin A status of healthy children in Manisa, Turkey. *Nutr J.* 2010; 9: 34.
199. Yıldırım S. Eskişehir İl Merkezinde 0-18 Yaş Grubu Çocuklarda A Vitamini Düzeyleri (Tez). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2011
200. Kaya G. Pnömoni tanısıyla kliniğimizde izlenen 3 ay-10 yaş arası çocuklarda serum çinko ve A vitamini düzeyleri (tez). Atatürk üniversitesi / tıp fakültesi / Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2013
201. Nojilana B, Norman R, Bradshaw D. Estimating the burden of disease attributable to vitamin A deficiency in South Africa in 2000. *S Afr Med J.* 2007; 97: 748-753.
202. Darboe MK, Thurnham DI, Morgan G. Effectiveness of an early supplementation scheme of high-dose vitamin A versus standard WHO protocol in Gambian mothers and infants: randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369: 2088-2096.
203. Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. *BJOG.* 2002; 109: 689-693.
204. Klemm RD, Labrique AB, Christian P. Newborn vitamin A supplementation reduced infant mortality in rural Bangladesh. *Pediatrics.* 2008; 122: 242-250.
205. Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 11: CD008666.
206. West K. Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull* 2003; 24: 78-90.
207. Schémann JF, Malvy D, Zefack G. Mapping xerophthalmia in Mali: Results of a

- national survey on regional distribution and related risk factors. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26: 630-638.
208. Jiang JX, Lin LM, Lian GL. Vitamin A deficiency and child feeding in Beijing and Guizhou, China. *World J Pediatr.* 2008; 4: 20-25.
  209. Savage King F, Burgess A. Vitamin A and vitamin deficiencies. In: *Nutrition For Developing Countries.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Pres. 1992. 255-266.
  210. Brink EW, Perera WD, Broske SP. Vitamin A status of children in Sri Lanka. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32: 84-91.
  211. Amal KM, Jose OA. Predictors of serum retinol in children with shigellosis. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 1088–1094.
  212. Sitorus RS, Abidin MS, Prihartono J. Causes and temporal trends of childhood blindness in Indonesia: study at schools for the blind in Java. *Br J Ophthalmol.* 2007; 91: 1109-1113.
  213. Avci Z, Avci A, Alioglu B. Oxidant/antioxidant status and vitamin A levels in children infected with varicella. *Acta Paediatr.* 2008; 97: 948-951.
  214. Lasisi AO. The role of retinol in the etiology and outcome of suppurative otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266: 647–652.
  215. Leal JY, Castejón HV, Romero T. Serum levels of interferon-gamma and interleukine-10 in anemic children with vitamin A deficiency. *Arch Latinoam Nutr.* 2006; 56: 329-334.
  216. Cantorna MT, Nashold FE, Hayes CE. Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for Th1 cell development. *Eur J Immunol.* 1995; 25: 1673–1679.
  217. John S, Sanghi S, Prasad S. Two doses of measles vaccine: are some states in India ready for it? *J Trop Pediatr.* 2009; 55: 253-256.
  218. De Oliveira M, Rondó H. Evidence of the impact of vitamin A supplementation on maternal and child health. *Cad Saude Publica.* 2007; 23: 2565-2575.
  219. Tanumihardjo SA. Assessing Vitamin A Status: Past, Present and Future. *The Journal of Nutrition* 2004;134:290S-293S
  220. Haskell MJ, Handelman GJ, Peerson JM, Jones AD, Rabbi MA, Awal MA, et al. Assessment of vitamin A status by the deuterated-retinol-dilution technique and comparison with hepatic vitamin A concentration in Bangladeshi surgical patients.

- Am J Clin Nutr 1997; 66(1):67-74
221. Natadisastra G, Wittppenn JR, West KP, Muhilal, Sommer A. Impression cytology for detection of vitamin A deficiency. Arch Ophthalmol 1987;105:1224-8
  222. Underwood BA. Methods for assessment of vitamin A status. J Nutr 1990;120:1459-63
  223. Flores H. Frequency distributions of serum vitamin A levels in cross-sectional surveys and in surveys before and after vitamin A supplementation. In:Underwood BA, Olson JA, eds. A brief guide to current methods of assessing vitamin A status. A report of the International Vitamin A Consultative Group (IVACG). The Nutrition Foundation, Washington, DC, 1993
  224. Stolfus RJ, Underwood BA. Breastmilk vitamin A as an indicator to assess vitamin A status of women and infants. WHO Bulletin 1995;73:703-711
  225. Sommer A. Vitamin A deficiency and its consequences: a field guide to their detection and control. 3rd edition. Geneva, World Health Organization, 1994
  226. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999
  227. Ahn J, Koo SI. Effects of zinc and essential fatty acid deficiencies on the lymphatic absorption of vitamin A and secretion of phospholipids. J Nutr Biochem 1995;6:595– 603
  228. Rahman MM, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH & Alvarez JO. Synergistic effect of zinc and vitamin A on the biochemical indexes of vitamin A nutrition in children. Am J Clin Nutr 2002;75:92–98.
  229. Suharno D, West CE, Karyadi D, Hautvast JG. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. Lancet. 1993;342:1325-1328
  230. Dibley MJ, Jeacocke DA. Safety and toxicity of vitamin A supplements in pregnancy. Food and Nutrition Bulletin 2001;22:248-66
  231. Gülşan M. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde demir sülfat ile birlikte çinko verilmesinin etkileri (Tez). Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2010
  232. Darnton-Hill I, Webb P, Harvey PW, Hunt JM, Dalmiya N, Chopra M, et al. Micronutrient deficiencies and gender: social and economic costs. Am J Clin Nutr

2005;81:1198S-1205S

233. Özdemir, N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi., Türk Ped. Arş. 2015; 50: 11-9
234. Sağlık Bakanlığı, 12-23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu. Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Matbaası 1. Baskı; Ankara, 2008.
235. Taşyenen V. Manisa yöresinde demir eksikliği anemi prevalansı ve demir eksikliği anemisinde tarama testi olarak rutin hemogram, RDW ve ferritinin kullanımı (Tez). Celal Bayar Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2006
236. Güngör O. Samsun ilinde 7-14 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi prevalansı (Tez). Ondokuz Mayıs Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2007
237. Pektaş E. Aydın il merkezi ilköğretim okulu öğrencilerinde anemi ve nutrisyonel anemi prevalansının saptanması (Tez). Adnan Menderes Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2011
238. Şahin A. Doğu Karadeniz Bölgesi ortaokul çocuklarında nutrisyonel anemi prevalansı (Tez). Karadeniz Teknik Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2016
239. Yörgüç M. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk hematoloji ve onkoloji bölümüne başvuran demir eksikliği saptanan hastalarda demir eksikliğinin kan hücre hacimleri üzerine etkisi (Tez). Kırıkkale Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2016
240. Çakmak H. 2012-2015 yılları arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Kliniği'nde izlenen derin anemili olguların incelenmesi (Tez). Düzce Üniversitesi / Tıp Fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2015
241. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). "Quantifying the risk of zinc deficiency: Recommended indicators, 2007." IZiNCG Technical Brief 1
242. Oksel F, Köksoy H, Baruh H, Taneli B. Steady state relations of plazma zinc to copper and iron plazma levels in children. Med J Ege University 6(3-4):57-

60,1996

243. Feranchak AP, Ramirez RO, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editörs. *Liver Disease in Children*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001. 195–237.
244. Tanzer F, Çağlar Y, Sağnak K, Cılıv G. Ocular finding and vitamin A levels in cases of malnutrition in the Sivas region of Turkey. *J Trop Pediatr* 1991; 37: 269-70
245. Küçükbay H, Yakıncı C, Küçükbay FZ, Turgut M. Serum vitamin A and beta-carotene levels in children with recurrent acute respiratory infections and diarrhoea in Malatya. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 337-40
246. Avcı Z, Avcı A, Alioğlu B, Malbora B, Bayraktar N, Debent B, Ozbek N. Oxidant/antioxidant status and vitamin A levels in children infected with varicella. *Acta Paediatrica* 2008 Jul; 97(7):948-951.
247. Haddad L, Ross J, Oshaug A. 5th report on the world nutrition situation, 2004: nutrition for improved development outcomes. Geneva: United Nations Standing Committee on Nutrition. 2004; 143.
248. Demissie T, Ali A, Mekonnen Y. Demographic and health-related risk factors of subclinical vitamin A deficiency in Ethiopia. *J Health Popul Nutr*. 2009; 27: 666-673.
249. Demissie T, Ali A, Mekonen Y. Magnitude and distribution of vitamin A deficiency in Ethiopia. *Food Nutr Bull*. 2010; 31: 234-241.
250. Arlappa N, Balakrishna N, Laxmaiah A. Prevalence of clinical and sub-clinical vitamin A deficiency among rural preschool children of west Bengal, India. *Indian Pediatr*. 2010.
251. Garcia-casal MN, Layrisse M, Solano I et al. Vitamin A and beta-carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. *J Nutr* 1998; 128: 645- 50
252. Şimşek F, Hasanoglu A, Biberoglu G. Ve ark. Demir Eksikliği anemisinde serum A vitamini ve beta karoten düzeyi düşüklüğü XLII. Milli Pediatri Kongresi, Haziran 1998, Kayseri.
253. Fettah N. Demir eksikliği anemisi tedavisinde iki ve üç değerlikli demirin karşılaştırılması ve multivitamin desteğinin tedaviler üzerine etkisi (Tez).

Ankara Çocuk Sağlığı ve Has. Hematoloji Onkoloji Eğt. Arş. Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. 2009

254. Jimenez C, Leets I, Puche R. A single dose of vitamin A improves haemoglobin concentration, retinol status and phagocytic function of neutrophils in preschool children. *Br J Nutr.* 2010; 103: 798-802.
255. Zimmermann MB, Biebinger R, Rohner F. Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 580-586.
256. Christian P, West KP Jr. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):435S-41S
257. Ahmed F, Khan MR, Faruque MO, Taj S, Hyderi T, Jackson AA. Serum retinol is influenced by social factors and antioxidant nutrients among adolescent girls in urban Bangladesh. *Int J Food Sci Nutr* 1998;49:39-44
258. Thane CW, Bates CJ, Prentice A. Zinc and vitamin A intake and status in a national sample of British young people aged 4-18 years. *European Journal of clinical nutrition* 2004;58:363-375
259. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Haber Bülteni, Sayı: 21824, 2015
260. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), Seçilmiş Göstergelerle Zonguldak, 2013
261. Yıldız, E. B., Sivri, U., ve Berber, M. (2003). Türkiye’de İllerin Sosyoekonomik Gelişmişlik Sıralaması. *Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, Sayı: 39, Ocak-Haziran 2012 ss. 147-167



## 8. EKLER

### Ek 1: Yapılan Anet Örneği

#### “OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUKLARDA DEMİR, ÇİNKO VE A VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ” TEZ ÇALIŞMASI ANKETİ

AD: SOYAD: DOĞUM TARİHİ: BOY: KİLO:

- 1) Tanılı, bilinen kronik hastalığı var mı? Varsa tanısı nedir?
  - a) Yok
  - b) Var, tanısı
- 2) Son iki hafta içinde çocuğunuz herhangi bir hastalık geçirdi mi? (geçirdiyse tanısı ve süresi nedir?)
  - a) Hastalık geçirmedi
  - b) Hastalık geçirdiyse tanısı-süresi:
- 3) Daha önce hastanede yatışı oldu mu?
  - a)Yok
  - b) Var, hastanede yatış nedeni:
- 4) Ailenizin aylık gelir toplamı
  - a) 1000 tl altı
  - b) 1000-2000 tl
  - c) 2000-3000 tl
  - d) 3000-5000 tl
  - e) 5000 tl üzeri
- 5) Ailenizin ev durumu
  - a) Kendi evimiz
  - b) Kiracı
- 6) Evde kaç kişi yaşamakta? (lütfen sayı veriniz ) .....
- 7) Babanın eğitim durumu
  - a) Okuryazar değil
  - b) Okuryazar
  - c) İlkokul mezunu
  - d) Ortaokul ve dengi okul mezunu
  - e) Lise ve dengi okul mezunu
  - f) Fakülte ve yüksekokul mezunu
- 8) Annenin eğitim durumu
  - a) Okuryazar değil
  - b) Okuryazar
  - c) İlkokul mezunu
  - d) Ortaokul ve dengi okul mezunu
  - e) Lise ve dengi okul mezunu
  - f) Fakülte ve yüksekokul mezunu
- 9) Babanın mesleği
  - a) Çalışmıyor
  - b) Memur
  - c) İşçi
  - d) Esnaf
  - e) Diğer .....
- 10) Annenin mesleği
  - a) Çalışmıyor
  - b) Memur
  - c) İşçi
  - d) Esnaf
  - e) Diğer .....
- 11) Ailenin oturduğu yerleşim birimi
  - a) Köy
  - b) İlçe
  - c) Şehir merkezi

- 12) Daha önce demir ilacı kullandı mı?  
a) Evet: İlaç ismi: Kaç yaşında: Ne kadar süre:  
b) Hayır
- 13) Daha önce vitamin ilacı kullandı mı?  
a) Evet: İlaç ismi: Kaç yaşında: Ne kadar süre:  
b) Hayır
- 14) Anne sütü alım miktarını süre olarak belirtiniz  
Tek başına:  
Toplam:
- 15) Çocuğunuz günde ne kadar süt içiyor?  
a) Süt tüketmiyor  
b) Haftada bir ya da iki gün  
c) Günde 1-2 bardak  
d) Günde 2 bardaktan fazla
- 16) İnek sütü ilk kez ne zaman verildi? .....
- 17) Ek gıdalara ne zaman başladınız?(ay olarak belirtiniz ).....
- 18) Çocuğunuz haftada kaç gün et tüketiyor?  
a) Et tüketmiyor  
b) Haftada bir  
c) Haftada iki  
d) Haftada 3 veya daha fazla
- 19) Çocuğunuz haftada kaç gün kuru bakliyat tüketiyor?  
a) Hiç tüketmiyor  
b) Haftada bir  
c) Haftada iki  
d) Haftada 3 veya daha fazla
- 20) Çocuğunuz haftada kaç gün kuruyemiş tüketiyor?  
a) Hiç tüketmiyor  
b) Haftada bir  
c) Haftada iki  
d) Haftada 3 veya daha fazla
- 21) Çocuğunuza bebeklik döneminde sağlık ocakları tarafından verilen demir damlasını kullandınız mı?  
a) Hiç kullanmadım  
b) Kısa süre kullanıp bıraktım .....
- 22) Çocuğunuz bebeklik döneminde sağlık ocakları tarafından başlanan vitamin damlasını kullandı mı?  
a) Hiç kullanmadım  
b) Kısa süre kullanıp bıraktım .....
- 23) Sürekli kullanılan ilaç var mı? Varsa nedir?  
a) Yok  
b) Varsa ilaç adı: .....
- 24) Görme bozukluğu var mı?  
a) Yok  
b) Var :.....
- 25) Aşağıdaki bulgulardan biri ya da birkaçı varsa işaetleyebilirsiniz.  
a) Cilt kuruluğu  
b) Diş bozukluğu  
c) Tırnak bozukluğu  
d) Solgunluk, halsizlik  
e) Ağız içinde yara, aft  
f) Saçlarda kırılma  
g) İştahsızlık  
h) Toprak yeme (Pika) öyküsü

## Ek 2: Onam Formu

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

1. Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
2. Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
3. Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz ve/veya ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

[**“Okul çağındaki çocuklarda demir, çinko ve A vitamini eksikliği prevalansının değerlendirilmesi**”] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- 2.1. Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- 2.2. İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- 2.3. Biyolojik materyallerimin analizlerinin yurtdışında yapılmasına izin veriyorum.
- 2.4. Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

**Ek 3: Etik Kurul Onayı**



**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 28/09/2016  
**TOPLANTI NO** : 2016/11

**KARARLAR :**

- 9- 24/02/2016 tarih ve 2016/04 sayılı toplantıda uygun bulunan Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2016-45-24/02 Protokol no'lu "Zonguldak İl Merkezi Okul Çağındaki Çocuklarda Demir, Çinko ve Vitamin A Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi" konulu çalışma başlığının "Okul Çağındaki Çocuklarda Demir , Çinko ve Vitamin A Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi talebi ile çalışmanın materyal metodunda değişiklik yapılmasının uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**A S L I G İ B İ D İ R**

**Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ**  
**B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**