

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

**OCAK-MART 2008 DE C.Ü.T.F. HASTANESİ PEDIATRİ  
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 6 AY-6 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA  
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ SIKLIĞI VE ORAL DEMİR  
PREPARATLARININ  
TEDAVİ ETKİNLİKLERİ VE SONUÇLARI**

**Dr. Fatih İbrahim ARABACI  
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS  
2008**

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

**OCAK-MART 2008 DE C.Ü.T.F. HASTANESİ PEDIATRİ  
POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 6 AY-6 YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA  
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ SIKLIĞI VE ORAL DEMİR  
PREPARATLARININ  
TEDAVİ ETKİNLİKLERİ VE SONUÇLARI**

**Dr. Fatih İbrahim ARABACI  
UZMANLIK TEZİ**

**Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN  
TEZ DANIŞMANI**

**SİVAS  
2008**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12/03/2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28/03/2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen “ Tez yazım Klavuzu'na ” göre hazırlanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Dilara İÇAĞASIOĞLU olmak üzere, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine, tezimin seçimi, yürütülmesi ve şekillenmesinde çok değerli destek ve katkılarını gördüğüm Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN'e, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Bioistatistik Anabilim Dalı hocalarından Sayın Yrd. Doç. Dr. Zinet ÇINAR'a, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına, bütün hayatım boyunca, her şartta yanımda olan, beni yetiştiren ve sonsuz sabır gösteren annem Esmâ ARABACI'ya, babam Mithat ARABACI'ya ve kardeşlerime, hiçbir zaman sevgisini, desteğini ve anlayışını esirgemeyen eşim Sevda ARABACI'ya ve biricik oğlum Muhammed Ali'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih İbrahim ARABACI

Ekim 2008

## ÖZET

Demir Eksikliği Anemisi (DEA) çocukluk çağında özellikle süt çocukları ve okul öncesi çocuklarda en yaygın sağlık problemlerinden birisidir. Bu çalışmada hastaneye başvuran süt çocukları ve okul öncesi çocuklarda Demir Eksikliği (DE) ve DEA sıklığını tesbit etmek ve farklı oral demir preparatlarının tedavi etkinliklerini ve sonuçlarını değerlendirmek amaçlandı.

Çalışmaya Ocak-Mart 2008 döneminde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğine başvuran 6 ay - 6 yaş grubu çocuklar katıldı. Yakın zamanda demir tedavisi almayan, akut enfeksiyon belirti ve bulguları veya kronik bir hastalığı olmayan toplam 271 (151 erkek, 120 kız) çocuk bu çalışmada yer aldı. DEA tanısı için Hb değerinin cinsiyet ve yaş için belirlenmiş değerin (bu yaş grubu için <11gr/dl) -2SD altında olması ve ferritin değerinin <12ng/ml olması kriter alınmıştır. DE tanısı yalnızca ferritin değerinin <12 ng/ml olması ile konmuştur. Bu kriterlere uyan 81 çocukta DEA tesbit edilmiş olup sıklığı %29,9 olarak bulunmuştur. DE sıklığı ise %27,9 dur.

DEA olan 81 çocuk rastgele üç gruba ayrılarak ve gruplara sırasıyla ferröz sülfat ( $Fe^{2}$ ), ferrik polimaltoz ( $Fe^{3}$ ), ferröz fumarat+çinko sülfat ( $Fe^{2}+Zn$ ) 6 mg/kg/gün dozunda 12 hafta süreyle oral olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası hematolojik testler yapıldı. Grupların ortalama yaş, tedavi öncesi klinik bulgular ve laboratuvar değerleri benzerdi. Tedavi sonrası MCH, MCHC, PLT, demir bağlama kapasitesi değerlerinde gruplar arasında fark bulunamadı. Hb, MCV, serum demir, ferritin değerleri  $Fe^{2}$  alan grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar ülkemizin diğer bölgelerinde daha önce yapılan çalışmalardaki prevalans değerleriyle benzer bulunmuştur. DEA tedavisinde yalnızca  $Fe^{2}$  içeren preparatlar daha etkilidir. Bu ciddi sağlık problemine hem pediatri hem de 1. basamak hekimliğinde özel bir önem verilmelidir.

Anahtar kelimeler: demir eksikliği anemisi, oral demir preparatları, tedavi

## SUMMARY

Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common health problems during childhood especially in infants and preschool children. This study was planned to estimate the prevalence of iron deficiency (ID) and IDA among infants and preschool children applying hospital and to evaluate the results of treatment with different oral iron preparations.

Children between 6 months and 6 years of age applying to the pediatry clinic of Cumhuriyet University Faculty of Medicine Hospital were selected for this study. A total of 271 (151 boys, 120 girls) children who did not receive iron therapy in recent times, have no signs and symptoms of acute infection or no chronic illness were enrolled in this study. IDA was diagnosed if Hb was lower than -2SD according to sex and age (for this age group <11gr/dl) and ferritin <12 ng/ml. By using these criteria 81 of 271 children were selected and the prevalence of IDA was detected as 29,9 % .Ferritin <12ng/ml was accepted as ID and according to this 27,9 % of children had ID.

Eighty one cases who have IDA were divided randomly into three groups. Cases in groups were given ferrous sulfate ( $\text{Fe}^2$ ), ferric polymaltose ( $\text{Fe}^3$ ) and ferrous fumarate+zinc sulfate ( $\text{Fe}^2+\text{Zn}$ ) for 12 weeks in 6 mg/kg/day doses orally. Haematological tests were done before and after the treatment. Mean ages, clinical signs before the treatment and laboratory findings were similar in groups. In all groups MCH, MCHC, PLT, iron binding capacity results were similar after the treatment. Hb, MCV, Serum Iron, Ferritin level were higher in  $\text{Fe}^2$  group at the end of the treatment.

In conclusion, the prevalences recorded in this study were similar as the previously reported prevalences in the other regions of country. These results were concluded as  $\text{Fe}^2$  alone containing preparations are more effective in treatment of IDA. We suggest that a special attention must be given to this problem in the pediatric and in also primary practice.

Keywords: iron deficiency anemia, oral iron preparations, treatment

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
GRAFİKLER	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	50
SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	60
EKLER	74

## KISALTMALAR

<b>BFU-E</b>	:	Burst forming units- erythroid
<b>CRP</b>	:	C Reaktif Protein
<b>CFU-E</b>	:	Colony forming units-erythroid
<b>DBK (SIBC)</b>	:	Demir bağlama kapasitesi
<b>DE</b>	:	Demir eksikliği
<b>DEA (IDA)</b>	:	Demir eksikliği anemisi
<b>DMT-1</b>	:	Divalent metal transporter -1
<b>DNA</b>	:	Deoksiribonükleik asit
<b>EPO</b>	:	Eritropoetin
<b>Fe</b>	:	Demir
<b>FER</b>	:	Ferritin
<b>HNF-4</b>	:	Hepatik nükleer faktör 4
<b>HIF</b>	:	Hipoksik indüklenebilir faktör
<b>Hb</b>	:	Hemoglobin
<b>Hct</b>	:	Hematokrit
<b>MAO</b>	:	Monoaminoksidaz
<b>MCH</b>	:	Ortalama eritrosit hemoglobini
<b>MCHC</b>	:	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
<b>MCV</b>	:	Ortalama eritrosit hacmi
<b>NPD</b>	:	Negatif prediktif değer
<b>PPD</b>	:	Pozitif prediktif değer
<b>RBC</b>	:	Eritrosit sayısı
<b>RDW</b>	:	Eritrosit dağılım aralığı
<b>RES</b>	:	Retikuloendotelial sistem
<b>SD</b>	:	Serum demiri
<b>STfR</b>	:	Solubl transferin reseptörü
<b>TT</b>	:	Talasemi taşıyıcısı
<b>TS</b>	:	Transferin saturasyonu
<b>WHO</b>	:	Dünya sağlık örgütü
<b>Zn</b>	:	Çinko



## TABLolar

	Sayfa
Tablo 1. Diyetteki demirin emilim oranları	18
Tablo 2: Fe ve DBK ile hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı	25
Tablo 3: Demir eksikliğinde Birbirini İzleyen Evreler	28
Tablo 4. Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet ve yaş dağılımları	36
Tablo 5. Evde yaşayan birey sayısına göre dağılım	37
Tablo 6. Aylık net gelire göre dağılım	37
Tablo 7. Çocukların DEA durumu ve ailelerinin aylık gelirlerine göre dağılımları	38
Tablo 8. Çocukların baba mesleklerine göre dağılımı	38
Tablo 9. Çocukların anne mesleklerine göre dağılımı	38
Tablo 10. Babaların eğitim durumu	39
Tablo 11. Annelerin eğitim durumu	39
Tablo 12. Çocukların DEA ve Anne eğitim durumuna göre karşılaştırılması	40
Tablo 13. Çalışma grubunda ortalama hematolojik değerler	41
Tablo 14. Cinsiyete göre ortalama hematolojik değerler	42
Tablo 15. DEA sıklığı	42
Tablo 16. DEA ve 1 yaşından önce inek sütü alımı ilişkisi	43
Tablo 17. DEA ve Kilo Kaybı ilişkisi	44
Tablo 18. DEA ve Pika ilişkisi	44
Tablo 19. Her üç gruptaki bireylerin tedavi öncesi hematolojik değerlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama hematolojik değerler	46
Tablo 21. Her üç gruptaki bireylerin tedavi sonrası hematolojik değerlerinin karşılaştırılması	47

## GRAFİKLER

	Sayfa
Grafik 1. Çocukların ağırlık persantillerine göre dağılımları	40
Grafik 2. Çocukların boy persantillerine göre dağılımları	41
Grafik 3. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama Hb değerlerindeki değişim	47
Grafik 4. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama MCV değerlerindeki değişim	48
Grafik 5. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama Serum Fe değerlerindeki değişim	48
Grafik 6. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama Ferritin değerlerindeki değişim	49
Grafik 7. Ortalama Retikülosit Cevabı değerlerindeki değişim	49

## GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği dünyada yaygın olarak karşılaşılan bir problemdir ve toplumların refah seviyesi ile orantılı olarak görülme sıklığı değişmektedir. Demir eksikliği tüm dünyada anemi nedenleri arasında hala en sık görülenidir (1). Demir eksikliğine bağlı anemi prevalansı az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yüksektir (2-7). Gelişmiş ülkelerde prevalans oldukça düşüktür. Ülkemizde de gelişmelere rağmen halen anemi prevalansı yüksektir (8-10).

Demir eksikliği düşük doğum ağırlığı, süt çocukluğu dönemi gibi büyümenin hızlı olduğu dönem, kronik hipoksiye maruz kalma, doğumda düşük hemoglobin seviyesi, erkenden inek sütü ve katı gıdalarla beslenme, fazla çay tüketimi, yetersiz et ve yetersiz vitamin C alımı, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde demir desteksiz altı aydan fazla anne sütü alımı ve düşük sosyoekonomik düzey demir eksikliği açısından yüksek risk oluşturmaktadır (8-14). Düşük sosyoekonomik yapıya sahip olan toplumlar nütrisyonel eksiklik dışında sık infeksiyon nedeniyle de risk altındadırlar (15,16). Gelişen teknoloji ve bilgi birikimine bağlı olarak prematüre ve düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerin sayısının artması demir eksikliğini daha küçük yaşlarda ortaya çıkarmaktadır (17).

Ortaya çıkan semptomlar dokuların oksijen gereksinimi ile dokulara sağlanan oksijen miktarının dengesizliğine bağlı olarak izlenebildiği gibi, vücutta birçok metabolik ve enzimatik olaylarda da yer alan demirin eksikliğine bağlı olarak da görülmektedir.

Pediyatrik yaş grubunda anemilere özellikle de hipokrom mikrositer anemilere oldukça sık rastlanmaktadır. Bunların büyük bir bölümünü demir eksikliği anemisi (DEA) oluşturmaktadır. DEA tüm dünyada beslenme bozukluğuna bağlı gelişen anemilerin başında gelir. Hayatın ilk ayları dışında tüm yaş gruplarında , her iki cinste görülür. Çocukluk çağında en sık süt çocukluğu döneminde olmak üzere sırasıyla okul çağı ve adolesan dönemde görülmektedir.

Ülkemizde çocuk ve adolesanlarda DEA prevalansını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda % 9,5 ile %90 arasında değişen oranlar tesbit edilmiştir (18-23).

Tanı koymak ve tedavi etmek zor olmasa da yeni bir yüzyıla girdiğimiz bu günlerde “demir eksikliği” dünya çapındaki en önemli sağlık problemlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Bu nedenle demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve tedavisi pediatriinin temel konularından biridir.

Böyle yaygın bir sağlık problemi olan demir eksikliğinin tedavisiyle ilgili ilk dökümente edilmiş bilgiler 4000-5000 yıl önce Roma imparatorluğu dönemine dayanmaktadır. Romalı askerlerin dinamizmini arttırmak ve onları daha güçlü kılmak için elmaya demir çubuklar batırıp bir süre beklettikten sonra da bu elmaları askerlere yedirdiklerine dair bilgiler mevcuttur. Buradaki amaç elmadaki malik asidin demirle reaksiyona girmesi ve demir malatı oluşturarak askerlerin bu şekilde demir almalarının sağlanmasıdır (24). Bu şekilde başlayan ilk demir tedavisi 20. yüzyıla kadar çeşitli araştırmacıların üzerinde çalıştığı bir konu olmuştur. Günümüzde demir tedavisinde (+2) değerlikli demir tuzları ile (+3) değerlikli demir polimaltoz kompleksleri kullanılmaktadır. Son günlerde (+2) değerlikli demir ve çinkonun kombine edildiği yeni preparatlar da piyasaya sürülmüştür.

Yurdumuzda yapılan birçok çalışmada (+2) veya (+3) değerlikli demir preparatlarının etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri kanıtlanmamıştır (25,26). İki değerli demirlerin kullanımı daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar (27) yanında, iki ve üç değerli demirin etki açısından fark göstermediği bildiren çalışmalarda mevcuttur (28). Ancak demir ve çinkonun kombine edildiği preparatlarla karşılaştırmalı çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Bu çalışmada Ocak - Mart 2008 tarihlerinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran yaşları 6 ay ile 6 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığını tesbit etmek ve oral Fe<sup>2</sup>, Fe<sup>3</sup>, Fe<sup>2</sup> + Zn preparatlarının tedavi etkinliklerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### HEMATOPOEZ

Hematopoezin intrauterin olarak mezoblastik, hepatik ve myeloid olmak üzere üç evresi mevcuttur. Birinci evre olan mezoblastik dönem ekstraembriyonik yapı olan vitellus kesesinde (yolk salk) 10-14. günde başlar ve 10-12. gestasyon haftasında sonlanır. Kan adacıklarının dış kısımlarında damarlar oluşurken, bu adacıkların ortasında ilk kan hücreleri olan hemositoblastlar ortaya çıkar. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri eritrosit seri hücreleridir. Bunlar primitif megaloblastik hücrelerdir. Bu primitif hücreler iri çekirdekli ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hematopoez yaklaşık olarak 6 hafta sürer. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez ile olur. Onuncu gebelik haftasında kan yapımının % 90'ı normoblastiktir. İkinci evre hepatik dönemdir, gestasyonel 6-8. haftada başlar ve 2. trimestirde başlıca hematopoez yeridir ve bundan sonra azalarak doğumdan sonraki bir haftaya kadar devam eder. Üçüncü evre myeloid evredir, 3-4. fetal aylarda hematopoez başlar ve 3. trimestirde ve postnatal dönemde normal şartlarda kemik iliği başlıca organdır. İntrauterin 3. ayda kısa süreli ve önemsiz derecede dalak, timus ve lenf nodlarında da kan yapımı görülür.

Fetal eritropoez fetus tarafından üretilen büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Eritropoietin (EPO), eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi olup glikoprotein yapısında ve 30-39 kD ağırlığındadır. Etkisini CFU-E (Colony forming units-Erytroid) ve BFU-E (Burst forming units- Erytroid) üzerinden gösterir. Eritropoietin, 1 ve 2. trimestirde fetal karaciğerde monosit-makrofaj orjinli hücrelerden salgınır. 3. trimestirde yapım karaciğerden böbreğe geçer. Bu değişimde arteriyel oksijen basınç değişikliği etkilidir. Eritropoietin salgınımı hipoksi ve anemi, oksijen duyarlılık yolları ile stimule eder. Hepatik Nükleer Faktör 4 (HNF-4) ve Hipoksik İndüklenebilir Faktör (HIF) eritropoietin için spesifik transkripsiyonel aktivasyona neden olur. Erken gebelik dönemlerinde,

mezoblastik evrede, eritropoietin kan yapımı üzerine etkili değil iken, hepatik ve miyeloid evrelerde hematopoeze etkisi belirgin olarak ortaya çıkar.

Fetal eritropoez üzerine maternal faktörlerin etkisi azdır. Eritropoez fetusun kontrolü altındadır (29,30). Gebeliğin son günlerinde fetusta kan yapımı erişkine kıyasla üç veya beş kez daha hızlıdır ve kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur. Doğum sonrasında da ilik artışı en çok baş kemiklerinde olmak üzere bir süre devam eder.

Eritropoietin böbrekte peritübüler kapillerler de örtücü hücreler tarafından salınır. Postnatal dönemde normal şahıslarda, tüm eritropoietinin % 90-95'i böbrekte yapılır. Çok az miktarda EPO hepatositler tarafından yapılır ancak bu miktar ihtiyacın 1/3'ünü karşılayabilir. Dolaşımında EPO 6-9 saatlik yarı ömre sahiptir. EPO ilik eritroid prekürsörleri düzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterir. Eritropoietinin kemik iliğinde hemopoetik kök hücrelerden proeritroblastların üretimini stimüle ettiği belirlenmiştir. Hızlı hücre üretimi, vücut düşük oksijen basıncında kaldığı sürece ya da yeteri kadar eritrosit yapılıp, dokulara yeterli miktarda oksijen taşınmaya kadar devam eder; bu değere ulaşıldığında eritropoietin yapım hızı, gerekli sayıda fakat fazla olmamak üzere, eritrosit üretimini sürdürecektir (31,32).

Beş yaşına kadar bütün kemiklerin iliğinde eritrosit üretimi olmaktadır. Fakat yaklaşık 20 yaşından sonra, humerus ve tibianın proksimal bölümleri dışında, uzun kemiklerin iliği yağlı ilik durumuna geçer ve artık eritrosit üretimi yapmaz. Bu yaştan sonra alyuvarlar, sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemiklerin iliğinde gelişir. Hatta bu kemiklerde bile yaş ilerledikçe üretim azalır (31). Bazen çeşitli faktörler kemik iliğini uyararak, çok fazla miktarda eritrosit yapımına neden olur. Bu koşullarda, üretimi durdurmuş olan iliklerde yeniden hücre yapımı olduğu gibi, aktif ilikte de hiperplazi sonucu normalden çok daha fazla eritrosit üretilir (30,31,33).

## **ERİTROPOEZ**

Eritropoez pluripotent stem cell (PHSC-çok yönlü hematopoetik kök hücre) denen ana hücrelerden gelişir. Bu hücreler az sayıda ve kendilerini yenileyebilen hücrelerdir. Stem cell hücreleri pluripotent hücrelerdir ve bu nedenle eritrositer seri dışında granulositer, trombositler ve lenfositler serilerinin de ana hücrelerini oluşturur. İnterlökinler, büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks proteinleri ve diğer stromal maddelerin etkisi altında eritrositer seri gelişmektedir (34). Bu hücreler kişinin yaşamı boyunca kan hücresi üretirler, fakat sayıları yaşla azalır. Kök hücreler tek yönlü, ünipotent stem hücreye dönüşerek alyuvar ya da akyuvar gibi belirli tip hücrelerin gelişmesine neden olurlar. Bu hücrelere çoğu kez yönlendirilmiş hücre adı verilir. Bununla beraber bu ünipotent hücreler morfolojik görünümleri bakımından ayırt edilemezler. Gerçekte, plüripotent hücreler gibi geniş lenfositlere benzeyen bir görünümüleri vardır.

Stem cell'den gelişen CFU-S ve CFU-B den sonra oluşan CFU-E sadece eritrositer seri için ana hücredir. Sonrasında pronormoblastlar, bazofilik normoblastlar, polikromatofilik normoblastlar, asidofilik normoblastlar, retikulosit ve çekirdeksiz eritrositler oluşur (34). Normalde periferik kanda eritrositler ve az sayıda retikulositler saptanır.

## **ERİTROSİTLER**

Eritrositlerin en önemli fonksiyonu akciğerlerden dokulara oksijen transportunu sağlayan hemoglobin içeriğidir. Ayrıca karbondioksit ve su reaksiyonlarında görev alan karbonik anhidraz enzimine sahiptirler. Eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin sayı ve fonksiyonu, pulmoner, renal, kardiyovasküler etkiler ve dokulardan salınan aktif maddelerin kemik iliğine etkisi ile hassas bir şekilde ayarlanır.

Kemik iliğinde bulunan pek çok plüripotent hemopoetik stem hücreden (çok yönlü potansiyele sahip hemopoetik kök hücre), her tip kan hücresi gelişebilir. Eritrositer seriye ait belirlenebilen ilk hücre proeritroblasttır. Uzun

sürelî uyarı ile stem hücrelerden çok sayıda bu hücreler oluşur. Proeritroblastlar bir kere oluştuktan sonra, birçok kez bölünerek 8-16 tane olgun alyuvar meydana getirirler. Proeritroblastlardan oluşan ilk kuşak, bazik boyalarla boyandığı için bazofil eritroblast adını alır, bu evredeki hücrede çok az hemoglobin sentezi olur. Bundan sonraki evre olan polikromatofil eritroblastlar, yeteri kadar kırmızı hemoglobin oluştuğu için polikromatofilik görünümlüdür. Daha sonraki bölünmelerde büyük miktarda hemoglobin sentezinden dolayı kırmızıya boyanan hücrelere ortokromatik eritroblast denir. Sonunda bu hücrelerin sitoplazması % 34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları çok küçük bir hacime yoğunlaşır ve hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum reabsorbe olur. Bu evredeki hücrelere, golgi organı kalıntısı, mitokondri ve pek az öteki endoplazmik organelleri içeren az miktarda bazofilik materyel taşıdığı için retikülosit adı verilir. Retikülosit döneminde hücreler (membran porlarından sıkışarak) diyapedez ile kan kapillerlerine geçerler. Eritrositler yüksek elastikiyetleri nedeni ile kapillerlerden geçerken şekil değiştirebilmekte ve parçalanmadan dolaşımında fonksiyon görmektedir. Retikülositlerde kalmış olan bazofilik materyel normal olarak bir iki gün içinde kaybolur, böylece olgun eritrositler meydana gelir. Retikülositlerin ömürleri çok kısa olduğundan kanın bütün alyuvarları içindeki konsantrasyonları % 1'den daha azdır (30,33).

Yenidoğan dönemi dışında eritrositler normalde yaklaşık 7,5µm çapında ve volumu yaklaşık 83 µm<sup>3</sup> dür. Olgun eritrosit çekirdeksiz, diskoid şekilli ve membran bütünlüğü hücre içi ATP yapımıyla devam ettirilir. Ortalama eritrosit yaşam süresi 100-120 gündür (32). Sağlıklı eritropoez için vitamin B12 ve Folik Asit (Pteroilglutamik asit)'e ihtiyaç vardır. B12 vitamini DNA sentezi için gereklidir. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar. Folik asit de B12 gibi, fakat farklı yoldan DNA yapımı için gereklidir. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotidlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiurodilatin metilasyonunu hızlandırır (30).



## HEMOGLOBİN

Hemoglobin demir içeren dört adet HEM (protoporfirin ve demir) ve bunların kovalent bağlarla her birine bağlı globulin zincirlerinden oluşan tetramerik bir yapı gösterir. Polipeptit aminoasit dizilimleri primer yapıyı, her bir zincirin alfa heliks oluşturarak kıvrılması sekonder yapıyı ve helikslerin birbiri üzerinde katlanması tersiyer yapıyı oluşturur. Eritrositlerdeki ozmotik basıncı sağlayan sitoplazma proteininin en önemli kısmını (%98) hemoglobin oluşturur. Erişkin insan hemoglobinin çoğunluğunu HbA (2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  zinciri içerir) oluşturur. Az miktarda (% 2.5-3,5) HbA2 (2  $\alpha$ , 2  $\delta$  zinciri içerir) ve %1'den az miktarda HbF (2  $\alpha$ , 2  $\gamma$ ) vardır.

## HEMOGLOBİN TIPLERİ

Hemoglobinde tipi belirleyen globulin zincirlerin yapısıdır. İntrauterin ilk aylarda Gower I (4 adet  $\epsilon$  zinciri içerir) ve Gower II (2  $\epsilon$  ve 2  $\alpha$  zinciri içerir) hemoglobini oluşur. Daha sonra gama zinciri sentezlenmeye başlar ve Hb Portland (2  $\zeta$  ve 2  $\gamma$  zinciri içerir) oluşur. Bu sırada fetal dönemin ve doğumda da % 75 oranında bulunan Hb F (2  $\alpha$  ve 2  $\gamma$  zinciri içerir) oluşur.

## HEMOGLOBİN SENTEZİ

Hem ve hemoglobininin tipine göre değişen globulin zincirlerinden oluşmuştur. Hem, hemoglobin dışında, miyoglobin, sitokromlar, triptofan pirolaz ve katalazın prostetik grubudur. Hem, porfirin biyosentezinin son ürünüdür. Porfirinler 4 tane pirol halkasının metenil köprüleriyle bağlanmasıyla meydana gelen siklik moleküllerdir. Hem biosentezi başlıca karaciğer ve kemik iliğinin eritrosit üreten hücrelerinde meydana gelmektedir. İlk reaksiyon Glisin ile Süksilin Co A'nın birleşmesidir. İlk reaksiyon ile son üç reaksiyon mitokondride olurken, ara basamaklar sitozoldedir. Olgun eritrositlerde mitokondri olmadığından hem sentezi olası değildir. Hem, protoporfirin IX ve ferröz demir

(Fe<sup>2+</sup>)'den meydana gelen bir komplekstir. Demir, molekülün ortasında, halkanın azotuyla bağ yaparak yerleşmiştir. Porfirin biyosentezindeki bozukluklar porfiria denen bir grup hastalığa neden olurlar. Globulin zincirindeki bozukluklar ise talasemi sendromlarına neden olurlar (30-32).

## HEMOGLOBİN FONKSİYONU

Hemoglobin en fazla eritrositlerde bulunur, başlıca fonksiyonu, akciğerlerden doku kapillerlerine O<sub>2</sub> taşımaktadır. Önemli bir asit-baz tampon sistemi oluşturmaktadır. Erişkinde en çok HbA (2 $\alpha$ , 2 $\beta$ ) bulunur, nonkovalan bağlarla bağlanan 4 polipeptid zincirinden oluşur. Her dimerdeki iki zincir arasında sıkı hidrofobik etkileşimler, iyonik ve hidrojen bağları vardır. Dimerler arasında ise, mobil polar bağlar bulunur. Deoksi hemoglobindeki T şekli gergin formdur. Dimerler arasında iyonik ve hidrojen bağlarından ağ vardır ve hareket zordur, oksijene afinitesi düşüktür. R şekli; her bir alt birime O<sub>2</sub> bağlanmasıyla aradaki bağlar kopar, hareket kolaylaşır, O<sub>2</sub> affinitesi yüksektir. Hemoglobine O<sub>2</sub> bağlanması; 4 hem grubu içerdiğinden 4 oksijen bağlar. Miyoglobinin oksijen affinitesi Hb'den fazladır. Hemoglobinin O<sub>2</sub> disosiasyon eğrisi sigmoidaldır. Bu, alt üniteler arasındaki kooperativiteyi gösterir. Yani, bir hem grubuna bir oksijenin bağlanması, diğer hem gruplarına oksijen bağlanmasını kolaylaştırır. Hemoglobinin reversibl olarak oksijen bağlama yeteneği allosterik efektörler olan, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, pH ve 2,3-bifosfogliserat ile ilgilidir. En küçük pO<sub>2</sub> değişimlerinde bile, Hb'in O<sub>2</sub> bırakmasını kolaylaştırır. Akciğerlerde, pO<sub>2</sub> yüksek iken, Hb, oksijen ile satüre olur. Dokularda ise oksihemoglobin oksijenini, oksidatif metabolizmada kullanılmak üzere salar. Metabolizmada oluşan CO<sub>2</sub>'in bir kısmı, karbonat şeklinde Hb'in yüksüz amino gruplarına bağlanır. Karbondioksitin bağlanması T formunu (deoksi şekli) stabilize ederse, O<sub>2</sub> affinitesini azaltır. Karbonmonoksit, Hb'deki demire sıkı fakat reversibl olarak bağlanır. Hemoglobin R şekline geçer ve kalan hem grupları yüksek affinite ile O<sub>2</sub> bağlar. Disosiasyon eğrisi de sigmoidden hiperboliğe döner. Hb, dokulara oksijenini bırakmaz. Kan pH'sı düştüğünde veya pCO<sub>2</sub> yükseldiğinde, Hb'in O<sub>2</sub>

salıvermesi kolaylaşır. Hemoglobin'inin O<sub>2</sub> affinitesi azaldığından, disosiasyon eğrisi sağa kayar. pH'nın yükselmesi veya P CO<sub>2</sub>'nin düşmesi, O<sub>2</sub> affinitesini artırır ve eğri sola kayar. Oksijen bağlamadaki bu değişikliğe Bohr etkisi denir. Bohr etkisi, Hb'nin deoksi şeklinin protonlara karşı affinitesinin yüksek olduğunu gösterir. Bu durum deoksi Hb'deki iyonize olabilen ve daha yüksek pKa'ya sahip N-terminal amino grupları ve spesifik histidin yan zincirleri nedeniyledir. Bu nedenle proton konsantrasyonunun artması (pH'nın düşmesi), bu grupların protonlanmasına ve iyonik bağlar oluşturmaya imkan sağlar. Bu bağlar, deoksi şeklini stabilize eder ve O<sub>2</sub> affinitesini azaltır. Oksijenin Hb'e bağlanmasında en önemli regülatör 2,3-bifosfogliserrattır. Glikolizin ana maddesidir ve eritrositlerde çok bulunur. Deoksi Hb'e bağlanarak O<sub>2</sub> affinitesini düşürür, T şeklini stabilize eder. O<sub>2</sub> disosiasyon eğrisi sağa kayar, O<sub>2</sub> affinitesi azalır. Dokudaki parsiyel basınçlarda, Hb'in O<sub>2</sub> salması kolaylaşır. Hemoglobin'in normal O<sub>2</sub> transportu için 2,3-BPG esansiyeldir. Transfüzyon için depolanan kanlarda, asit-sitrat-dekstroz kullanıldıysa 2,3-BPG azalır (31).

## **DEMİR METABOLİZMASI**

### **DEMİR**

Demir dünya üzerinde silikon, oksijen ve alüminyumdan sonra en sık bulunan dördüncü elementtir. Ancak doğada üç değerlikli ferrik oksit, ferrik hidroksit ve polimerik formdadır. Doğadaki bu üç değerlikli demirin kullanımı için solubilize olmaları şarttır. Demir, tüm canlılar için biyolojik öneme sahip vazgeçilmez bir element olmakla beraber, ancak eser miktarda canlı organizmalarda bulunmaktadır. Demir, insan vücudunda ise ferröz (Fe<sup>2</sup>) ve ferrik (Fe<sup>3</sup>) halde bulunur (34). Bazı metabolik ve enzimatik olaylarda ana rol oynayan demirin varlığı büyüme için zorunludur. Demir hemoglobin sentezi (kan volümünün genişlemesi ve dokulara oksijen taşınabilmesi), myoglobin sentezi (kas kütlelerinin büyümesi), demir içeren enzimlerin senteziyle, ferritin ve hemosiderin şeklinde demir depolarının idamesi için gereklidir.

Fonksiyonel demir kompartmanında en büyük payı Hb almıştır. Çocuklarda vücuttaki demirin % 65'i hemoglobinde bulunur. Hemoglobindeki demirin fonksiyonu dokulara oksijen taşımaktır (14). Vücuttaki demirin % 10'u myoglobinde bulunur ve kas kontraksiyonu sırasında oksijenizasyonu sağlar. İnsan vücudunda hemoglobin ve myoglobin dışında demir içeren başlıca proteinler sitokromlar, sitokrom oksidaz, homogentisik oksidaz, peroksidaz ve katalazlardır.

Total demir ihtiyacı kişilerin yaşına, cinsiyetine ve içinde bulunduğu fizyolojik koşullara bağlı olarak 1-4 mg/gün olarak değişmektedir. Dengeli bir diyetle günlük 10-20 mg demir bulunmakta ise de, bunun ancak % 5-10'u emilip dolaşıma nakledilmektedir (35). Karışık diyetin 1000 kalorisi ile genellikle 6 mg demir sağlanır. Ancak süt çocukluğu dönemi bunun dışındadır. Anne sütü 0.3-1.2 mg/l, inek sütü 0.3-0.6 mg/l demir içerirler ve 1000 kalorilik diyetle 0.75-1.5 mg'lık demir verirler (36,37). Bununla beraber anne sütündeki demirin %50'sinin inek sütündeki demirin ise %10'unun emildiği bilinmektedir.

Demir vücuda ağız yolu ile hem demiri ve inorganik non-hem demiri şeklinde alınır. Hem demiri non-hem demirinden farklı olarak intraluminal faktörlerden daha az etkilenir. Demir emiliminin büyük bölümü ince barsakların üst kısmından absorbe edilir. Mideden eser miktarda demir emilimi dışında emilim olmaz (38). Ancak ister +2 ister +3 olsun, gastrik sekresyonlar demiri çözerek +2 formuna redükte eder ve diğer maddelerle soluble kompleksler oluşturmasına zemin hazırlar. Absorbe edilen demir miktarı sadece kaybedilen demir miktarı kadardır. Eğer absorbe edilen demir miktarı fazla ise demir yüklenmesi meydana gelir. Erişkin bir erkekte Hb yapımı için gerekli demirin yalnızca % 5'i diyetle alınır, % 95'i ise eritrosit parçalanmasıyla geri döner. Buna karşılık çocukta kan volümünün hızla genişlemesi nedeniyle diyetle alınması gereken demir oranı % 30 geriye dönen demir ise % 70'dir (35,39).

Demirin absorpsiyonu:

- Demirin kullanılabilirliğine,
- Demir form ve miktarlarına,
- Diyetin kompozisyonuna,

-Gastrointestinal faktörlere bağlıdır.

Hem demiri hayvansal kaynaklıdır, diyetin küçük bir porsiyonunu teşkil eder ve absorpsiyonu yükseltir (% 20-30 veya daha fazla). Diyetteki demirin % 90 dan fazlası non-hem demiridir. Emilimi, intraluminal emilimi azaltıcı (fitat, tannat, kalsiyum fosfat) ve arttırıcı faktörler (aminoasit, askorbik asit) arasındaki denge tarafından ayarlanır ve etkilenir (35,38). Non-hem demirin kullanılabilirliği % 5 dir. İnorganik non-hem ferrik demir ( $Fe^3$ ) gastrik sıvıda bulunan HCl ve organik asitler aracılığı ile bağlı bulunduğu bileşiklerden ayrılır. Serbest hale geçen ferrik demir, asit pH'da askorbik asit, sülfidril grupları, fruktoz, sitrik asit ve enzimler ile şelat oluşturarak mukozal hücrelere nakledilir. İnorganik non-hem ferröz demir ( $Fe^2$ ) hafif alkali pH'da çözülebilir. Ligandlarla şelat oluşturur. Hem demiri ise daha kolay absorbe olur. Demir ferröz formda çok kolaylıkla absorbe edilir. Ancak diyetteki demirin büyük kısmı ferrik formundadır (38). Diyetle alınan ve şelatlarla bağlanan inorganik demir henüz aydınlatılmamış bir mekanizma ile özel nakledicilerle mukozal hücreler içine girer ve derhal ferrik hale yükseltilir. Mukozal hücrelerde bir intrasellüler demir taşıyıcısı bulunur. Demirin bir kısmı bu taşıyıcı ile mitokondriuma götürülür. Burada demir sülfür ve diğer demir içeren solunum zinciri bileşenlerine döndürülür. Yine aynı taşıyıcı molekül , geri kalan demiri mukoza hücreleri içerisindeki *apoferritin'e* ve plazmada demir taşıyan protein olan *transferin'e* taksim eder. Diğer birçok dokularda da bulunan apoferritin demir ile birleşerek *ferritin'i* oluşturur. Demir ya doğrudan sirkülasyona geçer veya hücre içinde ferritin şeklinde depo edilir (1). Eğer demir ihtiyacı yüksekse, mukozal hücreye giren demirin büyük fraksiyonu hızla 1-2 dakikalık bir zaman içinde sirkülasyona geçer. Eğer demir depoları dolu ise, mukozal hücreye gittikçe artan olaylarda giren demir ferritin şeklinde depolanır ve sekestre olan hücrelerde 3-4 gün sonra vücuttan atılır. İnsan vücut demir konsantrasyonunun sabit kalmasında gastrointestinal mukozanın rolü uzun zamandan beri bilinmektedir. Radyoizotopik ölçümler uygulama alanına girdikten sonra bu görüşlerin doğru olduğu anlaşılmıştır. İnsanda izotopik çalışmalara göre ilerlemiş demir eksikliğinde günlük kayıp yaklaşık 0,5 mg kadar azalabilir ve demir birikimi durumunda ise 1.5 mg/gün kadar da artabilir. Bazal demir emilimi

1 mg/gün'dür. Demir birikiminde emilim % 50 azalırken demir eksikliğinde 3-5 mg/gün arasında artış gösterir (40). Yapılan bir çalışmada, demirin mukoza kapillerler arası naklini düzenleyenin mukozal hücreler tarafından sentezlenen apoferritin olduğu, kişinin demire gereksiniminin azlığı halinde fazla miktarda sentezlendiği, ferritin halinde depolandığı, kapillerlere geçişin azaldığı savunulmaktadır. Demire gereksiniminin yüksek olduğu hallerde ise apoferritin sentezi azalmakta, kapillerlere nakil artmaktadır (41). Apotransferrin seviyesinin de demirin mukoza hücrelerine naklinin düzenlenmesinde rol oynadığı, hatta dolaylı olarak transferrin sentez hızı ve sonuçta da serum transferrin konsantrasyonu üzerine anlamlı bir etki oluşturduğu savunulmaktadır (42). Bununla beraber yapılan bazı çalışmalarda tüm transferrin moleküllerinin demir ile doyurulmasının mukozadan plazmaya demir naklini azaltmadığı belirtilmektedir (43). Bu sebepten serum transferritin, demir düzeyini ve hücrelere naklini kontrol eden tek faktör olmadığı, plazma demir dönüşümünün de rolünün olduğu desteklenmektedir. Demir, barsak mukoza hücrelerinden dolaşıma Fe<sup>2</sup> şeklinde nakledilebilmektedir. Hücre içinde indirgenme olayı meydana gelmektedir. Bu durum NAD ve FAD veya FMN koenzimlerinin aktive ettiği ferritin redüktaz enzimi aracılığı ile gerçekleşebilir. Fe<sup>2</sup> halinde mukozal hücreyi terk eden demirin transferrine bağlanabilmesi için yükseltgenmesi gerekmektedir. Bu reaksiyonda da ferroksohidraz görev almaktadır. Fe<sup>3</sup> apotransferrin ile transferrine dönüştürülmekte ve dokulara taşınmaktadır. Bu iş için de bikarbonat anyonunu ihtiyaç vardır. Vücutta demir depoları özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunmaktadır. Karaciğerde ferritin büyük bir bölümü parankimal hücreler içerisinde, kemik iliği ve dalakta mononükleer fagositik hücreler içerisinde yer almaktadır. Hepatositler içerisindeki demir plazmadaki transferrinden, Kupffer hücreleri ve mononükleer fagositik hücreler içerisindeki depo demiri ise çoğunlukla eritrositlerin yıkımından sağlanmaktadır. Ferritin hücre dışında dolaşımda da bulunmaktadır. Aşırı demir yüklenmesi durumunda lysosomal membranlardaki ferritin molekülleri % 50 demir içeren depozitler halinde toplanabilirler. Bu depozitlere *hemosiderin* denir. Bu durumda apoferritin sentezi, maksimum hıza erişmektedir (40).

Demirin normal diyetle günlük emilimi 1 mg dolaylarındayken, günlük demir kaybı da hemen hemen buna eşittir. Organizma demir konusunda son derece cimridir. Bir kan kaybı olmadığı sürece, demir ancak tırnak, saç ve deskuame epitel hücreleri ile yitirilir (44). Kadınlarda, reproduktif çağda, menstrüasyonlara bağlı olarak günlük kayıp 1.5-2 mg'ı bulur. Çocuklarda normal demir kayıpları küçük ve oldukça sabit miktarlardadır. Bu kayıpların üçte ikisi barsak mukozasından hücre ekfoliasyonu, geri kalanı da deskuame deri ve üriner sistem hücreleriyle olur. Normal süt çocuğunda demir kaybı ortalama 20µg/kg/gün'dür (45). Buna karşılık gastrointestinal sistemden gizli kanama sonucu kayıplar 1-2 mg/gün olabilir. Bu tür kanamalar süt çocuklarında ağır ishallerde olabileceği gibi inek sütü ile beslenmelerde karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kronik aspirin alımında çocukluk çağında intestinal kan kaybına neden olan faktörlerden biridir (46).

## **DEMİR EKSİKLİĞİ ve DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ**

Genelde “demir eksikliği” ve “demir eksikliği anemisi” kavramları karıştırılmaktadır. Anemi gelişmeden de demir eksikliğinden söz edilebilir. Herhangi bir kişide demir statusunun ortaya konulması için öncelikle depo demirin durumu aydınlatılmalıdır. Organizmada demir depolanan organlar karaciğer, dalak ve kemik iliği ile diğer bölgelerdeki RES'tir (40). Vücudun demir ihtiyacı olduğunda öncelikle depolardan demir mobilizasyonu beklenir. En erken fazda depo demirinde azalma görülür (47). Bu dönem, kemik iliği ve retikuloendotelyal hücrelerde demir granüllerinde azalmanın gösterilmesi ile saptanır. Depo demiri; hemosiderin ve ferritinin prusya mavisi ile boyanmasıyla tespit edilebilir. Demir depolarında belli bir düzeyin üstünde rezerve olması durumunda demir eksikliğinden söz edilemez. Demir eksikliği durumunda deponun tamamen tükenmesi söz konusudur (47). Bu dönemi belirlemede kemik iliği granüllerine bakılması yerine ferritin düzeyinin ölçülmesi daha kolay ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (47).

Kemik iliğinde depo demirin kaybolduğu tek anemi demir eksikliği anemisidir. Serum ferritinin 1 mikrogramı ilikteki demir deposunun 10 mg'ına karşılık geldiği için azalmış serum ferritininin tespiti ilikteki depo demiri hakkında çok değerli bilgi verir. Ancak, serum ferritini akut faz reaktanı olarak kronik enflamasyon gösteren hastalarda, neoplastik ve hepatik yetmezlikli hastalarda artmış bulunabilir (40,47). Diğer yönlerden sağlıklı bir kişide serum ferritini <10-12 µg/l ise bu demir depolarının tamamen boşaldığını gösterir. Fonksiyonel demirde azalma, demiri eksik eritropoeze neden olur. Laboratuvarda bu durum serum demirinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde artma ve transferrin saturasyonunda azalma ile ortaya çıkabilir (40). Demir eksikliği gösteren eritropoez, sirküle edilen eritrositlerde serbest eritrosit protoporfirinde artmasının başlamasından sonra 1-2 hafta içinde kendini gösterir. Yeterli miktarda demir temin edilmezse protoporfirin demirle birleşip Hem'i oluşturamaz, fazla protoporfirin eritrositlerde birikir. Demiri eksik eritropoez daha küçük ve içinde daha az hemoglobin bulunan eritrositleri sirkülasyona çıkarır. Böylece mikrositoz ve hipokromik eritrositler meydana gelir. Fonksiyonel demirin azalması, Hb konsantrasyonunda belirgin azalmaya neden olur ve "demir eksikliği anemisi" ortaya çıkar. Yani hastanın anemiye ait klinik bulgularının yansımaları depo demirin boşalmasından haftalar sonra olabilmektedir.

### **Demir Eksikliği Nedenleri**

Büyüyen çocuğun demir gereksinimi fazla, ancak demir eksikliğine uyum sağlama kapasitesi sınırlıdır. Demir eksikliği belirtileri en ağır şekilde çocuklarda ortaya çıkar. Demir eksikliği ile demir eksikliği anemisi en sık olarak hayatın ilk iki yılında, özellikle 6-24. aylar arasında görülür (48). Çocuklarda demir eksikliği çocuğun doğumdaki demir varlığı, daha sonraki demir alımı ile büyüme ve kayıpları karşılama için gerekli demir miktarı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Miyadında doğan bebekte annesinin demir düzeyinin normal olması şartıyla demir depoları 4-6. aydan önce tükenmezken, doğumdan itibaren demir varlığı az olan ve daha hızlı büyüyen prematürede ek demir



verilmezse üçüncü aydan itibaren demir eksikliği başlayabilir (49,50). Ergenlik çağı ise her iki cinste de demir gereksiniminin arttığı ve demir eksikliğinin sık görüldüğü bir başka dönemdir (51,52). Çocuklarda demir eksikliği nedenleri diyetle yetersiz demir alımı, hızlı büyüme nedeni ile ihtiyacın artması, demirin absorpsiyonunun yetersiz olması ve kan kayıplarıdır (14).

### **Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri (53).**

Diyete bağlı alım azlığı (Nutrisyonel )

Artmış demir ihtiyacı

Düşük doğum ağırlıklı bebekler

Prematurelik

Adolesan dönemi

Hızlı büyümenin olduğu süt çocukluğu dönemi

Siyanotik konjenital kalp hastalığı

Kan kaybı

Prenatal-perinatal dönem

Fetomaternal kanama

Plasenta previa

İkizden ikize kanama

Transplasental, retroplasental, intraplasental kanama

Umbilikal kord ruptürü

Postnatal dönem

Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal kanama

İnek sütü allerjisi

İntestinal parazitler (N. Amerikanus, A. Duedonale vb.)

İlaçlara bağlı gastrik kanama(Asetil salisilik asit, Steroidler, indometazin, fenilbutazon, propiyonik asit türevleri)

Anatomik lezyonlar(varis, hiatal herni, ülser, ileit, meckel divertikülü, barsak duplikasyonları, herediter telenjipektazi, polip, hemoroidler, allerjik gastroenteropati)

## Akciğerler

Pulmoner hemosiderosis

Good Pasture sendromu

Ig A eksikliğinin eşlik ettiği defektif demir mobilizasyonu

## Böbrekler

Hematüri

Travmatik hemolitik anemi

Nefrotik sendrom(üriner transferrin kaybı)

Hemosiderinüri

Kronik intravasküler hemoliz(paroksizmal nokturnal

hemoglobinüri, paroksizmal soğuk hemoglobinürisi)

## Ekstrakorporal

Travma

Hemodiyaliz

Sık kan dönörlüğü

Burun kanamaları

Menstruel kanamalar

## Azalmış demir absorpsiyonu

Malabsorpsiyon sendromları

Kronik diyareler

Gastrektomi sonrası

İnflamatuvar barsak hastalıkları

## **Nutrisyonel Demir Eksikliği Anemisi**

Nutrisyonel demir eksikliği özellikle fizyolojik ihtiyacın arttığı dönemlerde karşımıza çıkar. Bebek ve çocuklarda demir eksikliği genellikle kan kaybından çok vücudun hızlı gelişme temposu yanında besinsel demir alımı eksikliğine dayanmaktadır. Özellikle kırmızı et ürünleri tüketmeyen günde 750 cc' den fazla inek sütü ürünü kullanan çocuklarda demir eksikliği anemisi sıktır (1,54). Demir emiliminin bozukluğu (emilim oranı % 5) yanında barsak

düzeyinde inek sütü albumininin (laktalbumin) eroziv etkisine bağlı kanamalarda gösterilmiştir (46). Anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütünde bulunan laktoferrin demirin emilimini arttırdığından (% 60 düzeyinde) demir eksikliği nadir görülmektedir (37). Sanayi mamalarının da hemen hemen hepsinde demir bulunduğundan mamayla beslenen bebeklerde demir eksikliği görülmemektedir (55-56). Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda (+2) değerli hem demiri bulunmaktadır ve kolaylıkla (% 30 oranında) emilmektedir. Tavuk ve balık gibi beyaz etlerde ise demir oranı yeterli değildir. Bitkisel gıdalarda yeşil sebzelerde, ıspanak, fasulye ve kabakta bol miktarda demir olmasına karşın (+3) değerli oldukları için emilim son derece az (% 5 civarında) olmaktadır (40). Bu nedenle hayvansal gıdalardan yeterince demir almayan çocuklarda kısa sürede demir eksikliği anemisi gelişebilmektedir. Sağlıklı bir süt çocuğunun günlük demir ihtiyacı 1 mg demir olmakla birlikte besinlerle ortalama 10 mg'lık demir alması gerekmektedir. Çünkü 10 mg'lık diyet demirinin ancak 1 mg'ı vücut tarafından kazanılabilmektedir. Mide asidi, C vitamini ve sistein aminoasidi demir emilimini arttırmaktadır (42). Bu etkisini bitkisel kaynaklı (+3) değerlikli demiri (+2) değerlikli demire indirgeyerek yapmaktadır. Bitkisel okzalit ve fitatlar (çay) demir emilimin engelleyen maddelerdir. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin gelişmesini önlemek için süt çocukluğu döneminden itibaren yeterli demir alınması gereklidir.

Yeterli demir alınabilmesi için;

- Miyadında doğan bebeklerde ilk 6 ay anne sütü ile beslenme, daha sonra demir ilave edilmiş mama ve demir içeren ek gıda,
- Anne sütü alamayan çocuklarda ilk 12 ay demir ilave edilmiş mama ve 4. ayda demir içeren ek gıda,
- Anne sütü veya demir ilave edilmiş mama alamayan çocuklarda 4. ayda profilaktik olarak 1 mg/kg/gün demir ilavesi,
- Prematürelde en geç 2. ayda profilaktik 2 mg/kg/gün demir ilavesi,
- 4-10 yaş arası çocuklarda günde 10 mg, 11 yaşından itibaren adolesan döneminde hızlanan büyümeyi karşılamak üzere günde 18 mg demir alınması

gerekmektedir. Bu demir içeren gıdalar ve gereğinde demir ilavesi ile sağlanabilir (57).

**Tablo 1. Diyetteki demirin emilim oranları**

Demir Miktarı(mg/L)	Emilim Oranı (%)	Toplam Emilen Miktarı (mg)
0.8	10	0.08
6.8	6	0.4
12.8	4	0.51

Diyette demir miktarı arttıkça emilim oranı giderek azalmaktadır. Ancak, emilen toplam miktar daha yüksek olmaktadır.

### **Demir Eksikliğinde Klinik Tanı**

Demir eksikliğine özgü ve patognomonik bir klinik bulgu yoktur. Bu hastalar genellikle “soluk ve iştahsız çocuklar” olarak hekime getirilirler (47,58). Deri ve mukozalar soluktur, tırnak ve saçlar kolay kırılır, tırnaklarda bazen kolonişia denilen kaşık tırnak görünümü olur, dil papillaları atrofik olup düzleşmiştir. Anemi kanama gibi hızlı kan kayıpları sonucu gelişmişse doku hipoksisine bağlı semptomlar belirgin olur. Hipoksiye karşı gelişen kardiyovasküler kompensasyon sonucu taşikardi, taşipne ve iç geçirmeler ortaya çıkar ve Hb düzeyleri düştükçe giderek daha da belirgin hale gelirler. Çocuklarda huysuzluk, uyku bozukluğu, toprak yeme, irritabilite gibi yakınmalarda az değildir (47,59).

Süt çocukluğu döneminde belirgin olan demir eksikliği sonrası öğrenme zorluğu, gelişme geriliği yanı sıra entelektüel zeka düzeyinin etkilenebileceği gösterilmiştir (60). Demir eksikliği anemisinde üriner norepinefrin düzeylerinin yüksek olduğunu ve tedavi sonrası kısa zamanda normale döndüğünü gösteren çalışmalar vardır (61).

Demir eksikliği olan farelerin beyin dokusunda serotoninin parçalanmasında ana enzim olan aldehid oksidaz aktivitesi azalmış ve serotonin konsantrasyonu artmış olarak bulunmuştur (62). Yüksek düzeyde serotonin, konsantrasyon güçlüğü ve dikkat azalması nedeni olabilir. Demir eksikliği olan çocuklar anlamlı olarak daha cevapsız, daha az aktif, daha dikkatsiz, daha gergin, daha korkak bulunmuş, daha çabuk yoruldukları dikkati çekmiştir (63-65).

Demir eksikliğinde lenfosit ve nötrofil fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren deneysel çalışmalar vardır (66-68). İleri derecede demir eksikliğinde hücrel immüitenin olumsuz etkilendiğı ve bakterisidal fonksiyonun azaldığı konusunda yayınlar mevcuttur. Bu bozukluklara demir içeren enzimlerden ribonükleotid redüktaz yetersizliği sonucu DNA sentezinde azalmanın yol açtığı düşünülmektedir. Nötrofil fonksiyon bozuklukları arasında NBT testinde bozulmanın demirli enzimlerden myeloperoksidazın azalmasıyla olduğu düşünülmektedir.

Demir eksikliğinin enfeksiyona eğilimi arttırdığı bilinirken, aynı durumun demir fazlalığında da söz konusu olduğu unutulmamalıdır. Doymamış transferrin ve laktoferrin bakterilerinin çoğalması için gerekli demiri tutarak bakteriyostatik rol oynamaktadır, demir ile doydukları zaman bakteriyel proliferasyon kolaylaşır (69). Ancak günlük pratikte demir eksikliği anemisi olan hastalarda ciddi bir enfeksiyona eğilim tablosu dikkati çekmemektedir.

Demir eksikliğinde aneminin derecesiyle artış gösteren çalışma gücü kaybı iyi bilinmektedir. Demir tedavisi ile bu bozukluk anemiden daha yavaş, çizgili kas mitokondrilerinde demirli oksidatif enzimlerin aktivitelerinin artış hızına paralel bir düzelme gösterir (70). Ayrıca glikozun aerobik metabolizmasındaki yetersizlik sonucu ortaya çıkan ve egzersizle artış gösteren laktik asidoz da ilave bir faktör olmaktadır.

## **Demir eksikliği anemisinin dokulara etkileri (53).**

### Gastrointestinal sistem

Anoreksi-yaygın ve ilk görülen bulgulardandır.

Pika, pagofaji

Atrofik glossit, anguler stomatit

Disfaji, Özofageal web'ler, Gastrik asiditede azalma

Eksüdatif enteropati-protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum ve eritrosit kaybı

Malabsorbsiyon-izole demir veya generalize(ksiloz, yağ, vitamin A, duodojejunal mukozal atrofi)

Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azalma

Disakkaridazlarda azalma-özellikle laktaz(anormal laktaz tolerans testi)

Kurşun ve kadmium emiliminde artış

İntestinal permeabilite indeksinde artış

### Merkezi sinir sistemi

Psikomotor ve zihinsel fonksiyon bozuklukları

Algılamada azalma

Yorgunluk ve aktivite azalışı

İrritabilite ve iletişim bozuklukları

Uzun dönemde mental ve motor test skorlarında gerilik

Dikkat azalması, dikkat dağılması

Skolastik performansta düşüklük

Breath-holding spell

Papilödemi

### Kardiyovaskuler sistem

Taşikardi ve kardiyak output'da artış

Miyokardiyel hipertrofi

Kalp yetmezliği

Sistolik üfürüm

Dijital'e tolerans da artış

Dakika ventilasyon değerlerinde artış

#### Kas-İskelet sistemi

Miyoglobin ve sitokrom C'de azalma

Ekzersiz performansında azalma(kısa süreli yoğun çalışmada)

Fiziksel performansta azalma(uzun süreli çalışmada)

Mitokondrial alfa-gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma ve egzersizde

hızlıca doku laktik asidozu gelişmesi

Kemiklerde radyolojik değişiklikler-diploik aralıkta genişleme

Kırık iyileşmesine olumsuz etki

#### İmmun sistem

##### İnfeksiyonu artıran kanıtlar

Demir tedavisi almış çocuklarda hastalıklarda azalma

Demir eksikliği olanlarda solunum sistemi infeksiyonlarında artış

Lökosit transformasyonunda yetmezlik

Granulositlerde öldürme ve Nitroblue tetrazolium (NBT) testinde bozukluk

Lökositlerde ve ince barsakta myeloperoksidaz aktivitesinde azalma

Deri hipersensitivitesinde azalma

Demir eksikliği olan hayvanlarda infeksiyona duyarlılıkta artış

##### İnfeksiyonu azaltan kanıtlar

Bakteriyel infeksiyon sıklığında azalma

Demir yükü fazla olanlarda infeksiyon sıklığında artış

Mikroorganizmalar çoğalmaları için ortamda serbest demir olmadığında transferrin tarafından çoğalma inhibe edilir.

Demir tarafından nonpatojenik bakterilerin çoğalması artırılır.

#### Hücrel değişiklikler

## Eritrositlerde

İneffektif eritropoez, eritrosit ömrünün kısalması, otohemoliz, hücre rijiditesinde artış, sulfidril inhibitörlerine duyarlılıkta artış,

Hem üretiminde azalma, globin ve alfa zincir sentezinde azalma, alfa globin monomerlerinin hücre membranına presitasyonu?, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin detoksifikasyonunda yetersizlik, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hemolizine duyarlılıkta artış, hücre membranında oksidatif hasar, hücresel rijidite artışı)

Glikoliz hızında artış(glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, 6-fosfoglukonat dehidrogenaz, 2,3 difosfogliserat ve glutatyon) Nikotinamid adenin dinukleotid(NADH)-methemoglobin redüktaz artışı

Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminaz artışı

Serbest eritrosit protoporfirininde artış

Kemik iliğinde DNA ve RNA sentezinde bozukluk

## Diğer dokularda

Hem içeren enzimlerde azalma(sitokrom C, sitokrom oksidaz)

Demir bağımlı enzimlerde azalma(suksinik dehidrogenaz, akonitaz)

Monoamin oksidazda azalma(MAO)

Üriner norepinefrin atılımında artış

DNA,RNA, protein ve Hücre büyümesi değişiklikler

Tirozin hidroksilazda azalma?

Kısa süreli demir eksikliğini takiben beyin demir eksikliğinin devam etmesi

Plazma çinko azalması



## Laboratuvar Testleri ve Tanı

Demir eksikliği anemisinde Hb ve Hct, yaş ve cinsiyete göre olması gereken değerinin % 95'inden düşüktür. Hb düzeyi çocukluk çağında farklı dönemlerde çok farklı düzeylerde dir. WHO geli şmekte olan ülkeler için pratik değerler saptamıştır. Buna göre okul öncesi çocuklarda (<11gr) değeri sınır iken erişkinlerde erkek için (<13 gr), kadınlar için (<12 gr) ve gebeler için de (<11 gr) limit değer olarak önerilmektedir (71).

### Demir eksikliği Anemisi Tanısı İçin Gerekli testler

1- Periferik kan yayması (hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz)

Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile değerlendirilmesi

- a) MCV'de azalma
- b) MCH'nin 27 pg altında olması
- c) MCHC'nin %30'un altına düşmesi
- d) RDW  $\geq$  13 olması

2- Serbest eritrosit protoporfirinde artma (>40 mg/dl)

3- Serum ferritininde azalma

4- Serum demirinde azalma

- a) Serum demir bağlama kapasitesinde artma
- b) Transferin saturasyonunda azalma (< %16)

5- Terapötik demir tedavisine cevap

a) Tedaviyi takiben 7-10 gün arası retikülositoz (Hb > 8 gr/dl üstünde ise görülmeyebilir)

b) Retikülositozu takiben Hb de 0.25-0.4 gr/dl/gün ve Htc'de %1/gün artış olması.

6-Kemik iliğinde demir içeren eritroblast sayısının demir boyama ile incelenmesi, bu hücrelerde azalma veya yokluk.

### **Eritrosit Sayısı (RBC)**

Eritrosit sayısı demir eksikliği anemisi gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda azalır (< 5 milyon) (72).

### **Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH) ve Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)**

Hipokrom mikrositer bir anemi olan demir eksikliğinde her iki değerde düşük bulunur. Hipokromiyi gösteren markırlardır. MCH normal düzeyi 27-34 pg arasındadır, MCHC ise demir eksikliğinde < %30'dur (72)

### **Ortalama Eritrosit Volümü (MCV)**

Demir eksikliği gelişim süreci öncesi en son bozulan ve tedavi sonrası da en geç düzelen parametre olduğundan büyük önem taşır. Mikrositoz göstergesidir. Hafif mikrositoz enfeksiyon anemisinde de görülebilir. Ancak MCV < 70 fl ise talasemi taşıyıcılığı da ekarte edilebilmişse demir eksikliği açısından çok değerli bir veridir. Erişkinlerde normal MCV=80-90 fl arasındadır. 2 yaşın altındaki çocuklarda <75 sınır kabul edilebilir (72).

### **RDW (Red cell distribution width)**

Anizositozu yansıtan önemli bir parametredir. Normali yaklaşık %12 olup; <14 ise talasemi taşıyıcılığı, >14 ise demir eksikliği lehinedir. Bu parametre için her hangi bir hesaplama yapmak gerekmez. Otomatik sayıcılar tarafından hesaplanmaktadır (72).

## Serum Demiri (Fe), Demir Baglama Kapasitesi (DBK) ve Transferin Saturasyonu (TS)

Fonksiyonel açıdan demir eksikliğinin gösterilmesi için çok önemli testlerdir. Ancak serum demiri tanı için yeterli olmamaktadır. Serum demiri yanında DBK de test amacı ile mutlaka istenmelidir. DBK; transferrinin bağlayabileceği demirin göstergesidir. Normalde transferrinin 1/3'ü demir bağlarken, yani 300 mcg/dl'lik kapasitesinin yaklaşık 100 mcg/dl'sini bağlarken demir eksikliği durumunda bu kapasitenin çok artması önem taşır. Transferrin ise nefelometrik olarak direkt olarak ölçülebilmekle birlikte günlük pratikte Fe ve DBK ölçümlerinin oranlaması kullanılmaktadır. Transferrin saturasyonu  $TS = \text{Fe}/\text{DBK} \times 100$  formülü ile hesaplanabilir. Oran  $< 16$  ise demir eksikliği düşünülür. Oran  $< 12$  ise ağır tipte bir demir eksikliği söz konusudur (12,40). Tanısal seçiciliğinin artması için  $\text{DBK} > 400$  olmasına dikkat edilmelidir. Hipokrom mikrositer tipte anemilerin ayırıcı tanısında Fe ve DBK değerleri kolaylıkla kullanılmaktadır.

**Tablo 2: Fe ve DBK ile hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı**

Anemi Tipi	Fe	DBK	TS	Ferritin
DemirEksikliği Anemisi	↓	↑	↓	↓
Enfeksiyon Anemisi	↓	↓	↓	↑
Sideroblastik Anemi	↑	↓	Değişken	Değişken
Talasemi Taşıyıcısı	N	N	N	N

## **Eritrosit Protoporfirini**

Basit bir yöntem olan hematoflorometre ile bir damla kanla birkaç dakikada ölçülebilir. Çinko protoporfirin ölçümü kullanılır. Diyetten etkilenmez. Hücre içi demir durumunu yansıtması açısından değerlidir (40,74) Ancak kurşun zehirlenmesinde ve Hb sentezindeki bazı akkiz defektlerde de patolojik olası nedeniyle spesifik bir test değildir. Kronik hastalık anemisinde de etkilenmesi değerini düşürmektedir. Toplumsal taramalarda kullanılan ancak günlük pratikte tercih edilmeyen bir testtir (57). Talasemi ayırıcı tanısında daha sık tercih edilmektedir. Talasemide normaldir.

## **Ferritin**

3000 civarında (+3) değerli demir atomu ferritin şeklinde hücre içinde depo edilmektedir. İhtiyaç halinde hızla solubl olması önemli bir özelliğidir. Depo demirini indirekt olarak gösteren çok önemli bir göstergedir (57). Sağlıklı görünen kişilerde “latent demir eksikliğini” gösterebilir, toplumsal çalışmalarda demir depolarının araştırılmasında ve demir eksikliği anemisinde tanı amacıyla kullanılabilir (47). Depolarda az da olsa demir olduğunun gösterilmesi demir eksikliğini ekarte etmek açısından önem taşır. Ancak ferritin düzeyinin demir eksikliği dışında enfeksiyöz, enflamatuvar, kanseröz durumlarda ve karaciğer hastalıklarında da yükselmesi işi zorlaştırmaktadır (40,47). Bebeklerin Hb değerinin annenin ferritin değerinden etkilenmediği de gösterilmiştir (73) Yani ferritin değeri demir eksikliğinden bağımsız bir parametredir. Erişkin erkekler açısından bakıldığında serum ferritini çok değerli bir parametredir. Çünkü erkek erişkinlerin demir rezervleri oldukça geniştir. Ancak demir eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda serum ferritini özellikle çocuklarda ve gebelerde daha az bir değer taşıyacaktır. Zira depo demiri sınırdadır ve çok değişken bir yapıdadır (47).

Laboratuvar düzeyi olarak erişkinler için < 20 ng/ml sınır olarak kabul edilirken, çocuklarda alt sınır 12 ng/ml'dir. Ferritin seviyesinin düşüklüğü sınırdadır

olan ve yeni başlayan bir demir eksikliğini yansıtabileceği gibi bazen de demir eksikliğinin ciddiyetini yansıtmaya düzeyi açısından yetersiz kalabilmektedir.

### **Kemik iliği İncelemesi**

Çocuklar açısından bakıldığında tanı için kesinlikle gerekli olmayan invaziv bir prosedürdür, ancak ayırıcı tanı güçlükleri çekilen erişkinlerde yardımcı olabilir (40). Buradaki yaklaşım kemik iliği yaymasının Prusya mavisiyle boyanarak hücrelerdeki ferritin ve hemosiderin varlığının gösterilmesidir. Bu boyama yapıldıktan sonra kemik iliği skorlanarak değerlendirilir. Bu skorlama; kemik iliğinde hiç demir yoksa 0, az miktarda demir varsa +1, yama tarzında demir varsa +2, yama tarzından yaygın dağılıma gidiş gösteriyorsa +3, yaygın demir boyanması izleniyorsa +4, aşırı demir depolanması izleniyorsa +5 şeklinde yapılır. Hemosiderin demir metabolizmasının son ürünü olup solubl olmaması ile ferritinden ayrılır (40). Demir aşırı yüklenmesinde yani hemosiderozda ön planda görülür. Çocuklarda, özellikle süt çocuklarında kemik iliğinde yeterince hemosiderin yoktur. Bu nedenle tanıya yardımcı olması beklenmemelidir (59,75).

### **Solubl Transferrin Reseptörü (sTfR)**

Son yıllarda demir eksikliğinin erken saptanmasında en popüler test olduğu söylenebilir. Ancak ELISA yöntemi ile gerçekleştirilebilen zor ve pahalı bir test olması; yaygınlaşmasını, rutinde kullanılmasını engellemekte ve daha çok akademik çalışmalarda tercih edilen bir test olması sonucunudoğurmaktadır. Yukarıda sayılan parametrelerden hepsi demirin fonksiyonel özelliğini göstermekle birlikte, demir eksikliğinin enfeksiyon anemisinden ayırıcı tanısında yardımcı olamamaktadır. Özellikle erişkinlerde demir eksikliğinin diğer ciddi tablolardan ve enfeksiyon anemisinden ayırt edilebilmesi için sTfR testi önem taşımaktadır. Ancak hemolitik anemilerde de arttığı için çocukluk çağındaki ayırıcı tanı değeri azdır (40,76). Demirin emilme sonrası transferrin ile taşınarak Hb sentezi için gereken yere yani intrasellüler ortama ulaşması için bu reseptörler

gereklidir. Demir eksikliği durumunda “up-regülasyon” ile sayıları önemli oranda artmaktadır. Söz konusu reseptörlerin bulunduğu hücreler ise Hb sentezinin yapıldığı kırmızı seri ana hücreleridir. Bildirilen normal düzeyler sağlıklı erişkinlerde yaklaşık 5-8 mg/l’dir. Demir eksikliğinde yüksek oran sTfR; kronik enfeksiyon anemisinde normale yakın olup artmamıştır (74,77,78). Görüldüğü üzere ferritinden farklı olarak sTfR enflamatuvar olaylardan etkilenmemektedir.

**Tablo 3: Demir eksikliğinde Birbirini İzleyen Evreler**

	Normal	Depo Fe Azalma	Fe Eksik Eritropoez	Fe Eksikliği Anemisi
Kemik İliği (Depo Fe)	2-3+	0-1+	0	0
TDBK (mcg/dl)	330 ± 30	360	390	410
Plazma Ferritini (mcg/l)	100 ± 60	<20	10	<10
Plazma Demiri (mcg/dl)	115 ± 50	<115	<60	<40

### **Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi**

Demir eksikliği tüm dünyada anemi nedenleri arasında hala en sık görülenidir (1). Tanı koymak ve tedavi etmek zor olmasa da yeni bir yüzyıla girdiğimiz bu günlerde “demir eksikliği” dünya çapındaki en önemli sağlık problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Böyle yaygın bir sağlık problemi olan demir eksikliğin tedavisiyle ilgili ilk dökümente edilmiş bilgiler 4000-5000 yıl önce Roma İmparatorluğu dönemine dayanmaktadır. Romalı askerlerin dinamizmini arttırmak ve onları daha güçlü kılmak için elmaya demir çubuklar

batırıp bir süre beklettikten sonra da bu elmaları askerlere yedirdiklerine dair bilgiler mevcuttur. Buradaki amaç elmadaki malik asidin demirle reaksiyona girmesi ve demir malatı oluşturarak askerlerin bu şekilde demir almalarının sağlanmasıdır (24). Bu şekilde başlayan ilk demir tedavisi 20. yüzyıla kadar çeşitli araştırmacıların üzerinde çalıştığı bir konu olmuştur.

Günümüzde demir tedavisinde (+2) değerlikli demir tuzları ile (+3) değerlikli demir polimaltoz kompleksleri kullanılmaktadır. Yirminci yüzyılın başlarından itibaren kullanılan demir tuzları ile tedavilerde ortaya çıkan bazı yan etkiler bugün herkes tarafından kabul edilmektedir. Sıklıkla görülen gastrointestinal yan etkiler yanı sıra karaciğer fonksiyon testlerinde de bozulma yaptığı birçok çalışmada bildirilmektedir (79,80). Demir tedavisinde ortaya çıkan yan etkilerin demir tuzlarının sulu çözeltilerde iyonize olmaları gerçeğine dayandığı düşünülmektedir. Yüksek konsantrasyonda demir iyonları proteinlerin çökmesine neden olmakta, sülfat anyonları ise yan etki şiddetini arttırmaktadır (81). Vücutta 2 ayrı formda bulunan demirin (+2) formu redüklenmiş, (+3) formu okside formudur. (+2) formunda pasif diffüzyonla emildikten sonra serumda transferin yapısında (+3) formunda taşınır ve karaciğerde ferritin yapısında yine (+3) formunda depolanır. Aşırı demir alımında demir depoları dolduktan sonra serbest demir toksik etkilere neden olabilir (40,82).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde öncelikle altta yatan neden ortaya konmalı ve buna yönelik önlemler alındıktan sonra tedavi verilmelidir. Tedavi oral yada parenteral yollarla yapılabilir. Ancak çocuklarda ön planda oral tedavi tercih edilmelidir.

Demir eksikliği anemi tedavisinde amaç;

1. Eritrosit ve Hb içeriğini normal seviyeye yükseltmek
2. Serum demir düzeyini arttırmak
3. Depoların doygunluğunu ve demir içeren enzimatik sistemlerin düzeltilmesini sağlamaktır.

Oral demir tedavisi; 3-6 mg/kg dozunda oral demir günde 2 veya 3 dozda hücum tedavisi olarak verilir ve 2-3 ay süreyle kullanılır (56). Burada hedeflenen hastanın Hb değerinin hedeflenen düzeylere (>12g/dl) yükseltilmesidir. Bu

düzeğe ulaştıktan sonra tedavi kesilmeli ve 1-2 mg/kg dozda 2-3 ay daha sürecek bir idame tedavisi şeklinde devam edilmelidir. Oral demir preparatları olarak (+2) ve (+3) değerli demir içeren çeşitli ilaçlar mevcuttur. Yurdumuzda yapılan birçok çalışmada (+2) veya (+3) değerlikli demir preparatlarının etkinlik açısından birbirlerine üstünlükleri kanıtlanmamıştır (25,26). Parenteral demir tedavisi ancak ağızdan alınan demirin absorpsiyonu malabsorpsiyon nedeniyle bozuk olursa, demire karşı gastrointestinal tahammülsüzlük varsa, regional enteritis, ülseratif kolit gibi hastalıklarda ağızdan verilen demir hastalığın semptomlarını şiddetlendiriyorsa intramüsküler veya intravenöz olarak uygulanabilir. Kronik olaylarda hastanın Hb düzeyi <6 gr/dl olmadıkça kan transfüzyonu önerilmez.

## **INKO**

### **Çinkonun Tarihçesi**

Yaşayan organizmada çinkonun önemi ilk olarak 1869'da Raulin'in Aspergillus Niger adlı siyah ekmek mantarında çinkonun, büyüme için gerekli bir element olduğunu göstermesiyle anlaşılmıştır.

1940 yılında Keilin ve Mann tarafından karbonik anhidrazın % 0,3 çinko içeren bir çinko metalloenzimi olduğu gösterilerek ilk spesifik biyolojik fonksiyonu tanımlanmıştır. 1961 yılındaki ilk vaka sunumuna kadar insanlarda çinko eksikliğinin olamayacağına inanılıyordu. Prasad bu vakayla 1958 yılında gördüğü cücelik, hipogonadizm, hepatosplenomegali, kuru cilt, jeofaji ve demir eksikliği anemisi ile gelen 21 yaşında İran'lı bir hastada çinko eksikliğini tanımlamıştır (82).

1973'de Barnes ve Moynahan akrodermatitis enteropatikanın çinko suplementasyonu ile düzeldiğini bildirmişlerdir (84).

1974'de Amerika'daki Ulusal Bilimsel Akademi'nin Beslenme Bölümü'nce çinkonun esansiyel bir besin maddesi olduğu açıklandı ve daha sonrada total parenteral nutrisyon sıvılarına katılması zorunlu kılındı (83).



Bugün artık çinkonun 300'den fazla enzimatik reaksiyonda ve gen ekspresyonunda rolü olan 2000'den fazla proteinin yapısında bulunduğu bilinmektedir (83). Tüm canlılar için esansiyel olduğu yüz yılı aşkın bir süreden beri bilinen çinkonun insan sağlığı bakımından öneminin anlaşılması ancak son yıllarda olmuştur.

### **Biokimyasal Özellikleri**

Çinko doğada elementer olarak bulunmaz. ZnO, ZnCO<sub>2</sub> ve ZnSiO<sub>4</sub> gibi bileşimler halindedir. Atom numarası 30 ve atom ağırlığı ise 65,37'dir.

Yapısında çinko bulunduran bazı metalloenzimler ve yer aldıkları reaksiyonlar şöyle özetlenebilir;

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

Süperoksit dismutaz.....süperoksitlerin O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e dönüşümü.

## ÇİNKO ve ANEMİ

Çinko esansiyel bir mineral olup optimal sağlık için her gün belirli bir miktarda alınması gereken bir eser elementtir (85). Tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında bulunur (85). Kemiklerde, dişte, deride, saçta, karaciğerde, kasta ve testislerde depo halde bulunur. Normal pazma düzeyi 100 µcg/dl dolayındadır (86). Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u düodenumdan emilir. %70'i dışkı ile atılır. Metabolizmasında başlıca rol oynayan organ karaciğerdir (90). Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, pretermlik ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları ve uzun süre parenteral beslenme gibi patolojik nedenlerle de olabilir (90). Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalat, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay, toprak çinko emilimini azaltır (90).

Çinko eksikliğinde büyüme gelişme geriliği, hipogonadizm, hepatoslenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku, tat duyusu bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar (86-89). Akrodermatitis enteropatika, otozomal resesif geçişli, çinko emiliminde genetik bir defektin olduğu nadir görülen bir hastalıktır (91,92).

Son zamanlarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metalloiyoneinler, ZNT4 (SLC30A4), ZIP gen ailesi ve zinc finger proteindir (85,93,94). SCL30A4 gen mutasyonu akrodermatitis enteropatikalı 10 ailenin bireylerinde saptanmıştır (96). DNA sentezinde görevli olan çinko, büyüme ve gelişme için esansiyeldir (85). İştahsızlık, çinko eksikliğinde ilk ortaya çıkan semptomlardandır (97). Çinko, hem sentezinde görevli olan alfa aminolevülinik asit dehidrataz enzim aktivitesinde katabolik rol oynar (85). Gfi-1-B zinc finger protein, normal eritropoez için gerekli bir proteindir. Hemotopoetik kök hücre ve megakaryositer seri gelişiminde potansiyel rol alıp, normal eritropoezi sağlar (98). Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada,

demir eksikliği anemisi tanısı konan 1-12 yaş grubu çocuklarda çinko eksikliği oldukça yüksek prevalansta (% 82,8) saptanmıştır (99).

## MATERYAL VE METOD

### **Evren ve Örneklem**

Bu çalışma kesitsel bir çalışma olup , Ocak 2008 ve Mart 2008 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Polikliniğine başvuran yaşları 6 ay ile 6 yaş arasında olan çocukları kapsamıştır.

Araştırmaya alınacak çocukların ailelerine anket yoluyla (EK 1) sorular sorulmuş ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerin yazılı izinleri alınmıştır.

Çocuklardan son bir ay içinde enfeksiyon geçirenler, muayene esnasında akut enfeksiyonu veya sistemik hastalığı tesbit edilenler, kronik hastalık öyküsü olanlar, önceden veya çalışmanın yapıldığı sırada demir tedavisi alanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler çalışma dışı bırakılmıştır.

### **Veri Toplama**

Araştırmanın verileri Ocak 2008 ve Mart 2008 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri Polikliniğinde çalışan pediatri asistanları tarafından her hasta için anket formları doldurularak toplanmıştır.

Bu yapılandırılmış anket formu ile çocukların sosyodemografik özellikleri, anemi ile ilgili semptomları, doğum ve beslenme öyküleri ve hematolojik parametreleri kaydedilmiştir.

Çocukların kilo ve boy ölçümleri pediatri poliklinik hemşiresi tarafından yapılmıştır.

Tüm çocuklardan pediatri asistanları tarafından sabah 8 ile 10 saatleri arasında hemogram için 2 cc EDTA'lı tüpe ve serum demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin için ise 3 cc düz tüpe venöz kan alınmıştır.

### **Laboratuvar Analizleri**

Alınan kanlar aynı gün Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında aşağıda belirtildiği şekilde çalışılmıştır.

Rutin hemogram analizi (Hb, Htc, RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW) Beckman Coulter Gen-S System cihazında Scatter PAK Reagent kit ve Lyse S III diff. Lytic Reagent kitleri kullanılarak yapıldı.

Serum demir (Fe) Beckman Coulter Synchron Systems Iron Reagent kiti ve demir bağlama kapasitesi (DBK) Santinel Diagnostik UIBC Liquid kiti ile Beckman Coulter LX20 cihazında çalışıldı.

Serum ferritin düzeyi Beckman Coulter Access 2 cihazında Beckman Coulter Access Ferritin kiti ile çalışıldı.

Boy ve kilo persentilleri, Türk çocuklarının persentil büyüme eğrilerine göre değerlendirilmiştir (95).

#### **DE ve DEA tanımlanması**

DEA tanısında Hb alt sınırı 11gr/dl (WHO kriterlerine göre yaşa göre normal değer -2SD altında), ferritin değeri için ise 12 ng/ml altı alınmıştır (71).

Hb yaşa göre normal sınırlarda olup ferritin 12ng/ml altında olanlar DE olarak kabul edildi (71)

#### **Tedavi gruplarının oluşturulması ve takip**

DEA tanısı alan çocuklara sırasıyla oral Fe<sup>2</sup> (Ferrosanol şurup), Fe<sup>3</sup> (Ferrum şurup) ve Fe<sup>2</sup> + Zn (Ferozinc şurup) preparatlarını içeren ilaçlar rastgele başlanmıştır. Oral demir tedavi dozu 6 mg/kg/gün olup üç bölünmüş doz olarak 12 hafta süreyle verilmiştir. Çocuklar tedavinin 7. gününde retikülosit cevabının değerlendirilmesi için kontrole çağrılmış ve retikülosit krizi görülen çocukların tedavisine 12 hafta devam edilip tedavi sonunda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için tekrar kontrole çağırılmıştır.

#### **İstatistiksel Metodlar**

Çalışmanın verileri SPSS 14.0 yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi, Varyans analizi ve Tukey testi kullanılmıştır. Veriler tablolarda aritmetik ortalama, ± standart sapma, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından 01.07.2008 tarihli ve 2008/7-4 sayılı kararla onaylanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 271 çocuğun minimum yaşı 6 ay maksimum yaşı 72 ay olup yaş ortalaması  $27,33 \pm 17,59$  ay bulunmuştur. Erkeklerin ( $n=150$ , %55,4) yaş ortalaması  $28,77 \pm 18,55$  ay, kızların ( $n=121$ , %44,6) yaş ortalaması  $25,55 \pm 16,23$  ay idi (Tablo 4).

**Tablo 4. Çalışmaya katılan çocukların cinsiyet ve yaş dağılımları**

Cinsiyet	Sayı	Yaş	%
Erkek	150	$28,77 \pm 18,55$	55,4
Kız	121	$25,55 \pm 16,23$	44,6
<b>Toplam</b>	<b>271</b>	<b><math>27,33 \pm 17,59</math></b>	<b>100</b>

Çalışmamızdaki çocukların doğumdaki ortalama gebelik haftası  $39,41 \pm 1,31$  hafta, ortalama doğum ağırlıkları  $3234,69 \pm 453,84$  gram, ortalama anne sütü alma süresi  $12,57 \pm 6,54$  ay, ek gıda başlama zamanı ortalama  $6,27 \pm 1,52$  ay bulunmuştur. Bu değişkenler açısından DEA olan ve olmayan çocuklar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $p > 0,05$ ).

Çalışmamızdaki çocukları sosyodemografik açıdan değerlendirdiğimizde çocukların 29'unun (%10,7) anne ve babası arasında akrabalık vardı. 271 çocuğun 105'i (%38,7) 4, 60'ı (%22,1) 5, 54'ü (%19,9) 3 kişilik bir ailede yaşamaktaydı (Tablo 5). DEA ile evde yaşayan birey sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ( $p > 0,05$ )

**Tablo 5. Evde yaşayan birey sayısına göre dağılım**

<b>Evde yaşayan birey sayısı</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
3	54	19,9
4	105	38,7
5	60	22,1
6	22	8,1
7	11	4,1
8	9	3,3
9	4	1,5
10	5	1,8
11	1	0,4
<b>Toplam</b>	<b>271</b>	<b>100</b>

Aylık gelir açısından aileler değerlendirildiğinde 103 (%38) ailenin 750YTL ile 1499 YTL arasında, 79 (%29,2) ailenin 480YTL ile 749 YTL arasında, 45 (%16,6) ailenin 1500 YTL üzerinde ve 44(%16,2) ailenin 480 YTL altında aylık net kazanca sahip olduğu görülmüştür (Tablo 6).

**Tablo 6. Aylık net gelire göre dağılım**

<b>Aylık Net Gelir</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
480<	44	16,2
480-749	79	29,2
750-1499	103	38
1500+	45	16,6
<b>Toplam</b>	<b>271</b>	<b>100</b>

DEA varlığı ile ailelerin aylık net gelirleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde DEA olan çocukların ailelerinin aylık net gelirlerinin DEA olmayan gruba göre daha az olduğu görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. Çocukların DEA durumu ve ailelerinin aylık gelirlerine göre dağılımları**

DEA		Aylık gelir (YTL)				Toplam
		480<	480 - 749	750 - 1499	1500+	
Var	Sayı	28	21	21	11	81
	%	34,6%	25,9%	25,9%	13,6%	100,0%
Yok	Sayı	16	58	82	34	190
	%	8,4%	30,5%	43,2%	17,9%	100,0%
<b>Toplam</b>	Sayı	44	79	103	45	271
	%	16,2%	29,2%	38,0%	16,6%	100,0%

Çalışmaya alınan çocukların anne ve babalarının meslekleri açısından değerlendirildiğinde; babaların %26,9 u (n=73) memur, %21 i (n=57) işçi, %48 i (n=130) serbest meslek sahibi, annelerin ise %89,7 si (n=243) evhanımı, %10 u (n=27) memur idi (Tablo 8-9).

**Tablo 8. Çocukların baba mesleklerine göre dağılımı**

Meslek	Sayı	%
Memur	73	26,9
İşçi	57	21
Serbest	130	48
Çiftçi	6	2,2
Emekli	1	0,4
İşsiz	4	1,5
<b>Toplam</b>	271	100

**Tablo 9. Çocukların anne mesleklerine göre dağılımı**

Meslek	Sayı	%
Memur	27	10
Serbest	1	0,4
evhanımı	243	89,7
<b>Toplam</b>	271	100

Çocukların anne ve babalarının eğitim durumları incelendiğinde; babaların %20,7 si (n=56), annelerin %12,5 i (n=34) yüksekokul, babaların %37,3 ü (n=101) annelerin %19,6 sı (n=53) lise, babaların %28 i (n=76) annelerin %50,6



sı (n=137) ilkokul mezunu idi. Babalar arasında okuryazar olmayan yok iken, annelerin %1,1 i (n=3) okuryazar değildi (Tablo 10-11). DEA olan ve olmayan gruptaki çocuklar babanın meslek ve eğitimine ve annenin mesleğine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ). Annenin eğitim durumu ve DEA görülme sıklığı arasında ise anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi ( $p<0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 10. Babaların eğitim durumu**

<b>Eğitim Durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
Okuryazar	2	0,7
İlkokul	76	28
Ortaokul	36	13,3
Lise	101	37,3
Yüksekokul	56	20,7
<b>Toplam</b>	<b>271</b>	<b>100</b>

**Tablo 11. Annelerin eğitim durumu**

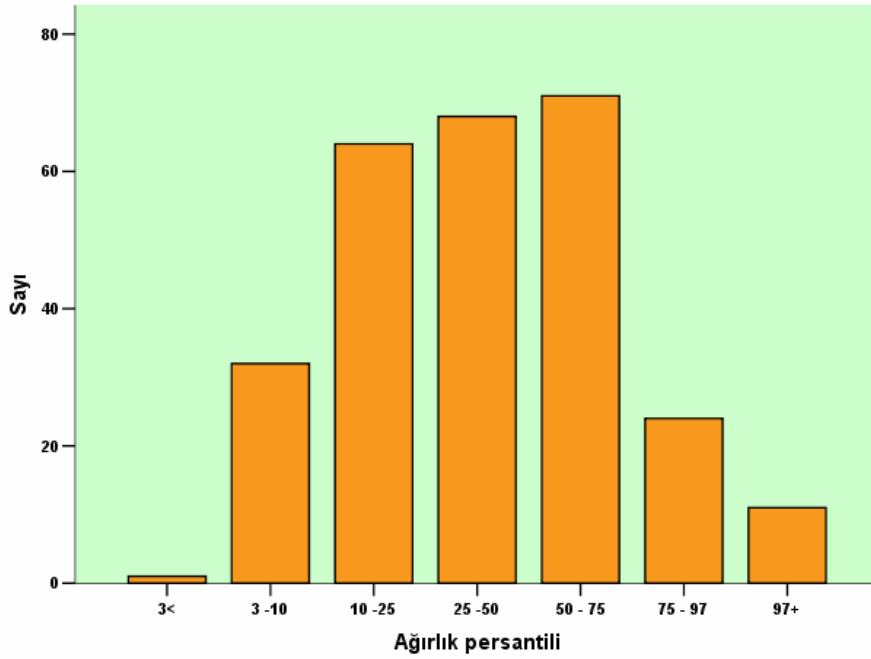
<b>Eğitim Durumu</b>	<b>Sayı</b>	<b>%</b>
İlkokul	137	50,6
Ortaokul	44	16,2
Lise	53	19,6
Yüksekokul	34	12,5
Okuryazar değil	3	1,1
<b>Toplam</b>	<b>271</b>	<b>100</b>

**Tablo 12. Çocukların DEA ve Anne eğitim durumuna göre karşılaştırılması**

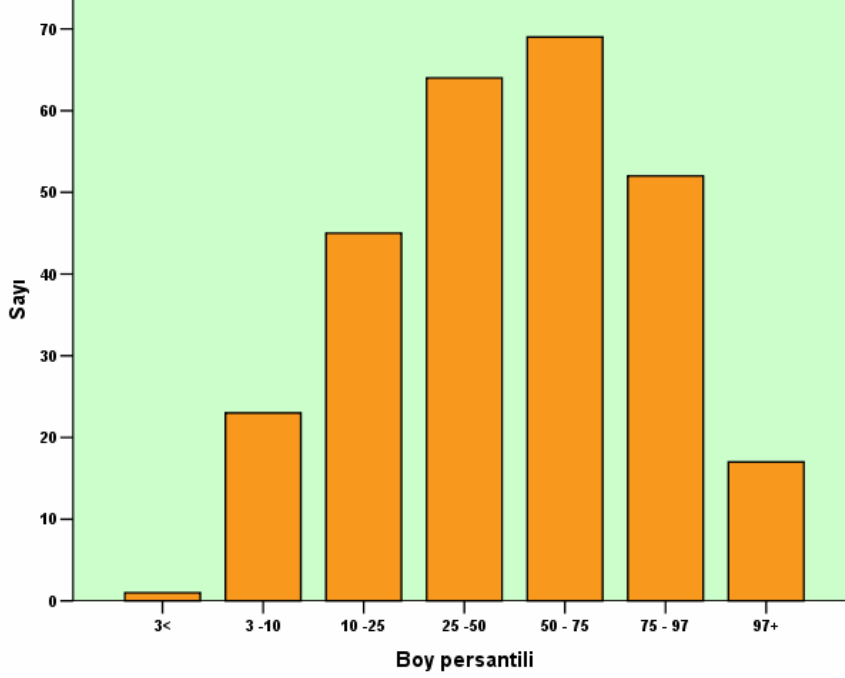
DEA Durumu		Annenin Eğitim Durumu					Toplam
		İlkokul	Ortaokul	Lise	Yüksek okul	Okuryazar değil	
Var	Sayı	45	14	16	3	3	81
	%	55,6%	17,3%	19,8%	3,7%	3,7%	100,0%
Yok	Sayı	92	30	37	31	0	190
	%	48,4%	15,8%	19,5%	16,3%	0%	100,0%
Toplam	Sayı	137	44	53	34	3	271
	%	50,6%	16,2%	19,6%	12,5%	1,1%	100,0%

Çalışmamıza katılan çocukların ağırlık ve boy persantillerinin dağılımı Grafik 1 ve 2 de görülmektedir.

**Grafik 1. Çocukların ağırlık persantillerine göre dağılımları**



**Grafik 2. Çocukların boy persantillerine göre dağılımları**



DEA olan ve olmayan gruptaki çocuklar ağırlık ve boy persantillerinin dağılımına göre değerlendirildiğinde DEA varlığı ile ağırlık ve boy persantilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi ( $p>0,05$ ).

6 ay-6 yaş arası 271 çocuğu incelediğimiz çalışma grubumuzun ortalama hematolojik değerleri tablo 13 de görülmektedir.

**Tablo 13. Çalışma grubunda ortalama hematolojik değerler**

	<b>Ortalama</b>	<b>±SD</b>
RBC (/mm <sup>3</sup> )	4947440	1494592
Hb (g/dl)	11,81	1,27
Htc (%)	34,58	2,99
MCV (fl)	74,78	6,51
MCH (pg)	27,63	1,73
MCHC (g/dl)	33,69	1,34
RDW (%)	14,57	2,26
BK (/mm <sup>3</sup> )	8056	1971
PLT (/mm <sup>3</sup> )	340335	98091
Fe (µg/dl)	46,21	25,79
DBK (µg/dl)	319,47	73,14
Ferritin (ng/ml)	14,46	8,82

**Tablo 14. Cinsiyete göre ortalama hematolojik değerler**

		<b>ERKEKLER</b>	<b>(n=150)</b>	<b>KIZLAR</b>	<b>(n=121)</b>
		<b>Ortalama</b>	<b>±SD</b>	<b>Ortalama</b>	<b>±SD</b>
RBC	(/mm <sup>3</sup> )	4889917	345735	5018749	2038018
Hb	(g/dl)	11,81	1,21	11,81	1,35
Htc	(%)	34,45	2,70	34,74	3,31
MCV	(fl)	74,68	6,82	74,89	6,13
MCH	(pg)	27,65	1,72	27,60	1,70
MCHC	(g/dl)	33,75	1,33	33,60	1,34
RDW	(%)	14,54	2,29	14,59	2,23
BK	(/mm <sup>3</sup> )	7999	2013	8127	1924
PLT	(/mm <sup>3</sup> )	345353	99043	334115	96945
Fe	(µg /dl)	46,38	24,98	45,98	26,87
DBK	(µg /dl)	322,82	74,43	315,31	71,60
Ferritin	(ng/ml)	14,60	8,68	14,27	9,02

Çalışmamıza aldığımız çocukların cinsiyete göre ortalama hematolojik değerleri (Tablo 14) incelendiğinde gruplar arasında fark yoktu (p>0,05).

İncelediğimiz 271 çocuğun 81 ine DEA tanısı konmuştur. Çalışma grubumuzda DEA sıklığı % 29,9 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde DEA sıklığı % 30,7 (n=46) iken kızlarda % 28,9 (n=35) bulunmuştur (Tablo 15). Anemisi olmayan 190 çocuğun % 27,9 unda (n=53) DE tesbit edilmiştir. Bu çocukların % 58 i (n=31) erkek % 42 si (n=22) kızdır.

**Tablo 15. DEA sıklığı**

Cinsiyet		DEA		Toplam
		Var	Yok	
Erkek	Sayı	46	104	150
	%	30,7	69,3	100
Kız	Sayı	35	86	121
	%	28,9	71,1	100
Toplam	Sayı	81	190	271
	%	29,9	70,1	100

Çalışmaya katılan 271 çocuğun %18,1 inde (n=49) 1 yaşından önce inek sütü alımı varken, DEA tesbit edilen 81 çocuğun %32,1 inde (n=26), DEA olmayan 190 çocuğun %12,1 inde (n=23) 1 yaşından önce inek sütü alımı vardı. 1 yaşından önce inek sütü alımı ile DEA varlığı arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur ( $p<0,05$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16. DEA ve 1 yaşından önce inek sütü alımı ilişkisi**

DEA Durumu		İnek Sütü Alımı		Toplam
		Var	Yok	
<b>Var</b>	Sayı	26	55	81
	%	32,1	67,9	100
<b>Yok</b>	Sayı	23	167	190
	%	12,1	87,9	100
<b>Toplam</b>	Sayı	49	222	271
	%	18,1	81,9	100

İştahsızlık çalışmamızdaki çocukların % 47,6 sında (n=129) görülürken, DEA tesbit edilen 81 çocuğun % 50,6 sında (n=41), DEA olmayan 190 çocuğun % 46,3 ünde (n=88) iştahsızlık şikayeti vardı. İştahsızlık açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Çabuk yorulma şikayeti çocukların % 8,5 inde (n=23) görülmektedir. DEA olanlarda bu oran % 8,6 (n=7), DEA olmayanlarda % 8,4 (n=16) bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

Kilo kaybı çalışmamızdaki çocukların % 5,5 inde (n=15) mevcut olup, DEA tesbit edilenlerde % 12,3 (n=10), DEA olmayanlarda % 2,6 (n=5) oranında görülmekteydi. Kilo kaybı açısından bakıldığında iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17. DEA ve Kilo Kaybı ilişkisi**

DEA Durumu		Kilo Kaybı		Toplam
		Var	Yok	
<b>Var</b>	Sayı	10	71	81
	%	12,3	87,7	100
<b>Yok</b>	Sayı	5	185	190
	%	2,6	97,4	100
<b>Toplam</b>	Sayı	15	256	271
	%	5,5	94,5	100

Parazitoz öyküsü açısından çalışmaya alınan çocuklar incelendiğinde çocukların % 3 ünde (n=8) parazitoz öyküsü olup, bu oran DEA olan grupta % 1,2 (n=1), DEA olmayan grupta % 3,7 (n=7) olarak bulunmuştur ve parazitoz öyküsü yönünden gruplar arasındaki fark anlamlı çıkmamıştır ( $p>0,05$ ).

Çalışmamızdaki çocuklarda pika görülme sıklığı % 8,5 dir(n=23). DEA olanlarda pika öyküsü % 24,7 (n=20) DEA olmayanlarda % 1,6 (n=3) oranında görülmekteydi ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde DEA olanlarda pika öyküsü daha sık görülmektedir ( $p<0,05$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. DEA ve Pika ilişkisi**

DEA Durumu		Pika		Toplam
		Var	Yok	
<b>Var</b>	Sayı	20	61	81
	%	24,7	75,3	100
<b>Yok</b>	Sayı	3	187	190
	%	1,6	98,4	100
<b>Toplam</b>	Sayı	23	248	271
	%	8,5	91,5	100

Çalışmamızdaki çocukların sadece % 1,1 inde (n=3) kanama öyküsü olup, bu üç çocuk DEA olmayan gruptaydı. DEA olan grupta kanama öyküsü veren çocuk yoktu. Kanama öyküsü açısından gruplar arasındaki fark anlamsızdı ( $p>0,05$ ).

Çalışmaya aldığımız çocuklardan DEA tesbit edilen 81 çocuğun 27 sine Fe<sup>2</sup>, 28 ine Fe<sup>3</sup>, 26 sına Fe<sup>2</sup> + Zn preparatları verilmiştir. Tedavi grupları rastgele oluşturulmuş olup yaş ve cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0,05). Her üç tedavi grubu tedavi öncesi ortalama hematolojik değerler bakımından karşılaştırılmış ve değerlendirilen her parametre için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 19). Sonuç olarak yaş, cinsiyet ve ortalama hematolojik değerler açısından tedavi grupları arasında fark yoktur.

**Tablo 19. Her üç gruptaki bireylerin tedavi öncesi hematolojik değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken	Fe <sup>2</sup> grubu Ort. ± S	Fe <sup>3</sup> grubu Ort. ± S	Fe <sup>2</sup> +Zn grubu Ort. ± S
<b>RBC</b> (/mm <sup>3</sup> )	4298673±334543	4111378±323956	3987655±287645
<b>Hb</b> (g/dl)	10,07 ± 1,10	10,46 ± 0,50	10,13 ± 1,14
<b>Htc</b> (%)	31,07 ± 3,22	32,02 ± 1,63	31,32 ± 3,09
<b>MCV</b> (fl)	69,11 ± 7,90	67,96 ± 6,78	66,95 ± 7,50
<b>MCH</b> (pg)	27,34 ± 1,73	27,46 ± 1,67	27,13 ± 1,23
<b>MCHC</b> (g/dl)	32,31 ± 1,34	32,20 ± 1,31	32,26 ± 1,57
<b>RDW</b> (%)	16,14 ± 2,85	16,34 ± 2,71	17,16 ± 2,99
<b>BK</b> (/mm <sup>3</sup> )	8766 ± 1690	8785 ± 1708	9157 ± 1493
<b>PLT</b> (/mm <sup>3</sup> )	409037 ± 140075	381714 ± 128942	373307 ± 98356
<b>SD</b> (µg /dl)	25,61 ± 11,19	27,79 ± 10,82	23,38 ± 7,62
<b>DBK</b> (µg /dl)	357,93 ± 70,50	360,32 ± 74,71	372,62 ± 84,75
<b>Ferritin</b> (ng/ml)	6,97 ± 3,71	8,59 ± 3,32	6,18 ± 3,43

DEA için tedavi verdiğimiz 81 çocuğun tedavi öncesi ve sonrası ortalama hematolojik değerleri incelendiğinde Hb, Htc, MCV, MCHC, RDW, PLT, serum Fe, Fe bağlama kapasitesi, Ferritin değerlerindeki farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 20).

**Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama hematolojik değerler**

<b>Değişken</b>	<b>TÖ Ort. ± S</b>	<b>TS Ort. ± S</b>
<b>Hb</b> (g/dl)	10,22 ± 0,96	12,65 ± 0,87
<b>Htc</b> (%)	31,48 ± 2,72	36,25 ± 2,60
<b>MCV</b> (fl)	68,02 ± 7,36	76,32 ± 4,36
<b>MCH</b> (pg)	27,31 ± 1,43	28,34 ± 1,26
<b>MCHC</b> (g/dl)	32,26 ± 1,39	33,86 ± 1,13
<b>RDW</b> (%)	16,54 ± 2,85	14,36 ± 1,94
<b>PLT</b> (/mm <sup>3</sup> )	388123 ± 123470	304777 ± 75455
<b>SD</b> (µg /dl)	25,65 ± 10,08	68,00 ± 25,13
<b>DBK</b> (µg /dl)	363,47 ± 76,06	255,75 ± 53,02
<b>Ferritin</b> (ng/ml)	7,28 ± 3,59	26,30 ± 12,57

Her üç gruptaki çocukların tedavi sonrası hematolojik değerleri karşılaştırıldığında, MCH, MCHC, BK, PLT, Fe bağlama kapasitesi yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ) (Tablo 21).

Çocukların tedavi sonrası Hb değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuş ( $p<0,05$ ) (Tablo 21), Hb değerleri ikiyeşerli karşılaştırıldığında Fe<sup>2</sup> grubu ile Fe<sup>3</sup> grubu ve Fe<sup>2</sup> grubu ile Fe<sup>2</sup> + Zn grubu arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ( $p<0,05$ ), Fe<sup>3</sup> grubu ile Fe<sup>2</sup> + Zn grubu arasında fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Grafik 3).

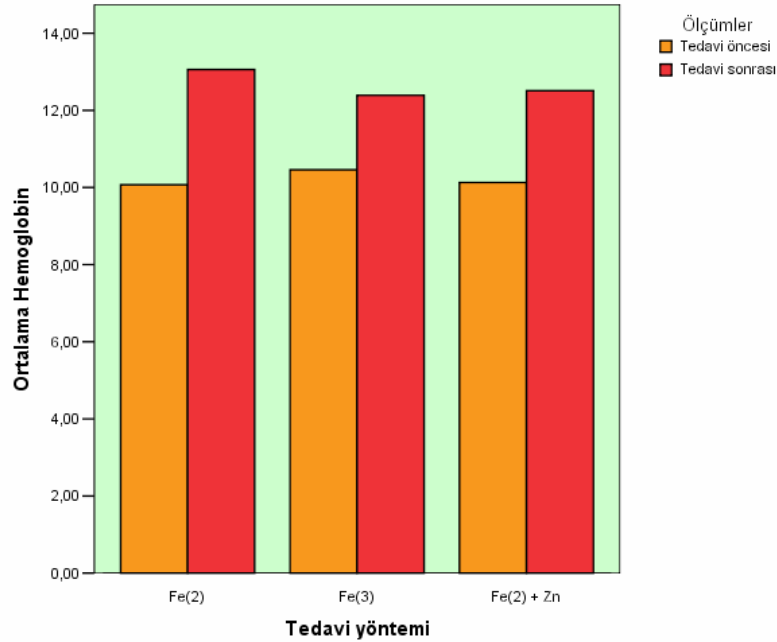
MCV, Serum Fe, Ferritin ve Retikülosit cevabı açısından grupların tedavi sonrası değerleri karşılaştırılmış ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) (Tablo 21). Aynı değerler ikiyeşerli karşılaştırıldığında Fe<sup>2</sup> grubu ile Fe<sup>3</sup> grubu arasında fark bulunurken ( $p<0,05$ ), Fe<sup>2</sup> ile Fe<sup>2</sup> + Zn grupları ve Fe<sup>3</sup> ile Fe<sup>2</sup> + Zn grupları arasında fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (Grafik 4,5,6,7).



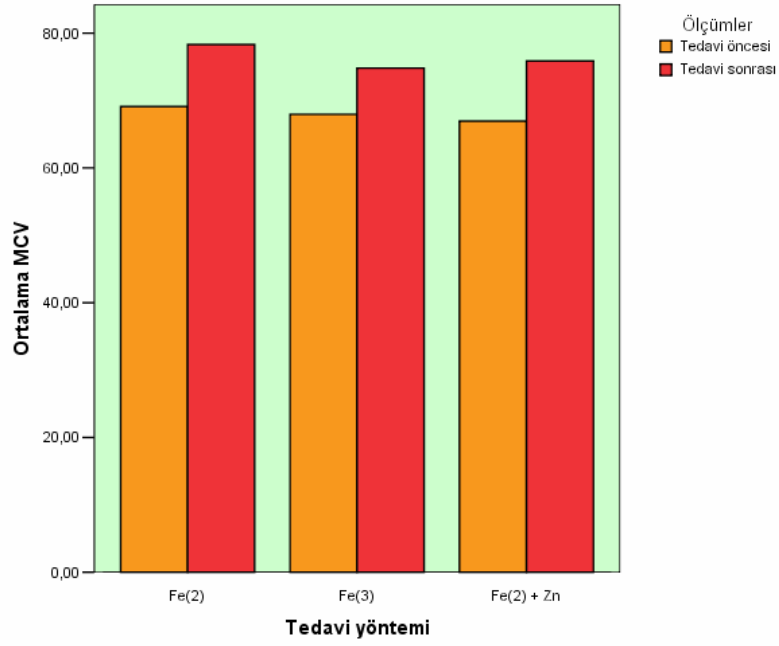
**Tablo 21. Her üç gruptaki bireylerin tedavi sonrası hematolojik değerlerinin karşılaştırılması**

Değişken	Fe <sup>2</sup> grubu Ort. ± S	Fe <sup>3</sup> grubu Ort. ± S	Fe <sup>2</sup> +Zn grubu Ort. ± S
<b>RBC</b> (/mm <sup>3</sup> )	4588673±352543	4623378±224656	4477535±276545
<b>Hb</b> (g/dl)	13,06 ± 0,92	12,39 ± 0,83	12,51 ± 0,70
<b>Htc</b> (%)	36,96 ± 3,11	35,43 ± 2,40	36,40 ± 1,94
<b>MCV</b> (fl)	78,32 ± 3,57	74,81 ± 4,76	75,87 ± 4,01
<b>MCH</b> (pg)	28,44 ± 1,63	28,46 ± 1,65	28,13 ± 1,43
<b>MCHC</b> (g/dl)	33,97 ± 0,92	33,61 ± 1,34	34,02 ± 1,08
<b>RDW</b> (%)	12,93 ± 1,80	14,55 ± 2,01	14,61 ± 2,01
<b>BK</b> (/mm <sup>3</sup> )	7592 ± 1502	8164 ± 1573	7865 ± 1649
<b>PLT</b> (/mm <sup>3</sup> )	296518 ± 74089	324892 ± 83149	291692 ± 65870
<b>SD</b> (µg /dl)	80,70 ± 24,31	54,78 ± 21,17	69,03 ± 23,50
<b>DBK</b> (µg /dl)	241,81 ± 42,84	260,82 ± 62,71	264,77 ± 50,16
<b>Ferritin</b> (ng/ml)	32,45 ± 14,04	20,36 ± 6,87	26,29 ± 13,01
<b>Retikülosit</b> (%)	115 ± 36	78 ± 35	95 ± 48

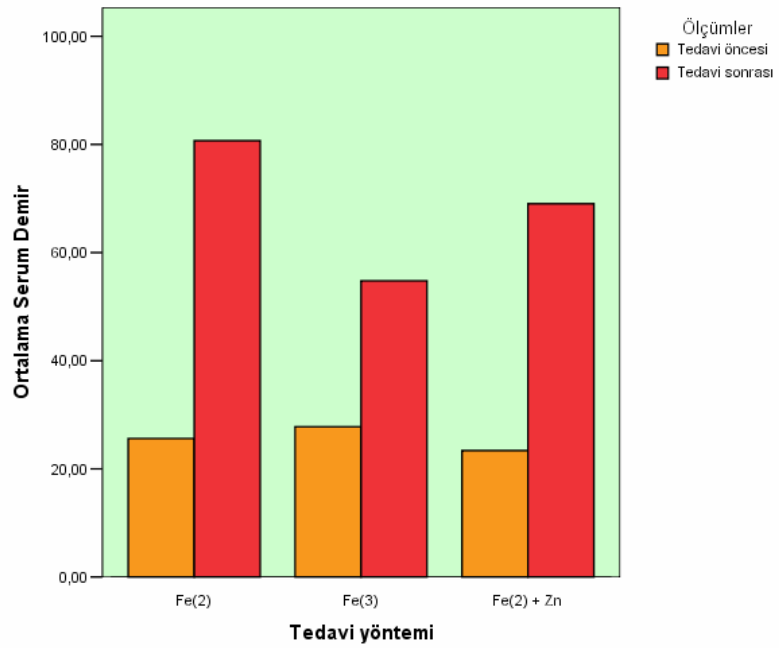
**Grafik 3. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama Hb değerlerindeki değişim**



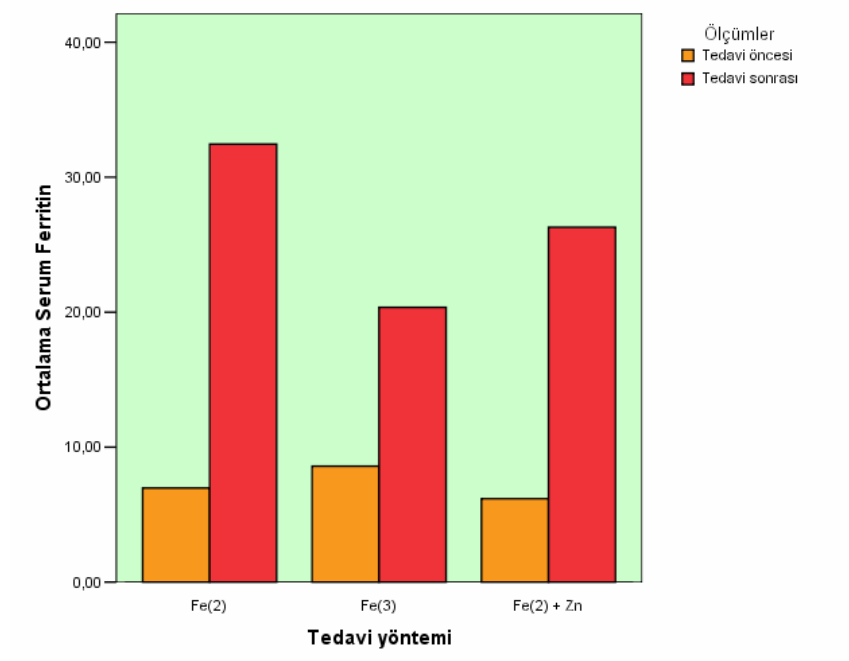
**Grafik 4. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama MCV değerlerindeki değişim**



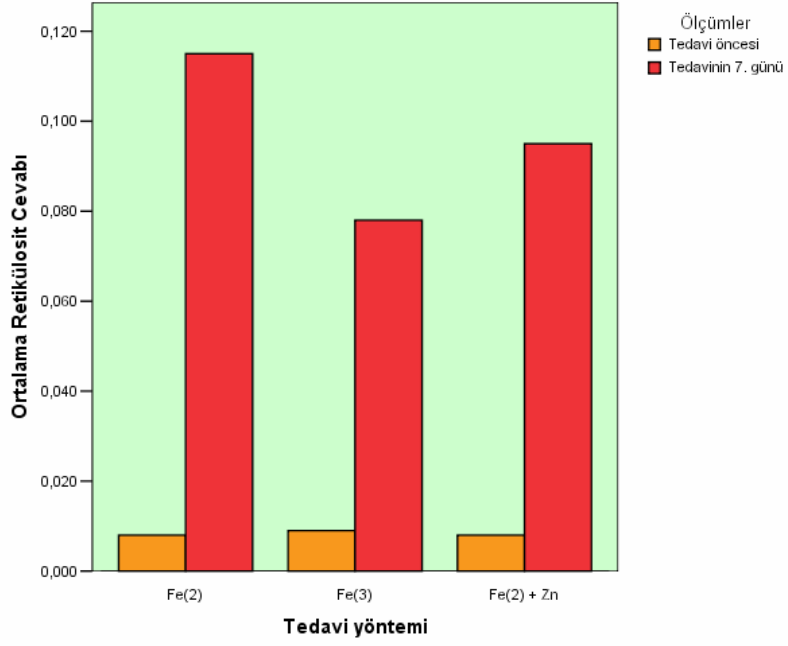
**Grafik 5. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama Serum Fe değerlerindeki değişim**



**Grafik 6. Tedavi öncesi ve sonrası Ortalama Ferritin değerlerindeki değişim**



**Grafik 7. Ortalama Retikülosit Cevabı değerlerindeki değişim**



## TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi (DEA) özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada çocuk ve genç sağlığı açısından önemli bir problem olmaya devam etmektedir (1). Yurdumuzda yapılan çeşitli çalışmalarda da konunun önemi ortaya konulmuştur (100). Toplumun genelini ilgilendiren bir sağlık problemi olduğu için DEA prevalansı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (20,101-116,125).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre DEA sıklığı % 8 ile % 58 arasında değişmektedir (101,102). Demir eksikliği anemisi prevalansı yaşa, cinsiyete, coğrafi bölgeye, sosyoekonomik düzey ve kültürel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Demir eksikliği yaşamın her döneminde görülmekle birlikte fertil çağıdaki kadınlar ve çocukluk çağı en sık görüldüğü dönemdir. Ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olduğu bir çok araştırmada bulunan yüksek prevalans değerlerinden (% 17- 75) anlaşılmaktadır (103-109).

Ülkemizde ve dünyada çocuklarda DE ve DEA prevalansı farklı yaş gruplarında yapılan pek çok çalışmaya konu olmuştur (109-113). Süt çocukları, okul öncesi çocuklar, okul çağı ve adolesan çağ ayrı ayrı ve toplu olarak incelenmiştir. Biz çalışmamızda süt çocukları ve okul öncesi çocukları inceledik.

Bahar ve arkadaşlarının (109) 2003 yılında İstanbul'da 378 çocukta yaptıkları çalışmada; DE ve DEA sıklığı 6 ay 2 yaş arası çocuklarda sırasıyla % 45 ve % 39, 3-7 yaş grubu çocuklarda ise % 26 ve % 24 oranlarında görüldüğünü bildirmiştir.

Yılmaz ve arkadaşları (110) 2002 de Elazığ'da yaptıkları çalışmada Çocuk polikliniğine başvuran 345 çocukta DEA sıklığını araştırdılar. 2-6 yaş grubu çocuklarda DEA % 32 oranında görülmekteydi.

Akarsu ve arkadaşlarının (111) yine Elazığ'da yaptıkları çalışmada DEA görülme sıklığı 4 ay-2 yaş grubu çocuklarda % 26,2 ve 2-6 yaş grubu çocuklarda % 3,6 bulunmuştur.

Çetinkaya ve arkadaşlarının (112) İstanbul'da 2005 yılında yaptıkları çalışmada yaşları 7 ay ile 24 ay arasındaki 3117 hospitalize çocukta DEA sıklığını % 61,6 oranında bildirmişler ve bunların % 2,7 sinde ağır DEA (Hb< 6 gr/dl) tesbit etmişlerdir.

Kılınç ve arkadaşları (113) 2002 yılında Kahramanmaraş'ta yaşları 2 ile 69 olan 491 kişide yaptıkları araştırmada 2-5 yaş grubunda DEA sıklığını % 34,5 bulmuşlardır.

Bulut (125) 2003 yılında Sivas il merkezinde yaşayan 7-12 yaş grubu öğrencilerde DEA prevalansını incelemiş ve % 1,7 olarak rapor etmiştir.

Berçem ve arkadaşlarının (20) yine Sivas'ta 1997 yılında 12-18 yaş grubu adolesanlarda yaptıkları çalışmada DE prevalansı % 30,7 ve DEA prevalansı % 5,5 olarak bulmuşlardır.

Zhu ve arkadaşlarının (114) 2004 yılında Çin'de yaşları 7 ay ile 7 yaş arasındaki 9118 çocukta yaptıkları çalışmada DE % 32,5 ve DEA % 7,8 oranında görülmüştür. Aynı çalışmada infantlarda DE % 44,7, DEA % 20,8 ile en yüksek oranda bulunurken bunu 1-3 yaş grubu ( DE %35,9, DEA % 7,8) ve okul öncesi grup (DE % 26,5, DEA % 3,5) izlemiştir.

2007 yılında Vieira ve arkadaşlarının (115) Brezilya'da yaşları 6 ay ile 59 ay arasında değişen 162 çocukta yaptıkları çalışmada anemi sıklığı % 55,6 ve DEA sıklığı % 30,8 bulunmuştur.

Kadivar ve arkadaşları (116) 2003 yılında İran'da yaşları 6 ay ve 5 yaş arasındaki 583 çocuğu incelediler ve DEA prevalansını % 19,7 olarak buldular.

Çalışmamızda hastanemiz çocuk polikliniğine başvuran yaşları 6 ay ile 6 yaş arasında değişen 271 çocuğu inceledik ve DE görülme sıklığını % 27,9 ve DEA görülme sıklığını % 29,9 bulduk. Bu sonuçlar Yılmaz (110), Kılınç (113), Akarsu (111) ve arkadaşlarının ülkemizde benzer yaş gruplarında yaptıkları çalışmalardaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Zhu (114) ve arkadaşlarının Çin'de, Vieira (115) ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptıkları çalışmaların sonuçları incelendiğinde benzer yaş gruplarında yapılmış olan bu çalışmalarla ülkemizdeki ve bizim çalışmamızdaki sonuçların DEA sıklığı açısından benzer olduğu görülmektedir. Bulut (125) ve Berçem (20) ve arkadaşlarının bizimle aynı

bölgede yaptıkları çalışmalarda DEA sıklığını bizden daha az olarak rapor etmişlerdir ancak her iki çalışma da bizim çalışmamızdan farklı yaş gruplarını kapsamaktadır. Ayrıca bizim çalışmamız hastaneye başvuran çocuklar üzerinde gerçekleştirilmiş ve çalışmamızdaki çocuk sayısı prevalans hesaplamak için yeterli değildir. Bu nedenlerle bulduğumuz sonuçlar Sivas bölgesindeki DEA prevalansını tam olarak yansıtmamaktadır.

Sosyoekonomik düzeyin DE ve DEA prevalansı ile yakından ilgili olduğu değişik çalışmalarla ortaya konmuştur (117-119). Malezya ve Singapur'da yapılan bir çalışmada yüksek sosyoekonomik seviyedeki çocukların daha zengin demir depolarına sahip oldukları görüldü (120). Hindistan'da nutrisyonel anemi infantlarda % 65, 1-6 yaş çocuklarda % 60 ve adolesan kızlarda % 88 sıklıkta görülmüştür (119). Nijerya'da 9-15 aylık infantların % 67 sinin Hb seviyesi <10 gr/dl bulunmuştur (122). Bangladeş'te 0-4 yaş çocuklarda DEA nin % 82 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (123).

11 Avrupa ülkesinde ortak yürütülen, yaşları 0-16 ay arasında değişen 488 çocukla yapılan prospektif bir çalışmada DE sıklığı % 7,2 ve DEA sıklığı % 2,3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada düşük sosyoekonomik düzey olarak sınıflandırılan grupta ise DEA % 5,3 oranında görülmüştür (124).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda sosyoekonomik düzey ile DE ve DEA arasındaki ilişkiyle ilgili farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bulut (125) Sivas'ta, Toksöz (126) ve arkadaşları Diyarbakır'da, Çetin (19) İstanbul'da yaptıkları çalışmalarda DEA görülme sıklığı ile sosyoekonomik düzey arasında ilişki bulamadılar. Taşdelen (127) Manisa'da yaptığı çalışmada anne eğitimi ile ferritin düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu gösterdi.

Biz çalışmamızda DEA ile ailelerin aylık net gelirleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve DEA olan çocukların ailelerinin aylık net gelirlerinin DEA olmayan gruba göre daha az olduğunu gördük ve aradaki fark istatistiksel olarak önemli idi. Ayrıca DEA olan ve olmayan gruptaki çocuklar babanın meslek ve eğitimine ve annenin mesleğine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamazken, annenin eğitim durumu ve DEA görülme sıklığı arasında anlamlı negatif korelasyon tesbit edildi.

Ülkemizde sosyoekonomik düzey ile DEA sıklığını değerlendiren çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmasının pekçok sebebi olabilir. Çalışmanın yapıldığı bölge, sosyokültürel yapı farklılıkları, çalışılan yaş grubu ve sosyoekonomik düzeyi belirlemek için kullanılan parametrelerin farklılığı bu sebeplerden bazıları olabilir.

Demir eksikliğine sebep olan faktörler, yetersiz demir alımı veya diyetle alınan demirin yetersiz emilimi, vücuttaki demirin hızlı büyüme sonucu dilasyonu ve kan kaybıdır (128). Prematüre veya 2500 gram altında doğan bebekler yetersiz demir depolarıyla doğarlar. Eritrosit ömrünün 70-80 gün gibi daha kısa olması ve term bebeklerden daha hızlı büyümeleri nedeniyle prematüreler, fizyolojik anemiye ve DEA'ne daha yatkındırlar (129). 12 aydan önce fazla miktarda inek sütü kullanımı da intestinal kan kaybına yol açması sebebiyle çocuklarda DEA gelişmesine sebep olabilir (128,130). Bazı yayınlarda bu miktar 600 ml olarak belirtilmiştir (129). National Health ve Medical Research Council 12 ayın altındaki çocukların inek sütü almamaları gerektiğini, 12 aydan büyük çocuklarda da günlük inek sütü alım miktarının 600 ml'yi geçmemesi gerektiğini belirtmiştir (131). Ayrıca birçok lojistik regresyon modelinde de 600 ml/gün üzerinde inek sütü kullanımı olan çocukların demir eksikliğine dört kat daha yatkın olduğu ileri sürülmüştür (128).

Uzun süreli tek başına anne sütü alımının da DEA'ne yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Calvo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anne sütünün büyüme için yeterli demiri içermediğini, 4-6 ay arasında negatif demir dengesi oluştuğunu, sadece anne sütü ile beslenen bebeklere dört aydan sonra demir verilmesi gerektiğini ve 6 aydan sonra demir içeren katı gıdalarla tanıştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (132).

Çalışmamızda çocukların doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı, tek başına anne sütü alma süresi ve ek gıda başlama zamanı sorgulandığında DEA ile ilişki kurulamamıştır.

DEA tesbit ettiğimiz çocukların % 32,1 inde 1 yaşından önce inek sütü alımı olduğu görüldü ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı idi.

Besleyici değeri olmayan bir maddenin ya da gıdanın düzenli ve aşırı miktarda yenmesi ile belirlenen pika, ülkemizde özellikle çocukluk yaş grubunda sık gözlenmektedir. Sıklıkla demir eksikliği ile birlikte bulunur. Çalışmamıza katılan çocuklarda pika % 8,5 oranında görülüyordu ve DEA olanlarda bu oran istatistiksel olarak anlamlı biçimde % 24,7 ye yükselmekteydi. Pika şikayeti olan çocukların % 87 sinde DEA bulunmaktaydı.

Prasad ve arkadaşlarının (133) Kanada'da 1991 yılında yaptığı bir çalışmada demir eksikliği olan çocuklarda boya ve kilo persentillerinin düşük olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin de demir eksikliğinde nukleotid biyosentezinin etkilenmesi, mitotik aktivitenin bozulması, anoreksi ve gastrointestinal fonksiyonlardaki değişme olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda DEA olan ve olmayan gruptaki çocukların ağırlık ve boy persantilleri açısından farklılık saptamadık.

DEA nin tedavisinde öncelikle oral demir preparatları kullanılmaktadır. Günümüzde demir tedavisinde (+2) değerlikli demir tuzları, (+3) değerlikli demir polimaltoz kompleksleri ve son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan kombine (+2) değerlikli demir ve çinko preparatları kullanılmaktadır. Dünyada ve ülkemizde (+2) ve (+3) değerlikli demir preparatlarının tedavi etkinlikleri ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çinko ve demirin absorpsiyon yollarında birbirleriyle yarıştıkları ve emilimlerinin birlikte kullanıldıklarında etkilendiği bilinmektedir, ancak yapılan çalışmalar bu konuda da kafa karıştırıcı sonuçlar ortaya koymuştur ( 134,135).

Arvas ve arkadaşlarının (136) 2000 yılında İstanbul'da yaptıkları çalışmada DEA olan 59 infanta ferrik polimaltoz ( $Fe^3$ ) ve 64 infanta ferröz sülfat ( $Fe^2$ ) içeren oral demir preparatlarından aynı dozda vermişler ve  $Fe^3$  ün  $Fe^2$  kadar etkili olmadığını, Hb ve serum demirinde yükselme olmasına karşın MCV ve serum ferritin değerlerinde tedavi öncesi değerlere göre anlamlı yükselme olmadığını bildirmişlerdir.

Gürel ve arkadaşlarının (137) 2000 yılında İstanbul'da yaptıkları çalışmada oral ferröz sülfat ve ferric polimaltoz preparatları DEA olan 50 çocuğa



30 gün boyunca verilmiş ve tedavi sonrası transferrin saturasyonu ve serum demir değerleri ferröz sülfat kullanılan grupta anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Liu ve arkadaşlarının (138) 2004 de yaptıkları çalışmada ferröz fumarat ( $Fe^{2+}$ ) ve ferrik polimaltoz ( $Fe^{3+}$ ) kullanılmış ve tedavi sonrası  $Fe^{2+}$  nin Hb ve ferritin değerleri açısından anlamlı bir şekilde  $Fe^{3+}$  e üstün olduğu görülmüştür.

Sas ve arkadaşlarının (139) ferrik polimaltoz kompleksi, ferröz sülfat ve ferröz fumarat kullanarak yaptıkları çalışmada 12 haftalık tedavi sonrası incelenen hematolojik parametrelerdeki değişikliklerin her üç grupta paralel olduğunu görmüşlerdir.

Bahar ve arkadaşları (140) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Çocuk Servisinde DEA olan toplam 81 hastadan oluşan üç ayrı gruba üç ay süreyle Ferroglisin Sülfat, Demir III Hidroksit polimaltoz kompleksi ve Ferroz Glukonat tedavisi uygulandı. Gruplar arasında üç aylık sürenin sonunda ilaç tolerabilitesi ve Hb, Hct, MCV, RDW, SD, SDBK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Ruiz-Argüelles ve arkadaşlarının (141) 2007 yılında Meksika'da yaptıkları çalışmada DEA olan 241 hastadan ferric polimaltoz kompleksi tedavisi alan 75 hastanın tedaviden fayda görmedikleri ve ferröz fumarat ile tedaviye alındıktan sonra Hb düzeylerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir.

Jacops ve arkadaşları (142) 1984 de oral ferröz sülfat ve ferric polimaltoz komplekslerinin emilimlerini karşılaştırmışlar ve fark bulamamışlardır.

Malhotra ve arkadaşlarının (143) 2004 yılında yaptıkları çalışmada ise oral ferröz sülfat ve ferric polimaltoz kompleksi preparatlarının emilim kinetikleri incelenmiş ve ferröz sülfatın bioyararlanımının anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmüştür.

Kolsteren ve arkadaşlarının (144) DEA olan 171 hamile olmayan kadında yaptıkları çalışmada yalnızca oral demir ve oral demir ile çinko kombine tedavilerinin Hb, serum ferritin, serum demir, transferrin saturasyonu ve total demir bağlama kapasitesi değerleri bakımından farksız olduğunu bildirmişlerdir.

Peru ve Nepal’de hamile kadınlarda yapılan farklı çalışmalarda DEA tedavisinde demir ve çinkonun birlikte kullanımının yalnızca demir kullanımına üstünlüğü gösterilememiştir (145,148).

Endonezya’lı çocuklarda yapılan benzer bir çalışmada Hb ve serum ferritin değerleri açısından gruplar arasında fark yokken çinko ve demir kombine verilen grupta daha fazla çocuk anemik kalmıştır (% 46 ya karşı % 28,  $p<0,05$ ) (149).

Yine Endonezya’da yapılan başka bir çalışmada tek başına demir tedavisi Hb ve serum ferritin değerini kombine demir ve çinko tedavisine göre daha fazla yükseltmiştir (150).

Schultink ve arkadaşları (151) DEA olan 67 çocuğa 8 hafta süreyle yalnızca demir ve kombine demir ve çinko tedavisi uyguladılar ve her iki grupta tedavi sonrası Hb anlamlı bir şekilde yükseldi ancak yalnızca demir alan gruptaki artış anlamlı biçimde daha fazlaydı.

Çalışmaya aldığımız 271 çocuktan DEA tesbit edilen 81 çocuğun 27 sine Ferröz sülfat ( $Fe^2$ ), 28 ine Ferrik polimaltoz kompleksi ( $Fe^3$ ), 26 sine kombine Ferröz fumarat ( $Fe^2$ ) + Çinko sülfat (Zn) preparatları verilmiştir. Tedavi grupları rastgele oluşturulmuş olup yaş ve cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Her üç tedavi grubu tedavi öncesi ortalama hematolojik değerler bakımından karşılaştırılmış ve değerlendirilen her parametre için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ )

Çocukların tedavi öncesi ve sonrası ortalama hematolojik değerleri incelendiğinde Hb, Htc, MCV, MCHC, RDW, PLT, serum Fe, Fe bağlama kapasitesi, Ferritin değerlerindeki artış anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

MCH, MCHC, BK, PLT, Fe bağlama kapasitesi yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

Çocukların tedavi sonrası Hb değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuş ( $p<0,05$ ), Hb değerleri ikiye karşılaştırıldığında  $Fe^2$  grubu ile  $Fe^3$  grubu ve  $Fe^2$  grubu ile  $Fe^2 + Zn$  grubu

arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ( $p<0,05$ ),  $Fe^3$  grubu ile  $Fe^2 + Zn$  grubu arasında fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

MCV, SD, Ferritin ve Retikülosit cevabı açısından grupların tedavi sonrası değerleri karşılaştırılmış ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Aynı değerler ikişerli karşılaştırıldığında  $Fe^2$  grubu ile  $Fe^3$  grubu arasında fark bulunurken ( $p<0,05$ ),  $Fe^2$  ile  $Fe^2 + Zn$  grupları ve  $Fe^3$  ile  $Fe^2 + Zn$  grupları arasında fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Tedavi sonrası Hb değerini  $Fe^2$  kullanılan grupta diğer iki gruba göre anlamlı bir şekilde daha yüksek bulduk.

MCV, SD, Ferritin ve Retikülosit cevabı değerlerindeki değişime bakıldığında  $Fe^2$  nin  $Fe^3$  den anlamlı olarak daha etkili olduğunu gördük.

Tedavi sonrası her üç grubun ortalama hematolojik değerlerine bakıldığında tedavi etkinliğine göre bir sıralama yapmak gerekirse  $Fe^2$ ,  $Fe^2 + Zn$ , ve  $Fe^3$  şeklinde sıralayabiliriz.

Bizim çalışmamızda oral demir preparatlarıyla tedavi sonrası elde ettiğimiz sonuçlar Arvas (136), Gürel (137), Liu (138), Dijkhuizen (149), Lind (150), Schultink (151) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaların sonuçlarıyla benzer bulunmuştur.

Sonuç olarak DE ve DEA çocukluk çağının önemli sağlık problemleri olmaya devam etmektedir. Özellikle süt çocukluğu ve okul öncesi dönemde erken tanı, doğru ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi çocukların büyümeleri, motor ve mental gelişmeleri üzerinde çok önemli katkıları olduğu bilinmektedir. Okul çağı ve adolesan dönemden önce mutlaka her çocuk DE ve DEA yönünden değerlendirilmeli topluma ve ailelere ve birinci basamak sağlık hizmeti sunan hekim ve sağlık personeline konunun önemi daha fazla ve etkili biçimde anlatılmalıdır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda DEA nin oral tedavisinde ferröz sülfat ( $Fe^2$ ) içeren preparatların tek başına kullanımını öneriyoruz.

## SONUÇLAR

1. Ocak-Mart 2008 de Cumhuriyet Üniversitesi Tıp fakültesi Hastanesi Pediatri polikliniğine başvuran yaşları 6 ay ile 6 yaş arasındaki 271 çocukta DEA sıklığını % 29,9 bulduk. Erkeklerde DEA sıklığı % 30,7 iken kızlarda % 28,9 idi.
2. Anemisi olmayan 190 çocuğun % 27,9 unda DE tesbit ettik. Bu çocukların % 58 i erkek % 42 si kızdır.
3. Çocukların cinsiyete göre ortalama hematolojik değerleri incelendiğinde gruplar arasında fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).
4. Çalışmamızdaki çocukların doğumdaki ortalama gebelik haftası  $39,41\pm 1,31$  hafta, ortalama doğum ağırlıkları  $3234,69\pm 453,84$  gram, ortalama anne sütü alma süresi  $12,57\pm 6,54$  ay, ek gıda başlama zamanı ortalama  $6,27\pm 1,52$  ay bulunmuştur. Bu değişkenler açısından DEA olan ve olmayan çocuklar arasında fark bulamadık ( $p>0,05$ ).
5. DEA varlığı ile evde yaşayan birey sayısı arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ( $p>0,05$ ).
6. DEA olan çocukların ailelerinin aylık net gelirlerinin DEA olmayan gruba göre daha az olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).
7. DEA olan ve olmayan gruptaki çocuklar babanın meslek ve eğitimine ve annenin mesleğine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulamadık ( $p>0,05$ ). Annenin eğitim durumu ve DEA görülme sıklığı arasında ise anlamlı negatif korelasyon vardı ( $p<0,05$ ).
8. Çocuklar ağırlık ve boy persantillerinin dağılımına göre değerlendirildiğinde DEA varlığı ile ağırlık ve boy persantilleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi ( $p>0,05$ ).
9. 1 yaşından önce inek sütü alımı ile DEA varlığı arasında pozitif korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ).
10. DEA olan ve olmayan çocuklar arasında iştahsızlık, çabuk yorulma, parazitoz öyküsü, kanama öyküsü yönünden fark bulunamazken ( $p>0,05$ ),

kilo kaybı ve pika öyküsü DEA olanlarda anlamlı biçimde daha fazla görüldü ( $p<0,05$ ).

11. DEA için tedavi verdiğimiz 81 çocuğun tedavi öncesi ve sonrası ortalama hematolojik değerleri incelendiğinde Hb, Htc, MCV, MCHC, RDW, PLT, serum Fe, Fe bağlama kapasitesi, Ferritin değerlerinde anlamlı şekilde artış bulunmuştur ( $p<0,05$ ). MCH, MCHC, BK, PLT, Fe bağlama kapasitesi yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).
12. Hb değerleri ikişerli karşılaştırıldığında  $Fe^2$  grubu ile  $Fe^3$  grubu ve  $Fe^2$  grubu ile  $Fe^2 + Zn$  grubu arasındaki farklılıklar önemli bulunurken ( $p<0,05$ ),  $Fe^3$  grubu ile  $Fe^2 + Zn$  grubu arasında fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).
13. MCV, Serum Fe, Ferritin ve Retikülosit cevabı açısından grupların tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında  $Fe^2$  grubu ile  $Fe^3$  grubu arasında fark bulunurken ( $p<0,05$ ),  $Fe^2$  ile  $Fe^2 + Zn$  grupları ve  $Fe^3$  ile  $Fe^2 + Zn$  grupları arasında fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

## KAYNAKLAR

1. Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional Anemias. Semin Hematol 1999; 36 : 13-23.
2. DiGiuseppi C. Screening for iron deficiency anemia-including iron prophylaxis. US. Preventive Services Task Force. Guidelines from Guide to clinical Preventive Services (2nd ed).Williams&Wilkeins.1996.
3. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. Pediatrics 1996;98:1138.
4. Brugnara C, Zurakowski D, Di Canzio J et al. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. JAMA 1999;281:2225-2230.
5. Olivares M, Walter T, Hertrampf E, Pizzariü F, Stekel A. Deficiency by milk fortification. Acta Pediatr Scand 1989;361:109-113.
6. Oppenheimer SJ. Iron and infection, The clinical evidence. Acta Pediatr Scand. 1989;361:53-62.
7. Simes MA, Salmanpera L. The weanling iron for all or one. Acta Pediatr Scand. 1989;361:103-878
8. Soylu H, Özgen Ü, Babalıoğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. Turkish Journal of Haematology 2001;18:19-25.
9. Cin Ş, Çavdar A, Arcasoy A. Değişik ekonomik koşullarda çocuk ve gençlerde iz elementlerin incelenmesi. Ankara .Nuray matbası,1978.
10. Uzel C, Condrad ME. Absorbtion of heme iron. Semin Hematol 1998;35:27-34.
11. Vatandaş NŞ, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Altı aylık çocuklarda beslenme şekli ile hemoglobin düzeyi ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.2005;48:221-25.

12. Durie PR. Iron supplementation and the breast-fed infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985;4:344-5.
13. Gmrk F, Altay : Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1995;3:265-86.
14. Viteri F. Iron deficiency in children. New possibilities for its control. *Pediatrics.* 1994;53:49-60.
15. Ritchie B, McNeil Y, Brewster DR. Soluble transferrin receptor in Aboriginal children with a high prevalence of iron deficiency and infection. *Trop Med Int Health.* 2004;9:1:96-105.
16. Vazquez-Seoane P, Windom R, Pearson HA. Disappearance of iron deficiency anemia in a high risk infant population given supplemental iron. *N Engl J Med.* 1985;313:1239-40.
17. Tiker F, Tarcan A, zbek N, Gürakan B. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde erken enteral demir eksikliği. *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2005;48:14-19.
18. Gedikoğlu G, Koç L. Marmara Bölgesinde demir eksikliği taraması. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1975; 38: 19-33.
19. etin E. İstanbul'da yaşıyan ocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması. İ. . Cerrahpaşı Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Uzmanlık Tezi İstanbul 1997.
20. Berçem İ, İçağasioğlu D, Cevit  ve ark. Sivas il merkezinde yaşıyan 12-18 yaşı grubu adolesan öğrencilerde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1999; 8 : 15-20
21. Şakru A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 ay -15 yaşı arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000; 7: 175-180.
22. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe niversitesi ocuk Hastanesinde anemi görülme sıklığı ve nedenleri. *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994; 37: 267-271.
23. Patıroğlu T, zdemir A, Hasanoğlu E. İlkokul ocuklarında anemi taraması. *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1987; 30: 315-319.

24. Muller A. Classification and properties of iron preparations. Drug res 1974; 24: 880-883.
25. Erduran E, Aynacı M, Gedik Y, Mocan H. Demir eksikliği olan vakalarda ferröz ve ferik demir tedavisinin etkinliklerinin araştırılması. XXI Congress of Umemp, İzmir. 1993, 173.
26. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, ve ark. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde üç değişik preparatın karşılaştırılması. 44. Milli Pediatri Kongresi, Bursa, 2000, 158.
27. Çetin M, Eser B, Güven M, Ünal A, Altınbaş M. Oral Demir Tedavisinde Ferro Sulfat ve Ferrik Polimaltozun Etkinliğinin Karşılaştırılması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 1999; 9 : 96-100
28. Karaman S. Demir Eksikliği Anemisi tedavisinde Fe<sup>++</sup> ve Fe<sup>+++</sup> preparatlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul 2000.
29. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). Diseases of the Blood. In: Nelson Textbook of Pediatrics.17.ed.Saunders. Philadelphia. 2004;1599-1678.
30. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri (2. baskı) Cilt 2. İzmir. Nobel Tıp Kitapevleri. 1993; 347-63.
31. Guyton A. Tıbbi fizyoloji, çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H. (3. baskı) Cilt 1. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 1989: 59-71.
32. Adamson JW. Logo DL. çev. Kılınç Y. Anemiler ve polisitemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. (15. baskı) Cilt 1. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2004: 348-53.
33. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C ve ark. Demir Eksikliği Anemili Çocuklarda Tedavinin Mental Skor ve Uyarılmış Potansiyellere Etkisi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2000;10:194-98
34. Finch CA, Huebers AH. Iron Methabolism. Clin Physio Biochem 1986; 4:5-10.



35. Dallman PR. Iron Deficiency and Related Nutritional Anemia. In :Nathan DG, Oski FA(eds). Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, London. Third Edition, 1987; 274-286.
36. Saarinen UM, Siimes MA, et al. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91: 36-46.
37. Ian J, Griffin MB, Steven A, Abrams MD. Iron and Breastfeeding. In: *Pediatric Clinics of North America* W.B. Saunders Company 2001; 48 :48-58.
38. Forth W, Rummel W. Iron Absorption. *Physiological Reviews* 1973; 53 : 724-732.
39. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron Deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86-118.
40. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron Homeostasis and the assesment of the iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
41. Aron A, Baynes R, Bothwell TH, Lyons G, Graham B, Torrance JD. Does plasma transferrin regulate iron absorption? *Scand J Haematol.* 1985; 35: 451-454.
42. Roy CN, Enns CA. Iron Homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000; 96 : 4020-4027.
43. Young S, Bomford A. Transferrin and cellular iron exchange. *Clin Sci* 1984; 67: 273-278.
44. Andrews NC. The molecular regulation of iron metabolism. Fifth Congress of the European Haematology Association. Birmingham, UK, 25-28 June 2000; Educational Book: 191-196.
45. Garby L, Sjölin S. Studies on erythrokinetics in infancy IV. The longterm behavior of radioiron in circulating fetal and adult hemoglobin and its faecal excretion. *Acta Pediatr Scand* 1964; 53: 33-42.
46. Formon SJ, Ziegler EE. Cow milk feeding in infancy: Gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. *J Pediatr* 1981; 98: 540-552.

47. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226: 349-355.
48. Atıcı A, Güneser S, Alparıslan N, et al. Iron deficiency in infancy: Influencing factors. *Ann Med Sci* 1993; 2: 31-34.
49. Singla PN, Chand S. Effect of maternal anemia on the placenta and the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 645-649.
50. Gorten MK and Cross ER. Iron metabolism in premature infants. II. Prevention of iron deficiency. *J Paediatr* 1964; 64: 509-515.
51. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001; 4 : 537-545.
52. Soekarjo DD, de Pee S, Bloem MW, Tjiong R, et al. Socio-economic status and puberty are the main factors determining anaemia in adolescent girls and boys in East Java, Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55 : 932-939.
53. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. *Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd Ed. New York. Churchill Livingstone. 2000: 33-49.
54. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4<sup>th</sup> ed, (Ed: Nathan DG, Oski FA). WB Saunders, Philadelphia, 1993, 413-450.
55. Nisli G, Kavaklı K (Çeviri) (Altmann AJ, Quinn JJ). Hematolojik Hastalıklar. *NMS-Pediatri*, 3. Baskı (Ed: Dworkin P). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000, 457-483.
56. Nisli G, Kavaklı K, Aydınok Y. Çocukluk Çağında Anemiler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* (Ed: Cura A). İzmir, EÇV Yayınları , İzmir, 1999, 613-628.
57. Wharton BA. Iron deficiency in children: Detection and Prevention. *Br J Haematol* 1999; 106:270-280.
58. Naiman JL, Oski FA. The gastrointestinal effects of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1964; 33:83-89.

59. Hoffbrand AV, Pettit JE. Iron deficiency and other hypochromic anemias. *Essential Hematology*. 3rd ed, Blackwell Scientific, London, 1993, 36-52.
60. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: 1-11.
61. Woorhess ML, Stuart MJ. Iron deficiency anemia and increased urinary norepineprine excretion. *J Pediatr* 1975; 86: 542-546.
62. Mackler B, Person R. Iron deficiency in the rat: Biochemical studies of brain metabolism. *Pediatr Res* 1978; 12: 217-222.
63. Lozoff B, Brittenham GM. Developmental deficits in iron-deficient infants: Effects of age on severity of iron lack. *J Pediatr* 1982; 101: 948-952.
64. Oski FA, Honig AS. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron-deficient infants. *Pediatrics* 1983; 71: 877-882.
65. Walter T, Kovalsky J. Effects of mild iron deficiency on mental development scores. *J Pediatr* 1983; 102: 519-522.
66. Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 1973; 48: 864-870.
67. Macdougall LG, Anderson R. The immune response in iron deficient children: Impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. *J Pediatr* 1975; 86: 833-836.
68. Pearson HA, Rosinson JE. The role of iron in host resistance. *Adv Pediatr* 1976; 23: 1-12.
69. Ulukutlu L, Yıldız İ (Çeviri). Demir eksikliği anemisi. *Pediatric Hematoloji*, ed: Willoughby ML, İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yayınları, 1992: 4-22.
70. Davies KJ, Donovan CM, Refino CJ, Brooks GA, Packer L, Dallman PR. Distinguishing effects of anemia and muscle iron deficiency on exercise bioenergetics in the rat. *Am J Physiol* 1984; 246: 535-43.

71. Yurdakök M. Beslenme bozukluklarına bağlı anemiler. *Katkı Pediatri Dergisi* 1982; 9: 1047-1062.
72. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43 : 599-622.
73. Turkyay S, Tanzer F, Gültekin A, Bakıcı MZ. The influence of Maternal Iron Deficiency Anemia on the Haemoglobin Concentration of the infant. *J Trop Pediatr.* 1995 ; 41: 369-71.
74. Goodnough LT, Skikne Budesonid, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96 : 823-833.
75. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 9<sup>th</sup> ed, (Ed: Lee R, et al). Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, 808-839.
76. Kınık ST, Tuncer AM, Altay Ç. Transferrin receptor on peripheral blood lymphocytes in iron deficiency anemia. *Br J Haematol* 1999; 104: 494-498.
77. Celkan T, Özkan A, Apak H ve ark. Kronik Hastalık Anemisinin ayırıcı tanısında Solübl transferrin reseptörü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 217-223.
78. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: Spectrum of associated disease in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989; 87: 638-644.
79. Sas G, Nemesanszky E, Brauer H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anemia. *Drug Res* 1984; 34 : 1575-1579.
80. Kopcke W, Sauerland ML. Meta-analysis of efficacy and tolerability data on iron proteinsuccinylate in patients with iron deficiency anemia of different severity. *Drug Res* 1995; 45 : 1211-1216.
81. Geisser P, Müller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung.* 1987 ; 37: 100-4.

82. Breuer W, Ermers MJJ, Pootrakul P. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy. *Blood* 2001; 97: 792-798.
83. Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ* 2003; 326: 409-410.
84. Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic zinc. *Proc R Soc Med* 1973; 66: 327-329.
85. Arcasoy A. Çinko ve çinko eksikliği. Ankara Talasemi Derneği Yayınları, 2. Baskı, 2002: 1-3.
86. Sandalcı O, Molvalılar S, Azizlerli H ve ark. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri, 2001; 783-84.
87. Tanzer F, Yaylaci G, Ustdal M, Yöner O. Serum zinc level and its effect on anthropometric measurements in 7-11 year-old children with different socioeconomic backgrounds. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004 ;74: 52-56.
88. Tanzer F, Ozalp I. Plasma and leukocyte zinc and copper levels in patients with protein energy malnutrition. *J Trop Pediatr.* 1988;34:306-8.
89. Tanzer F. Çinko ve Sağlığa Etkileri. Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler (Vitaminler ve Mineraller Özel Sayısı) 2006; 2: 68-78
90. Saner G, Kurdoğlu G. Vitaminler. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric* (3. baskı) cilt 1. İstanbul .Nobel Tıp kitabevleri 2002 : 174-75.
91. Rotsan EF, DeBuys HV, Madey DL et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* 2002; 4: 606-11.
92. Kury S, Dreno B, Bezieau S et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002; 31: 239-40.
93. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Tohoku J et al. Paradigm shift in zinc: Metal Pathology. *Exp Med* 2002; 196: 1-7.
94. Haris ED. Cellular transporters for zinc. *Nutr Rev* 2002; 60: 121-24.
95. Neyzi O, Binyildiz P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları 1. İstanbul Tıp Fak Mecn 1978; 41: 3-22.

96. Kury S, Devilder M.C, Herve A.L et al. Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Hum Genet* 2001; 109: 178-95.
97. Cole AC. Zinc deficient rats are insensitive to glucoprivation caused by 2-deoxy-D-glucose. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 59-64.
98. Osawa M, Yamaguchi T, Nakamura Y et al. Erythroid expansion mediated by the Gfi-1-B zinc finger protein: role in normal hematopoiesis. *Blood* 2002; 100: 2769-77.
99. Erdoğan S, Akyol B, Önal H et al. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. *The journal of the Child* 2003; 3: 49-55.
100. Göktaş Y, Yıldırım Y, Tanyer G, Dallar Y. Sağlıklı çocuklarda nutrisyonel demir eksikliği anemisi. *Ege Pediatri Bülteni* 1999; 6: 49-55.
101. Looker AC, Dallman PR, Corroll MD, Gunter EW, Johnson CI. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277: 973-6.
102. De Maeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Preventing and controlling iron deficiency anemia. Through primary health care. *WHO* 1989: 7-28
103. Arvas A, Elgormus Y, Gur E, et al. Iron status in breast-fed full-term infants. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 22-6.
104. Çetin E, Aydın A. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansı ve anemilerin morfolojik dağılımı:Çocukların yaş, cinsiyet ve beslenme durumu ile anne-babaların ekonomik ve öğrenme durumunun anemi prevalansı üzerine etkileri. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34: 29-38.
105. Koçak R, Alparslan ZN, Ağrıdağ G, et al. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of turkey. *Eur J Epidemiol* 1995;11:181-4.
106. Güvenç H, Aygün AD, Soylu F ve ark. Çocukluk döneminde derin anemi etyolojisinde, demir eksikliğinin önemi. *Pediatride yönelişler* 1994; 1: 149-52.

107. Akdağ R, Örs R, Kalaycı AG. Çocuklarda demir eksikliği. Yeni Tıp Dergisi 1991; 8: 48-52.
108. Teziç T, Gedik Y, Kumandaş S. ve ark. Trabzon merkez ve köylerindeki 12-17 yaş grubu demir eksikliği prevalansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1990; 33: 209-18.
109. Bahar A, Karademir F, Aral YZ. ve ark. Çocuklardaki demir eksikliğinin tesbitinde serum demiri ve eritrosit çinkoprotoporfirin/hem oranının yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 24-9.
110. Yılmaz E, Doğan Y, Güngör S, Aydın M, Aygün D. 2-12 yaş grubu çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor 2002; 8: 481-85.
111. Akarsu S, Kılıç M, Yılmaz E, Aydın M, Taşkın E, Aygün AD. Frequency of hypoferritinemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in outpatients. Acta Haematol. 2006; 116: 46-50.
112. Çetinkaya F, Yıldırım Y, Kutluk G. Severe iron-deficiency anemia among hospitalized young children in an urban hospital. Pediatr Hematol Oncol. 2005; 22: 77-81.
113. Kılınç M, Yüreğir GT, Ekerbiçer H. Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia. Eur J Haematol. 2002; 69: 280-3.
114. Zhu YP, Liao QK; Collaborative Study Group for "The Epidemiological Survey of Iron Deficiency in Children in China". Prevalence of iron deficiency in children aged 7 months to 7 years in China. Zhonghua Er Ke Za Zhi abstract 2004; 42: 886-91.
115. Vieira AC, Diniz AS, Cabral PC et al. Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public daycare centers. J Pediatr. 2007; 83: 370-76.
116. Kadivar MR, Yarmohammadi H, Mirahmadizadeh AR, Vakili M, Karimi M. Prevalence of iron deficiency anemia in 6 months to 5 years old children in Fars, Southern Iran. Med Sci Monit. 2003; 9: 100-4.

117. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia in Lee GR, Foerster J, Lukens J et al (eds) Wintrobe's Clinical Haematology tenth Edition. Mess Publications Pennsylvania. 1999; 979-1011.
118. Adish AA, Esrey SA Gyorkos WT, Jean-Daptiste J, Rojhani A. Effect of consumption of food cooked in iron pots on iron status and growth of young children a randomised trial. Lancet 353; 712-716.
119. Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV nad RDW. Am J Clin Pathol 1983; 80: 322-26.
120. Loh TT, Chang LL: Hepatic iron status in Malaysians and Singaporeans. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1980; 11: 131-136.
121. Kapur D, Agarwal KN, Agarwal DK: Nutritional anemia and its control. Indian J Pediatr 2002; 69: 607-616.
122. Akinkugbe FM, Ette SI, Durowoju TA: Iron deficiency anaemia in Nigerian infants. Afr J Med Med Sci 1999; 28: 25-29
123. Ahmad K. Prevalence of nutritional anaemia in infancy and childhood with emphasis in developing countries. In: Stekel A, editor. Iron nutrition in infancy and childhood. New York: Nestle' Nutrition. Raven Press; 1984; 4
124. Zetterstro'm R. Iron deficiency and iron deficiency anaemia during infancy and childhood. Acta Pædiatr 2004; 93: 436-439.
125. Bulut O. Sivas il merkezinde yaşayan 7-12 yaş grubu öğrencilerde demir eksikliği anemisi ve beta talassemi taşıyıcılığı prevalansı. Cumhuriyet Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Uzmanlık Tezi Sivas 2003.
126. Toksöz P, Ceylan A, Sake G, Özelçi P, Acemoğlu H. Diyarbakır bölgesinde okul çocuklarında Htc ölçümü ile anemi sıklığı belirlenmesi. Dicle Tıp Dergisi 2000; 27: 129-137.
127. Taşyenen VÜ. Manisa Yöresinde Demir Eksikliği Anemisi prevalansı ve demir eksikliği anemisinde tarama testi olarak rutin hemogram, RDW, ve ferritin kullanımı. Celal Bayar Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Uzmanlık Tezi Manisa 2006.



128. Dallman PD. Iron deficiency. Nutritional anemias. In: Rudolph AM, Hoffman JIE, eds. Rudolph's Pediatrics 20th edition, Appleton & Lange Stamford, CT, 1996; 1176-1180.
129. Karr MA, Mira M, Alperstein G, et al. Iron deficiency in Australian-born children of Arabic background in central Sydney. *Med J Aust.* 2001; 174: 165-168.
130. Penrod JC, Anderson K, Acosta PB. Impact on iron status of introducing cow's milk in the second six months of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990; 10: 462-467.
131. National Health and Medical Research Council. Dietary guidelines for children and adolescents. Canberra: APGS, 1995: 5-6
132. Calvo EB, Galindo AC, Aspres NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics* 1992; 90: 375-379.
133. Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non-hematological manifestations. *Prog Food Nutr Sci* 1991; 15: 255-283.
134. Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001; 85: 181-185.
135. Rossander-Hultén L, Brune M, Sandström B, Lönnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 152-56.
136. Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? *Turk J Pediatr.* 2000 ; 42 : 352-53.
137. Gürel D, Karatekin G, Nuhoglu A. Assessment of Fe<sup>++</sup> and Fe<sup>+++</sup> effectiveness in the treatment of iron deficiency anemia. *T Klin J Pediatr* 2000, 9: 88-92
138. Liu TC, Lin SF, Chang CS, Yang WC, Chen TP. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia: a Taiwanese study. *Int J Hematol.* 2004; 80: 416-20.

139. Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung*. 1984; 34:1575-9.
140. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Sevgican U, Gültepe M, Mete Z. Comparison of three different drugs in treatment of iron deficiency anemia of children. *T Klin J Pediatr* 2002, 11:1-5.
141. Ruiz-Argüelles GJ, Díaz-Hernández A, Manzano C, Ruiz-Delgado GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*. 2007 ;12 :255-56.
142. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *J Med*. 1984; 15: 367-77.
143. Malhotra S, Garg SK, Khullar GK et al. Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004; 26: 417-20.
144. Kolsteren P, Rahman SR, Hilderbrand K, Diniz A. Treatment for iron deficiency anaemia with a combined supplementation of iron, vitamin A and zinc in women of Dinajpur, Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 102–6.
145. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A. Adding zinc to prenatal iron and folate supplements improves maternal and neonatal zinc status in a Peruvian population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1257-63.
146. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Leon Z. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. *J Nutr* 1999; 129: 1563-68.
147. Zavaleta N, Caulfield LE, Garcia T. Changes in iron status during pregnancy in Peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 956–61.
148. Christian P, Khattri SK, LeClerq SC, Shrestha SR, Kimbrough-Pradham E. Iron and zinc interactions among pregnant Nepali women. *Nutr Res* 2001; 21: 141-48.

- 149.** Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 2001; 131: 2860-65.
- 150.** Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 883–90.
- 151.** Schultink W, Merzenich M, Gross R, Shrimpton R, Dillon D. Effects of iron-zinc supplementation on the iron, zinc, and vitamin A status of anaemic pre-school children. *Food Nutr Bull* 1997; 18: 311-16.

## EK 1 : BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir çalışma olup, araştırmanın adı ‘‘Ocak-Mart 2008 tarihleri arasında C.Ü.T.F. Hastanesi Pediatri Polikliniğine başvuran 6 ay ile 6 yaş arasındaki çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi sıklığı ve oral Fe<sup>2</sup>, Fe<sup>3</sup>, Fe<sup>2</sup>+Zn, preparatlarının tedavi etkinlikleri ve sonuçları’’ dır. Bu çalışmaya sizin gibi DEA tanısı koyduğumuz toplam 90 hasta dahil edilecektir. Bu çalışmada kullanılan üç farklı demir preparatı da halen piyasada mevcut ve sağlık bakanlığınca onaylanmış etkileri ve yan etkileri bilinen güvenli ilaçlardır. Tedavinin verileceği preparatın seçimi rastgele yapılacak olup tedavi süresi 12 hafta olacaktır. Bizim bu çalışmadaki amacımız bu üç preparatın tedavi sonuçları açısından birbirlerine üstünlükleri avantajları ve varsa dezavantajlarını tespit etmektir. Araştırma için çocuğunuzdan tanı ve tedavi için gereken, çalışmaya katılmasa da alınacak olan tahliller dışında hiçbir tahlil alınmayacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Araştırmamıza bu açıklamalardan sonra katılıp katılmamakta özgürsünüz. Ayrıca araştırmanın herhangi bir aşamasında ayrılma hakkına sahipsiniz. Ancak sizden ricamız çalışmaya katılmasanız bile çocuğunuzun tespit edilmiş olan anemisinin tanı ve tedavisini mutlaka yaptırmanızdır.

Bu konuda aklınıza takılan her türlü soruyu sorma hakkına sahipsiniz. Bu açıklamalardan sonra bahsettiğimiz çalışmaya kendi isteğiniz ile gönüllü olarak katılmayı arzu ediyorsanız bu formu imzalamanız gerekmektedir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren toplam bir sayfalık metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın hastamın katılmasını kabul ediyorum. Bu bilgilendirme formunun bir nüshası bana verilmiştir.

### **Gönüllü veli veya vasinin**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih- İmza

### **Açıklamaları yapan araştırmacının**

Adı-Soyadı:

Tarih- İmza

## EK 2 : ANKET FORMU

**Tarih:** **Dosya no:** **Telefon no:**  
**Yaş:**  
**Cinsiyet:**  
**Adı-Soyadı:**  
**Baba adı:** **Yaşı:** **Mesleği:** **Eğitimi:**  
**Anne adı:** **Yaşı:** **Mesleği:** **Eğitimi:**  
**Anne baba arasında akrabalık:**  
**Evde yaşayan birey sayısı:**  
**Ailenin aylık geliri:**

**Prenatal:**  
**Natal:**  
**Postnatal:**  
**Anne sütü:** **Ek gıda:**

**Ailede hastalık-anemi öyküsü:**

**Daha önce Fe tedavisi aldı mı?**

**Ne zaman:**

**Ne kadar süre:**

### SİSTEM SORGULAMASI

**İştahsızlık:** **Çabuk yorulma:** **Kilo kaybı:**  
**Parazit öyküsü:** **Pika:** **Kanama öyküsü:**  
**Hastalık öyküsü:**

**Ağırlık:** ( ) **Boy:** ( )

### LABARATUVAR

**Hb:** **Htc:** **MCV:** **MCH:**  
**MCHC : RDW:** **BK:** **PLT:** **Fe:**  
**Fe Bağl.:** **Ferritin:** **Retikülosit:**

### TEDAVİ SONRASI

**7. gün**

**Retikülosit(kriz):**

**13. hafta**

**Hb:** **Htc:** **MCV:** **MCH:**  
**MCHC : RDW:** **BK:** **PLT:** **Fe:**  
**Fe Bağl.:** **Ferritin:** **Retikülosit:**