



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ BULUNAN ÇOCUKLARDA YEME  
DAVRANIŞININ ÇOCUKLARDA YEME DAVRANIŞI ANKETİ İLE  
BELİRLENMESİ

Dr. Yasemin ASAN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2015



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ BULUNAN ÇOCUKLARDA YEME  
DAVRANIŞININ ÇOCUKLARDA YEME DAVRANIŞI ANKETİ İLE  
BELİRLENMESİ

Dr. Yasemin ASAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Resul Yılmaz

TOKAT

2015

## ÖZET

Demir eksikliği anemisi (DEA) en sık ve önlenebilir mikrositik anemi sebebidir. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir.. Ülkemizde DEA sıklığı gelişmiş ülkelere nazaran çok daha yüksektir. Bölgesel ve yaş gruplarına göre fark göstermekle beraber ülkemizde DEA'nin %30-%78 gibi yüksek bir prevalansa sahip olduğu bilinmektedir. Çocuk ve gebeler DEA'den en çok etkilenen hasta grubudur.

DEA'nin önemli bulgularından biri iştahsızlıktır. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif ilişki olup, demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir. Demir desteği yapılan demir eksikliği anemili çocuklarda iştahın düzelmesi ile ilgili sonuçlar ise çelişkilidir. Biz çalışmamızda çocuk sağlığı hekimliğinin sık karşılaşılan iki problemi olan demir eksikliği anemisi ve iştahsızlığı konu edindik. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda ÇYDA (Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi) kullanarak; DEA olan çocuklarda gözlenen beslenme davranışlarını ve tedavi sonrası bu davranışlardaki değişimi tespit ettik.

Tedavi öncesi grubun beslenme eğilimlerine bakıldığında en yüksek skorun; içme tutkusu, tokluk heveslisi ve gıdadan keyif alma davranışlarında; en düşük skorun ise duygusal aşırı yeme davranışında olduğu gözlenmekteydi.

Tedavi sonrasında; negatif iştah tutumlarından olan tokluk heveslisi ve yavaş yeme dışında tüm alt boyutlarda artan skor gözlenmekteyken en yüksek skor gıdadan keyif alma ve içme tutkusu grubunda gözlendi. Tedavi sonrası pozitif iştah tutumlarında cinsiyet farkı olmaksızın artan skorlar tespit ettik. Bu sonucu; demir eksikliği anemisinde demir replasman tedavisinin çocukların iştahında pozitif bir etki oluşturduğu şeklinde yorumladık.

**Anahtar kelimeler:** anemi, demir eksikliği, iştah, yeme davranışı

## ABSTRACT

Iron deficiency anemia (IDA) is microcytic and the most common and preventable cause of anemia. Depending on World Health Organization data, IDA prevalence in developing countries is %36 and %8 in developed countries. IDA affecting approximately 2 billion people over the world is most prevalent among children and pregnant women. In our country it's more prevalent than that of developed countries. Although there's regional and age group differences; its high prevalence in our country ranges between %30-%78.

Loss of appetite is an important symptoms of anemia. There is a relation between body iron status and orexigenic peptide ghrelin and it is stated that it is the reason of loss of appetite in IDA. However researches yielded contradictory results on effect of iron supplementation on appetite in children with IDA. We issued two important and frequently encountered problem of children health practice; IDA and loss of appetite. We conducted "Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (Children Eating Behaviour Questionnaire)" and determined the most encountered eating behaviours in children with IDA and change of behaviour after iron replacement therapy.

When we gazed the eating behaviour of anemic children, we found that desire to drink, satiety responsiveness and enjoyment of food have the highest scores whereas emotional overeating has the lowest.

After iron replacement therapy, except satiety responsiveness and slowness in eating which are food avoidant eating behaviours, all subgroups showed increasing scores. Highest scores were in enjoyment of food and desire to drink. We found increasing scores in all food approach attitudes without gender difference. We concluded that iron replacement therapy in children with IDA has positive effect on appetite.

**Keywords:** anemia, iron deficiency, appetite, eating behaviour

## İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
KISALTMALAR	v
İÇİNDEKİLER	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anemi	3
2.1.1. Anemili çocuca yaklaşım	8
2.1.2. Labaratuar	10
2.1.3.MCV Temelli Anemi Sınıflaması	12
2.1.3.1.Mikrositik Anemiler	12
2.1.3.2.Normositik Anemiler	12
2.1.3.3.Makrositik Anemiler	13
2.1.4.Demir Eksikliğin Anemisi	14
2.1.4.1.Patogenez	15
2.1.4.2.Demir Metabolizması	16
2.1.4.3.Etyoloji	19
2.1.4.4.Klinik	20
2.1.4.5.Labaratuar	21
2.1.4.6.Tedavi	22
2.2.İştah	24
2.2.1.İştah Kontrolü	24
2.2.1.1.Santral Sinir Sistemi	29
2.2.2.İştahı etkileyen faktörler	32
2.2.3.İştah Durumunun Değerlendirilmesi ve Çocuklarda Yeme Davranış Anketi	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM	38
4.BULGULAR	40
5.TARTIŞMA	49
6.KAYNAKLAR	54

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği (DE) tüm dünyada en sık görülen besinsel eksiklikler ve çocukluk çağı anemisinin en sık nedenidir. Çoğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere toplam 2 milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği, bunların da yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir.<sup>1</sup>

Demir eksikliği olan çocukların çoğu asemptomatiktir ve çoğu zaman yapılan laboratuvar tetkiklerinde rastlantısal olarak tespit edilmektedir. Anemi iştahsızlık, halsizlik, baş dönmesi, cilt-mukoza ve konjonktival solukluk gibi bulgular yapabilir. Solukluk en önemli fizik muayene bulgusu olmakla beraber ancak anemi ciddi boyutlara ulaştıkça ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup> Anemi derinleştikçe solukluk, taşikardi, sistolik üfürüm klinik tabloya eklenir. Demir eksikliği anemisi cilt, tırnak epiteliyal doku değişikliklerine de sebep olabilir. Dil papiller atrofi, kırmızı parlak agrılı dil; glossit, kaşık tırnak, anguler stomatit, ve erişkinlerde sıklıkla görülen disfaji ile prezente olan özofageal-farengal ağ (web) klinik tabloda rastlanabilen değişikliklerdir.<sup>3</sup>

Demirin vücutta oksijen taşıma dışında birçok esansiyel fonksiyonu olması nedeniyle eksikliği durumunda 2 yaş altındaki çocuklarda büyüme gelişme üzerinde olumsuz etkileri olduğu, mental ve psikomotor gelişim bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>4</sup> Hızlı beyin büyümesiyle birlikte temel psikomotor becerilerin kazanıldığı süt çocukluğu döneminde demir eksikliği zeka düzeyinde kalıcı geriliğe neden olabilir. Süt çocuklarında sık görülen çabuk ağlama, korku, çekingenlik, anneye aşırı düşkünlük gibi davranış bozuklukları demir tedavisiyle kısa sürede düzelerken, bilişsel fonksiyon bozukluğunun anemi düzelmiş olmasına karşı, yıllar sonra da devam ettiği bildirilmiştir Adolesanlarda dikkatsizlik, konsantrasyon güçlüğü, hafızada zayıflama, fizik kapasite ve iş gücünde azalma şeklinde ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup>

Demir eksikliği anemisinin önemli bulgularından biri iştahsızlıktır. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif ilişki olup, demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir.<sup>5,6</sup> Demir desteği yapılan demir eksikliği anemili çocuklarda iştahın düzelmesi ile ilgili sonuçlar ise çelişkilidir. Kenya'da 87 ilköğretim öğrencisi üzerinde yapılan bir araştırmada demir replasman tedavisinin büyüme ve iştah

üzerine olumlu etkisi olduğu tesbit edilmiştir.<sup>7</sup> Benin’de 150 anemik ve büyüme geriliği olan çocuk üzerinde yapılmış bir başka çalışmada ise demir ve multivitamin desteğinin büyüme ve iştah üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür.<sup>8</sup> Yapılan çalışmalarda destek amaçlı verilen vitamin ve minerallerin iştahı olumlu yönde etkilediğine dair kesin veriler yoktur. Hatta gereksiz kullanımın toksisiteye neden olabileceği bilinmektedir.

Çalışmamızda çocuk sağlığı hekimliğinin sık karşılaşılan iki problemi olan demir eksikliği anemisi ve iştahsızlık konu edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iştah durumunu ve demir tedavisi sonrası iştah durumunda bir değişiklik olup olmadığını; konusunda objektif ve yeterliliği kanıtlanmış saygın bir ölçek olan ÇYDA (Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi)<sup>9</sup> kullanarak belirlemeyi amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Anemi

Aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyona göre Hb veya kırmızı kan hücre sayısının 2 Standart sapma altında olmasına anemi denir. Normal hemoglobin ve eritrosit sayısı yaş, cinsiyet ve ırka göre fark göstermektedir.<sup>10</sup>(Tablo 1)

**Tablo 1:** Yaş ve cinsiyete göre ortalama ve alt sınır hemoglobin(Hb), hematokrit (Hct) ve MCV (Mean Corpuscular Volume; ortalama eritrosit hacmi) değerleri<sup>11</sup>

YAŞ (yıl)	Hb(g/dl)		Hct (%)		MCV(fL)	
	Mean	Alt sınır	Mean	Alt sınır	Mean	Alt sınır
0.5-1.9	12.5	11	37	33	77	70
2-4	12.5	11	38	34	79	73
5-7	13	11.5	39	35	81	75
8-11	13.5	12	40	36	83	76
12-14 kız	13.5	12	41	36	85	78
12-14 erkek	14	12.5	43	37	84	77
15-17 kız	14	12	41	36	87	79
15-17 erkek	15	13	46	38	86	78
18-49 kız	14	12	42	37	90	80
18-49 erkek	16	14	47	40	90	80

Anemi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri etkileyen, insan sağlığı dışında sosyal ve ekonomik sonuçları da olan global bir sağlık problemidir. Yaşam döngüsü içinde her dönemde ortaya çıkabilmekle beraber en sık görüldüğü yaş grubu çocuklar ve hamile bayanlardır. Dünya Sağlık Örgütü 1993-2005 yılları arasında 192 ülkeyi içeren anemi çalışması yapmıştır. Yayınlanan raporda 0-5 yaş okul öncesi dönemde anemi prevalansı %47.4, okul çağı 5-15 yaş grubunda %25.4 olduğu bildirilmektedir.<sup>12</sup> (Tablo 2)

Anemi aynı zamanda beslenme ve sağlık durumu açısından bir göstergedir. Anemiye bağlı anne ve çocuk ölümleri aneminin en dramatik sonuçları arasındayken, demir eksikliğine bağlı baskılanmış fiziksel ve bilişsel gelişim ve performans, çocuk sağlığı açısından ciddi sorun olmaya devam etmektedir.



**Tablo 2:** Global anemi prevalansı <sup>12</sup>

Popülasyon	Anemi Prevelansı (%)
Okul öncesi dönem çocuğu (0-4.99 yaş)	47.4
Okul dönemi çocuğu (5.00-14.99 yaş)	25.4
Gebe kadınlar	41.8
Gebe olmayan kadınlar	30.2
Erkekler	12.7
Yaşlılar	23.9

Anemi; fizyolojik ve morfolojik olarak sınıflandırılır. Fizyolojik olarak anemiye neden olan başlıca iki mekanizma söz konusudur. Bunlar; herhangi bir nedene bağlı olarak eritrosit yapımının azalmış olması veya eritrosit ömrünün kısalmasıdır. Bazen birden fazla mekanizma aneminin gelişmesine katkıda bulunabilir.(Tablo 3)

Periferik kanda retikülosit sayısının tayini ile aneminin nedeni hakkında fikir edinmek mümkündür. Normal retikülosit yüzdesi ortalama % 0.5 ila 1.5 arasında ve absöü retikülosit sayısı da 25,000-75,000/mm<sup>3</sup> olarak kabul edilmektedir. Anemi varlığında eritropoetin üretimi ve retikülosit sayısının artması beklenir. Bu durumda retikülositin normal ya da düşük olması nisbi kemik iliği yetmezliği veya inefektif eritropoezi düşündürürken, artmış retikülosit sayısı da hemoliz, sekestrasyon veya kanama kaynaklı kaybı düşündürmelidir. <sup>10</sup>

Anemi nedenleri yaşa, cinsiyete, bulunulan coğrafya ve sosyoekonomik duruma göre değişik sıralama göstermektedir. Anemik çocuğa yaklaşırken, belli yaş gruplarında daha sık gözlenen sebeplerin göz önünde bulundurulması doğru olacaktır. (Tablo 4)

**Tablo 3:** Çocukluk döneminin anemi nedenleri <sup>13</sup>

<b>Yetersiz eritrosit veya hemoglobin yapımı</b>
Kemik iliği eritroid seri ana hücre sayısal yetersizliği
Saf eritrositer anemiler (doğumsal-Diamond Blackfan anemisi-,edinsel)
Aplastik anemiler (doğumsal-Fanconi anemisi-, edinsel)
Normal sayıda eritroid ana hücreye rağmen yetersiz yapım
Enfeksiyon, bağ dokusu hastalıkları ve malinitelerde görülen anemiler
Kronik böbrek hastalıkları anemisi
Doğumsal diseritropoetik anemiler

<p>Sütçocuğunun fizyolojik anemisi</p> <p>Özgül faktör eksiklikleri</p> <p>Megaloblastik anemiler (folik asit, B 12 vitamin eksikliği)</p> <p>Mikrositer anemiler (demir eksikliği, B6 vitamin eksikliği, kurşun zehirlenmesi)</p> <p>Kemik iliği infiltrasyonu (lösemi, lenfoma, nöroblastom)</p>
<p><b>Aşırı eritrosit yıkımı</b></p> <p>Eritrosite özgü (intrinsek bozukluklar)</p> <p>Yapısal bozukluklar</p> <p>Hereditör sferositoz</p> <p>Hemolitik eliptositoz</p> <p>Paroksizmal gece hemoglobinürisi</p> <p>Piropoikilozitoz</p> <p>Enzim bozuklukları</p> <p>Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği</p> <p>Piruvat kinaz eksikliği</p> <p>Heksokinaz eksikliği</p> <p>Hemoglobin sentez bozukluğu</p> <p>Hemoglobinopatiler (hemoglobin S,C,D,E)</p> <p>Talasemiler</p> <p>Eritrosit dışı (ekstresek) etmenler</p> <p>İmmün nedenler</p> <p>Pasif olarak kazanılmış antikorlar (yenidoğanın hemolitik hastalığı)</p> <p>Rh, ABO, Alt grup uyumsuzlukları</p> <p>Aktif antikor yapımı</p> <p>İdiyopatik otoimmün hemolitik anemi</p> <p>Semptomatik (lupus, lenfoma)</p> <p>İlaca bağlı</p> <p>İmmün olmayan nedenler</p> <p>Toksik nedenler (arsenik, kurşun)</p> <p>Enfeksiyonlar (malarya, bakteri toksinleri)</p>
<p><b>Kan kaybı</b></p> <p>Akut kan kaybı</p> <p>Kronik kan kaybı</p>

**Tablo 4:** Yaşa göre anemi nedenleri<sup>14</sup> (en sık görüldenden daha aza doğru sıralanmıştır)

Yenidoğan	<p>Kan kaybı (plasenta dekolmanı travmatik subgaleal kanama)</p> <p>İsoimmünizasyon (ABO, Rh uyumsuzluğu)</p> <p>Konjenital hemolitik anemi (sferositoz, G6PD eksikliği)</p> <p>Konjenital enfeksiyon (parvovirus B19, HIV, sifilis, rubella, sepsis)</p> <p>Diamond blackfan anemisi</p>
-----------	---

	Fanconi anemisi
Süt-oyun çocukluğu	Demir eksikliği Eşzamanlı enfeksiyon Kan kaybı Hemoglobinopatiler Eritrosit enzim defektleri Eritrosit membran defektleri Kazanılmış hemolitik anemiler Çocukluğun geçici eritroblastopenisi ( <i>toksin ya da viral enfeksiyon sonrası eritroid progenitor hücreye karşı immün reaksiyon gelişmesi, 2 ay içinde düzelmesi beklenir</i> ) Lösemi, myelofibrosis Kurşun zehirlenmesi
Okul çocukluğu- adolesan	Demir eksikliği Kronik hastalık (böbrek, karaciğer hastalığı, hipotiroidi ve diğer kronik hastalıklar) Kan kaybı Hemoglobinopatiler ve membran defektleri Kazanılmış hemolitik anemiler Lösemi ve diğer kemik iliği hastalıkları

Anemileri ayrıca morfolojik özelliklerine göre sınıflandırmak mümkündür. Bu açıdan kullanılan parametre eritrosit hacmidir. Periferik yaymadaki görünüm ve kan sayımında ölçülen ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre anemiler; mikrositik-hipokrom, normositik ve makrositik olarak üçe ayrılmaktadır. MCV değeri de yaşa göre değişmekle beraber, erişkinlere göre çocuklarda daha küçüktür (Tablo 1). Kabaca 2 ila 10 yaş arası çocuklar için alt sınır 70 fL+ yaş(yıl) olarak hesaplamak mümkündür. Normalin üst sınırı için ise 84 fL'ye1 yaşından sonra her yıl için 0.6 fL eklenerek erişkindeki 96 fL'ye ulaşılır.<sup>15</sup>

**Tablo 5:** Anemilerin morfolojik sınıflandırması<sup>16</sup>

	Düşük/Normal Retikülosit	Yüksek Retikülosit
<b>Mikrositik Anemi</b>	Demir eksikliği	Talasemi sendromları

	Talasemi trait Kronik hastalık/enflamasyon Kurşun zehirlenmesi Sideroblastik anemi Bakır eksikliği	Hemoglobin C ve E hastalığı Piroipoikilozitoz
<b>Normositik Anemi</b>	Kronik hastalık/enflamasyon RBC aplazisi Malinite Endokrinopatiler Böbrek yetmezliği Akut kanama Hipersplenizm Diseritropoetik anemi II Hemofagositik sendrom	Antikor aracılı hemoliz Hipersplenizm Mikroanjiyopati (HUS,TTP,DIC) Mambranopatiler Enzimopatiler Hemoglobinopatiler
<b>Makrositik Anemi</b>	Folat eksikliği Vitamin B12 eksikliği Kazanılmış aplastik anemi Konjenital aplastik anemi İlaç ilişkili anemi Trizomi 21 Hipotiroidi Orotik asidüri	Diseritropoetik anemi I,III Çok yüksek retikülosit sayılı aktif hemoliz

Eritrosit büyüklüğünün dağılımını gösteren RDW (red cell distribution width) ile daha ileri ayırıcı tanı yapılabilir. Normalde RDW %11.5-14.5 arasında değişmektedir. Besinsel eksikliklere bağlı anemilerde, talasemi gibi doğuştan anemilerin aksine heterojen bir eritrosit hacmi vardır. Bu durum periferik yaymada anizositoz ve kan sayımında artmış RDW olarak karşımıza çıkar.<sup>17</sup>

Düşük/normal retikülosit sayısı olan normositik anemide eritroid seri matürasyon bozukluğu veya inefektif eritropoez düşünülmelidir. Demir eksikliği bu grupta ve tüm anemi nedenleri içinde en sık rastlanacak ve önlenebilir anemi nedenidir.<sup>18</sup>

### 2.1.1. Anemili Çocuğa Yaklaşım

Aneminin klinik bulguları çocuğun yaşına, anemi etiyoloji ve gelişme hızına göre değişiklik göstermektedir. Ancak çoğu anemik çocuğun asemptomatik olduğu, rutin taramalar esnasında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde anormallik bulunduğu tespit edilmektedir. Fizik muayene çok önemli olmakla beraber anemili çoğu çocukta bulgu vermeyebilir. Vücudun kompanzasyon kabiliyeti sonucu; kronik anemi aynı hemoglobin değerine sahip bir akut anemi olgusuna nazaran daha siliik semptomlarla karşımıza çıkar. Kronik anemiye işaret eden bulgular; huzursuzluk, solukluk (hb 7 gr/dl altına düşmeden oluşması beklenmez), glossit, sistolik üfürüm, büyüme gelişme geriliği, tırnak yatağı değişiklikleri gibi bulgulardır. Anemik yenidoğan ve süt çocukları da huzursuzluk ve oral alımın azalması şeklinde prezente olabilir. Akut gelişen anemide ise klinik tablo daha dramatiktir. Akut anemi kan kaybı veya hemolize bağlıdır. Böyle bir hastada, taşipne, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği tablosu, sarılık, splenomegali ve hematüri görülebilir. Kan kaybı %40'ı aşığında hipovolemik şok belirtileri olan konfüzyon, hava açlığı, terleme artışı, hipotansiyon ve taşikardi bulguları gelişir.<sup>19</sup>

Anemik çocuğu değerlendirirken öz ve soygeçmiş, doğum hikayesi ve yenidoğan dönemi irdelenmeli, hastanın diyeti, enfeksiyon öyküsü, kronik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, çevresel maruziyetler, sosyokültürel ve etnik durum sorgulanmalıdır.<sup>2</sup>

Hemolitik bir atak var olup olmadığını anlamak için; idrar renginde koyulaşma, skleral ikter veya sarılık olup olmadığı izlenmeli ve sorgulanmalıdır. Ailenin sadece erkek fertlerinde tariflenen hemolitik ataklar G6PD gibi bir X geçişli genetik hastalık ihtimalini kuvvetlendirirken, ilaç kullanımı hemoliz durumunda mutlaka sorgulanmalıdır.

Daha önce yapılmış tam kan sayımı ve anemiye yönelik tetkikleri, aldıysa tedavisi ve tedavi süresi incelenmelidir. Tekrarlayan bir anemi hikayesi olması kalıtsal hastalık şüphesini kuvvetlendirirken, önceki tetkikleri normal olan hastada kazanılmış anemi sebeplerini ön planda düşünmek gerekmektedir. Talasemi gibi mikrositer hipokrom anemi yapan bir kalıtsal hastalık; öncesinde defalarca yine bir mikrositer hipokrom anemi çeşidi olan demir eksikliği anemisi şeklinde tanı

almış ve tedavi edilmeye çalışılmış olabilir. Bu durumda hikaye ve tüm laboratuvar parametreleri bu ayırıcı tanılar göz önünde bulundurularak dikkatle incelenmelidir.

Muhtemel kan kaybına sebep olabilecek durumlar sorgulanmalıdır. Sistemlere yönelik özgül sorular yöneltilmeli, beraberinde mutlaka menstrüasyon hikayesi alınmalıdır. Ciddi veya kronik epistaksisin demir eksikliği veya kan kaybına bağlı anemi yapacağı dikkatten kaçmamalı ayrıca epistaksis veya menoraji gibi kanama durumlarının bir kanama diyatezi temelinde gelişebileceği de unutulmamalıdır.<sup>20</sup>

Daha sık olarak düşük-orta sosyoekonomik düzeyli bölgelerde intestinal parazitözler anemi sebebi olarak karşımıza çıkabilmektedir.<sup>21</sup>

Kişinin özgeçmiş ve geçirilmiş hastalıkları gözden geçirilmeli, anemiye sebep olabilecek kronik hastalık, enflamatuvar veya enfeksiyöz durumlar varsa aydınlatılmalıdır. Enfeksiyon açısından endemik bölge seyahati sorgulanmalıdır. Ayrıca bilinmektedir ki aktif enfeksiyon durumlarında hemoglobin düzeyinin 1-1.5 mg/dl düşüşü nadir bir durum değildir.<sup>22</sup>

Kullanılan ilaçlar, çevresel toksin maruziyetleri, beslenme şekli ve içeriği anemi etiyolojisini aydınlatmada önem taşıyabilir. Homeopati veya bitkisel ilaç kullanımı, beraberinde kurşun dahil çeşitli toksinlere maruziyete sebep olabilmesi bakımından dikkatle sorgulanmalıdır. Kurşun zehirlenmesi ortam boyası, yemek pişirilen sırlanmamış seramik kaplar gibi basit gündelik kullanım ürünleri kaynaklı olabileceğinden mikrositer bir anemide özellikle göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>23</sup>

Çocuğun beslenmesi özellikle alınan gıdaların demir, vitamin B12 ve folat içeriği hakkında fikir vermesi açısından mutlaka sorgulanmalıdır. Süt çocuğunda anne sütünü ne kadar kullandığı, formül süt ve inek sütü kullanımı; anemi açısından önemli bilgiler sunmaktadır.

### **2.1.2.Labaratuvar**

Anemi tetkiki öncelikle eritrosit indekslerini de içeren bir tam kan sayımı, retikülosit sayımı ve periferik kan yayması incelemeleriyle başlar. Anemi hemoglobin ve eritrosit kitlesinin aynı yaş ve cinsiyetteki popülasyon değerlerine göre düşük olması demektir.<sup>4</sup> O nedenle mutlaka elde edilen labaratuvar değerlerinin uygun yaş ve cinsiyet normalleriyle karşılaştırılarak anemi tanısı konması

gerekmektedir. Hemoglobinin değeri düşük tesbit edilen vakalarda ikinci bakılacak şey ortalama eritrosit hacmini gösteren MCV değeri olacaktır. MCV değerine göre mikrositik, normositik ve makrositik anemi şeklinde morfolojik sınıflandırma yapılarak etiyojolojiye yönelik yaklaşımda bulunmak mümkündür. MCH (ortalama eritrosit hemoglobini) eritrositlerdeki hemoglobinin konsantrasyonunu göstererek hipokrominin tesbit edilmesini sağlar. Mikrositik anemilerin çoğu aynı zamanda hipokromiktir ve MCV ile MCH genellikle paralellik gösterir. MCH hafif demir eksikliğinin tanısında MCV'den daha hassas olabilir çünkü MCV daha geç etkilenmektedir.<sup>2</sup> MCHC (ortalama eritrosit hemoglobinin konsantrasyonu) ise hemoglobinin/hematokrit hesabına denk gelirken 100 ml eritrositteki gram cinsinden hemoglobinin miktarını gösterir. Normal MCHC değerleri (33-34 g/dl) normokromi, düşük değerler hipokromi ve yüksek değerler sferositoz gibi membranopatilere işaret etmektedir.<sup>24</sup>

Anemi taramasında yapılması gereken bir diğer tetkik periferik yayma ve retikülosit sayımıdır. Periferik yaymada dikkat edilmesi gereken özelliklerin<sup>25</sup> başında eritrositlerin boyutu gelmektedir. Normal bir eritrosit lenfosit çekirdeğiyle aynı büyüklüktedir. Boyutun artmış normal ya da azalmış olmasıyla aneminin, mikrositer, normositer veya makrositer mi olduğu anlaşılabilir. Normal olgun bir eritrosit bikonkav disk şeklinde ve çapının üçte birini kaplayan santral solukluk içermektedir. Eritrosit bu haliyle normokromiktir. Ortadaki solukluğun genişlemesi hipokromi anlamına gelir ve demir eksikliği, talasemi gibi durumlarda izlenir. Sferosit ve retikülositlerde ise bikonkav form olmadığı için santral solukluk bulunmamaktadır. Periferik yaymada izlenmesi mümkün olan fragmente hücreler, tüm eritrosit indeksleri normal olsa bile bir mikroanjyopatik duruma işaret edebilir. Talasemi, demir eksikliği ve kurşun zehirlenmesinde bazofilik noktalanmalar (sitoplazmaya yaygın bir şekilde yayılmış diseritropoez göstergesi olan ribozom birikintileri), aspleni, pernisiyöz anemi ve ağır demir eksikliğinde DNA kalıntısı olduğu bilinen bazofilik nokta şeklinde howell-jolly cisimcikleri görülebilir. Cabot's halkası kurşun zehirlenmesi, pernisiyöz anemi ve hemolitik anemilerde görülebilen ipliksi halka şeklinde mitotik mikrotübüler kalıntılardır. Heinz cisimciği de talasemi, aspleni ve kronik karaciğer hastalıklarında görülebilen denatüre hemoglobinin birikintileridir. Periferik kan yaymasında görülen nükleus içeren eritrosit öncülleri

hızlı kemik iliği yapım sürecini veya hemolitik bir durumu işaret edebilir ve tüm bunlar periferik yayma olmaksızın gözden kaçabilecek önemli bulgulardır.<sup>25-27</sup>

Retikülosit sayısı aneminin yapım yetersizliği ya da artmış yıkımdan mı kaynaklandığının ayırt edilmesine yardım eder. Normalde retikülosit dolaşımdaki eritrositlerin %0.5-1.5'ini oluşturur. Düşük retikülosit sayısı; eritrosit yapım yetersizliği; yüksek retikülosit sayısı ise aktif kan kaybı veya hemolitik sürece işaret eder.<sup>15</sup>

İlk incelemeler sonrasında aneminin cinsinin saptanmasına yönelik ileri tetkikler istenir. Demir eksikliği düşündürülen mikrositik anemilerde doğrudan tedaviye başlanabileceği gibi serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin gibi demir parametreleri incelenebilir. Direk tedaviye başlanan hastalarda yanıt mutlaka değerlendirilmeli ve tanısız yaklaşım tedaviye cevabın değerlendirilmesiyle tamamlanmalıdır. Mevcut bir mikrositer anemi incelemesinde ayırıcı tanıda kronik hastalık ve talasemiler göz önünde bulundurulmalı, gereğinde ön tanıya yönelik ileri tetkik yapılmalıdır. Makrositik anemi varlığında ayırıcı tanıda aplastik ve megaloblastik anemiler olacağından periferik yayma ve RDW değerlendirilmelidir. Megaloblastik anemilerde eritrosit şekil ve büyüklüğü heterojendir ve fragmantasyon gözlenir. Kemik iliği, folik asit ve vitamin B12 incelemesi bu vakalarda tanısız değer taşır. Hemolitik anemiler genelde normositer anemi grubunda yer alırlar. Eğer hemolitik anemi bulgusu ilk değerlendirmelerde gözlemlenirse, öncelikle direk ve indirek Coombs testleri yapılır, ozmotik direnç, eritrosit enzim düzeyleri, hemoglobin elektroforezi gibi testler seçilen vakalarda istenebilir. Hematolojik malignite şüphesi varsa kemik iliği aspirasyonu yapılmalı, tüm bu ayrıntılı testler öncesi mümkünse hematolojik konsültasyon istenmelidir.<sup>15,28</sup>

### **2.1.3.MCV Temelli Anemi Sınıflaması**

#### **2.1.3.1.Mikrositik Anemiler**

Tüm anemi nedenleri içinde en sık görülen, mikrositer anemi tablosuna yol açan ve önlenilebilir olan; demir eksikliği anemisi (DEA).<sup>18</sup>

Mikrositik aneminin diğer sebepleri arasında talasemileri de içine alan hemoglobinopatiler yer almaktadır. Talasemiler globin zincirini kodlayan gendeki



mutasyona bağlı gelişen otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır.<sup>13</sup> Alfa veya beta globin zincirinin yetersiz üretimine bağlı olarak alfa veya beta talasemi adını almaktadır. Bu yetersizlik dengesiz globin zinciri oluşumu ve erken eritrosit yıkımına neden olmaktadır. Değişik ağırlıkta talasemi kliniğine sebep olan yaklaşık yüzlerce mutasyon tanımlanmıştır. Sık görüldüğü kuşak Akdeniz, Afrika, Hindistan ve Ortadoğu halklarıdır. Talasemilerin sebep olduğu hemoglobin polipeptid sentez bozukluğu asemptomatik, hafif ve ağır anemi tablosuna yol açabilen bir klinik spektrumdur. Demir eksikliği anemisinden farklı olarak mentzer indeksi talasemilerde 13'ün altında bulunur. (Mentzer indeksi: MCV/RBC). Eğer indeks 13 üzerindeyse DEA lehine değerlendirilir.<sup>28</sup>

Kurşun zehirlenmesi ve sideroblastik anemi mikrositik aneminin diğer nedenlerindedir. Kurşun zehirlenmesinde vücudun hemoglobin yapımı, heme yolağındaki birçok enzimin inhibisyonu sonucu yetersiz ve etkisiz kalırken, serum kurşun düzeyinin yükselmiş olduğu görülecektir.<sup>29</sup> Mikrositik anemi nedenleri içinde yer alan bir diğer anemi çeşidi sideroblastik anemidir. Sideroblastik anemi çocukluk çağında çok nadir rastlanan, kemik iliğinde normoblastlarda aşırı miktarda demir birikimi ile karakterize, heterojen bir hastalık grubudur.<sup>30</sup>

### **2.1.3.2. Normositik Anemiler**

Normositik anemide tanısal yaklaşım klinisyen açısından daha zorlayıcı olabilmektedir. İlk değerlendirme retikülosit sayısının tespiti ile, anemi fizyolojisine yönelik olacaktır. Yine periferik yayma fizyolojiye yönelik daha önce bahsedilmiş ipuçları verecektir. Azalmış eritrosit yapımı düşündüren kimi anemilerde etiyolojiyi aydınlatmak için kemik iliği aspirasyonu gerekebilir.<sup>28</sup>

Bir laboratuvar bulgusu olarak normositer anemi tablosu şeklinde karşımıza çıkan yenidoğanın fizyolojik anemisi patolojik bir durum olarak değerlendirilmemektedir. Yaşamanın ilk haftalarında eritropoetin (EPO) sentezi dramatik olarak düşer. Buna bağlı olarak prematürelde 6-8 haftada hemoglobin değeri 9-11 gr/dl'e kadar düşebilir. Sonrasında EPO üretiminin tekrar artmasıyla hemoglobin normal değerlere yükselir. Hemoglobin bu dönemde 9 g/dl düzeylerine kadar inebilmektedir. Aksi düşündürecek bir klinik ve laboratuvar şüphe yokluğunda ileri tetkike ihtiyaç yoktur.<sup>3</sup>

Kronik hastalık anemisi normositik anemiler içinde en sık görülen, tüm anemiler içinde de DEA sonrasında en sık ikinci anemi grubudur.<sup>31</sup> Kronik hastalık anemisi inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, neoplastik durumlar ve diğer bir çok sistemik hastalığa eşlik edebilmektedir. Kronik hastalık anemisinde patofizyoloji multifaktöriyeldir. Kemik iliği hipoaktivitesi, yetersiz EPO üretimi veya yetersiz EPO cevabı ve hafif kısalmış eritrosit ömrü anemi oluşumuna katkıda bulunur.<sup>32</sup>

Hipotiroidizm, adrenal-hipofiz yetmezlik, hipogonadizm gibi endokrin yetmezlikler ve hipertiroidizm gibi endokrinolojik bozukluklar da azalmış EPO üretimi yoluyla eritrosit yapım yetersizliğine neden olur.<sup>33</sup>

Akut ve kronik böbrek yetmezliğinde de normositik (nadiren mikrositik) anemi gözlenmektedir. Böbrek yetmezliğinde üremik metabolitler eritrosit ömrünü kısaltıp eritropoezi baskılamaktadır. Serum EPO düzeyi, negatif akut faz reaksiyonu olarak serum demir ve demir saturasyonu düşüktür.<sup>34</sup>

Erken dönem DEA karşımıza normositik anemi olarak çıkabilmektedir. Akut kanama, orak hücre anemisi, eritrosit membran bozuklukları da (herediter sferositoz, eliptositoz, vb.) normositer anemi nedenleri arasındadır.<sup>35</sup> Parvovirüs b19 enfeksiyonu (5. Hastalık) 4-8 gün süren kemik iliği süpresyonuna sebep olabilir.<sup>36</sup> Sağlıklı çocuklarda hafif seyirli olabilecek bu enfeksiyon; orak hücreli anemi, herediter sferositoz, eliptositoz gibi altta yatan hastalığı bulunanlarda ciddi ve derin anemiye yol açabilmektedir. Bunun nedeni sferosit ve eliptositlerin yaşam süresinin ortalama 120 günden 10 ila 30 güne kadar düşmesi ve dolaşımdaki kanın kemik iliği yapımına daha bağımlı olmasıdır. Akut parvovirüs enfeksiyonu olan çocukların derin semptomatik anemileri mevcutsa IVIG ve kan transfüzyonu uygulaması için hastaneye yatırımları gerekebilir.

G6PD (glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) ve piruvat kinaz eksikliğinde stres durumuyla tetiklenen hemoliz atakları izlenmektedir. G6PD eksikliğinde oksidatif stres dramatik hemoliz ataklarıyla sonuçlanabilir. Tanı düşük G6PD düzeyi gösterilerek konulabilir ancak akut hemoliz durumunda normal olabileceğinden test ataktan aylar sonra tekrarlanmalıdır.<sup>28</sup>

Hipersplenizm; ancak dalak normalin 3-4 katına ulaştığında, dolaşımdan eritrositleri uzaklaştırması, kısmen de eritrosit ömrünü kısaltması sebebiyle anemiye sebep olabilir.<sup>37</sup>

### 2.1.3.3.Makrositik Anemiler

Makrositik anemiler normal hemoglobin içeren büyük eritrositlerle karakterize anemilerdir. Eritrosit öncüllerinin kemik iliğindeki morfolojik görünümüne bağlı olarak megaloblastik ve megaloblastik olmayanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Megaloblastik anemilerde anormal DNA sentezine bağlı çekirdek olgunlaşmasında gecikme söz konusudur. Megaloblastik olmayan makrositer anemilerde patofizyoloji tam çözülememiş olmakla beraber artmış membran lipitleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>38</sup>

Megaloblastik anemi nedenleri vitamin B12 ve folat eksikliği, folat metabolizmasını etkileyen ilaçlar (metotreksat, trimetoprim) ve bazı metabolik hastalıklardır (orotik asidüri, metilmalonilacidüri, lesch-nyhan sendromu). Megaloblastik olmayan makrositer anemi nedenleri ise; kemik iliği yetmezliği ile ilişkili durumlar (diamon-blackfan anemisi, fankoni anemisi, idiyopatik aplastik anemi, myelodisplazi), ilaç ilişkili anemi (azidotimidin, valproik asit, karbamazepin), kronik karaciğer hastalığı ve hipotiroididir.<sup>39</sup>

Metabolik olarak aktif folat türevlerinin yetersizliğinden dolayı DNA sentezi bozulmuştur. O nedenle her 3 hematopoietik seri hücreleri de durumdan etkilenmiştir ve sıklıkla lökopeni ve trombositopeni ile birlikte seyrederler. En sık 2 nedeni vitamin B12 (kobalamin) ve folik asit eksikliğidir.<sup>13</sup>

Folik asit eksikliği genel olarak diyetle alım yetersizliğine bağlı olarak gelişir. Yeşil yapraklı sebzelerde, meyvelerde, karaciğer ve böbrek gibi hayvansal besinlerde bulunur. Isıya dayanıksız olduğundan pişirilmeye azalır. Sınırlı olan vücut depoları 2-3 ay dayanmaktadır. Prematürel ve C vitamini eksikliği folik asit yetersizliği için kolaylaştırıcı faktörlerdir. Hızlı bölünen hücreler eksikliğinden etkilenir, nörolojik semptom görülmez. Eksikliğinde 1-3 mg günde tek doz parenteral veya oral folat replasmanı yapılmalıdır. 72 saat içinde tedaviye hematolojik cevap gelişir.<sup>13,28</sup>

Vitamin B12 DNA sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat üretiminde rol oynayan bir kofaktördür. Vitamin B12'nin nutrisyonel yetersizliği az görülen bir durumdur. Et, balık, yumurta, peynir, süt gibi hayvansal proteinler bu vitamin için kaynak teşkil eder. Çocuk ve yetişkinlerde B12 depoları 3-5 yıl yeterlidir. Ancak düşük vitamin B12 deposu olan bir anne bebeğinde 6-18 aylıkken B12 yetersizliği kliniği oluşmaya başlar.<sup>4</sup>

#### 2.1.4. Demir Eksikliğinin Anemisi

Demir eksikliği anemisi en sık ve önlenbilir mikrositik anemi sebebidir.<sup>18</sup> Demir eksikliği (DE) hemoglobin üretimini etkilemeyecek miktarda vücut demirinin eksik olması, demir eksikliği anemisi (DEA) ise demir eksikliği sonucu hemoglobin miktarının azalmasıdır.<sup>40</sup> Demir eksikliğinin en önemli göstergesi anemi olduğundan DE ve DEA çoğu zaman birbiri yerine kullanılan terimlerdir. Ancak anemi olmadan DE gelişimi başlar ve dokular bu durumdan etkilenirler.<sup>17</sup> Dünyada yaklaşık iki milyar insanın demir eksikliğinden etkilendiği, bunların yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir.<sup>41</sup>

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre DEA sıklığı ülkeler arası büyük farklar göstermekle beraber, gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir.<sup>42</sup> DEA'nin en sık 6-24 aylık bebeklerde görüldüğü belirlenmiştir.<sup>43</sup> Düzenli beslenme, büyüme hızında azalma nedeniyle 24 aydan sonra DEA sıklığı azalmaktadır. (Tablo 6 )

Ülkemizde DEA sıklığı gelişmiş ülkelere nazaran çok daha yüksektir. Bölgesel ve yaş gruplarına göre fark göstermekle beraber ülkemizde DEA sıklığının %15,2 ile % 62.5 arasında olduğu bildirilmektedir.<sup>44-47</sup> İzmir'de yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı %30.1 olarak tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada en yüksek prevalans %44.4 ile 13-24 ay arası grupta izlenmiştir.<sup>48</sup> İstanbul'da çocuk ve adolesan grupta yapılan bir çalışmada DEA sıklığı %40, Erzurum bölgesinde 10-13 yaşlarındaki çocuklarda %15.2 bulunmuştur.<sup>49,50</sup> Adana'da yapılan bir başka çalışmada süt çocuklarında DE %78, DEA ise %62.5 olarak tesbit edilmiştir.<sup>51</sup>

Toprakta en bol metal olmasına rağmen demir eksikliği yeryüzünde görülen en sık, tekli besin eksikliğidir. Düşük gelir, azınlık etnik grup ve annenin düşük demir durumu, DEA için sosyoekonomik risk faktörleridir. Gelişmekte olan ülkelerde paraziter enfeksiyonlar ve buna bağlı kronik kan kaybı besinsel eksiklikle beraber en önemli risk faktörüdür.<sup>2</sup>

**Tablo 6:** Dünyada demir eksikliği anemisi sıklığı <sup>52</sup>

Araştırma (yıl ve ülke)	Yaş	Veri Sayısı	DEA sıklığı(%)
Villalpando ve ark (2003, Meksika)	6-11 ay	325	13.1
	12-23 ay	1034	48.9
Zhu ve ark. (2004, Çin)	7 ay-7 yaş	9118	7.8
Netto ve ark (2006, Brezilya)	18-24 ay	101	30.1
Siegel ve ark (2006, ABD)	4-17 ay	569	43.0
Sitti-Noor ve ark (2007, Malezya)	8-26 ay	490	31.6
Brotanek ve ark (2007, Amerika)	1-3 yaş	1641	20.0
Duque ve ark (2007, Meksika)	6-24 ay	4955	20.0
Fajolu ve ark (2007, Nijerya)	6-24 ay	282	79.1
Grant ve ark (2007, Yeni Zelanda)	6-23 ay	416	14.0
Hopkins ve ark (2007, İngiltere)	8-12 ay	928	27.0
Poveda ve ark (2007, Kolombiya)	4-6 yaş	287	40.0
Vendt ve ark (2007, Estonya)	9-12 ay	171	9.4
Vieira ve ark (2007, Brezilya)	6-59 ay	162	40.6
Muwakkit ve ark (2008, Lübnan)	11-75 ay	268	33.6
Tymp-Psirropoulou ve ark (2008, Yunanistan)	12-24 ay	938	7.99
Schneider ve ark (2008, Kalifornia)	12-36 ay	498	3.4
Monajemzadeh ve Zarkesh (2009, İran)	12-15 ay	126	26.2

#### 2.1.4.1.Patogenez

Hemoglobin sentezi için demir, protoporfirin ve globine ihtiyaç vardır. Demir eksikliğinde hemoglobin üretimi eksik veya patolojik olmaktadır. Böyle bir durumda oluşan eritrositler normalden küçük (mikrositer) ve hemoglobin içeriği açısından fakirdir (hipokromik). Ortalama eritrosit hacmi (MCV) yaşa göre normal sınırın altına düştüğünde mikrositoz, her bir eritrosite düşen hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) 31 g/dl'in altına düştüğünde hipokromi gelişmektedir.<sup>53</sup> Ancak demir eksikliği bir spektrumdur ve aneminin gelişmesinden çok önce başlayan bir süreç işaret eder. Demir alımı vücudun demir ihtiyacını karşılayamadığında ilk önce demir

depolarında azalma olur. Hemoglobinin düzeyi bir süre normal kalabilir ki bu dönem DE dönemidir. Ancak negatif demir dengesinin devamı durumunda artık hemoglobinde düşüş izlenir ve DEA tablosu gelişir.<sup>17</sup> O nedenle demir eksikliğinde koruyucu hekimlik çok daha fazla önem taşımaktadır.

Negatif demir dengesi durumunda önce karaciğer dalak ve kemik iliği demir depoları boşalır. Bu dönem prelatent dönem olarak adlandırılır. Düşük ferritin düzeyi, normal transferin saturasyonu ve hemoglobinin normal olduğu laboratuvar tabloya karşılık gelmektedir Bu dönemi latent demir eksikliği takip eder. Plazma demir düzeyi düşer, total demir bağlama kapasitesi artar, transferin saturasyon yüzdesi (TSY) düşer, anemi olmaksızın MCV’de düşüş ve serbest eritrosit protoporfirininde artış gözlenir. Son dönem ise hemoglobinin düştüğü, eritrosit sayısının azaldığı, mikrositoz ve hipokrominin geliştiği demir eksikliği anemisi dönemidir.<sup>17,21,53,54</sup> (Tablo 7)

**Tablo 7:** Demir eksikliğinin gelişim evreleri

	Prelatent dönem	Latent dönem	DEA
Ferritin (ng/ml)	azalmış	azalmış	azalmış
Demir (g/dl)	N	azalmış	azalmış
sTfR (nmol/l)	N	artmış	artmış
SDBK (mcg/dl)	N	artmış	artmış
TSY (%)	N	azalmış	azalmış
MCV (fl)	N	N	azalmış
RDW (%)	N	N	artmış
Hb (g/dl)	N	N	azalmış
Htc (%)	N	N	azalmış

*sTfR: serum solubl transferrin reseptörü, SDBK: serum demir bağlama kapasitesi, TSY: transferrin saturasyon yüzdesi, MCV: ortalama korpusküler hacim, RDW: eritrosit dağılım genişliği, Hb: hemoglobin, Htc: hematokrit*

#### 2.1.4.2.Demir Metabolizması

Demir vücutta eritropoez, oksidatif metabolizma ve hücrel immünite için gerekli esansiyel bir elementtir.<sup>55</sup> Doğumda vücutta toplam 80 mg/kg demir bulunmaktadır. Sağlıklı term yenidoğanda bu demir deposu ilk 2-3 ayda yıkılan hemoglobinlerden açığa çıkan demirle beraber 5-6 ay hemoglobin yapımı için yeterlidir.<sup>21</sup> Vücut ağırlığı yaklaşık 2 katına ulaştığında ise demir depoları tükenir. Yetişkinde ise 40-50 mg/kg demir bulunmaktadır. Her gün 0.5-1 mg demir deri veya mukoza yüzeyinden kaybedilen hücrelerle atılmaktadır. Ayrıca adolesan kızlar menstrüasyon dönemlerinde günde 1 mg demir kaybetmektedir. Bu nedenlerle çocukluk çağında 0.8-1.5 mg/gün demir ihtiyacı oluşmaktadır. Diyetteki demirin %10'u emilebildiği için alınması gereken miktar günlük 8-15 mg'dır. Ancak süt çocukluğu ve ergenlik dönemindeki hızlı büyüme ve artmış metabolizmaya bağlı olarak demir gereksinimi artmıştır.<sup>3,21</sup>

Vücutta demir 3 şekilde bulunmaktadır.<sup>56</sup>

**1.Fonksiyonel demir:** Hemoglobin, miyogloblin, hem ve non-hem enzimlerin içinde bulunan demirdir. Toplam vücut demirinin % 80'i hemoglobin, %10'u miyogloblin içinde bulunur. Bunun dışında sitokromlar, triptofan 1,2 deoksijenaz, myeloperoksidaz ve katalaz gibi bir çok enzim demir bağımlıdır.

**2.Transport demiri:** Vücut demirinin %0.1'i sirkülasyonda bulunur ve transferrine(Tf) bağlıdır. Transferrin başlıca demir transport proteinidir. Transferrine bağlı demir sadece 4 mg kadardır ancak bu en dinamik demir havuzudur. Tf sentezinin regülasyonunda depo demiri önem taşır. Demir eksikliğinde plazma Tf konsantrasyonu artarken, demir depo düzeyi yüksek olduğunda Tf konsantrasyonu düşer. Tf'in ortalama %30-40'ı demire doymuş durumdadır. Bu kısım transferrin saturasyon yüzdesi (TSY) olarak adlandırılır ve klinik kullanımı daha yaygındır. Demir eksikliğinde transferrinin demire doymuşluğu yani TSY azalmaktadır.<sup>57</sup> Ayrıca bir negatif akut faz reaktanı olan Tf düzeyi, enfeksiyon ve enlamasyon durumlarında düşer.

**3.Depo demiri:** Ferritin ve hemosiderin şeklinde demir vücutta depolanmaktadır. Ferritin vücuttaki hemen hemen her hücrede bulunur. Demirin toksik olmayan bir şekilde depolanmasını ve lüzum halinde salınmasını sağlar. Vücut demirinin yaklaşık %20-30'unu oluşturmaktadır. Hemosiderin ferritine nazaran daha heterojen yapıda

olup suda erimez. Daha çok makrofajlarda bulunur. Hemosiderindeki demir/protein oranı ferritine göre daha yüksektir. Hemosiderin içindeki demirin kullanılabilirliği ferritine göre çok daha azdır. Normal şartlarda demirin çoğu ferritin şeklinde depolanır. Ancak aşırı demir yüklenmesi durumunda depolanma hemosiderin şeklinde olmaktadır.<sup>21,54,58</sup>

Demir hücrel metabolizmada ve aerobik solunumda esansiyel olduğundan eksikliği ciddi problem oluşturacağı gibi, demir aşırı yüklenmesi de serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu yoluyla hücre ölümüne yol açmaktadır. Vücut demir dengesi açısından; aktif atılımı olmayan demirin duodenumdan emilimi ve bunun düzenlenmesi bu nedenle kritik öneme sahiptir.<sup>59</sup>

Diyetteki demirin emilimi demirin emilebilir formda olup olmaması, miktarı, diyetin bileşimi, sindirim sistemi etmenleri, bireyin demir ihtiyacı ve sağlık durumu tarafından belirlenir. Diyet demiri hem ve hem dışı demir olmak üzere 2 formda bulunmaktadır. Hem demiri hayvansal kaynaklı gıdalarda, hem proteinleri olan hemoglobin ve miyoglobin içeriğinde olan demir formudur. Hem demiri ferröz (+2) formda olup emilimi demir eksikliği durumunda 2 kat artmaktadır. Hem demirinin emilimi (%30), hem dışı demire(%5) göre daha iyidir ve diyet içeriği ve mide pH'sından etkilenmez. Hem dışı demir bitkisel kaynaklı demirdir ve diyetle ferrik bileşimler şeklinde bulunur. Besin içeriğinde bulunan fitat, fosfat, oksalat ve tannat ferrik demir ile bağlanıp emilemeyecek makromoleküller oluşmasına yol açar. Ancak beraberinde diyetle alınacak C vitamini bu emilimi 2 kat kadar arttırmaktadır.<sup>60,61</sup>

Demir emilimi başlıca duodenum ve üst jejunum bölgesinde hem ya da 2 değerlikli (ferröz) demir şeklinde olmaktadır. Diyetteki hem dışı demir; oksitlenmiş (ferrik: fe+3) demir formunda bulunur. Biyolojik olmayan bu form koenzim olarak C vitaminini kullanan ferritin redüktaz tarafından ferröz (+2) forma indirgenir. Emilimi gerçekleştiren ise çinko, bakır, kobalt gibi, metal iyonlarını da taşıyan divalent metal transporter 1 (DMT1) enzimidir.<sup>59</sup> Hidroklorik asit, askorbik asit gibi diğer redüktan maddeler emilime yardımcı olurken, fosfatlar, fitatlar (yüksek lifli diyet), kalsiyum, fenolik bileşikler (çay, kahve), tannat, antiasitler demir emilimini olumsuz etkiler. Hem formundaki demir ise gastrik asidite ve mide içeriğinden etkilenmeden emilmektedir.<sup>53</sup>

Barsak lümeninden emilimi sağlanan fe+2 intestinal epitele girmesinin ardından ferroportin1 tarafından bazolateral membrana salınmakta, hefaestin



tarafından  $Fe^{3+}$ 'e çevrildikten sonra plazmada transferrine (Tf) bağlanmaktadır.<sup>61</sup> Böylece kullanılacağı ve depolanacağı yerlere taşınmaktadır. Transferindeki demir hedef hücre içine hücre yüzeyinde bir glikoprotein olan transferrin reseptörü (TfR) yoluyla, reseptör bağımlı endositoz ile alınmaktadır. Burada ferrik demir tekrar ferröz forma redükte olmaktadır. Hücre içinde hem sentezi veya diğer metabolik olaylarda kullanılmaktadır.<sup>59,61</sup>

Demir emiliminin intestinal kontrolü hepsidin ile düzenlenmektedir. Vücuttaki artmış demir ve enflamasyona bağlı olarak karaciğerde sentezlenen 25 aminoasit içeren bir peptittir.<sup>61,62</sup> Hepsidin intestinal demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımında negatif düzenleyici olarak rol oynar. Demir eksikliğinde hepsidin ekspresyonu azalırken, demir doygunluğu ve yüklenmesi durumunda hepsidin ekspresyonu artar. Vücut demir ihtiyacına göre demir emilimini artırma ve azaltma kapasitesine sahiptir. Demir emilimi ve demir depoları arasında ters bir orantı bulunur.<sup>63</sup>

Ömrünü tamamlamış ve fagosite olmuş eritrositler makrofaj içinde parçalanır. Hemoglobinin yıkılır ve demir hemden ayrılır. Makrofajlar demirin bir kısmını ferritin ve hemosiderin olarak depolar ve kalan demiri ferroportin aracılığıyla dışarı taşır.<sup>2</sup>

### 2.1.4.3.Etyoloji

Çocuklarda demir eksikliği anemisinin 3 temel nedeni vardır. Demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı ve kan kaybıdır.

**1.Yetersiz Demir Alımı:** Hayatın ilk yılında term doğan bebekler için günlük demir ihtiyacı 1 mg/kg (maksimum 15 mg), preterm doğanlar için ise 2 mg/kg'dır. 1 yaşından sonra 10 mg/gün, adolesan çağda hızlı büyüme ve kızlarda menstrüel kayıplar nedeniyle 10-15 mg/gün demir ihtiyacı vardır.<sup>57</sup> Diyetin demir içeriği, bu demirin niteliği (hem/hem dışı demir olması) demir emilimini etkilemektedir. Et tüketiminin zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde DEA'sinin sık olmasının önemli bir nedeni budur.<sup>64</sup> Süt çocukluğu döneminde anne sütü ya da inek sütü tüketimi de demir alımı açısından belirgin fark oluşturmaktadır. Anne ve inek sütünün demir içeriği benzer olmasına rağmen (anne sütünde 0,5 mg/L, inek sütünde 1.5 mg/L) bu demirin emilimi anne sütünde %50, inek sütünde %10'dur.<sup>3</sup> Ayrıca inek sütündeki ısıya hassas proteinler gastrointestinal sistemde tahrişe bağlı mikrokanamalarla

kronik demir kaybına da yol açmaktadır. İlk altı ayda anne sütü ile beraber başka besinlerin verilmesi demirin emilimini bozabilmektedir. Bu nedenle bu dönemde verilecek ek gıdaların anne sütünden farklı zamanlarda verilmesi önerilmektedir.<sup>17</sup> İlk 6 aydan sonra anne sütü de artan demir ihtiyacını karşılamaya yetmez ve demir desteği ihtiyacı ortaya çıkar. Erken doğan bebeklerde bu ihtiyaç daha da erken ortaya çıkmaktadır.<sup>21</sup> DSÖ verilerine göre 6-23 aylık bebeklerde demir gereksiniminin %98'inin ek gıdalardan karşılanması gerekmektedir.<sup>65</sup> Bu da ancak et, balık, yumurta ve C vitamininden zengin gıdaların bolca tüketilmesiyle sağlanabilmektedir. 6 aydan büyük demir depoları neredeyse tükenmiş bir çocuğun doğru beslenmemesi sonucu kolaylıkla demir eksikliği gelişebilmektedir. Bu durum; 6-24 ay arası çocuklarda anemi sıklığının en yoğun olmasının önemli bir nedenidir.

**2.Artmış Demir İhtiyacı:** Çocuklarda büyüme hızlı özellikle süt çocukluğu ve adolesan dönemde daha da hızlıdır. Büyüme ile vücut kitlesiyle beraber kan hacmi de artmaktadır. Vücut ağırlığındaki 1 kg artışa karşı vücut demirinde 35-45 mg'lık bir artış gerekmektedir.<sup>54</sup>

**3.Kan Kaybı:** Kan kaybı prenatal (ikizden ikize, fetomaternal, transplasental) , natal (ablasyo plasenta, plasenta previa) veya postnatal (göbek, GIS) olabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklarda %7.5, DEA olan çocuklarda %57.7 oranında gaytada gizli kan pozitifliği saptanmıştır.<sup>66</sup> Anemik çocuklarda bu oranın yüksek olması; demir eksikliğine bağlı mukozal değişiklikler ve demir içerikli enzim eksikliklerine bağlı eksüdatif enteropati gelişmesine bağlanmıştır.<sup>67</sup> İnek sütünün neden olduğu hipersensitivite, inek sütünün kaynatılması; inek sütündeki ısıya duyarlı beta laktaglobulinin denatürasyonu yoluyla çözülebilir. Polip, peptik ülser, meckel divertikülü, özofagus varisi, gastroözofageal reflü, malabzorpsiyonlar, kronik ishal ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi durumlar da kronik kan kayıplarına neden olabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde parazitozların demir eksikliğine katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca adolesan kızlarda menstrüasyon önemli bir kan kaybı sebebidir. Beklenenden uzun süren kanaması olan kızlarda von-Willebrand gibi altta yatan bir kanama bozukluğu ihtimali akılda tutulmalıdır.<sup>68</sup>

#### 2.1.4.4.Klinik

Demir eksikliği anemisinin kliniğini aneminin gelişme hızı belirlemektedir. Kronik yavaş gelişen derin bir aneminin kliniği hızlı gelişen görece daha hafif bir anemiye göre daha selim olabilir. Kronik formda bir hastanın klinik şikayetlerle hastaneye başvurması 1-3 yıl içinde olabilmektedir.<sup>53</sup> Anemi iştahsızlık, halsizlik, baş dönmesi, cilt, mukozal ve konjunktival solukluk gibi bulgular yapabilir. Solukluk en önemli fizik muayene bulgusu olmakla beraber ancak anemi ciddi boyutlara ulaşınca ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup> Avuç içi çizgilerinin kırmızı rengi hemoglobin değeri 7-8 mg/dl'nin altına düştüğünde kaybolur. Demir eksikliği anemisi cilt, tırnak epitelyal doku değişikliklerine sebep olabilir. Kronik DEA'de dokulardaki işlevsel demirin azlığına bağlı sindirim sistemi bulguları olarak dil papillalarında atrofi kırmızı parlak ağrılı dil, glossit, anguler stomatit, ve erişkinlerde sıklıkla görülen disfaji ile prezente olan özofageal-farengal ağ(web) klinik tabloda rastlanabilen değişikliklerdir.<sup>21</sup> Demir eksikliği olanlarda besin olmayan şeyleri yeme arzusu yani pika görülebilir. Bu anormal davranış sonucu demir emilimini azaltan toprak, çamur ve kirli pirinç gibi şeyler tüketilerek demir eksikliği daha da derinleşebilir.<sup>3</sup> Anemi derinleştikçe solukluk, taşikardi, sistolik üfürüm, süt çocuklarında huysuzluk, iştahsızlık, iritabilite bulguları klinik tabloya eklenir.<sup>21</sup>

Demirin vücutta oksijen taşıma dışında birçok esansiyel fonksiyonu olması nedeniyle eksikliği durumunda 2 yaş altındaki çocuklarda büyüme gelişme üzerinde olumsuz etkileri olduğu, mental ve psikomotor gelişim bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir. Birçok çalışma, demir eksikliği olan çocuklarda motor ve bilişsel gerilik ve duygulanım bozuklukları görülebildiğini göstermiştir.<sup>69</sup> Lozoff ve arkadaşları DEA olan çocukların kontrol grubuna göre daha kolay yorulduklarını, daha az oyun oynadıklarını ve daha tutuk olduklarını göstermiştir.<sup>70</sup> Ve bu etkilerin 10 yıl sonra da devam ettiği gözlenmiştir.<sup>71</sup> Bir çalışmada süt çocukluğu döneminde DEA bulunan Kosta Rika'lı çocukların 5 yaşında yapılan kontrolünde normal büyüme ve labaratuvar değerleri yakalanmasına rağmen düşük mental motor gelişim test skorları olduğu gösterilmiştir.<sup>72</sup> Kemirgen modellenmiş çalışmalarda hayatın erken dönemindeki DEA'sinin ileri dönemde anemi düzeltilmesine rağmen düzeltilemeyen dopamin reseptör yetersizliğine neden olduğu tesbit edilmiştir.<sup>73</sup> O nedenle hayatın özellikle ilk 2 yılında demir eksikliği gelişiminin engellenmesi önemlidir.

DE'nde anemi gelişmeden önce hücresel bağışıklık ve fagositoz bozukluğu nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık söz konusudur. Hastaların %10-15'inde patogenezi bilinmeyen hepatosplenomegali mevcuttur.<sup>74</sup> Ayrıca 2010 yılında yapılan bir meta analizde; DEA'nin febril konvülsiyonla kuvvetle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>75</sup>

#### **2.1.4.5.Laboratuvar**

Demir eksikliği anemisinde ilk laboratuvar bulgu serum ferritin düzeyinin 10 ng/ml'nin altına inişidir. Daha sonra serum demiri azalır (<30 g/dl), SDBK (>350 g/dl) artar, TSY düşer (<%15). TSY %10-15 düzeylerine indiğinde hemoglobin sentezi için gerekli olan yeterli demir mevcut olmadığından, diğer hem prekürsörleri (serbest eritrosit porfirini: FEP) artar. FEP kurşun zehirlenmesinde DEA'dan daha fazla yükselir, talasemilerde ise normal değerde kalır.<sup>3,54</sup> FEP normal değeri 15-20 mg/dl olup, üst sınır 40 mg/dl'dir ve >100 mg/dl olması kesin DE'ni düşündürür.<sup>21</sup>

Hem oluşumunun son basamağı demir molekülünün porfirin halkası içine yerleşmesidir. Eğer demir yetersiz olup da bu basamak tamamlanamazsa, demir yerini çinko almakta ve çinko protoporfirin(ZPP) oranında artış olmaktadır. ZEP oranı FEP'in indirek bir ölçümü olup, teknik olarak daha kolay ve maliyeti daha azdır. Ayrıca kurşun zehirlenmesi ve enflamasyon durumlarından etkilenmemektedir.<sup>76</sup>

Demir eksikliği artık hemoglobin yapımını etkilemeye başlayınca, kırmızı kan hücrelerinin normalden küçük yani mikrositer ve soluk yani hipokromik olması kaçınılmazdır. Bu durum laboratuvar olarak MCV, MCH ve MCHC değerlerinde düşüş ile kendini gösterir. Ortalama eritrosit hacmini gösteren MCV; yaşa göre değişim gösterdiğinden referans tablosuna göre alt üst sınırlarını değerlendirmek uygun olacaktır. MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden hemoglobin miktarını gösterir. Normali 29+/-2 pikogram olan MCH, DEA'de azalmıştır.<sup>2,13,54</sup>

Besinsel eksikliklere bağlı anemilerde, talasemi gibi doğuştan anemilerin aksine homojen olmayan bir eritrosit hacmi vardır. Eritrositler hemoglobin içeriklerine göre farklı büyüklüklerde olabilir. Bu durum periferik yaymaya anizositoz, kan sayımına ise eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış olarak yansır.<sup>17</sup> RDW'nin normali 13.4+/-1.2'dir. DEA'de 15'in üzerinde olması beklenir.

RBC DEA'de 5 milyon/mm<sup>3</sup>'ün altına iner. MCHC; 100 ml eritrosite düşen hemoglobin miktarını gösterir. Bu parametre demir eksikliğinden en son etkilenir ve %30'un altına iner. DEA'de hafif lökopeni, trombositopeni veya trombositoz görülebilmektedir.<sup>77</sup>

Transferrin reseptörü (TfR) hücre içine demir alımını düzenleyen transmembran bir glikoproteindir. Vücut demirinin%80'den fazlası eritropoez için kullanıldığından TfR'nin çoğu eritroid seri öncüllerinde yer almaktadır.<sup>78</sup> Demir ihtiyacı arttığında yüzeydeki TfR ekspresyonu artmaktadır. Solubl transferrin reseptörü (sTfR) ise, transferrin reseptörünün hücre membranı dışında kalan özgül bir bölümünün proteolizi ile oluşan ve transferrin ile kompleks halde dolaşımda bulunan kısmıdır. TfR ile doğru orantılıdır ve ölçümü TfR oranını yansıtmaktadır.<sup>79</sup> DEA'de sTfR düzeyi artmaktadır. sTfR akut faz reaktanı değildir ve enflamasyon ve enfeksiyon durumlardan etkilenmez. STfR eritropoezin arttığı diğer durumlarda da artar. DEA tedavisine cevap ferritinden daha önce sTfR düzeylerinde görülmektedir.<sup>80</sup>

Periferik yaymada demir eksikliği anemisine işaret eden bulgular; hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositozdur. Kemik iliğinde demir boyaması yapıldığında demir granüllerinin görülmemesi tanısaldır.<sup>54</sup>

Her ikisi de mikrositer hipokromik anemi nedeni olan demir eksikliği ve talasemi periferik yayma ve laboratuvar değerleriyle ayrılabilir. MCV/RBC formülü ile elde edilecek Mentzer indeksi demir eksikliği anemisinde genellikle >13 iken Talasemide <13'dır. Eritrosit hacmi dağılım aralığını gösteren RDW tek tip küçük eritrositlerin üretildiği talasemi taşıyıcılığında genellikle normal iken eritrosit boyutlarının değişken olduğu demir eksikliğinde artar. Periferik yaymada görülecek bazofilik noktalanma ve hedef hücre görüntüsü Talasemi lehine bulgulardır. Ayrıca talasemide demir parametreleri normal izlenecektir.<sup>2,81</sup>

#### **2.1.4.6.Tedavi**

Demir eksikliği anemisinin kontrolü 2 bileşenlidir; önleme ve tedavi. AAP, DSÖ ve diğer pediatri örgütleri tüm dünyada en sık görülen besinsel eksiklik olan DE'nin önlenmesi için birçok öneride bulunmuştur. Besinlerin demirden zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zengin formül

besinlerin verilmesi, ilk bir yıl inek sütü verilmemesi, 9-12. ayda bebeklerin demir eksikliği açısından taranması ve demir profilaksisi verilmesi bu önerilerden bazılarıdır.<sup>82</sup> Dünya Sağlık Örgütü, UNICEF, Mikronütrient Forumu, Uluslararası Nütrisyonel Anemi Danışma Kurulu (INACG), DEA'nın %5'in üzerinde olduğu ülkelerde 4 aydan itibaren tüm çocuklara demir desteği önermektedir.<sup>83</sup> Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 'Demir Gibi Türkiye Programı' uygulaması başlatarak, 2004'ten bu yana 4 ay 1 yaş arası tüm çocuklara ücretsiz demir desteği sağlamaktadır.<sup>84</sup> Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın 98/20 numaralı tebliğinde mamalara ilavesine izin verilen demir miktarı belirtilmiş olup, bebek mamalarında bu oran 0.5-1.5 mg/100 kcal ve devam mamaları için 1-2 mg/100 kcal şeklinde düzenlenmiştir.<sup>85</sup> Tüm bu uygulamalar demir eksikliğini önlenmesi stratejisinin bir ürünüdür. Bu kapsamda Türk Hematoloji Derneğinin; Demir Eksikliği Anemisi 2011 Ulusal Tedavi Kılavuzunda belirttiği öneriler şunlardır;

1. Anne sütüyle beslenme özendirilmelidir. Doğumdan sonraki ilk 4-6 ay sadece anne sütü yeterlidir.
2. Altı aydan sonra anne sütü yanında demirden zengin içerikli ek gıdalarla beslenme önerilir. Bu yaşta anne sütü alamayan bebeklerin ek gıdanın yanında demirden zengin formül mama ile beslenmesi önerilir.
3. Miadında doğan bebeklere 4 aydan sonra 1 mg/kg/gün, prematüre ve 2500 gr altında doğan bebeklere 2 aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir içeren damlalar başlanarak, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilir.
4. Günlük inek sütü tüketimi 2 su bardağı ile sınırlandırılmalıdır.
5. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, 1 yaşından önce inek sütü başlanan ve günlük süt tüketimi 500 ml'den fazla olanlar, öyküsünden demirden zengin gıdaları az aldığı belirlenen çocuklar, altta yatan kronik hastalığı olan çocuklar demir eksikliği açısından risk altındadır.<sup>86</sup>

DEA tedavisinde öncelikle altta yatan neden tespit edilerek giderilmeye çalışılır beraberinde demir preparatlarıyla replasman tedavisi uygulanır. Tedavi dozu 2 veya 3 dozda uygulanan 3-6 mg/kg elementer demirdir.<sup>3</sup> Son yıllarda özellikle gastrointestinal yan etkiler görülen çocuklarda kahvaltıda 1 saat önce tek dozda alınan 3 mg/kg dozundaki elementer demirin aynı sonucu vereceği ve yan etkileri azaltacağı bildirilmiştir.<sup>87</sup> Ayrıca yapılan çalışmalar haftada 2 defa verilen demir tedavisinin de başarılı sonuçlar doğuracağını göstermektedir.<sup>88</sup> Demir preparatları +2

değerlikli ferröz ve +3 değerlikli ferrik şekilde olabilir. Ferrik demir emilim için önce ferröz forma dönüşmelidir. Bu nedenle biyolojik olarak önemli olan ferröz demirdir ve tedavide ferröz demir preparatları ilk tercih olarak kullanılmaktadır.<sup>17</sup> Demir en iyi asidik ortamda emilmektedir. Bu nedenle preparatın daha fazla hidroklorik asit temasının olacağı öğün araları (yemekten 2 saat sonra veya yemekten 1 saat önce) alınması uygundur. Süt alımı demir emilimini bozmaktadır. Askorbik asitin demir emiliminin büyük ölçüde arttığı görülmüştür.<sup>89</sup> Çay, kahve, fosfat içeren karbonatlı içecekler ve mide asit salgısını inhibe eden ilaçlar demir emilimini azaltır. Ferrik demir polisakkarit komplekslerinin sindirim sistemi yan etkileri daha az olması, günde tek doz kullanım kolaylığı olması ve beslenmeden etkilenmiyor olması sebebiyle tercihi söz konusu olabilir.<sup>3</sup> Oral demir preparatları genelde iyi tolere edilen ilaçlardır. %20 oranında dışerde geçici boyanma, bulantı, karın ağrısı, iştahsızlık, kabızlık, ishal gibi doz ilişkili yan etki bildirilmiştir.<sup>54</sup>

Vücut demir tedavisine 72-96 saat içinde periferik retikülositoz ile cevap verir. Huzursuzluk ve iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur. Retikülositoz 7-10 günde zirve değerine çıkar. Hastanın hemogloblin değeri uygun tedavi ile bir aydan sonra 1-2 gr/dl artış göstermelidir. Bu artışın görülmesi; DEA için tanısıl değer taşımaktadır.<sup>2</sup> Anemi 1-2 aylık tedavi ile düzeldikten sonra 2-3 ay daha vücut demir depolarının dolması için tedaviye devam edilmelidir. Eğer kalp yetmezliğine neden olacak derinlikte bir anemi veya hipoksinin eşlik ettiği bir durum söz konusuysa hastaya eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hastanın durumu düzedikten sonra oral demir tedavisi başlanır. Hastanın oral demir tedavisine uyumsuzluğu, tolerasyon güçlüğü, demir emilim bozukluğu, sürekli kan kaybı, demir depolarının hızla replase edilmesi gereken bir durum mevcutsa parenteral demir tedavisi uygulanabilir.<sup>3</sup>

## 2.2.İştah

İştah yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanabilir.<sup>90</sup> İştah bilinçli bir istek olup kişisel deneyimler, besinin görünümü, bulunan ortam ve şartlardan olumlu veya olumsuz etkilenebilir. Çocukluk döneminde iştah durumu büyüme ve gelişme ile doğrudan ilişkilidir. Çocukluk çağında iştahsızlık ve beslenme problemleri nedeniyle gelişme geriliği olmayan çocukların %20-35'i doktora başvurmaktaiken, gelişme geriliği olan çocuklarda bu oran %33-90 olarak bildirilmiştir.<sup>90-92</sup>

### 2.2.1.İştah Kontrolü

Vücutta gıda alımı, kontrolü ve yönetimi temel olarak gastrointestinal sistem, beyin ve yağ dokusu arasındaki etkileşim ve koordinasyon ile sağlanmaktadır. Bu iletişim sempatik sistem, parasempatik sistem ve bazı özelleşmiş peptit ve hormonlar yoluyla olmaktadır. Bilinen iştah açıcı tek molekül ghrelin iken, iştah baskılayıcı birçok diğer molekül ile beraber iştah kontrolünü sağlamaktadır.

Gıda alımı sonrası açığa çıkan besinler barsak lümeninde enteroendokrin hücreler üzerindeki G-protein reseptörlerini aktive ederek, iştah baskılayan barsak hormonlarının açığa çıkmasına neden olur (GLP-1: glukagon benzeri peptit-1, oksintomodülin, PP: pankreatik polipeptitler, CCK: kolesistokinin, PYY: peptit YY gibi). Diğerlerinin aksine iştah arttırıcı olan ghrelin mideden salınmakta ve beslenme sonrası plazma seviyesi düşmektedir. İnsülin ve leptin gibi diğer ajanlar daha çok uzun dönem enerji dengesinde rol oynamaktadır. Bu iki hormon vücut yağ oranıyla orantılı biçimde plazmada bulunur, santral sinir sistemine plazma konsantrasyonu ile orantılı olarak geçiş yapar ve gıda alımını baskılar. (Tablo 8).

Dolaşımdaki hormonların iştah yapıcı veya baskılayıcı etkileri; hipotalamustaki arkuat nükleus(ARC) üzerinden ve ayrıca traktus nükleus solitarius (NTS) yoluyla olmaktadır. Gastrointestinal sistemden gelen vagal uyarılar NTS'den geçerek hipotalamusa iletilmektedir. ARC bir entegrasyon merkezi olarak işlev görmektedir. Burada iştah açıcı ( nöropeptit Y; NPY ve aguti ilişkili protein; AgRP ekspresyonu yapan) nöron grupları ve iştah baskılayıcı ( prooppiyomelanokortin: POMC ve kokain ile amfetamin düzenleyici transkript ekspresyonu yapan) nöron grupları bulunmaktadır.<sup>93,94</sup>

Gastrointestinal sistemden salınan ve açlık sinyalleri ilettiği bilinen tek uyaran ghrelindir.<sup>95</sup> Ghrelin ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından farelerin midesinde tanımlanmıştır.<sup>96</sup> Ghrelin başta mide oksintik hücreleri olmak üzere az miktarda da bağırsak, böbrek, hipofiz bezi, plasenta ve hipotalamus tarafından salgılanmaktadır.<sup>97-99</sup> Ayrıca santral olarak 3.ventrikül komşuluğunda bir grup nöron tarafından da salgılandığı bilinmektedir.<sup>100</sup> Ghrelin oreksijenik (iştah açıcı) ekisini hipotalamus hattı üzerinden göstermektedir. Bu hattın ablasyonu sonrası ghrelinin gıda alımını arttırmadığı gösterilmiştir.<sup>101</sup> Ghrelin düzeyi açlık



süresince yüksek iken beslenme sonrasında düşmektedir.<sup>102</sup> Ghrelin düzeyi alınan kalori ve dolaşımdaki nütrisyonel sinyallere göre düzenlenmektedir. Yemek veya glukoz alımı sonrasında ghrelin düşerken su alımı sonrasında düşüş olmamaktadır. Bu durum gastrik distansiyonun ghrelin düzeyi üzerine etkisi olmadığını göstermektedir.<sup>103</sup> Ghrelin gündüz yüksek gece düşük olacak şekilde diüurnal bir ritme sahiptir.<sup>104</sup> Dolaşımda ghrelin düzeyinin artması, yemek beklentisi sonucu olmaktadır ve böylece ghrelinin beslenmenin başlamasında fizyolojik rolü bulunmaktadır. Ghrelinin santral veya periferik uygulanması gıda alımı ve vücut ağırlığını arttırmakta, vücutta lipit kullanımını azaltmaktadır.<sup>105,106</sup> Plazma ghrelin seviyesi vücut kitle indeksi ile ters orantılıdır. Daha önceden yüksek ghrelin düzeyine sahip anoreksik bireylerin kilo alımı sonrası ghrelin düzeyinin düştüğü görülmektedir.<sup>107</sup> Normal vücut kitle indeksine sahip insanların aksine obez kişilerde postprandiyal hızlı ghrelin düşüşü gözlenmez. Bu durum yeme isteğinin devam etmesine neden olur. Ghrelin aynı zamanda endojen GHS-R (growth hormone secretagogue receptor) agonistidir ve büyüme hormonu salınımını uyarır. Bu etkisi oreksijenik etkisinden bağımsızdır.<sup>103</sup> Ghrelinin ayrıca açlıkta gastrointestinal sistem (GIS) motilitesini arttırdığı düşünülmektedir.

**Tablo 8:** Ağırlık düzenleyicileri

<i>Kısa dönem ağırlık düzenleyicileri</i>	<i>Uzun dönem ağırlık düzenleyicileri</i>
Kolesistokinin (tokluk hormonu)	<i>İştah açıcı</i>
Ghrelin (iştah açıcı)	Nöropeptit Y
Peptit YY (iştah baskılayıcı)	Agouti-related protein
	<i>İştah baskılayıcı</i>
	İnsulin
	Leptin
	Proopiomelanokortin

Beslenme sonrası midenin distansiyonu gerilme reseptörleri ve mekanoreseptörleri aktive ederek beyne doyumluk sinyalleri iletir. GIS'ten salınan doyumluk mediatörü ise kolesistokinindir (CCK).<sup>108</sup> Doyumluk hissi vererek yemek yemeyi sonlandırmamıza neden olur. Kolesistokinin; duodenum ve jejunum başta

olmak üzere gastrointestinal sistemde yaygın bulunan bir hormondur. Besinlere cevap olarak salınıp 5 saat kadar yüksek düzeyde kalır.<sup>109</sup> CCK ayrıca beyinde heyecan, hafıza, ödül ve doyumluk gibi fonksiyonlarda rol oynayan bir nörotransmitterdir.<sup>110</sup> CCK pankreas ve safra kesesinden enzim salınımını uyarır, gastrik motiliteyi artırır ve gastrik boşalmayı geciktirir. Dışarıdan CCK uygulanması öğün miktarı ve süresini kısaltarak besin alımını azaltmaktadır.<sup>111</sup>

Peptit YY(PYY); nöropeptit Y ailesinden bir peptittir (bunlar; nöropeptit Y, peptit YY, pankreatik polipeptit).<sup>112</sup> Bu peptitler, çoklu tirozin ucuna sahip olan benzer tersiyer yapıda U şekilli peptitlerdir.<sup>113</sup> PYY alınan besine cevap olarak özellikle distal gastrointestinal sistemden (ileum, kolon ve rektum) salınmaktadır ve düzeyi yemekler arasında yüksektir.<sup>114,115</sup> Yemek yemeyi 12 saat kadar inhibe edebilir. Ghrelin ve diğer hormonlar gibi hipotalamus arkuat çekirdeğini (arkuat çekirdek ve nervus vagus üzerindeki nöropeptit Y subtip 2 reseptörüne selektif yüksek afinite ile bağlanır) etkiler. Y2 reseptörünün aktivasyonu NPY/AgRP (aguti ilişkili peptit) eksprese eden nöronları inhibe ederek anoreksijenik etki gösterir. Bu nedenle Y2 reseptörü olmayan fareler PYY'nin anoreksijenik etkisine duyarız olduğu görülmüştür.<sup>108</sup> Barsaktaki L hücreleri alınan gıdanın kalori içeriğine göre belli miktarda PYY salgılar. Postprandiyal olarak 1-2 saat içinde yükselir ve yaklaşık 6 saat kadar yüksek kalır.<sup>108</sup> Yağ içeriği yüksek gıdalardan sonra karbonhidrat ve proteine göre daha fazla miktarda salınmaktadır.<sup>116</sup> Gastrik asit, CCK, safra tuzu, IGF-1(insulin benzeri büyüme faktörü-1) ve bombesin PYY düzeyini artırırken, gastrik distansiyon etkilemez ve GLP-1 ise PYY düzeyini düşürür.<sup>117</sup> Kemirgenlere periferik PYY uygulaması sonrası gıda ve kilo alımının azaldığı ve diyabetlilerde glisemik kontrolü kolaylaştırdığı gösterilmiştir.<sup>118</sup> Akut stresin NPY sistemini aktive ettiği, PYY'nin iştah üzerine etkisinin çevresel stresi azaltmak şeklinde olduğu düşünülmektedir.<sup>120,121</sup> PYY'nin intravenöz uygulaması sonrası normal kilolu kişilerde yemek alımını %30 oranında azalttığı görülmüştür. Obez kişilerde nispeten düşük PYY düzeyleri ve düşük postprandiyal PYY sekresyonu tespit edilmiştir.<sup>118</sup> Obez kişilerde normal kilodaki bireylerle aynı miktarda PYY salgılayabilmek için 2 katı kalori besin alımının gerektiği görülmüştür.<sup>122</sup> Bu bozulmuş PYY salınımı; obez kişilerde azalmış doyumluk hissi ve obezite patogenezi ile ilişkili görünmektedir.

Pankreatik polipeptit (PP) postprandiyal olarak temel olarak pankreas, kısmen de kolon ve rektumda üretilmektedir.<sup>123</sup> Salgılanan PP miktarı alınan kaloriye göre değişmekte ve postprandiyal 6 saat yüksek kalmaktadır. Dolaşımdaki PP düzeyi gastrik distansiyon, ghrelin, sekretin ve motilin ile artmaktayken, somatostatin ile azalmaktadır.<sup>124</sup> Çalışmalarda PP düzeyinin daha çok uzun dönem enerji depoları hakkında fikir veren bir parametre olduğu görülmüştür. Obez kişilerde düşük, anoreksik kişilerde yüksek PP düzeyleri gözlenmektedir.<sup>125</sup> Dışarıdan PP uygulaması gıda alımını, vücut ağırlığını ve harcanan enerjiyi azaltmakta, insülin direnci ve dislipidemide iyileşme sağlamaktadır.<sup>126</sup>

Proglukagon gen ürünleri ince barsak L hücreleri, pankreas ve santral sinir sistemi tarafından eksprese edilmektedir. Prohormon konvertaz 1 ve 2, proglukagonu bulunan dokuya göre farklı son ürünlere parçalar.<sup>127</sup> Pankreasta son ürün glukagon, beyin ve barsaklarda oksintomodulin (OXM) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve glukagon benzeri peptit-2(GLP-2)'dir. İnce barsak L-hücreleri; besinlere cevap olarak GLP-1 salgılamaktadır.<sup>128</sup> İlk olarak 1985'de GLP-1'in insülinotropik özeliği keşfedilmiş; beslenme sonrası insülin salınımını arttıran GLP-1 gibi barsak kaynaklı hormonlar, inkretin hormonlar olarak adlandırılmışlardır.<sup>129</sup> GLP-1 pankreas beta hücreleri etkileyerek insülin salınımını arttırıp, glukagon salgısını baskılamaktadır. Ayrıca gastrik boşalmayı geciktirip gastrik asit salgısını baskılar. Plazma seviyesi beslenme sonrası alınan besinin kalori içeriği ile orantılı biçimde artmaktadır.<sup>130</sup> GLP-1'in periferik uygulanımının doyumluk hissi oluşturarak kalori alımını azaltıp anoreksijenik etki gösterdiği görülmüştür.<sup>131</sup> Kronik uygulamasının kemirgenlerde kilo alımını kısıtladığı gösterilmiştir.<sup>132</sup> Oksintomodulin ile yapılan çalışmalar da GLP-1 ile benzer sonuçlar doğurmuş ve anoreksijenik olduğu tesbit edilmiştir.

Insülin pankreas tarafından sentezlenen vücudun majör metabolik hormonudur ve Schwartz ve arkadaşları tarafından 1992'de tanımlanan ilk adipozite sinyalidir. Beynin birçok bölgesinde insülin reseptörleri olmakla beraber; hormonun anoreksijenik etkisi arkuat nükleustaki reseptörler yoluyla olmaktadır. Arkuat nükleus yakınlıklarına yapılan insülin infüzyonunun oreksijenik etkili NPY yapımını inhibe ettiği, POMC ekspresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir.<sup>133</sup> Arkuat nükleustaki insülin reseptörlerinin blokajı yemek yemeyi hızla arttırmıştır.<sup>134</sup> Leptin gibi insülinin de plazma düzeyi vücut yağ oranıyla bağlantılı olarak değişiklik göstermektedir. Pozitif enerji dengesi durumunda plazma insülini artarken negatif

denge durumunda azalmaktadır. İnsülin düzeyi vücudun yağ depolanması miktarı ve şeklinden (viseral yağlanma) etkilenen insülin duyarlılığı ile düzenlenmektedir. Leptinden farklı olarak insülin öğünden hemen sonra hızla artmaktayken, leptin seviyesi nisbeten öğün alımına duyarlıdır.

Leptin (Yunanca; ince) yağ dokusundan salgılanan, enerji homeostazında rol alan, immün ve nöroendokrin işlevleri olan bir anoreksijenik peptid hormondur. Temel olarak adipositlerden(%95'i) salınmakla beraber mide ve hipofiz bezde de tesbit edilmiştir.<sup>135-137</sup> Dolaşımdaki leptin düzeyi vücut kitle indeksi ve adipoz doku kitlesiyle doğru orantılıdır. Ayrıca leptin üretimi insülin, kan şekeri ile stimüle olurken, sempatik aktivite, katekolamin ve serbest yağ asitleri ile de inhibe edilmektedir. Gün içerisinde sabah saat 8:00 ila 12:00 arası bazal leptin düzeyleri izlenirken, gece 24:00 ve 4:00 arası en yüksek düzeylere ulaşılmaktadır.<sup>138</sup> Leptin düzenli olarak 44 dakikada bir zirve yapacak şekilde pulsatil bir salınma sahiptir. Leptin kan beyin bariyerini geçer, bu geçiş açlıkta azalır, beslenme ile artış gösterir.<sup>139,140</sup> Kan beyin bariyerini geçen leptin anoreksijenik etkisini arkuat nükleus üzerinden gösterir. Burada oreksijenik NPY/AgRP'i inhibe edip anoreksijenik POMC/CART nöronlarını aktive eder.<sup>141,142</sup> Ayrıca leptin adrenerjik sistemi stimüle ederek enerji tüketimini arttırmaktadır. CCK ile sinerjistik etkiye sahiptir ve CCK'in doyumluk verici etkisini arttırmaktadır.<sup>143</sup>

Adiponektin yağ dokusu tarafından salgılanan enerji homeostazında görevli kompleman benzeri bir proteindir.<sup>144</sup> Obezitede dolaşımdaki adiponektin düzeyi azalırken, kilo verildiğinde artmaktadır.<sup>145</sup> Adiponektin seviyesi açlıkta yüksek iken yemekten sonra düşük izlenir.<sup>144</sup> İnsülin adiponektin üretimini arttırmaktadır.<sup>146</sup> Adiponektin obezitenin erken safhasında küçük adipositler varlığında arttığı, adipozitlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette azaldığı bildirilmiştir.<sup>147</sup> Adiponektin düzeyleri hem obezite hem lipodistrofilerde görülen insülin direnci durumlarında düşük bulunur ve bu durumda adiponektin uygulanması metabolik parametrelerde iyileşme sağlar. Kemirgenlerde yapılan çalışmalarda adiponektin uygulaması kilo alımını azaltmış, insülin duyarlılığını arttırmış ve lipit profilini iyileştirmiştir.<sup>148</sup>

Leptin ve adiponektin gibi yağ dokusundan salınan rezistin de adipoziteyle ilişkili bulunmuş ve insülin direncini düşürdüğü tespit edilmiştir.

### 2.2.1.1.Santral Sinir Sistemi

İlk olarak 60 yıl önce hipotalamusun enerji hemostazındaki rolü tespit edilmiştir. Ventromediyal nükleus (VMA) tokluk merkezi, lateral hipotalamik nükleus (LHA) açlık merkezi olarak tanımlanmıştır.<sup>149</sup> Ancak şimdilerde belli görevlerden sorumlu çekirdek/merkezler yerine belirli nöronal ağların spesifik nöropeptitler yoluyla bu hemostazı sağladığı görüşü kabul görmektedir. Arkuat nükleusun da bu konuda merkezi bir role sahip olduğu düşünülmektedir.<sup>93</sup> Arkuat nükleusta birbirinin aksi fonksiyon gösteren iki nöron grubu yer almaktadır. Nöropeptit Y (NPY) ve agouti related peptit (AgRP) salgılayan grup iştah arttırıcı, proopiomelanokortin (POMC) ve kokain amfetamin düzenleyici transkript (cocain amphetamin regulated transcript; CART) salgılayan grup iştah azaltıcı şekilde fonksiyon göstermektedir. Arkuat nükleus kan beyin bariyerinin olmadığı mediyon eminens noktasında periferden gelen enerji sinyallerine açık bulunmakta ayrıca NTS'den direk nöronal uzanım ile gastrointestinal sistemle ilişki halinde bulunmaktadır.

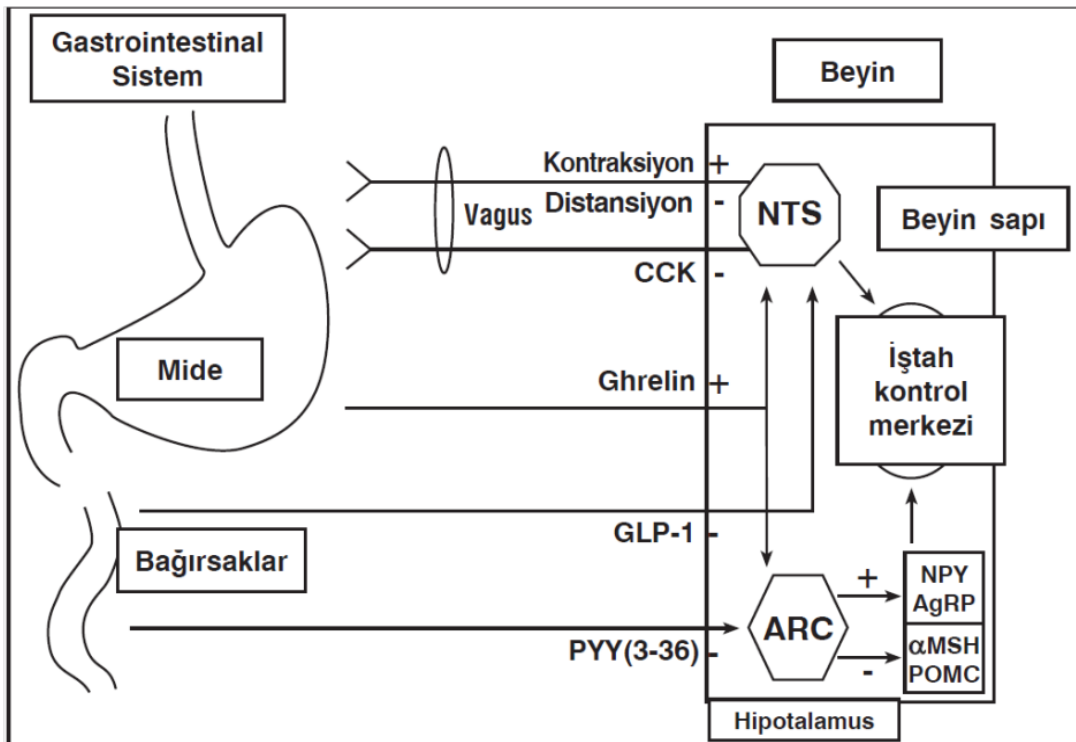
Nöropeptit Y beyinde en bol bulunan nörotransmitterlerdendir. Hipotalamus NPY düzeyi vücudun enerji dengesi ve nütrisyonel durumu hakkında fikir verir. Açlık durumunda NPY düzeyi artmakta, beslenme sonrası ise düşmektedir.<sup>150</sup> Hipotalamus arkuat nükleusu; NPY'nin beyindeki esas salgı merkezidir. NPY sentezi; leptin ve insülin gibi inhibitör sinyaller ve glukokortikoidler gibi stimülatör sinyaller ile düzenlenmektedir. NPY etkisini tanımlanmış 5 G protein reseptörü üzerinden yapmaktadır. Bunlardan Y5 reseptörü iştah regülasyonunda tanımlanmıştır.<sup>151</sup> Hipotalamustaki Y5 reseptör miktarı; açlık durumunda azalmış, diyetle indüklenmiş obezitede artmış bulunmuştur.<sup>152</sup> Santral NPY enjeksiyonu sonucu hiperfaji ve obezite gelişmiş, enerji tüketimi ve kahverengi yağ hücresi kaynaklı termogenesis azalmış, sempatik sinir aktivitesi ve tiroid aksı baskılanmıştır.<sup>153</sup> NPY'nin ayrıca gıda alımından bağımsız olarak bazal plazma insülin seviyesini ve sabah kortizol seviyesini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>154</sup>

Melanokortinler; adrenokortikotropin ve melanosit stimüle eden hormon(MSHs); proopiomelanokortin (POMC) molekülünün yıkım ürünleridir ve melanokortin reseptör ailesine bağlanarak etki göstermektedir. POMC ekspresyonu vücudun enerji dengesini yansıtmaktadır. Hayvan deneylerinde açlık sonrası POMC

düzeşinin azaldığı, ekzoşen leptin uygulaması ve beslenme sonrası 6 saat içinde arttığı gösterilmiştir.<sup>155</sup> POMC gen mutasyonu ya da POMC ürünleriyle ilişkili patoloşiler erken başlangıçlı obezite, adrenal yetmezlik ve tüylerde kırmızı pigmentasyon ile sonuçlanmaktadır.<sup>156</sup> POMC geninin bir kopyasının dahi kaybı obeziteye zemin hazırlamaktadır. Melanokortin 3 (MC3R) ve melanokortin 4 (MC4R) reseptörleri; enerji hemostazında etkili hipotalamik böşlerde yer almaktadırlar (ARC, VMH, PVN). MC4R eksikliği hiperfaşı ve obeziteye neden olurken, erken başlangıçlı morbid obezitelere %1-6'sından bu reseptörler sorumlu tutulmaktadır.<sup>157,158</sup> MC4R ve MC3R için endojen ana ligand alfa melanosit stimüle eden hormondur. ARC'de sentezlenmektedir ve santral olarak agonistinin infüzyonu gıda alımını baskılamazken, selektif antagonistleri hiperfaşı ile sonuçlanmaktadır.<sup>159</sup>

AgRP; alfa MSH ve melanokortin reseptörlerinin yarışmalı antagonistidir.<sup>160</sup> Hipotalamik MC4R üzerine etkisi obeziteyle sonuçlanmaktadır.<sup>161</sup> Beyinde normalde agouti proteini bulunmamakla beraber kısmen onun homoloşu olan AgRP mediyal arkuate nükleus tarafından salınmakta ve ekspresyonu açlık durumunda artmaktadır.<sup>162</sup> NPY mRNA pozitif hücrelerin %95'inde AgRP mRNA da bulunmaktadır.<sup>163</sup> Yüksek enerji gerektiren gebelik ve emzirme dönemlerinde daha fazla eksprese edildiğı görülmüştür.<sup>164</sup>

**Şekil 1:** Besin alımını kontrol eden afferent uyarılar<sup>165</sup> (CCK: klesistokinin, NPY: nöropeptit-Y, NTS: soliter trakt nükleus, GLP-1: glukagon benzeri peptit-1, ARC: arkuat nükleus, POMC: pro-opiomelanokortin, AgRP: agouti gen ilgili peptit, aMSH: melanosit stimüle eden hormon, PYY (3-36): peptitYY)



Kokain amfetamin regüle transkript (CART) güçlü anoreksik sinyal özelliği olan bir nöropeptittir. Farelerde kokain amfetamin tedavisi sonrası artış göstermesi ile CART mRNA tanımlanmıştır.<sup>166</sup> Arkuat nükleusta alfa-MSH ile beraber eksprese edilmektedir.<sup>167</sup> Aç bırakılan hayvanlarda ARC'de belirgin CART mRNA düşüşü izlenirken, farelerde leptin uygulanması sonrası CART mRNA ekspresyonunda artış gözlenmiştir.<sup>167</sup> CART antiserumu enjeksiyonu sonrası farelerde beslenmenin arttığı gözlenirken, santral CART enjeksiyonu sonrası normal beslenme davranışının bozulduğu gözlenmiştir.<sup>168</sup> Ayrıca ARC ve VMN gibi belirli hipotalamik merkezlere uygulanımı da gıda alımını arttırmıştır.<sup>169</sup> Bu da birden fazla CART eksprese eden ve farklı fizyolojik etkiler oluşturan nöron grupları olduğunu düşündürmektedir.

### **2.2.2.İştahı etkileyen faktörler**

İştahı etkileyen faktörler; çocuk, aile ve çevre ile ilgili olan faktörler olarak üç ana gruba ayrılabilir. Çocukla ilgili faktörler; çocuğun gelişimi ile ilişkilidir. Çocuk gelişiminde beslenme açısından üç aşama gözlenmektedir. Birinci aşama bebeğin emme yutma fonksiyonlarını, çevresindekilere açlık tokluk sinyalleri vermeyi öğrendiği hemostaz evresidir. Sonraki dönem bebeğin kendine bakan kişiyle sağlıklı bir ilişki kurması beklenen dönemdir. Eğer böyle bir ilişki kurulamazsa mutluluk ve iştahtan yoksun bir ortam oluşur ve kusma, ruminasyon gibi patolojik durumlar gelişebilir. Üçüncü dönem ise bireyselleşme dönemidir. Bu dönemde çocuk bağımlılık ve bireysellik arasında mücadele eder. Duygusal reaksiyonları beslenme üzerinden verme eğilimindedir.<sup>91</sup> Çocuğun yemeyi reddetmesi anneye duygusal ihtiyaçlarını anlatmanın, dikkat çekme isteğinin, otonomi kazandığını göstermenin veya kızgınlığının bir ifadesi olabilir.<sup>91,170</sup>

Bebeğin beslenmesi ilk 4-6 ay sadece anne sütü olmalı; yetersizlik durumunda ise adapte mamalar ile desteklenmelidir. Bebeğin beslenmesinin yeterliliği; bebeğin büyüme eğrisinin takibiyle objektif olarak anlaşılmaktadır. Büyüme eğrisinde ilk altı ay kaydedilen hızlı gelişim sonrasında daha düşük ivmeyle devam ettiğinden, bu dönemde ailenin bebeğin beslenmesiyle ilgili kuşkuları oluşmaya başlamaktadır.<sup>171</sup> Tamamlayıcı besine geçilen dönemde bebek anne sütü dışındaki gıdalara karşı isteksizlik gösterebilir.<sup>91</sup> Yeni tanıştırlan gıdanın bebek tarafından kabul görmesi için bazen 10-15 deneme gerekmektedir.<sup>172</sup>

Çocuklar beğenmedikleri gıdayı yemezler.<sup>173</sup> Gıda tercihi yaşamın çok erken dönemlerinde oluşur ve çocukluk dönemi beslenme ve yeni gıda kabul tercihlerinin oluştuğu sensitif bir dönemdir.<sup>174,175</sup> Süt çocukluğu döneminde gelişen gıda tercihi yaşamın devamında kısmen stabil kalmaktadır.<sup>176</sup> Yeni gıdaları denemekte isteksiz çocukların genellikle az meyve ve sebze tüketimi olan çocuklar olduğu görülmüştür.<sup>177</sup> Çalışmalar muhatap olunan gıdaların tercihleri şekillendirdiği ve tekrarlayan denemelerin belli bir gıda hakkındaki olumsuz duyguyu kırdığını göstermektedir.<sup>178</sup> İlkokul çağındaki çocuklarda yapılan bir çalışmada günde 10 defa daha önce tanınmayan bir sebzenin çocuğa tanıştırılmasının; o sebzenin beğenilirlik ve tüketilirliğini arttırdığını gösterilmiştir.<sup>179</sup>

Çocuğun tercihlerinin yanında besinlerin mevcudiyeti ve ulaşılabilirliği beslenme şeklini belirlemektedir. Çocukların kendilerine en çok sunulan ve evde en çok bulunan gıdaları tercih ettiği görülmüştür.<sup>180</sup>

Yeme problemleri toplum farkı gözetmeksizin çocukluk çağında sık karşılaşılan bir problemdir. İngiltere’de ortalama 30 aylık 455 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada yeme problemi %20 olarak tespit edilmiştir.<sup>91</sup> Ailelerin bu çocukların %42’sini seçici, %39’unu az yiyen olarak tanımladıkları görülmüştür.<sup>91</sup> Bazı bebeklerin aileler tarafından seçici olarak tanımlandığı görülmektedir. Seçici bebeklerin oranı 4 ay civarında %19, 2 yaş civarında %50’lerdedir.<sup>172</sup> Yaşa göre kilosu daha fazla olanların daha az seçtiği ve yeni bir besinin seçici bebeklere kabul ettirilebilmesi için 8-15 defa denemek gerektiği gösterilmiştir.<sup>172</sup> Çocukların yemekten çok içmeyi tercih ettiği; günlük süt ve meyve suyu tüketimi arttıkça iştahın azaldığı görülmektedir. Çocukların %47’si yumuşak veya jöle kıvamlı besinleri, %30’u ise bilmediği besinleri reddetme eğilimindedir.<sup>91</sup> 4-14 ay arası çocuklarda yapılan çalışmada yeme sıklığı ve porsiyon büyüklüğü karşılaştırılmış; 11 aya kadar enerji içeriği ve porsiyon büyüklüğünün ters orantılı olduğu görülmüştür. Yani; bu yaş grubu kendi enerji alımlarını kontrol edebilmektedir ve çocuğa müdahale bu kontrolü bozabilmektedir.<sup>181</sup>

Ailenin tercih, inanç ve yaklaşımları da çocukların beslenme alışkanlığının şekillenmesinde önem taşımaktadır. Hayatın ilk iki yaşındaki çocuklarda yapılan çalışmalar; bu çocukların annelerinin beslenme alışkanlıklarını yansıttıklarını göstermektedir.<sup>182</sup> Bu durum ailelerin kendi beslenme tercihlerini evde bulundurması ve çocukların buna alışmış olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çocuklar sadece



kendileri deneyimleyerek değil çevresindekileri gözlemleyerek tutum geliştirirler. Çocukların sebze meyve tercihleri; ailelerininkinden pozitif etkilenmektedir. Meksikalı ailelerin çocuklarının baharatlı gıdaları tercihi daha belirgindir.<sup>183</sup> Çocuklar tanımadıkları bir gıdayı bir başkası; özellikle annesi yediğinde onu tatmaya daha istekli olmaktadır.

Anne baba tutumlarının beslenme alışkanlıkları ve vücut kitle endeksine etkileri araştırılmış, anne babaların çocukların beslenmelerini açık (overt) ve gizli (covert) şekilde kontrol etme veya zorlama eğilimleri olabileceği gözlenmiştir. Gizli veya belirsiz kontrol çocuğun beslenmesini istediği gıdaları evde bulundurma şeklinde yapılmaktadır. Düşük VKİ'si olan, yaşlı, evde bulunan ve eğitilmiş ebeveynlerin açık veya gizli diyet kontrolü yaparken, erkek, eğitimsiz ve çocukları küçük olanların daha çok zorlama yöntemini kullandıkları görülmüştür. Sağlıksız atıştırmaların eğitimsiz ve zorlama yöntemi kullanan ailelerde daha sık görülürken, sağlıklı atıştırmaların ailelerin kontrol yöntemlerinden bağımsız olduğu, diyet kontrol yöntemleri ve VKİ arasında bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.<sup>184</sup> İlk bir yaş içinde annenin bildirdiği iştahın çocuğun kalori ve kilo alımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ailenin özellikle annenin çocuğun iştah durumu hakkındaki saptamalarına güvenmek ve buna göre beslenme durumunun düzenlenmesi uygun görülmektedir.<sup>185</sup>

Çocukların beslenmesi üzerinde en olumlu etkiye sahip faktörün annenin eğitimi olduğu düşünülmektedir.<sup>186</sup> Eğitilmiş anneler emzirmeye başlama, gereken zamanda gerekli gıdaları sağlama ve sağlıklı beslenme önerilerini uygulamak konusunda daha istekli ve başarılı bulunmuştur. Aynı çalışmada erken kreş deneyiminin erken süttten kesilme ve zararlı gıdalarla erken tanışma konusunda zemin oluşturduğu bu nedenle olumsuz etki oluşturabileceği gözlenmiştir.<sup>187</sup> Yüksek sosyo-ekonomik düzeyli ailelerin anlatma, ödül verme gibi yöntemler kullandığı, babaların özellikle erkek çocuğa baskı uyguladığı, annelerin ise özellikle kız çocuğuna ödül vermeyi tercih ettiği izlenmiştir. Aynı sofraya oturma oranı %78, televizyon izleme oranı ise %20 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak çocuklara yiyecekleri temin edip hangi besinden yiyeceği kararını çocuğa bırakmanın önemi görülmüştür.<sup>188</sup>

Wright ve arkadaşları 913 bebeği doğumundan 13 aylık olana kadar inceledi. Sonuçta ilk 6 haftasında kilo alımının iştah ve oromotor fonksiyon ile ilişkili olduğu,

6 hafta ve 12. aydaki iştah durumunun 12 aydaki kilo için belirleyici olduğu, 12. ayda görülen besin reddetme davranışının kilo alımını ya da duraklamasını etkilemediği, ancak ailenin bu duruma gösterdiği tavır ve baskıcı tutumun kilo alımını olumsuz etkilediği görülmüştür. Annenin çocuğu beslenme konusunda zorlaması iştah üzerinde olumsuz etkiye sahiptir.<sup>189</sup>

Beslenme alışkanlıkları çevresel faktörler ve dış ortamdan da etkilenmektedir. Özellikle ailelerin sıklıkla başvurduğu televizyon izlerken oğun vermenin alınan kaloride belirgin değişikliğe sebep olduğu görülmüştür. Bellissimo ve arkadaşlarının 2007’de yaptıkları çalışmada 9-14 yaş grubundaki erkek çocukları değerlendirilmiş, televizyon izlerken çocukların yedikleri oğundan ve bir önceki beslenmeden kaynaklanan doygunluk sinyallerini algılanmakta geciktikleri ve bu nedenle oğunde yaklaşık 280 kalori daha fazla tükettikleri saptanmıştır.<sup>190</sup> Başka bir çalışmada daha kk yaş grubu (3-5 yaş) deneklerde çizgi filmeşliğinde oğun vermenin besin alımını azalttığı tesbit edilmiştir.<sup>191</sup> Bunun kk yaşlarda henüz otonomi kazanamamış olmasından dolayı aynı anda yemek yeyip televizyon seyretme işini yapamamaktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak bu arada başkası tarafından beslenme söz konusuysa alınacak gıda miktarı artmakla beraber, çocuğun kazandığı otonominin kaybedilmesi ya da otonomi kazanmakta gecikilmesi riski söz konusu olabilir.<sup>91</sup>

İştah düzenleme mekanizmaları vücudu koruyacak şekilde düzenlenmiş olup artmış enerji ihtiyacı durumunda gıda alımını arttıracak şekilde çalışmaktadır. Bu durumda artmış aktivitenin gıda alımını arttırması beklenmektedir. Çalışmalarda aktivitenin süresi ve düzeninin önemli olduğu görülmüştür. Kısa süreli ve süreksiz aktivitenin iştah üzerine herhangi bir etkisi olmazken,<sup>192</sup> uzun süreli (yaklaşık 6 hafta) ve düzenli aktivite artışının iştahı arttırdığı tesbit edilmiştir.<sup>193</sup> İştahsız ocuklarda aktivitenin düzenlenmesi iştahı olumlu yönde etkileyebilir.

Vitamin ve minarelerin iştah üzerine etkisi ile ilgili çeşitli deneyimler ve çalışmalar mevcuttur. Demir eksikliği anemisinin en belirgin klinik bulgularından biri iştahsızlıktır. Yapılan çalışmalarda plazma ghrelin ve demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiş ve demir eksikliği anemisinde görülen iştahsızlığın ghrelin düşüşüyle açıklanabileceği düşünülmüştür.<sup>194,195</sup> Benzer alışmalar demir eksikliği ve leptin düzeyleri incelenerek yapılmış ancak demir eksikliği anemisine bağlı iştahsızlığın leptinden bağımsız bir mekanizma ile

gerçekleştiği tespit edilmiştir.<sup>196</sup> Bu verilere rağmen demir eksikliği mevcut olan olgularda demir desteği ile iştahın düzelmesiyle ilgili sonuçlar çelişkilidir.<sup>197,198</sup> Tanzania’da yapılan bir çalışmada düşük doz demir desteğinin iştahı iyileştirdiği,<sup>197</sup> Kenya’dan bir çalışmada demir tedavisinin anemik ilkökul çocuklarında iştah ve büyümeyi desteklediği görülmüştür.<sup>199</sup> Ancak Benin’de anemik ve gelişme geriliği olan çocuklarda demir, multivitamin-multimineral desteğinin iştahı arttırmadığı gösterilmiştir.<sup>198</sup>

Çinkonun tat duyusu ve hipotalamustaki nörotransmitter mekanizmalar üzerinden iştah duygusunu arttırdığı düşünülmektedir. Çinko desteğinin özellikle malnütre çocuklarda belirgin boy ve ağırlık artışına neden olduğu görülmüş, bu etkinin iştah artışı ve enfeksiyonların azalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür.<sup>200</sup> ABD’de multivitamin desteğinin 4-5 aylarda %8 oranında iken, 12-24 ay civarında bu oranın %30’lara vardığı görülmektedir. Multivitamin kullanan ve kullanmayan grupların arasında besin alımı veya iştah açısından fark bulunamamış; aksine A vitamin, çinko ve folat düzeylerinin vitamin kullanan grupta aşırı miktarda olduğu saptanmıştır.<sup>201</sup> Folik asit desteği verilen 3-5 yaş grubu çocuklarda tedavi süresince iştahın daha iyi olduğu ancak tedavi sonlandırıldıktan sonra iştah üzerindeki bu etkinin kaybolduğu gözlenmiştir.<sup>202</sup> Yapılan çalışmalarda destek amaçlı verilen vitamin ve minerallerin iştahı olumlu yönde etkilediğine dair kesin veriler yoktur. Hatta gereksiz kullanım sonucu toksik etkileri gelişebilir. Bu durumda iştahsız çocuklarda sadece eksik olan vitamin ve minerallerin yerine konması uygun görülmektedir.

### **2.2.3.İştah Durumunun Değerlendirilmesi ve Çocuklarda Yeme Davranış Anketi**

Çocukluk çağında iştahsızlık ve diğer beslenme problemleri hastaneye başvuruların önemli sebeplerinden olmakla beraber, gelişme geriliğinden obeziteye bir çok metabolik bozukluğa sebep teşkil etmektedir. Çocukların beslenme alışkanlıkları ve beslenme davranışlarının değerlendirilmesi ve tespiti ileride oluşabilecek sağlık problemlerinin öngörülmesi ve önlem alınması anlamında önem kazanmakta, bu maksatla çocukların beslenme davranışı ve iştah durumunun nesnel ölçütlerle değerlendirilip tanımlanması ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu ihtiyacı karşılamaya yönelik bir çok ölçüt geliştirilmiştir. Children’s Eating Behaviour

Questionnaire (CEBQ)<sup>203</sup>, Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ)<sup>204,205</sup>, Children's Eating Behavior Inventory (CEBI)<sup>206</sup> ve BATMAN (Bob and Tom's Method of Assessing Nutrition)<sup>207</sup> bunlardan bazılarıdır. CEBQ içlerinde en kapsamlı ve en yetkin kabul edilen ölçektir. CEBQ'nun Türkçe'ye uyarlanması 'Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA)' adıyla Yılmaz ve arkadaşları tarafından 2011'de yapılmış ve uygulanmaya başlanmıştır.

Anket anne babaların yanıtladığı 35 sorudan oluşmaktadır. Sorulara cevaplar 1-5 (1:asla, 5: her zaman) arasında puan verilerek yapılmaktadır. ÇYDA bu cevaplar ışığında sekiz açıdan çocuğun iştahını belirlemeyi amaçlamıştır; gıda heveslisi (GH), duygusal aşırı yeme (DAY), gıdadan keyif alma (GKA), içme tutkusu (IT), tokluk heveslisi (TH), yavaş yeme (YY), duygusal az yeme (DAZ) ve yemek seçiciliği (YS).

Gıda heveslisi ve gıdadan keyif alma çevresel gıda işaretçilerine olumlu yanıt verme ve iştahlılık olarak anlaşılmaktadır. Kilolu ve obez kişilerde gıda işaretçilere verilen olumlu cevap artmıştır.<sup>208</sup> İçme tutkusu; sıvı gıda ve özellikle şekerli sıvı gıdalar tüketme ve yanında bulundurma eğilimi olarak açıklanmaktadır. Çalışmalar VKİ ile şekerli sıvı tüketiminin doğru orantılı olduğunu göstermiştir.<sup>209</sup> Tokluk heveslisi gıda alımı sonrası tokluk hissederek gıda alımını sınırlandırabilme, enerji alımını düzenleyebilme anlamına gelmektedir. Süt çocuklarının tokluk ve açlık sinyallerine duyarlı olup buna göre gıda alımını arttırıp azaltabildiği, yaş ilerledikçe bu duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir.<sup>210</sup> Bu nedenle çocukluk boyunca yaşla artan düzeyde gıda ve enerji alımı konusunda öz kontrol zayıflamakta ve aşırı kilo alımına neden olan aşırı yeme epizotlarına rastlanmaktadır. Yavaş yeme, yemek ilgi ve sevgisinin azalmasına bağlı olarak yeme hızının düşmesi olarak açıklanabilir. Obezlerde yavaş yeme skorları normal kilodaki yaşlılarına göre düşüktür.<sup>211</sup> Yemek seçiciliği; tanıdık veya yeni herhangi bir gıdayı almayı reddederek, yetersiz miktarda ve çeşitte besin alma anlamına gelmektedir.<sup>212</sup> Bu durum yemek ilgisinin kaybolması<sup>213</sup> ve yavaş yeme ile sonuçlanmaktadır.<sup>214</sup> Duygusal az ve çok yeme; negatif duygu durumu sonucu beslenmenin artışı ya da azalması olarak tanımlanır. Duygusal az yeme VKİ ile ters, duygusal çok yeme de VKİ ile doğru orantılı bulunmuştur.<sup>215</sup>

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

**Çalışma grubu:** Ocak 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine gelen 1-18 yaş arası demir eksikliği anemisi tanısı almış başka kronik hastalığı bulunmayan 106 çocuk çalışma grubuna dahil edildi.

**İçleme kriterleri:** Ocak 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında; GOÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurmuş olan 1-18 yaş arası çocuklarda anemi şüphesiyle veya rutin olarak yapılan tetkiklerde demir eksikliği anemisi tespit edilmiş olan hastalar çalışmaya izinleri alınarak dahil edilmişlerdir. Hastaların rastlantısal DEA tesbit edilenlerde, demir replasman tedavisi başlanarak, tedaviye 1. ayda oluşan cevaba göre tanı doğrulanmış ve çalışma grubunda izlenmeye devam edilmiş; tedaviye cevap oluşmamış hastalar başka anemi veya tedaviye cevapsızlık nedenleri açısından araştırılmak üzere çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalarda laboratuvar olarak hemoglobin değerinin yaş ve cinsiyete göre -2 SD altında olması, MCV değerinin yaşa göre -2 SD altında olması, destekleyici olarak serum demir düzeyinin 30 g/dl altında, serum ferritin düzeyinin 12 ng/ml altında, SDBK'nin 480 mcg/dl üzerinde olması kabul edilmiş ve takibinde demir replasman tedavisine cevabına göre (hemoglobin düzeyinde artış, MCV' yükselme) tanı kesinleştirilmiştir.

**Dışlama kriterleri:** Belirtilen tarihler içinde başvurmuş laboratuvar bulguları DEA ile uyumlu olan hastalar eğer demir replasman tedavisine cevapsız ise ileri tetkik yapılarak aneminin başka sebepleri araştırılmış ve hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Tanı anında veya takibinde herhangi bir kronik hastalık tesbit edilmiş olan hastalar, kontrole gelmeyen ve çalışmadan kendi isteğiyle çıkmak isteyen hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

**Yöntem:** Belirtilen tarihler arasında GOÜ Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvurmuş 1-18 yaş arası, DEA tespit edilmiş olan hasta grubuna Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi (ÇYDA) uygulanmış, 3 aylık demir replasman tedavisi (3-6 mg/kg elementer demir) sonrası hasta grubu kontrole çağırılmıştır. Tedavi sonrası laboratuvar tetkikleri ve Çocuklarda Yeme Davranışı

Anketi tekrarlanmıştır. Anket formu hastalarımızın ailesi bilgilendirilerek anne baba veya birinci derece akrabaları tarafından doldurulmuştur.

**İstatistik ve veri analizi:** Sürekli değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk's testi, histogram ve q-q plot grafikleri ile incelendi. Sürekli değişkenler yönünden iki grup arasında farklılık arandığında, İki Ortalama Arasındaki Farkın nemlilik testi kullanıldı. Gruplar bağımlı olduğunda sürekli değişkenler yönünden iki bağımlı grup arasında farklılık için, İki Eş Arasındaki Farkın nemlilik testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki için pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Nicel değişkenler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma ve nitel değişkenler sayı ve yüzde biçiminde gösterildi. p değerleri 0.05'den küçük olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda 1-18 yaş arasında toplam 106 kişi yer almıştır. Katılımcıların % 58.5'si kız, %41.5'ü erkektir.

**Tablo 9.** Cinsiyet değişkeni dağılımı

Cinsiyet	Frekans	Yüzde
Kız	62	58,5
Erkek	44	41,5
Total	106	100

Grubun ortalama yaşı 8.9 yıl, başlangıç ortalama kilosu 30.27 kg, başlangıç ortalama vücut kitle indeksi 17.8 kg/m<sup>2</sup>, ortalama boy 122.6 cm idi. Tedavi sonrası çocukların ortalama kilosu 31.53 kg, boyu 123.45 cm, vücut kitle indeksleri ise 18.36 kg/m<sup>2</sup> idi. Tedavi sonrası tüm parametrelerde artış izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası kilo, boy ve vki parametrelerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.05) (Tablo 10)

**Tablo 10.** Nicel değişkenlerin genel dağılımı

Bağımlı Değişkenler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		t	p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma		
VA(kg)	8,90	5,90	31,53	19,54	13,972	<0,001
Boy (cm)	30,27	19,57	123,45	32,43	8,141	<0,001
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	122,06	33,13	18,36	3,29	6,091	<0,001
yüzde(Ortanca Ç1-Ç3)	4	2-5	4,5	3-6	5,529	<0,001*

*İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı*

*\*: Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanıldı*

Tedavi öncesi ortalama hemoglobin konsantrasyonu 9.83 g/dl, hematokrit 31.5, MCV 70.48fL idi. Tedavi sonrası hemoglobin değeri ise 11.42 g/dl, hematokrit 35.71, MCV 73.64 olarak tespit edildi. Hastaların %24.5'inin ilk ferritin düzeyi ölçülmüş olup ortalama 8.13 ng/ml iken, kontrolde %19.8'inin ferritin düzeyine

bakılmış ve ortalama 23.36 ng/ml tespit edilmiştir. Tüm laboratuvar parametrelerinde artış izlendi. (Tablo 11)

**Tablo 11:** Nicel değişkenlerin genel dağılımı

Değişkenler	Tedavi öncesi			Tedavi sonrası		
	N	Ortalama	Standart sapma	N	Ortalama	Standart sapma
<b>Hb (g/dl)</b>	106	9,83	1,06	106	11,42	1,22
<b>Hct (%)</b>	106	31,5	2,93	106	35,71	3,59
<b>MCV (fL)</b>	106	70,48	8,80	106	73,64	7,78
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	26	8,13	9,00	21	23,36	16,01

Cinsiyete göre nicel değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası gösterdiği değişim tabloda izlenmektedir (tablo 12-13). Başlangıçta kızların ortalama kilosu 34.57 kg, boyları 127.87 cm ve vki'leri 18.46 kg/m<sup>2</sup> iken tedavi sonrası ortalama kilo 35.74 kg, boy 129,02 ve vki 19.01 kg/m<sup>2</sup> olmuştur. Erkeklerin tedavi öncesi ortalama kilo 24.22 kg, boy 113.86 cm, vki'si 16,87 kg/m<sup>2</sup> iken tedavi sonrası ortalama kilo 25,6 kg, boy 115.6 cm, vki 17,44 kg/m<sup>2</sup> olarak izlendi. Hastaların boy, kilo, vki değerlerinin tümünde artış izlendi. (tablo 12,13).

**Tablo 12.** Cinsiyete göre tedavi öncesi nicel değişkenlerin dağılımı (yaş,boy,kilo,vki)

Değişkenler	CİNSİYET			
	Kız		Erkek	
	n	Ort±SS	n	Ort±SS
<b>Yaş (yıl)</b>	62	10,10±6,20	44	7,30±4,90
<b>VA (kg)</b>	62	34,57±20,94	44	24,22±15,76
<b>VB (cm)</b>	62	127,87±34,37	44	113,86±29,8
<b>Vki (kg/m<sup>2</sup>)</b>	62	18,46±3,95	44	16,87±2,57

*VA: vücut ağırlığı, VB: vücut boy, VKI:vücut kitle indeksi  
İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı*



**Tablo 13.** Cinsiyete göre tedavi sonrası nicel değişkenlerin dağılımı (VA,VB,VKİ)

Değişkenler	CİNSİYET			
	Kız		Erkek	
	n	Ort±SS	n	Ort±SS
VA (kg)	62	35,74±20,84	44	25,6±15,94
VB (cm)	62	129,02±33,82	44	115,61±28,95
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	62	19,01±3,65	44	17,44±2,46

VA: vücut ağırlığı, VB: vücut boy, VKİ:vücut kitle indeksi  
İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı

Hemoglobin, hematokrit, mcv ve ferritin değerleri tedavi öncesinde kızlarda sırasıyla; 9.75 g/dl, 31.26, 70.3 fL ve 6.2 ng/ml iken tedavi sonrası hb 11.45 g/dl, hct 35.96, mcv 74.1 fL ve ferritin 22.74 ng/ml'e yükselmiştir. Erkeklerde tedavi öncesi hb 9.94 g/dl, hct 31.84, mcv 70.75 fL ve ferritin 10.77 ng/ml iken tedavi sonrası hb 11.37 g/dl, hct 35,37, mcv 72.98 fL ve ferritin 24.04 ng/ml olarak ölçülmüştür. (Tablo 14-15)

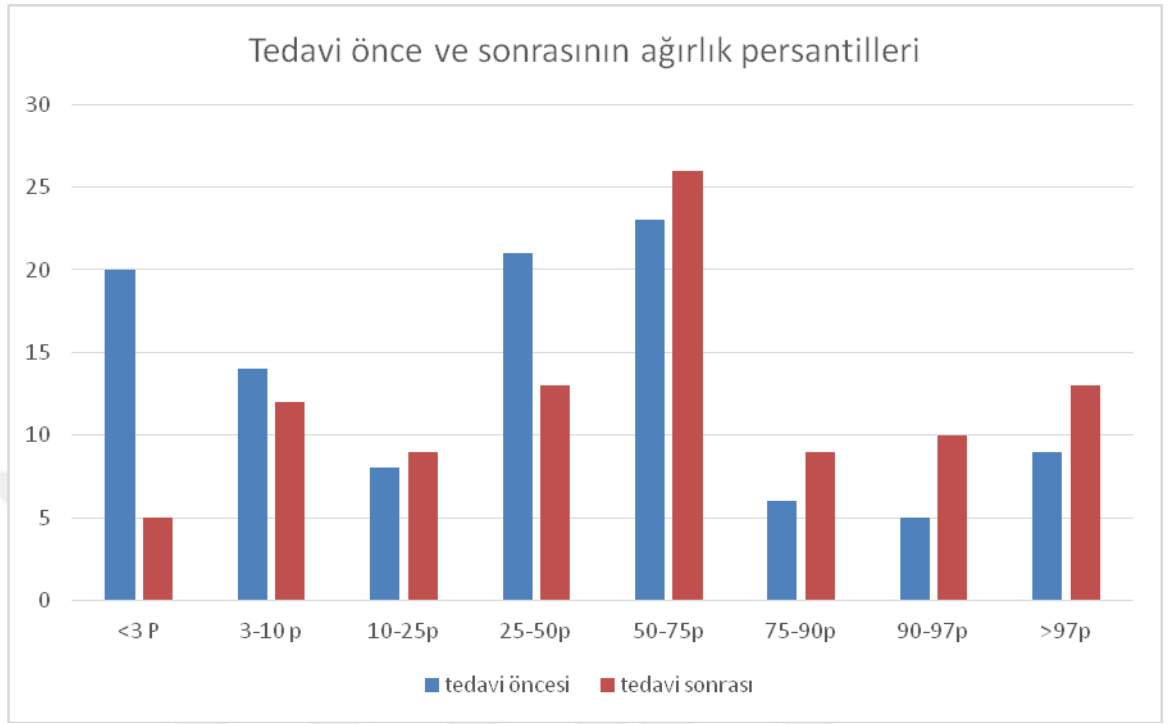
**Tablo 14.** Cinsiyete göre tedavi öncesi nicel değişkenlerin dağılımı (hb,hct,MCV,ferritin)

Değişkenler	CİNSİYET			
	Kız		Erkek	
	N	Ort±SS	n	Ort±SS
Hb (g/dl)	62	9,75±1,19	44	9,94±0,86
Hct (%)	62	31,26±3,03	44	31,84±2,79
MCV(fL)	62	70,3±8,85	44	70,75±8,82
Ferritin(ng/ml)	15	6,2±7,46	11	10,77±10,54

**Tablo 15.** Cinsiyete göre tedavi sonrası nicel değişkenlerin dağılımı (hb,hct,MCV,ferritin)

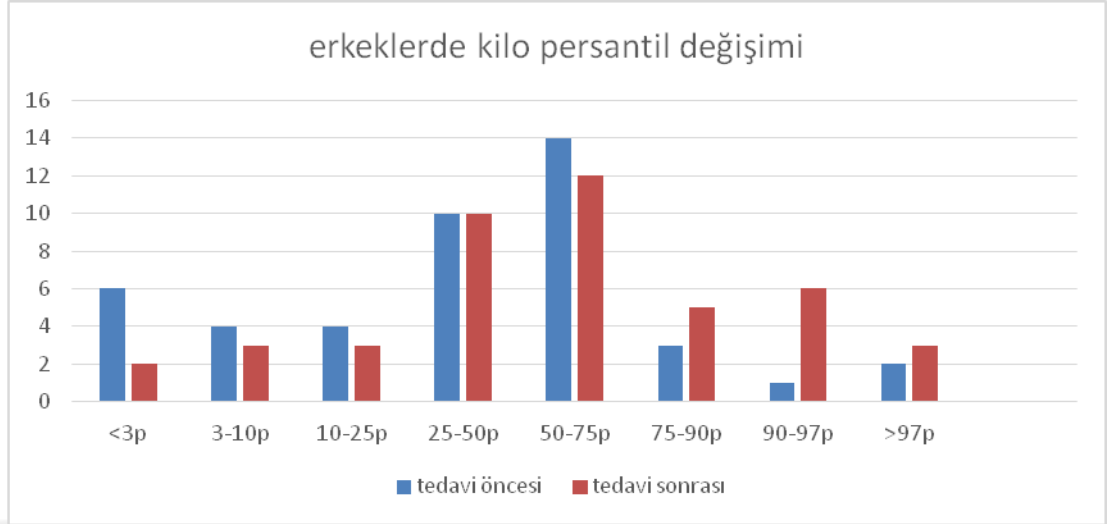
Değişkenler	CİNSİYET			
	Kız		Erkek	
	N	Ort±SS	n	Ort±SS
Hb (g/dl)	62	11,45±1,3	44	11,37±1,12
Hct (%)	62	35,96±3,72	44	35,37±3,41
MCV (fL)	62	74,1±8,38	44	72,98±6,87
Ferritin (ng/ml)	11	22,74±19,83	10	24,04±11,47

**Grafik 1.** Tedavi önce ve sonrasında çocukların persantil değışkenleri



Çocukların tedavi öncesi ve sonrası kilolarına ait persantil değeri incelenmiştir. DEA tanı anında çocukların %18.8'inin 3 persantil altında olduğu, tedavi ile bu oranın %4.7'ye düştüğü görüldü. 3-50 persantiller arasında tedavi sonrasında azalma görülürken, 50-97 persantiller arası çocuk sayısında artış izlendi.

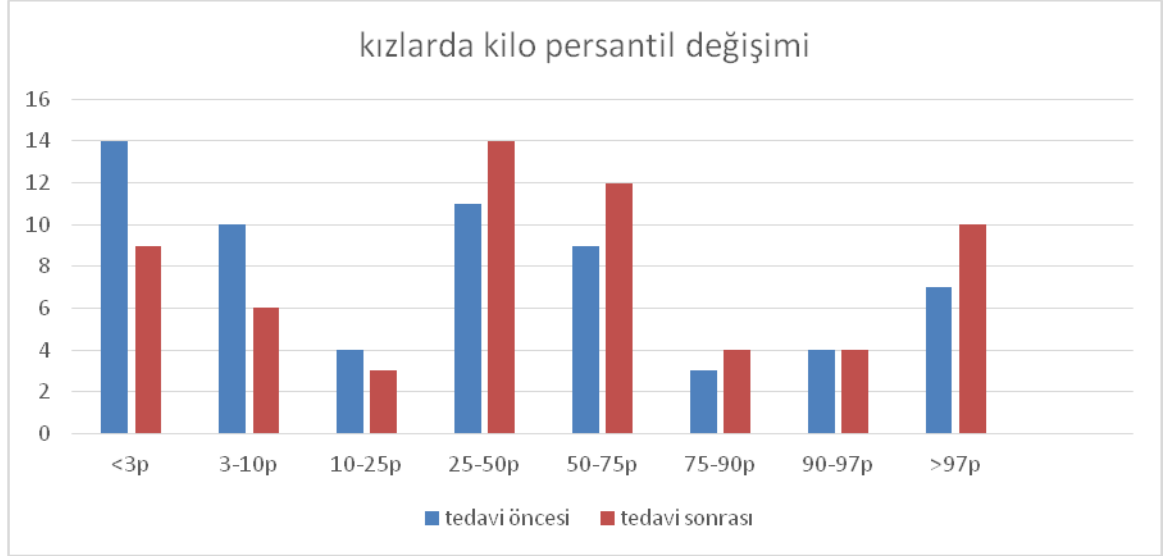
**Grafik 2.** Erkek çocuklarında tedavi öncesi ve sonrasındaki ağırlık persantilleri



Erkek çocuklarının ağırlık persantillerine bakıldığında tedavi öncesi %13.6'sının 3 persantil altında, %4.5'unun 97 persantil üzerinde olduğu görülmekte. Tedavi sonrası 3 persantil altında kalan çocuk oranı %4.5 bulunurken, 97 persantil üzerinde kalan sayısı ise %6.8'e yükseldi. Tedavi öncesi %86.4 olan 3-75 persantil arası kişi sayısı tedavi sonrası %68.1 olurken; tedavi öncesi %13.6 olan 75-97 persantil arası kişi sayısı %31.8'e yükseldi. Aynı zamanda büyüme çağında olan demir tedavisi almış bu çocuklarda genel olarak kilo artışı izlendi.

Kız çocuklarının ağırlık persantillerine bakıldığında tedavi öncesi % 22.5'inin 3 persantil altında, % 11.2'sinin 97 persantil üzerinde olduğu görülmekte. Tedavi sonrası 3 persantil altında kalan çocuk oranı %4.5 bulunurken, 97 persantil üzerinde kalan sayısı ise %6.8'e yükseldi. Tedavi öncesi % 61.2 olan 3- 50 persantil arası kişi sayısı tedavi sonrası %51.6'ya gerilerken; tedavi öncesi % 37 olan 50-97 persantil arası kişi sayısı % 48.3'e yükseldi. Kızlarda da erkeklere benzer belirgin persantil artışı izlendi.

**Grafik 3.** Kız çocuklarında tedavi öncesi ve sonrasında ağırlık persantilleri



**Tablo 16.** Ölçek toplam ve alt boyut toplamlarının yüzdeye çevrilmiş tedavi öncesi ve tedavi sonrası puanları arasındaki karşılaştırma

Bağımlı değişkenler	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		p
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
<b>Toplam</b>	55,04	8,21	61,30	6,61	<0,001
<b>Gıdadan keyif alma</b>	61,51	19,54	73,09	15,25	<0,001
<b>Duygusal aşırı yeme</b>	37,31	16,19	42,88	16,43	<0,001
<b>İçme tutkusu</b>	63,46	22,11	73,96	18,60	<0,001
<b>Tokluk heveslisi</b>	62,21	15,46	59,06	12,75	<0,001
<b>Yavaş yeme</b>	58,87	22,34	52,58	18,18	<0,001
<b>Duygusal az yeme</b>	59,15	17,53	68,44	14,98	<0,001
<b>Yemek seçiciliği</b>	55,03	20,12	67,23	14,70	<0,001

<b>Gıda heveslisi</b>	42,11	18,93	55,77	16,01	<0,001
-----------------------	-------	-------	-------	-------	--------

*İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı*

Çocuklarda yeme davranışı anketi tanı anında ve 3 aylık tedavi sonunda tüm çocuklara uygulanmış ve DEA olan çocukların beslenme alışkanlıkları ve bu alışkanlıkların tedaviyle değişip değişmediği incelenmiştir. DEA tespit edilen çocuklarda 8 beslenme davranışını gösteren alt boyutlardan en fazla içme tutkusu (%63.46), tokluk heveslisi (%62.21) ve gıdadan keyif alma (%61.51) izlenirken; en az duygusal aşırı yeme (%37.31) ve gıda heveslisi (%42.11) tutumları izlenmiştir. Tedavi sonrası en çok içme tutkusu (%73.96) ve gıdadan keyif alma (%73.09) izlenirken en az yemek seçiciliği (%32.8), duygusal aşırı yeme (%42.88) ve yavaş yeme(%52.58) skorları izlenmiştir. Beslenme davranışlarından tokluk heveslisi, yavaş yeme ve yemek seçiciliği azalırken, diğer tüm alt gruplarda artmış skor izlenmiştir. En büyük fark gıda heveslisi (+%12) ve yemek seçiciliği (-%12) ve içme tutkusunda (+%10.5) gözlenmiştir. Tedavi sonrası tüm alt boyutlarda görülen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.(p<0.05)

**Tablo 17.** Ölçek toplam ve alt boyut toplamlarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası puanları arasındaki karşılaştırma

<b>Bağımlı değişkenler</b>	<b>Tedavi öncesi</b>		<b>Tedavi sonrası</b>		<b>p</b>
	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart sapma</b>	
<b>Toplam</b>	93,58	13,96	104,22	11,24	<0,001
<b>Gıdadan keyif alma</b>	15,38	4,89	18,27	3,81	<0,001
<b>Duygusal aşırı yeme</b>	7,46	3,24	8,58	3,29	<0,001
<b>İçme tutkusu</b>	9,52	3,32	11,09	2,79	<0,001
<b>Tokluk heveslisi</b>	21,77	5,41	20,67	4,46	<0,001
<b>Yavaş yeme</b>	8,83	3,35	7,89	2,73	<0,001
<b>Duygusal az yeme</b>	11,83	3,51	13,69	3,00	<0,001
<b>Yemek seçiciliği</b>	8,25	3,02	10,08	2,20	<0,001
<b>Gıda heveslisi</b>	10,53	4,73	13,94	4,00	<0,001

*İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı*

Tüm alt gruplarda sorulara ilişkin alınan skorların değişiminde anlamlı fark görülmektedir. Ancak her alt grubun farklı sayıda soru sayısı bulunduğundan elde edilen puanlar, gruplar arasında bir sıralama yapma olanağı tanımamaktadır. Bu amaçla tablo 16'daki her alt grubun yüzde cinsinden puanının izlendiği veriler kullanılmış ve hangi alt grubun daha kuvvetle görüldüğü çıkarımı yapılabilmektedir. Tablo 17'de izlenen alt grupların toplam puanları ve bu puanların tedavi ile değişimidir. Tüm beslenme tutumlarından tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmektedir. ( $p < 0.05$ )

Cinsiyet değişkenine bağlı olarak alt gruplardaki değişim tablo 18 ve tablo 19'da izlenmektedir. Kız çocuklarda tokluk heveslisi alt grubu dışında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmiştir. Kız çocuklarda tokluk heveslisi ve yavaş yeme dışında tüm alt gruplarda artan puanlar izlenmekteyken, yavaş yemede tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenmiştir. Erkek çocuklarda beslenme davranışlarının tedavi ile değişimi izlendiğinde tüm alt boyut puanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir.

**Tablo 18.** Cinsiyete göre alt boyut bağımlı değişkenlerin karşılaştırması (Kız çocuklar)

Bağımlı değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
	Ortalama± standart sapma	Ortalama± standart sapma	
Toplam	92,29±13,74	102,97±11,41	<0,001
Gıdadan keyif alma	15,55±5,19	18,18±4,01	<0,001
Duygusal aşırı yeme	7,71±3,42	8,66±3,33	<0,001
İçme tutkusu	8,9±2,81	10,53±2,86	<0,001
Tokluk heveslisi	21,37±4,75	20,73±4,29	0,122
Yavaş yeme	8,47±3,46	7,89±2,78	0,024
Duygusal az yeme	11,45±3,23	13,48±2,7	<0,001

Yemek seçiciliği	8,31±2,83	9,89±2,39	<0,001
Gıda heveslisi	10,53±4,87	13,61±4,03	<0,001

**Tablo 19.** Cinsiyete göre alt boyut bağımlı değişkenlerin karşılaştırması (erkek çocuklar)

Bağımlı değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
	Ortalama± standart sapma	Ortalama± standart sapma	
Toplam	95,39±14,22	105,98±10,89	<0,001
Gıdadan keyif alma	15,14±4,48	18,41±3,55	<0,001
Duygusal aşırı yeme	7,11±2,97	8,45±3,26	<0,001
İçme tutkusu	10,39±3,79	11,89±2,52	0,001
Tokluk heveslisi	22,34±6,24	20,59±4,75	0,004
Yavaş yeme	9,34±3,15	7,89±2,69	<0,001
Duygusal az yeme	12,36±3,83	13,98±3,39	0,001
Yemek seçiciliği	8,18±3,29	10,36±1,91	<0,001
Gıda heveslisi	10,52±4,58	14,41±3,96	<0,001

*İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi kullanıldı*

Demir eksikliği anemisi tespit edilmiş çocukların ağırlık persantillerinin, tedavi öncesi beslenme davranışı alt gruplarıyla ilişkisi tablo 20’de incelenmektedir. Tedavi öncesi içme tutkusunun, ağırlık persantilleriyle pozitif yönde zayıf bir ilişkisinin olduğu; diğer beslenme davranışlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlenmektedir. Tablo 21’de incelenen tedavi sonrası ağırlık persentilleri ve ölçek alt grupları ilişkisi; tedavi sonrası persantilleri ile beslenme davranışı alt gruplarının istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı içinde olmadığını göstermektedir.

**Tablo 20.** Tedavi öncesi ağırlık persantillerinin ölçek ve ölçek alt puanlarıyla olan ilişkisi

Değişkenler	r	p
Tedavi öncesi	0,173	0,076
Gıdadan Keyif Alma	0,098	0,318
Duygusal Aşırı Yeme	0,185	0,057
İçme Tutkusu	0,217	0,025
Tokluk Heveslisi	-0,068	0,486

Yavaş Yeme	-0,001	0,995
Duygusal Az Yeme	-0,098	0,318
Yemek Seçiciliği	-0,064	0,516
Gıda Heveslisi	0,137	0,162

*Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı.*

**Tablo 21.** Tedavi sonrası ağırlık persantillerinin ölçek ve ölçek alt puanlarıyla olan ilişkisi

Değişkenler	r	p
Tedavi Sonrası	-0,003	0,979
Gıdadan Keyif Alma	0,043	0,665
Duygusal Aşırı Yeme	0,043	0,665
İçme Tutkusu	0,136	0,163
Tokluk Heveslisi	-0,104	0,287
Yavaş Yeme	0,042	0,666
Duygusal Az Yeme	-0,166	0,088
Yemek Seçiciliği	-0,053	0,589
Gıda Heveslisi	0,073	0,455

*Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı.*

DEA tespit edilmiş çocukların tedavi öncesi ve sonrası vücut kitle indekslerinin beslenme davranışlarıyla ilişkisi tablo 22 ve 23'te izlenmektedir. Tedavi öncesi VKİ değerlerinin, gıdadan keyif alma ve duygusal aşırı yeme ile zayıf pozitif bir ilişki içinde oluşu, yavaş yeme ile de istatistiksel olarak önemsenmeyecek düzeyde zayıf negatif bir ilişki içinde olduğu görülmektedir. Tedavi sonrasında ise; gıdadan keyif alma ve duygusal aşırı yeme ile vki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif ilişki içerisinde olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası tokluk heveslisi ve vki değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif zayıf bir ilişki içindedirler.

**Tablo 22.** Tedavi öncesi VKİ değerlerinin tedavi öncesi ölçek ve ölçek alt puanları ile olan ilişkisi

Değişkenler	r	p
Tedavi Öncesi	0,121	0,217
Gıdadan Keyif Alma	0,228	0,019
Duygusal Aşırı Yeme	0,349	<0,001
İçme Tutkusu	0,036	0,713
Tokluk Heveslisi	-0,171	0,080



Yavaş Yeme	-0,194	0,047
Duygusal Az Yeme	-0,087	0,378
Yemek Seçiciliği	0,030	0,760
Gıda Heveslisi	0,090	0,357

*Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı.*

**Tablo 23.** Tedavi sonrası VKİ değerlerinin tedavi sonrası ölçek ve ölçek alt puanlarıyla olan ilişkisi

<b>Değişkenler</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
Sonrası	0,152	0,121
Gıdadan Keyif Alma	0,260	0,007
Duygusal Aşırı Yeme	0,274	0,004
İçme Tutkusu	0,145	0,138
Tokluk Heveslisi	-0,241	0,013
Yavaş Yeme	-0,143	0,143
Duygusal Az Yeme	-0,138	0,157
Yemek Seçiciliği	0,158	0,106
Gıda Heveslisi	0,272	0,005

*Spearman Korelasyon katsayısı kullanıldı.*

Çalışma sonrası tüm ölçek ve alt ölçeklerde post-power analizi yapılmış ve çalışmamızın gücünün %99 olduğu görülmüştür.

## 5.TARTIŞMA

Aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyona göre hemoglobin veya kırmızı kan hücre sayısının 2 Standart sapma altında olmasına anemi denir.<sup>10</sup> Anemi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri etkileyen, insan sağlığı dışında sosyal ve ekonomik sonuçları da olan global bir sağlık problemidir. Yaşam döngüsü içinde her dönemde ortaya çıkabilmekle beraber en sık çocuklar ve hamile bayanlarda görülmektedir.<sup>18</sup>

Demir eksikliği anemisi ise en sık ve önlenebilir anemi sebebidir.<sup>18</sup> Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre DEA ülkeler arası büyük farklar göstermekle beraber, gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir.<sup>42</sup> Dünya üzerinde iki milyara yakın insanı etkileyen DEA'nin en sık 6-24 aylık bebeklerde görüldüğü belirlenmiştir.<sup>43</sup> Ülkemizde DEA sıklığı gelişmiş ülkelere nazaran çok daha yüksektir. Bölgesel ve yaş gruplarına göre fark göstermekle beraber ülkemizde DEA sıklığının %15,2 ile % 62,5 arasında olduğu bildirilmektedir.<sup>44-47</sup>

Anemi; iştahsızlık, halsizlik, baş dönmesi, ciltte ve mukozalarda solukluk, süt çocuklarında huzursuzluk, iritabilite gibi bulgular yapabilir.<sup>2</sup> Demirin vücutta oksijen taşıma dışında birçok esansiyel fonksiyonu olması nedeniyle eksikliği durumunda çocuklarda büyüme gelişme üzerinde olumsuz etkileri olduğu, mental ve psikomotor gelişim bozukluklarına neden olabileceği gösterilmiştir. Birçok çalışma, demir eksikliği olan çocuklarda motor ve bilişsel gerilik ve duygulanım bozuklukları görülebildiğini göstermiştir.<sup>69</sup> Lozoff ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan çocukların kontrol grubuna göre daha kolay yorulduklarını, daha az oyun oynadıklarını ve daha tutuk oldukları ve bu etkilerin tedavi sonrasında da devam ettiği göstermiştir.<sup>71</sup> O nedenle hayatın özellikle nöromotor ve bilişsel gelişim açısından kritik öneme sahip ilk 2 yılında demir eksikliği gelişiminin engellenmesi önemlidir.

DEA'nin özellikle aileler tarafından en sık farkına varılan ve hastaneye başvuru sebebi olan bulgularından biri iştahsızlıktır. İştah; yiyeceklere karşı duyulan istek olarak tanımlanabilir.<sup>90</sup> İştah bilinçli bir istek olup kişisel deneyimler, besinin görünümü, bulunan ortam ve şartlardan olumlu veya olumsuz etkilenebilir. Çocukluk çağında iştahsızlık ve beslenme problemleri nedeniyle gelişme geriliği olmayan çocukların %20-35'i doktora başvuruyken; gelişme geriliği olan çocuklarda bu oran %33-90 olarak bildirilmiştir.<sup>90-92</sup> Vücutta gıda alımı, kontrolü ve yönetimi temel olarak gastrointestinal sistem, beyin ve yağ dokusu arasındaki etkileşim ve koordinasyon ile sağlanmaktadır. Bu iletişim sempatik, parasempatik sistem ve bazı özelleşmiş peptit ve hormonlar yoluyla olmaktadır. Bilinen iştah açıcı tek molekül ghrelin iken, iştah baskılayıcı birçok diğer molekül ile beraber iştah kontrolünü sağlamaktadır.

Vitamin ve minarelerin iştah üzerine etkisi ile ilgili çeşitli deneyimler ve çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda plazma ghrelin ve demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiş ve demir eksikliği anemisinde görülen iştahsızlığın ghrelin düşüşüyle açıklanabileceği düşünülmüştür. Ancak demir desteği verilerek iştahın düzeleceğine ilişkin sonuçlar çelişkilidir.<sup>197,198</sup> Tanzanya'da yapılan bir çalışmada düşük doz demir desteğinin iştahı iyileştirdiği,<sup>197</sup> Kenya'dan bir çalışmada demir tedavisinin anemik ilkökul çocuklarında iştah ve büyümeyi desteklediği görülmüştür.<sup>199</sup> Ancak Benin'de anemik ve gelişme geriliği olan

çocuklarda demir, multivitamin-multimineral desteğinin iştahı arttırmadığı gösterilmiştir.<sup>198</sup>

Çalışmamızda çocuk sağlığı hekimliğinin sık karşılaşılan iki problemi olan DEA ve iştahsızlık konu edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iştah durumunu ve demir tedavisi sonrası iştah durumunda bir değişiklik olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

İştah durumunun değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, literatürde temel olarak iki yöntemin olduğunu gördük; gözlemsel değerlendirme ve aile raporları. Bazı çalışmalarda; ailenin muhatap olduğu bir ölçüt ile iştah durumu değerlendirilirken, bazı çalışmalarda çocuğun iştahının nasıl olduğu anneye sorularak verilen cevap üzerinden iştah yorumlanmaya çalışılmıştı.<sup>196,197</sup> Gözlemsel olarak daha önceden belirlenmiş, kültürel olarak kabul görmüş standart bir gıdanın deney ortamında tüketimi ve tüketilen miktarın ölçümü şeklinde araştırmalar mevcuttu.<sup>199,216</sup> Başka araştırmacıların da belli bir süre (ortalama 3 gün) çocuğun tükettiği tüm gıdaların aile tarafından kaydedilerek bunun daha sonra araştırmacı tarafından yorumlanması yoluyla iştah durumunu değerlendirdiğini gördük.<sup>198</sup>

Gözlemsel çalışmaların değerlendirmede en objektif ve kesin yöntem olduğu düşünülse de pratik olmayışı, çocuk davranışının gözlem esnasında değişebilecek olması nedeniyle çalışmamızda iştah değerlendirmesini gözlemsel yapmayı tercih etmedik.

Biz çalışmamızda uygulanabilirliğindeki kolaylık ve objektiflik kuvveti açısından çocukların iştah durumunu ve beslenme davranışını bir ölçek ile değerlendirmeyi uygun bulduk. Bu amaçla geliştirilmiş ölçekleri incelediğimizde, 'Children's Eating Behaviour Questionnaire'<sup>203</sup> ölçeğinin Türkçeye uyarlanmış hali olan 'Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi'ni (ÇYDA);<sup>9</sup> çocukların beslenme davranışlarının değerlendirilmesi açısından kapsamlı, objektif, geçerlik ve güvenilirliğinin kanıtlanmış olması sebebiyle çalışmamız için kullanmayı uygun bulduk.

Bu anket anne babaların yanıtladığı 35 sorudan oluşmaktadır. ÇYDA bu sorulara verilen cevaplar ışığında sekiz açıdan çocuğun beslenme davranışını belirlemektedir; gıda heveslisi (GH), duygusal aşırı yeme (DAY), gıdadan keyif alma (GKA), içme tutkusu (IT), tokluk heveslisi (TH), yavaş yeme (YY), duygusal az yeme (DAZ) ve yemek seçiciliği (YS). Kabaca bu davranışlardan gıda heveslisi,

gıdadan keyif alma, duygusal aşırı yeme pozitif, tokluk heveslisi, yavaş yeme, duygusal az yeme ve yemek seçiciliği ise negatif iştah göstergesi sayılabilecek beslenme tutumu olarak değerlendirilebilir. Ancak pozitif ya da negatif olarak yapılan bu sınıflama aynı yönde sağlıklı tutum anlamına gelmemektedir.

Gıda heveslisi ve gıdadan keyif alma çevresel gıda işaretçilerine olumlu yanıt verme ve iştahlılık olarak anlaşılmaktadır. Kilolu ve obez kişilerde gıda işaretçilere verilen olumlu cevap artmıştır.<sup>208</sup> İçme tutkusu; sıvı gıda ve özellikle şekerli sıvı gıdalar tüketme ve yanında bulundurma eğilimi olarak açıklanmaktadır.<sup>209</sup> Tokluk heveslisi gıda alımı sonrası tokluk hissederek gıda alımını sınırlandırabilme, enerji alımını düzenleyebilme anlamına gelmektedir. Yavaş yeme, yemek ilgi ve sevgisinin azalmasına bağlı olarak yeme hızının düşmesi olarak açıklanabilir. Yemek seçiciliği; tanıdık veya yeni herhangi bir gıdayı almayı reddederek, yetersiz miktarda ve çeşitte besin alma anlamına gelmektedir.<sup>212</sup> Bu durum yemek ilgisinin kaybolması<sup>213</sup> ve yavaş yeme ile sonuçlanmaktadır.<sup>214</sup> Duygusal az ve çok yeme; negatif duygu durumu sonucu beslenmenin artışı ya da azalması olarak tanımlanır. Duygusal az yeme VKİ ile ters, duygusal çok yeme de VKİ ile doğru orantılı bulunmuştur.<sup>215</sup>

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tespit ettiğimiz 106 çocuğa ÇYDA uyguladık. 3 aylık 3-6 mg/kg elementer demir tedavisi sonrası antropometrik, laboratuvar ve ölçek değerlendirmesini tekrarladık. Çalışmaya dahil edilen hastaların kontrol boy, vücut ağırlığı, vki; hemoglobin, hematokrit ve MCV değerlerinde artış gözlemledik, tedaviye makul uyum olduğunu değerlendirdik.

Büyüme çağında olan bu çocukların tedavi almasa da büyüyecek olmaları göz önüne alındığında, başlangıç ve sonraki persentil değerlerini incelemenin daha doğru olabileceğini düşündük. Bu değerlere de bakıldığında, genel olarak çocuklarda persentil kazanımı olduğunu izledik. Bu durum büyüme yanında çocukların bu süreçte artmış kalori alımı olduğu izlenimi vermekteydi. Bu da demir tedavisinin DEA olan çocuklarda iştah artışına sebep olduğunu düşündüren bir bulgu olarak değerlendirildi. Bu veriler çocukların beslenme davranışı konusunda dolaylı olarak bir fikir vermekteydi.

Çocukların beslenme davranışlarının objektif olarak değerlendirilmesini sağlayan “Çocuklarda Yeme Davranışı Anketi” tedavi öncesi ve sonrasında uygulandı. Bu anket ile DEA bulunan çocukların iştah durumu ve beslenme davranışlarının nasıl olduğu ve demir tedavisi sonrası değişip değişmediği incelendi.

Tedavi öncesi grubun beslenme eğilimlerine bakıldığında en yüksek skorun; içme tutkusu (%63,46), tokluk heveslisi (%62,21) ve gıdadan keyif alma (%61,51) davranışlarında olduğu görüldü. Temel olarak tedavi öncesi pozitif iştah tutumu sergilenen gıdadan keyif alma ve negatif iştah tutumu olan tokluk heveslisi en yüksek skorda davranışlar olarak izlenmekteydi. Sıvı, özellikle şekerli sıvı gıdaları tüketme; yanında sürekli içecek bulundurma isteği olarak tanımlanabilen içme tutkusu tedavi öncesi en yüksek skordaki beslenme tutumuydu. Bu tutum; iştah açısından pozitif ya da negatif bir tutum olarak değerlendirilmemekle beraber, Ludwig ve arkadaşlarının çalışmalarına göre yüksek VKİ ile birliktelik gösterdiği görülmüş olan bir beslenme davranışı iken, bizim çalışmamızda VKİ ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.<sup>217</sup> Ancak vücut ağırlığı persantilleri incelendiğinde tedavi öncesi persantilleri ile içme tutkusunun pozitif zayıf bir ilişki içerisinde olduğu görülmekteydi. Bu bulgu mevcut literatür ile uyumlu değerlendirildi.

Çalışmamızda, tedavi öncesi VKİ değerlerinin, pozitif iştah yönelimlerinden olan gıdadan keyif alma ve duygusal aşırı yeme ile zayıf pozitif bir ilişki içinde olduğunu, negatif iştah yönelimlerinden yavaş yeme ile de istatistiksel olarak önemsenmeyecek düzeyde zayıf negatif bir ilişki içinde olduğunu gözlemledik. Bu sonuç iştah durumu ve vücut kitle indeksinin pozitif ilişki içerisinde olduğunu göstermekteydi. Tedavi sonrasında ise; gıdadan keyif alma ve duygusal aşırı yeme ile vki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif ilişki içerisinde olduğu görülmekteydi. Tedavi sonrası tokluk heveslisi ve vki değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif zayıf bir ilişki içindedirler. Bu bulgu da iştah durumu ve vki ilişkisinin pozitif yönde olduğu düşüncesini desteklemekteydi.

Çalışmamızda tedavi öncesi en düşük skor ise duygusal aşırı yeme davranışında gözlenmekteydi (%37,31). Benzer bir şekilde Wardle ve arkadaşları da çocuklarda duygusal aşırı yemenin diğer tutumlara göre daha az gözlendiğini belirtmişlerdi. Duygusal az yeme tutumu da nispeten daha fazla gözlenmekteydi.<sup>203</sup> Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve sonrası skorlara bakıldığında duygusal az yeme, duygusal aşırı yemeye göre daha yüksek skor göstermekteydi. Duygusal aşırı yeme pozitif iştah tutumu olarak izlenen, Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmalarına göre gıda heveslisi ve içme tutkusu puanları ile beraber erkeklerde daha fazla gözlenen bir tutumdur.<sup>9</sup> Yavaş yeme davranışı ise bu çalışmada kızlarda daha yüksek

skorda izlenmişti. Biz ise çalışmamızda beslenme davranışı ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik.

Tedavi sonrasında; negatif iştah tutumlarından olan tokluk heveslisi ve yavaş yeme dışında tüm alt boyutlarda artan skor gözlenmekteyken en yüksek skor gıdadan keyif alma (%73,09) ve içme tutkusu (%73,96) grubunda gözlendi. Yine en düşük skor duygusal aşırı yeme alt boyutunda (%42,88) olduğu görüldü. Tedavi sonrası pozitif iştah tutumlarında cinsiyet farkı olmaksızın artan skorlar tespit ettik. Bu sonucu; DEA'de demir yerine koyma tedavisinin çocukların iştah durumunda pozitif bir etki oluşturduğu şeklinde yorumladık.

Tedavi öncesi ve sonrası alt gruplar arasındaki değişim göz özüne alındığında en büyük farkın artış yönünde gıdadan keyif alma (%12), yemek seçiciliği (%12) ve içme tutkusunda (%10) olduğu görüldü. Sonuçlar ilk bakışta çelişkili görünse de, pozitif iştah tutumlarından olan gıdadan keyif almanın diğer sonuçlarla uyumlu olduğu görülmekteydi. Negatif iştah tutumlarından olan yemek seçiciliğinde artmış skor (ankette soruların sorulma biçiminden kaynaklanan, skorla tutumun ters orantılı olması durumu nedeniyle) yemek seçiciliğinde azalma olarak anlaşılmaktadır. İçme tutkusu davranışı ise bir iştah belirteci olmaktan çok, değişik karakteristiği olan, obezite ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiş olan bir beslenme davranışı olarak gözlenmekteydi. Bizim çalışmamızda da, tedaviden bağımsız olarak her iki dönemde de çocuklarda yüksek oranda izlendiği ve tedavi öncesi vücut ağırlığı persantilleriyle pozitif ilişkili olduğu gözlendi.

Tedavi öncesindeki ile benzer olarak en düşük skor duygusal aşırı yeme tutumunda izlendi. Strese artmış gıda alımı yanıtı olarak izlenen pozitif iştah tutumlarından biri olan bu beslenme davranışı, cinsiyet farkı gözetmeksizin çocuklarda daha az izlenen bir durum olarak izlendi. Sleddens ve arkadaşları; duygusal strese 7 yaşına kadar az yeme, 7 yaşından sonra ise çok yeme şeklinde bir cevap olduğu görülmüş; Yılmaz ve arkadaşları da, duygusal aşırı yeme davranışının erkeklerde daha belirgin olduğunu izlemiştir.<sup>9,218</sup> Bizim çalışmamızda bu tutuma yönelik cinsiyet farkı istatistiksel olarak gözlenmedi. Çalışmamızda hedeflediğimiz demir eksikliği anemisinde ve tedavi sonrasında beslenme davranışının nasıl olduğunu gözlemek olduğundan; yaş değişkeni ve tutum arasında ilişki olup olmadığını incelemedik.

Yılmaz ve arkadaşlarının 2011’de yayınlanan çalışmasında GH, DAY ve IT puanlarının erkeklerde, YY puanlarının kızlarda daha yüksek olduğu gözlenmişti. İngiltere’de 2001 yılında yaptıkları çalışmada Wardle ve arkadaşları; sadece yemek seçiciliğinin cinsiyet farkı gösterdiği ve erkeklerde daha fazla gözlendiğini bildirmişti. Bizim çalışmamızda ise herhangi bir beslenme tutumu ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik.



## 6.SONUÇLAR

DEA bulunan çocuklarda yeme davranışının, çocuklarda yeme davranışı anketi ile belirlenmesi amacıyla yaptığımız çalışmamızda Ocak 2013- Mayıs 2014 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine başvuran toplam 106 çocuk dahil edilmiştir. Katılımcıların %58.5’i kız, %41.5’i erkektir.

Çalışmamızdaki çocukların ortalama yaşı 8.9 yıl, başlangıç ortalama kilosu 30.27 kg, başlangıç ortalama vücut kitle indeksi 17.8 kg/m<sup>2</sup>, ortalama boy 122.6 cm idi. Tedavi sonrası çocukların ortalama kilosu 31.53 kg, boyu 123.45 cm, vücut kitle indeksleri ise 18.36 kg/m<sup>2</sup> idi. Tedavi sonrası tüm parametrelerde artış izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası kilo, boy ve vki parametrelerindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.05)



Tedavi öncesi ortalama hemoglobin konsantrasyonu 9.83 g/dl, hematokrit 31.5, MCV 70.48fL idi. Tedavi sonrası hemoglobin değeri ise 11.42 g/dl, hematokrit 35.71, MCV 73.64 olarak tespit edildi. Hastaların %24.5'inin ilk ferritin düzeyi ölçülmüş olup ortalama 8.13 ng/ml iken, kontrolde %19.8'inin ferritin düzeyine bakılmış ve ortalama 23.36 ng/ml tesbit edilmiştir. Tüm laboratuvar parametrelerinde artış izlendi.

Çocukların tedavi öncesi ve sonrası kilolarına ait persantil değerleri incelendiğinde; DEA tanı anında çocukların %18.8'inin 3 persantil altında olduğu, tedavi ile bu oranın %4.7'ye düştüğü görüldü. 3-50 persantiller arasında tedavi sonrasında azalma görülürken, 50-97 persantiller arası çocuk sayısında artış izlendi.

Erkek çocuklarının ağırlık persantillerine bakıldığında tedavi öncesi %13.6'sının 3 persantil altında, %4.5'unun 97 persantil üzerinde olduğu görülmekteydi. Tedavi sonrası 3 persantil altında kalan çocuk oranı %4.5 bulunurken, 97 persantil üzerinde kalan sayısı ise %6.8'e yükseldi. Tedavi öncesi %86.4 olan 3-75 persantil arası kişi sayısı tedavi sonrası %68.1 olurken; tedavi öncesi %13.6 olan 75-97 persantil arası kişi sayısı %31.8'e yükseldi. Aynı zamanda büyüme çağında olan ve demir tedavisi almış bu çocuklarda genel olarak kilo artışı izlendi.

Kız çocuklarının ağırlık persantillerine bakıldığında tedavi öncesi % 22.5'inin 3 persantil altında, % 11.2'sinin 97 persantil üzerinde olduğu görülmekteydi. Tedavi sonrası 3 persantil altında kalan çocuk oranı %4.5 bulunurken, 97 persantil üzerinde kalan sayısı ise %6.8'e yükseldi. Tedavi öncesi % 61.2 olan 3- 50 persantil arası kişi sayısı tedavi sonrası %51.6'ya gerilerken; tedavi öncesi % 37 olan 50-97 persantil arası kişi sayısı % 48.3'e yükseldi. Kızlarda da erkeklere benzer belirgin persantil artışı izlendi.

Çocuklarda yeme davranışı anketi tanı anında ve 3 aylık tedavi sonunda tüm çocuklara uygulanmış ve DEA olan çocukların beslenme alışkanlıkları ve bu alışkanlıkların tedaviyle değişip değişmediği incelenmiştir. DEA tespit edilen çocuklarda 8 beslenme davranışını gösteren alt boyutlardan en fazla içme tutkusu (%63.46), tokluk heveslisi (%62.21) ve gıdadan keyif alma (%61.51) izlenirken; en az duygusal aşırı yeme (%37.31) ve gıda heveslisi (%42.11) tutumları izlenmiştir.

Tedavi sonrası en çok içme tutkusu (%73.96) ve gıdadan keyif alma (%73.09) izlenirken en az yemek seçiciliği (%32.8), duygusal aşırı yeme (%42.88) ve yavaş yeme(%52.58) skorları izlenmiştir. Beslenme davranışlarından tokluk heveslisi,

yavaş yeme ve yemek seçiciliği azalırken, diğer tüm alt gruplarda artmış skor izlenmiştir. En büyük fark gıda heveslisi (+%12) ve yemek seçiciliği (-%12) ve içme tutkusunda (+%10.5) gözlenmiştir. Tedavi sonrası tüm alt boyutlarda görülen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.( $p<0.05$ )

Kız çocuklarda tokluk heveslisi alt grubu dışında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı anlamlı değişim izlenmiştir ( $p<0.05$ ). Kız çocuklarda tokluk heveslisinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan (ortalama: 21.37/ 20.73,  $p$  0.122) ve yavaş yemede istatistiksel olarak anlamlı (ortalama: 8.47/7.89,  $p$ : 0.024) düşük puanlar izlenmiş; bunlar dışında tüm alt gruplarda artan puanlar izlenmiştir. Erkek çocuklarda beslenme davranışlarının tedavi ile değişimi incelendiğinde tüm alt boyut puanlarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir.( $p>0.05$ )

DEA tespit edilmiş çocukların tedavi öncesi içme tutkusunun, ağırlık persantilleriyle pozitif yönde zayıf bir ilişkisinin olduğu ( $p$ :0.025,  $r$ : 0.217); diğer beslenme davranışlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlenmektedir. Tedavi sonrası persantilleri ile beslenme davranışı alt gruplarının istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı içinde olmadığı görülmüştür.

Tedavi öncesi VKİ değerlerinin, gıdadan keyif alma ( $p$ :0.019,  $r$ :0.228) ve duygusal aşırı yeme ( $p<0.001$ ,  $r$ : 0.349) ile zayıf pozitif bir ilişki içinde olduğu, yavaş yeme ( $p$ :0.047,  $r$ :-0.194) ile de istatistiksel olarak önemsenmeyecek düzeyde zayıf negatif bir ilişki içinde olduğu görülmüştür. Tedavi sonrasında ise; gıdadan keyif alma ( $p$ :0.007,  $r$ :0.26) ve duygusal aşırı yeme ( $p$ :0.004,  $r$ :0.274) ile vki değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir pozitif ilişki içerisinde olduğu görülmektedir. Tedavi sonrası tokluk heveslisi ( $p$ :0.013,  $r$ :0.145) ve vki değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif zayıf bir ilişki mevcuttur.

Tüm bu veriler incelendiğinde demir replasman tedavisinin cinsiyet farkı olmaksızın iştah durumunda pozitif etki oluşturduğu izlenmiştir.



## 7.KAYNAKLAR

1. Andrews N UC, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia 7ed. Philadelphia: Saunders; 2009.
2. M H. Eritrosit hastalıkları ve anemi. In: Rudolph CD RA, Lister GE, First L, Gershon AA, ed. Rudolph Pediatri. Ankara: Gunes Tıp Kitabevleri; 2013: 1543-6.
3. Agaoglu L. KZ. Anemiler. 4 ed. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010.
4. Lerner NB SR. Iron-Deficiency Anemia. 19 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
5. Akarsu S UB, Gurgoze MK, Sen Y, Aygun AD. Plasma ghrelin levels in various stages of development of iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; **29**: 384-7.
6. Isguven P AI, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J* 2007; **54**: 985-90.

7. Lawless JW L SL, Kinoti SN, Pertet AM. . Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr* 1994; **124**: 645-54.
8. Dossa RA AE VRJ, de Graaf C, Hautvast JG. Multivitamin-multimineral and iron supplementation did not improve appetite of young stunted and anemic Beninese children. *J Nutr* 2001; **131**: 2874-9.
9. Yılmaz R. EH, Erkorkmaz Ü. Çocuklarda Yeme Davranışı Anketinin Türkçe Uyarılama Çalışması. *Anadolu Psikiyatri Der* 2011; **12**: 287-94.
10. Kliegman Robert M. SBF, Behrman Richard E., Schor Nina F., St.Geme Joseph W. Nelson Textbook of Pediatrics. 19 ed: Elsevier Saunders; 2011, chapter 449:1655-8
11. Brugnara C OF, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7 ed. Philadelphia WB Saunders; 2009: 456.
12. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO library cataloguing-in-publication data, 2005.
13. Ağaoğlu L KZ. Anemiler. In: Neyzi O ET, ed. Pediatri. 4 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2010: 1286.
14. Janus J MS, Ferry H. Evaluation of Anemia in Children. *American Family Physician* 2010; **81**: 1462-71.
15. LY S. Çocukta anemiye yaklaşım: sınıflama ve ayırıcı tanı. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemi Sempozyumu* 2001: 127-35.
16. Brrunetti M CJ. the Harriet Lane Handbook. 17 ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005: 338.
17. N. O. Çocuklarda Tanıdan Tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2015; **50**: 11-9.
18. Martin PL PHIOF. The anemias. In: FA O, ed. Principles and practices of pediatrics. 2d ed. Philadelphia: Lippincott; 1994: 1657.
19. P. L. Iron-Deficiency Anemia. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3 ed. USA: Academic Press; 2000: 33-47.
20. Sandoval C DS, Visintainer P, et al. Clinical and laboratory features of 178 children with recurrent epistaxis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; (24): 47.
21. İ. Y. Demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Arşivi* 2009; **44 özel sayı**: 14-8.
22. Ballin A SY, Rubinstein U, Schaefer E, Peri R, Amsel S, Vol M, Amit Y, Boaz M. Anemia Associated with Acute Infection in Children. *IMAJ* 2012; **14**: 484-7.
23. Yapıcı GI CG, Sahin U Çocuklarda asemptomatik kurşun zehirlenmesi. *Cerrahpaşa J Med* 2002; **33**: 197-204.
24. Walters MC AH. Interpretation of the complete blood count *Pediatr Clin North Am* 1996; **43**: 599.
25. B F. Anemide Çevresel Kanın incelenmesi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu* 2001: 17-22.
26. BJ B. Diagnosis from the Blood Smear. *N Engl J Med* 2005; **353**: 498-507.
27. J.A S. Diagnostic Cells in the Peripheral Blood Smear *J Pharm Sci & Res Vol* 2014; **6**(4): 213-6
28. Irwin JJ KJ. Anemia in Children. *American Family Physician* 2001; **64**: 1379-86.
29. Erickson L TT. A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning. *J Spec Pediatr Nurs* 2005 **10**: 171-82.

30. Mario Cazzola RI. Ring Sideroblasts And Sideroblastic Anemias. *Haematologica* 2011; **96**: 789-92.
31. SB. K. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994; **307**: 353-9.
32. Brill JR BD. Normocytic Anemia. *Am Fam Physician* 2000 **62**(10): 2255-63.
33. Schnall SF BN, Duffy TP, Benz EF Jr. Approach to the adult and child with anemia. 3 ed. New York: Churchill Livingstone; 2000.
34. Abramson SD AN. Common uncommon anemias. *Am Fam Physician* 1999; **59**: 851-8.
35. Sherry B BD, Yip R. . Continuation of decline in prevalence of anemia in low-income children: the Vermont experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; **151**: 928-30.
36. Brown KE YN. Parvoviruses and bone marrow failure. *Stem Cells* 1996; **14**: 151-63.
37. AJ E. Hypersplenism and hyposplenism. 5 ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 1995.
38. Z K. Makrositik Anemiler. *Güncel Pediatri* 2006; **4**: 96-9.
39. Quinn CT SF, Marino BS. Hematology, 6ed. China: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
40. Derneği TH. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu 2011.
41. WB. F. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the Control of Iron Deficiency in Latin America. *Nutr Reviews* 1997; **55** 183-8.
42. Khusun H YR, Schultink W, Dillon HSD. World health organization hemoglobin cutt-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr* 1999; **129**(9): 1669-74.
43. Monajemmzadeh SM ZM. Iron deficiency anemia in infants aged 12-15 months in Ahwaz, Iran. *Indian J Pathol Microbiol* 2009; **52**(2): 182-4.
44. E Ç. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevelansının araştırılması (tez). *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi* 1997.
45. Gökçay G KA. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; **43**: 3-13.
46. Evliyaoğlu N AD, Atıcı A. . Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatri* 1996; **5**: 249-59.
47. Gür E YI, Celkan T. . Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. *J Trop Pediatr* 2005; **51**: 346-50.
48. Sakru A GF, Atlıhan F, Serdaroğlu E. . 6 Ay - 15 yas arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000; **7**(4): 175-80.
49. E. Ç. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez) *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi* 1997.
50. Sakru A GF, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 Ay - 15 yas arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000; **7**(4): 175-80.
51. Evliyaoğlu N AD, Atıcı A. . Anne sütü. inek sütü ve formül mama ile beslenenlerde demir durumu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*, 1996; **5**: 249-59.
52. Kurt AS ŞS. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin sıklığı, nedenleri ve korunma yolları: Literatür taraması *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi* 2010; **3**(4): 201-8.

53. B Ü. Demir eksikliği anemisi:Klinik hematolojinin ABC'si. *IÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemi Sempozyumu* 2001; 23-32.
54. B T. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg* 2008; **2**(2): 43-57.
55. Ünal S YŞ. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; **16**: 327-45.
56. GM. B. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. . 3 ed. Pennsylvania: Livingstone; 2000.
57. Brugnara C OF, Nathan DG. Iron deficiency and erythropoiesis:new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; **49**(1573-78).
58. CN A. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. Philadelphia: WB. Saunders company; 2003.
59. Gürsel O Eİ, Kürekçi AE. Demir Metabolizması ve Bozuklukları *Türkiye Çocuk Hastalıkları Derg* 2015; **1**(71-77).
60. EM D. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. Geneva. WHO 1989.
61. GA Ç. Demir Metabolizması. *İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2013; **17 (Ek 2)**: 15-7.
62. A. P. Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease. *New Engl J Med* 2004; **350**: 2383- 9.
63. Siah CW OJ, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK. Normal Iron Metabolism and Patophysiology of Iron Overload. *Clin Biochem Rev* 2006; **27**(1): 5-16.
64. Andrews N UC, Fleming MD. . Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia In: Orkin S ND, et al, ed. Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 7 ed. Philadelphia: Saunders; 2009: 521-70.
65. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Rome: Food and Agriculture organization. World Health Organization, 1988.
66. Hoag MS WR, Pollycove M. Occult blood loss in iron deficiency anemia of infancy. *Pediatrics* 1961; **27**: 199-203.
67. Arkin S AM, Aygun B,Friedman D,Karayalcın G. Iron deficiency anemia. In: P L, ed. Manual of Pediatric hematology and Oncology. 7 ed: Elsevier; 2005.
68. Ballin A BM, Rubistein U, et al. . Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child* 1992; **146**: 803-5.
69. Akman M CD, Okur V, et al. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr* 2004; **93**: 1391-6.
70. Lozoff B KN, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev* 1998 **69**: 24-36.
71. Lozoff B JE, Hagen J, et al. . Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; **105**.(E51).
72. Lozoff B JE, Wolf AW. . Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991; **325**: 687-94.
73. Ben-Shachar D AR, Youdim MB. Longterm consequences of early iron-deficiency on dopaminergic neurotransmission in rats. *Int J Dev Neurosci* 1986; **4**: 81-8.
74. Gümrük F AÇ. Demir Metaolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; **16**: 265-86.
75. Idro R GS, Williams TN, et al. Iron deficiency and acute seizures: results form children living in rural Kenya and a meta-analysis. *PloS One* 2010; **5**: e14001.

76. Crowell R FA, Wood RJ, Joyce P, Slivka H. . Comparative effectiveness of zinc protoporphyrin and hemoglobin concentrations in identifying iron deficiency in a group of low-income, preschool-aged children: practical implications of recent illness. *Pediatrics* 2006; **118**(1): 224-32.
77. Oski AF BC, Nathan GD. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2003.
78. Ulukol B TS, Akar N, Gökçe H, Cin S. Evaluation of Erythropoiesis by Serum Transferrin Receptor and Ferritin in infants aged 0-6 months. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; **21**: 293-305.
79. Y B. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clinica Chimica Acta* 2003; **329**: 9 - 22.
80. Diaz de Domingo NB LM, Gasparini S, Grinspon D, Cantenys N, Carbia CD, Merelli A, Sanches Avalos JC. Solubl Transferrin Receptor and Erythropeietin in Chronic Disease Anemia with or without Iron Deficiency. *Medicina* 2001; **61**(552-6).
81. Ginsburg D LA. The thalassemias. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003.
82. Baker RD GF. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010; **126**: 1040-50.
83. Intermittent iron supplementation in preschool and school-age children. WHO, 2011.
84. T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü (Ocak 2004). Emzirmenin korunması, özendirilmesi, desteklenmesi ile demir eksikliği anemisinin önlenmesi ve kontrolü. Ankara.
85. Tarım ve köy işleri bakanlığı koruma ve kontrol genel müdürlüğü bebek mamaları bebek formülleri tebliği. Erişim: 10.07.2008.  
<http://www.kkgm.gov.tr/TGK/Teblig/98-20.html>.
86. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği. Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011.
87. Zlotkin S AP, Antwi KY, Yeung G. . Randomized controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment anemia. *Pediatrics* 2001; **108**: 613-6.
88. Werner Schultink RG, Marcus Gliwitzki, Darwin Karyadi, and Paul Matulesi. Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *Am J C/in Nutr* 1995; **61**: 111-5.
89. Mao X YG. Effect of vitamin C supplementations on iron deficiency anemia in Chinese children. *Biomed Environ Sci* 1992; **5**: 125-9.
90. Fatih Ü. İştahsız Çocuklara Klinik Yaklaşım. *Güncel Pediatri* 2011; **9**: 79-84.
91. Temizel İNS. İştahsız Çocuk. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları* 2008; **51**: 176-81.
92. Wright C BE. risk factors for failure to thrive: a population based survey. *Child Care Health Dev* 2000; **26**: 5-16.
93. Carmen Sobrino Crespo APC, Lilian Puebla Jiménez, Vicente Barrios, and Eduardo Arilla Ferreira. Peptides and food intake. *frontiers in endocrinology* 2014; **5**: 1-12.
94. Wynne K SS, McGowan B, Bloom S. appetite control. *journal of endocrinology* 2005; **184**: 291-318.

95. Steculorum SM CG, Coupe B, Croizier S, Lockie S, Andrews ZB, Jarosch F, Klussmann S, Bouret SG. Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. *J Clin Invest* 2015 Feb; **125**(2): 846-58.
96. Kojima M hH, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; **402**: 656-60.
97. Korbonits M KM, Kangawa K, Grossman AB. Presence of ghrelin in normal and adenomatous human pituitary. *Endocrine* 2001; **4**: 101-4.
98. Mori K YA, Takaya K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000; **486**: 213-6.
99. Gualillo O CJ, Blanco M, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001; **142**: 788-94.
100. Cowley MA SR, Diano S, Tschop M, Ponchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003; **37**: 649-61.
101. Wang HJ GF, Dempfle A, Schauble N, Friedel S, Lichtner P, Fontenla-Horro F, Wudy S, Hagemann S, Gortner L, et al. Ghrelin receptor gene: identification of several sequence variants in extremely obese children and adolescents, healthy normal-weight and underweight students, and children with short normal stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; **89**: 157-62.
102. Ariyasu H TK, Ta Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; **86**: 4753-8.
103. Tschop M SD, Hermann ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; **407**: 908-13.
104. Cummings DE PJ, frayo Rs, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; **50**: 1714-9.
105. Tschop M SDHM. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; **407**: 908-13.
106. Wren AM SC, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA., Batterham RL TS, Stanley SA, Ghatei MA & Bloom SR. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001a **50**: 2540-7.
107. Otto B CU, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL., Heiman ML LP, Fichter M & Tschop M Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *European Journal of Endocrinology* 2001 **145**: 669-73.
108. Schwartz MW MG. Keeping hunger at bay. *Nature* 2002; **418**: 595-7.
109. Liddle RA GI, Rosen MS, Taplitz RA & Williams JA Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *Journal of Clinical Investigation* 1985; **75**: 1144-52.
110. RL CJC. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides* 1994 **15** 731-55.
111. Gibbs J YRSG. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative Physiology and Psychology* 1973 **84**: 488-95.
112. Holzer P1 RF, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012 Dec; **46**(6): 261-74.
113. JM C. The origin and evolution of peptide YY (PYY) and pancreatic polypeptide (PP). *Peptides* 2002 **23**: 269-78.



114. Adrian TE GG, Fitzpatrick ML & Bloom SR Lack of effect of pancreatic polypeptide in the rate of gastric emptying and gut hormone release during breakfast. *Digestion* 1981 **21** 214-8.
115. F EES. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides* 2002 **23** 251-61.
116. WY LHC. Cholecystokinin and peptide YY are released by fat in either proximal or distal small intestine in dogs. *Regulatory Peptides* 2003 **114**: 131-5.
117. Pedersen-Bjergaard U HU, Kelbaek H, Schifter S, Rehfeld JF, Faber J & Christensen NJ Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1996 **56**: 497-503.
118. Batterham RL LRC, Cohen MA, Park A, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA & Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003b **88** 3989-92.
119. Pittner RA MC, Bhavsar SP, Gedulin BR, Smith PA, Jodka CM, Parkes DG, Paterniti JR, Srivastava VP & Young AA. Effects of PYY[3-36] in rodent models of diabetes and obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2004; **28**: 963-71.
120. Halatchev IG EK, Fan W & Cone RD Peptide YY3-36 inhibits food intake in mice through a melanocortin-4 receptor-independent mechanism. *Endocrinology* 2004; **145** 2585-90.
121. BS CCM. Acute stress increases neuropeptide Y mRNA within the arcuate nucleus and hilus of the dentate gyrus. *Brain Research Molecular Brain Research* 2000 **79**: 102-9.
122. le Roux CW BR, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, Kent A, Vincent RP, Gardiner J, Ghatei MA, Bloom SR Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 2006; **147** 3-8.
123. Ekblad E SF. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY *Peptides* 2002; **23**: 251-61.
124. Arosio M RC, Gebbia C, Cappiello V, Beck-Peccoz P, Peracchi M. Stimulatory effects of ghrelin on circulating somatostatin and pancreatic polypeptide levels *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 **88** 701-4.
125. Fujimoto S IA, Kiyota N, Seki W, Koide K, Takamiya S, Uemoto M, Nakajima Y, Baba S & Kasuga M. Increased cholecystokinin and pancreatic polypeptide responses to a fat-rich meal in patients with restrictive but not bulimic anorexia nervosa. *Biological Psychiatry* 1997; **41** 1068-70.
126. Asakawa A IA, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Nijima A, Meguid MM & Kasuga M. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003; **124** 1325-36.
127. JJ H. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): an intestinal hormone, signalling nutritional abundance, with an unusual therapeutic potential. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1999 **10**: 229-35.
128. Herrmann C GR, Richter G, Fehmann HC, Arnold R & Goke B Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995, **56**: 117-26.
129. DJ D. Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes* 2013, **62**: 3316-23.

130. JJ H. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; **87**: 1409-39.
131. Flint A RA, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; **101**: 515-20.
132. Tang-Christensen M VNLP. Glucagon-like peptide containing pathways in the regulation of feeding behaviour. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2001 **25**(Suppl 5 ): 42-7.
133. Porte DJr BD, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans *Diabetes* 2005; **54**(1264-76).
134. J M. <cellular warriors at the battle of bulge. *Science* 2003; **299**: 846-9.
135. EA F. A genetic approach for investigating vagal sensory roles in regulation of gastrointestinal function and food intake. *Autonomic Neuroscience* 2006 **126**: 9-29.
136. HR B. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance *Obesity* 2006; **14**: 197-200.
137. ET. R. Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and obesity. *International Journal of Obesity* 2011; **35**: 550-61.
138. Sinha MK SJ, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; **228**: 733-8.
139. Arora S A. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity-a review. *Neuropeptides* 2006; **40**: 375-401.
140. Kastin AJ A, Pan W. Activation of urocortin transport into brain by leptin. *Peptides* 2000; **21**: 1811-7.
141. Schwartz MW WS, Porte DJr, Seeley RJ, Baskin DG Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; **404**: 661-71.
142. A. S. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *FrontNeuroendocrinology* 2003; **24**: 225-53.
143. Harrold JA DT, Blundel IJE, Halford JC. CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology* 2012; **63**: 3-17.
144. Berg AH CT, Scherer PE. ACRP30/adiponectin:An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; **13**: 84-9.
145. Arita Y KS, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **257**: 79-83.
146. Bogan JS LH. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. *J Cell Biol* 1999; **146**: 609-20
147. Li J YX, Pan W, Unger RH. . Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* 2002; **282**: 1334-41.
148. Berg AH CT, Du X, Brownlee M & Scherer PE The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature Medicine* 2001 **7**: 947-53.
149. E S. The physiology of motivation. *Psychological Review* 1994 **101** 301-11.
150. Swart I JJ, Overton JM & Houtp TA Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2002 **283** R1020-R6.
151. Marsh DJ HG, Kafer KE,Palmiter RD. NatMed *Role of the Y5neuropeptide Y receptor in feeding and obesity* 1998; **4**: 718-21

152. Widdowson PS UR, Henderson L, Buckingham R, Wilson S & Williams G Reciprocal regional changes in brain NPY receptor density during dietary restriction and dietary-induced obesity in the rat *Brain Research* 1997 **774**: 1-10.
153. Fekete C SS, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC & Lechan RM Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002 **143** 3846-53.
154. Zarjevski N CI, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F & Jeanrenaud B Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993 **133** 1753-8.
155. Swart I JJ, Overton JM & Houpt TA Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2002 **283**: R1020-R6.
156. Challis BG CA, Yeo GS, Pinnock SB, Dickson SL, Thresher RR, Dixon J, Zahn D, Rochford JJ, White A et al. Mice lacking pro-opiomelanocortin are sensitive to high-fat feeding but respond normally to the acute anorectic effects of peptide-YY (3-36) *PNAS* 2004; **101**: 4695-700.
157. Lubrano-Berthelier C CM, Dubern B, Shapiro A, Stunff CL, Zhang S, Picart F, Govaerts C, Froguel P, Bougneres P et al. . Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003a; **994**: 49-57.
158. Lubrano-Berthelier C DE, Dubern B, Shapiro A, Dazin P, Weill J, Ferron C, Froguel P & Vaisse C. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Human Molecular Genetics* 2003b; **12**: 145-53.
159. Benoit SC SM, Lachey JL, Hagan MM, Rushing PA, Blake KA, Yagaloff KA, Kurylko G, Franco L, Danhoo W & Seeley RJ A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. . *Journal of Neuroscience* 2000 **20**: 3442-8.
160. Lu D WD, Patel IR, Kadwell S, Overton L, Kost T, Luther M, Chen W, Woychik RP, Wilkison WO et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994; **371** 799-802.
161. Ollmann MM WB, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I & Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. . *Science* 1997 **278**: 135-8.
162. Shutter JR GM, Kinsey AC, Scully S, Luthy R & Stark KL. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes and Development* 1997; **11** 593-602.
163. Broberger C J, Johansson C, Schalling M, Hokfelt T. . The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95(25)**: 15043-8.
164. Sorensen A AC, Findlay PA, Marie M, Thomas L, Travers MT, et al. Leptin secretion and hypothalamic neuropeptide and receptor gene expression in sheep *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; **282**: R1227-35.
165. Näslund E HP. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav* 2007; **92**: 256-62.
166. Yermolaieva O CJ, Couceyro PR, Hoshi T. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide modulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> signaling in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience* 2001; **21(19)**: 7474-80.

167. Kristensen P JM, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ & Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. . *Nature* 1998 **393** 72-6.
168. Lambert PD CP, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y & Kuhar MJ. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. . *Synapse* 1998 **29** 293-8.
169. Abbott CR RM, Wren AM, Murphy KG, Kennedy AR, Stanley SA, Zollner AN, Morgan DG, Morgan I, Ghatei MA et al Evidence of an orexigenic role for cocaine- and amphetamine regulated transcript after administration into discrete hypothalamic nuclei. *Endocrinology* 2001; **142** 3457-63.
170. Chatoor I SS, Dickson L, Egan J. . Non-organic failure to thrive: a developmental perspective. *Pediatr Ann* 1984; **13**: 829-35.
171. Kutluk G ED, Pehlivanoğlu E. . Bebek ve çocuklarda önemli bir beslenme sorunu: İştahsızlık. . *Clinic Pediatric* 2008; **4**: 32-6.
172. Carruth BR ZP, Gordon A, Barr SI. . Prevalence of picky eaters among infants and toddlers and their caregivers' decisions about offering a new food. *J Am Diet Assoc* 2004; **104**: S57-S64.
173. Birch LL FJ. Development of eating behaviours among children and adolescents. *Pediatrics* 1998; **101 (3 Pt 2)**: 539-49.
174. E C. A sensitive period learning about food. *Human nature* 1994; **5**(279-291).
175. HM H. Comparison of five teacher actions to encourage children's new food acceptance. *J Behav Med* 1999; **21**: 20-6.
176. Skinner JD CB, Wendy B, Ziegler PJ. Children's food preferences: A longitudinal analysis. *J Am Diet Assoc* 2002; **102**(1638-47).
177. Wardle J CL, Gibson EL, Sapochnik M, Sheiham A, Lawson M. Increasing Children's acceptance of vegetables: A randomised trial of parent-led exposure. *Appetite* 2003; **40**: 155-62.
178. LL B. Children's preferences for high fat foods. *Nutr Rev* 1992; **50**: 171-8.
179. Wardle J HM, Cooke LJ, Gibson EL. Modifying children's food preferences: the effects of exposure and reward on acceptance of an unfamiliar vegetable. *Eur J clin Nutr* 2003; **57**(341-348).
180. Birch LL MD. I don't like it; I never tried it: effects of exposure on two-year old children's food preferences. *Appetite* 1982; **3**: 353-60.
181. Fox MK DB, Reidy K, Razarnorakoto C, Ziegler P. Relationship between portion size and energy intake among infants and toddlers: evidence of self regulation. *J Am Diet Assoc* 2006; **106**: 77-83.
182. Skinner JD CB, Bounds W, Zeigler PJ. Do food-related experiences in the first two years of life predict dietary variety in school-aged children? . *J Nutr Educ Behav* 2002; **34**: 3105-315.
183. P R. Acquisition of stable food preferences. . *Nutr Rev* 1990; **48**: 106-13.
184. Brown KA OJ, Vögele C, Gibson EL. . The role of parental control practices in explaining children's diet and BMI. *Appetite* 2008; **50**: 252-9.
185. Lee K SY. Parent-reported appetite of a child and the child's weight status over a 2-year period in Korean children. *J Am Diet Assoc* 2007; **107**: 678-80.
186. Hendricks K BR, Novak T, Ziegler P. Maternal and child characteristics associated with infant and toddler feeding practices. *J Am Diet Assoc* 2006; **106**: 135-48.
187. Lee K SY. Parent-reported appetite of a child and the child's weight status over a 2-year period in Korean children. *J Am Diet Assoc* 2007; **107**: 678-80.

188. Orrell-Valente JK HL, Brechwald WA, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE. "Just three more bites": an observational analysis of parents' socialization of children's eating at mealtime. *Appetite* 2007; **48**: 37-45.
189. Wright CM PK, Drewett RF. How does maternal and child feeding behavior relate to weight gain and failure to thrive? Data from a prospective birth cohort. *Pediatrics* 2006; **117**: 1262-9.
190. Bellissimo N PP, Thomas SG, Anderson GH. . Effect of mealtime on food intake after a glucose preload in boys. *Pediatr Res* 2007; **61**: 745-9.
191. Francis LA BL. Does eating during television viewing affect preschool children's intake. *J Am Diet Assoc* 2006; **106**: 598-600.
192. King NA HJ, Gately PJ. The effect of a medium-term activity- and diet-induced energy deficit on subjective appetite sensations in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2007; **31**: 334-9.
193. King NA HJ, Gately PJ. . The effect of a medium-term activity- and diet-induced energy deficit on subjective appetite sensations in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2007; **31**: 334-9.
194. Isguven P AI, Erol M, Yıldız M, Adal E ,Erguven M. Serum levels of ghrelin, IGF-I, IGFBP-3, insulin thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency *Endocr J* 2007; **54**: 985-90.
195. Briefel R HC, Fox MK, Novak T, Ziegler P. Feeding Infants and Toddlers Study: Do vitamin and mineral supplements contribute to nutrient adequacy or excess among US infants and toddlers? *J Am Diet Assoc* 2006; **106**: 52-65.
196. Topaloglu AK HO, Canim A,Duzovali O,Yilgor E. Lack of Association Between Plasma Leptin Levels and Appetite in Children With Iron Deficiency *Nutrition* 2001; **171**": 657-9.
197. Stoltzfus RJ CH, Montresor A, et al. Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly antihelminthic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *J Nutr* 2004; **134**: 348-56.
198. Dossa RA AE, Van Raalji JM, de Graaf C, Hautvast JG. Multivitamin-multimineral and iron supplementation did not improve appetite of young stunted and anemic Beninese children *J Nutr* 2001; **131**: 2874-9.
199. Lawless JW L, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr* 1994; **124**: 645-54.
200. Umeta M HJ, Deurenberg P, Hautvast JGAJ. Zn supplementation and stunted infants in Ethiopia, a randomised controlled trial *TheLancet* 2000; ; **355**:: 2021-5.
201. Briefel R HC, Fox MK, Novak T, Ziegler P. Feeding Infants and Toddlers Study: Do vitamin and mineral supplements contribute to nutrient adequacy or excess among US infants and toddlers? *J Am Diet Assoc* 2006; **106**: S52-S65.
202. Hatamizadeh N EH, Shafaghi B, et al. Effects of folic acid on preschool children's appetite: randomized triple-blind clinical trial. *Pediatr Int* 2007; **49**: 558-63.
203. Wardle J GC, Sanderson S, Rapoport L. Development of the Children's Eating Behaviour Questionnaire. *J Child Psychol Psyc* 2001; **42**: 963-70.
204. Van Strien T FJ, Bergers GPA, Defares PB The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord* 1986; **5**: 295-315.

205. Van Strien T O. The Children's DEBQ for assessment of restrained, emotional, and external eating in 7- to 12-year-old children. *Int J Eat Disord* 2008; **41**: 72-81.
206. Archer LA RP, Streiner DL. The Children's Eating Behavior Inventory: reliability and validity results *J Pediatr Psychol* 1991; **16**: 629-42.
207. Babbitt RL E-NL, Manikam R, Summers J, Murphy CM. Handbook of assessment methods for eating behaviours and weight-related problems: Sage Publications; 1995.
208. Carnell S WJ. Appetite and adiposity in children: evidence for a behavioral susceptibility theory of obesity *Am J Clin Nutr* 2008; **88**: 22-9.
209. Utter J SR, Schaaf D, Fitzgerald E, Wilson N. Correlates of body mass index among a nationally representative sample of New Zealand children. *Int J Pediatr Obes* 2007; **2**: 104-13.
210. Cecil JE PC, Wrieden W, Murrice I, Bolton-Smith C, Watt P, Wallis DJ, Hetherington MM. Energy intakes of children after preloads: adjustment, not compensation. *Am J Clin Nutr* 2005 **82**: 302-8.
211. Barkeling B ES, Rössner S. Eating behaviour in obese and normal weight 11-year-old children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; **16**: 355-60.
212. Dovey TM SP, Gibson EL, Halford JCG. Food neophobia and 'picky/fussy' eating in children: a review. *Appetite* 2008; **50** 181-93.
213. Carruth BR SJ, Houck K, Moran J, Coletta F, Ott D. The phenomenon of 'picky eater': a behavioral marker in eating patterns of toddlers. *J Am Coll Nutr* 1998; **17**: 180-6.
214. Reau NR SY, Lebailly SA, Christoffel KK. Infant and toddler feeding patterns and problems: normative data and a new direction. *Pediatric Practice Research Group J Dev Behav Pediatr* 1996; **17**: 149-53.
215. Braet C VST. Assessment of emotional, externally induced and restrained eating behaviour in nine to twelve-year-old obese and non-obese children *Behav Res Ther* 1997; **35**: 863-73.
216. Mda S VRJ, MacIntyre UE, De Villiers FPR, Kok FJ. Improves appetite after multi micronutrient supplementation for six months in HIV infected South African Children. *Appetite* 2010; **54**: 150-5.
217. Ludwig DS PK, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; **357**: 505-8
218. Sleddens EF KS, Thijs C. . The Children's Eating Behaviour Questionnaire: factorial validity and association with Body Mass Index in Dutch children aged 6-7. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2008; **5**:49.