

TC
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI

PİKA VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN OKSİDATİF STRES
ANTIOKSİDAN KAPASİTE VE ESER ELEMENTLER ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR ALİ BAY
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF DR AHMET FAİK ÖNER

VAN-2006

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde, tezimin hazırlanmasında yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen, bana hematolojiyi sevdiren ve öğreten, ufkumu açan, uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince emek ve katkıları olan hocalarım; Sayın Prof Dr. Abdullah Ceylan, Prof. Dr. Şükrü Arslan, Prof Dr. Yaşar Cesur, Doç Dr. Abdurahman Üner, Doç Dr. Hüseyin Çaksen, Doç Dr. Ercan Kırımı ve Doç Dr. Fahrettin Gülmemed'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince sabırlı ve özenli çalışmalarını ile yardımcı olan Sayın Doç Dr. İlyas Tuncer'e ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD öğretim üyelerinden Sayın Prof Dr. Abdurrahim Koçyiğit ve Prof Dr. Öcan Erel'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan eşim ve kızıma sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

KISALTMALAR

SOD: Süper oksid dismutaz

H₂O₂: Hidrojen peroksid

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

MDA: Malondialdehid

DEA: Demir eksikliği anemisi

MCV : Ortalama eritrosit hacmi

SD: Serum Demiri

SDBK: Serum Demir bağlama kapasitesi

TFS: Transferin satürasyonu

H₂O₂: Hidrojen peroksid

TAK: Total antioksidan kapasite

TOS: Total oksidan seviye

OSI: Oksidatif stres indeksi

RES Retikülo endotelyal sistem

DMT: Divalent metal transporter,

SFT Demir transport stimülatörü

TfR: transferrin reseptörleri

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri	60
Tablo 2 Pika ve DEA olan grubunun pika süresi ve persantil değerleri	61
Tablo 3 Demir eksikliği anemisi olan hasta grubunun persantil değerleri	62
Tablo 4 Kontrol grubunun persantil değerleri	63
Tablo 5 Olguların Gaitada gizli kan ve H. Pylori oranları	64
Tablo 6 Pikalı hastaların hematolojik parametreleri	66
Tablo 7 demir eksikliği hastaların hematolojik parametreleri	67
Tablo 8 Kontrol grubunun hematolojik parametreleri	68
Tablo 9 Tam kan sayımı sonuçları	69
Tablo 10 Serum Demir, Demir bağlama kapasitesi, TFS ve ferritin değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	69
Tablo 11 Gruplar arasında serum eser element düzeylerinin karşılaştırılması	70
Tablo 12 Pika ve DEA grubunda anti endomisyum pozitifliği	71
Tablo 13 Pikalı Hastalarda Çölyak Markerleri ve Endoskopi Bulguları	72
Tablo 14: Endoskopi yapılan hastalardaki duodenum biyopsi bulguları	73
Tablo 15: Hastaların total antioksidan kapasite, total peroxide seviyesi ve oksidatif stres indeksi değerlerinin karşılaştırılması	77

RESİM VE GRAFİKLERİN DİZİNİ

Resim 1: Orta derecede villus atrofi ve orta yoğunlukta intraepitelyal lenfosit artışı gösteren duodenum biyopsi örneği.	74
Resim 2: Villuslarda total atrofi, intraepitelyal lenfositlerde ve lamina propria lenfoplazmositer hücrelerde belirgin artış gösteren duodenum biyopsi örneği (X200).	74
Resim 3: Hafif derecede villus atrofi, intraepitelyal lenfositlerde hafif artış gösteren duodenum biyopsi örneği (X400).	74
Resim 4: İntraepitelyal lenfositlerde ve lamina propria lenfoplazmositer hücrelerde belirgin artış gösteren duodenum biyopsi örneği (X400).	74
Resim 5: Normal villuslar, hafif derecede intraepitelyal lenfosit artışı gösteren duodenum biyopsi örneği (X200)	74
Resim 6: Villuslarda hafif atrofi, kript hiperplazisi gösteren duodenum biyopsi örneği (X200) (Hemotoksilen Eozin)	74
Grafik 1: Grupların selenyum değerlerinin karşılaştırılması	78
Grafik 2: Grupların çinko değerlerinin karşılaştırılması	78
Grafik 3: Grupların total peroxide seviyesi değerlerinin karşılaştırılması	79
Grafik 4: Grupların total antioksidan kapasite değerlerinin karşılaştırılması	79
Grafik 5: Grupların oksidatif stres endeksi değerlerinin karşılaştırılması	80

İÇİNDEKİLER.

ÖZET	7
SUMMARY	8
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER	13
MATERYAL METOD	56
BULGULAR	60
TARTIŞMA	81
SONUÇLAR	94
KAYNAKLAR	96
ÖZGEÇMİŞ	109

ÖZET

Pika; en az 1 ay süreyle yiyecek olmayan maddeleri gelişimsel düzeye uymayan biçimde yemek olarak tanımlanır. Pika'nın klinik özellikleri çok değişkendir. Hastaların ve ailesinin bu alışkanlığı gizlemeye çalışması veya bir hastalık olarak kabul etmemesi tanıda gecikmelere neden olur.

Pikalı hastalarda serum eser element düzeyleri ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Demir eksikliği anemili (DEA) olgularda oksidatif stres ve antioksidan düzeyleri ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Pikanın oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine olan etkisi ise daha önce araştırılmamıştır.

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi ile beraber pikası olan 47, sadece DEA'si olan 22 ve anemik olmayan kontrol grubundaki 21 çocuk üzerinde pika'nın ve DEA'nin oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile serum çinko ve selenyum gibi eser elementler üzerine yaptığı etkiyi değerlendirdik.

Çalışmamızın sonucunda Serum selenyum ve çinko düzeyleri Pika ve DEA gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Pika grubu DEA grubu ile karşılaştırıldığında serum çinko ve selenyum düzeyi pika grubunda daha düşük olsa da aradaki fark anlamlı değildi. Total oksidant seviyenin en yüksek pika grubunda olduğu, buna paralel olarak en düşük total antioksidan kapasitenin yine pika grubunda olduğu görüldü. Pika grubu DEA grubu ile kıyaslandığında ise pika grubunda total antioksidan kapasitenin anlamlı derecede düşük, oksidatif stres indeksinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki pika organizmadaki zararlı etkilerini oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine olumsuz etki göstererek yapmaktadır. Pikalı hastalar değerlendirilirken bu etkiler de göz önünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pika, Anemi, selenyum, çinko, antioksidan kapasite

SUMMARY

Pica is described as compulsive ingestion of nonnutritive substances for at least one month of duration. Clinical features of pica is very variable. The non acceptance of this situation as a disorder by the family and the efforts of hiding this condition results in delay of the diagnosis.

There are limited number of studies regarding serum trace element levels in pica patients. There are contrary datas concerning oxidative stres and serum antioxidant leves in iron deficiency anemia (IDA) patients. We could not find any literature regarding the effects of pica on oxid stres and antioxidant capacity in English literature.

In this study we evaluated the effect of pica and IDA on oxidative stres, antioxidant capacity (TAC) and levels of trace elements such as zinc and selenium in 47 cases with IDA and pica, in 22 IDA patients and 21 controls.

Serum selenium and zinc levels were significntly lower in pica and IDA groups compared to controls. These trace element levels were tended to be lower in pica group compared to IDA ($p > 0.05$). The highest total oxidant level (TOS) was found for pica group and in paralel to this the lowest TAC was also found for this group. TAC was significantly lower and oxidative stress index was significantly higher for pica group compared to IDA

In conclusion our study showed that pica causes harmful effects in human via negative effects on oxidative stress and antioxidant capacity. These effects should be considered when evaluating these patients.

Key Words: Pica, Anemia, selenium, zinc, antioksidant capacity.

GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi ve pika dünya genelinde önemli bir sağlık sorunudur. Demirin insan organizmasında yaygın olarak kullanılması nedeni ile eksiklik durumlarında tüm sistemler etkilenmekte ve ileri evrelerde birçok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

Pika; en az 1 ay süreyle yiyecek olmayan maddeleri gelişimsel düzeye ve kültürel pratiğe uymayan biçimde yemek olarak tanımlanır. Bazı yazarlar ise pikayı hem yenilmeyecek hem de yenilebilir olan maddelerin kompulsif olarak tüketilmesi anlamında kullanmaktadır. Tuz, buz, fıstık, nişasta, kahve çekirdeği, toprak, saç, dışkı, boya kireç, domates çekirdeği, kağıt, sigara izmariti gibi daha pek çok madde pika objeleri olarak tanımlanmıştır. Bazı kültürlerde ise pika bir gelenektir ve patolojik olarak kabul edilmemektedir. Pika genellikle masum bir alışkanlık olarak kabul edilse de çok ciddi medikal problemlere yol açabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Pikanın prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Bununla beraber çocuklarda, hamile kadınlarda ve mental retarde kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Her iki cinste eşit olarak görülür. En büyük prevalans 1-6 yaş çocuklardadır. Bunların büyük bir kısmı da düşük sosyoekonomik gruptan ve çoğu zamanda davranış bozukluğu olan çocuklardır.

Pika dünyanın her yerinde görülebilir ve toprak yeme (geophagia) en sık görülen çeşididir. Türkiye’de geophagia alışkanlığı yıllardan beri bilinen bir problemdir. Çavdar ve arkadaşları ülkemizde en sık rastlanan pika türünün geophagia olduğunu ve Türkiye’nin %70’inde bu hastalığın mevcut olduğunu haber vermişlerdir. Ülkemizde pika en sık Orta Anadolu’nun kırsal kesiminde görülmektedir.

Pikanın klinik prezentasyonu çok değişkendir ve neden olan medikal durumlar ve pika objesinin cinsine göre farklılık gösterir. Hastaların ve ailesinin bu alışkanlığı gizlemeye

çalışması veya bir hastalık olarak kabul etmemesi tanıda gecikmelere neden olur. Bazen konstipasyon veya karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalarla başvurabilirler.

Pika olgularının çoğunda etyoloji için hala görüş birliği yoktur. Psikososyal nedenlerden saf biyokimyasal nedenlere kadar pek çok hipotez ortaya atılmıştır. Üzerinde en çok durulan hipotezler; besinsel, psikolojik, kültürel ve farmakolojik hipotezlerdir. Pika teşhisi zor olabilir. Çünkü hastalar sıklıkla pikalarını söylemekten kaçınırlar. Genellikle pika diğer sebeplerle doktora gelenlerde tesadüfen bulunur. Teşhiste en önemli vasıta hikayedir.

Pikanın kesin etkili bir tedavisi yoktur. Hastalara multidisipliner yaklaşım göstermek gerekir. Pika tedavisi için bazı önemli besinlerin yerine konulmasının, aversiyon tedavisinin, kusturucu ilaçların, davranış biçimini değiştirmenin, biçim verme ya da düzeltme tedavisinin mental retarde bile olsa pikalarda gerileme oluşturabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda davranış tedavisine cevap vermeyen dirençli olgularda dopaminerjik ajanların faydalı olabileceği gösterilmiştir.

İnsan ve hayvanlar normal bir büyüme ve çeşitli biyolojik görevleri için besinler arasında vitaminler yanında inorganik elementlere de gereksinim duyarlar. Bu elementler bol bulunanlar ve eser elementler olmak üzere iki bölümde değerlendirilmektedir. Kendisinde bir eser element olan demir yer kabuğunun en çok bulunan ikinci metalidir. Buna rağmen farklı toplumlarda çeşitli oranlarda eksiklikleri görülür. Demir eksikliğinin klinikte en son basamağı anemi gelişmesidir. Çocukluk yaş grubunda oldukça sık görülen ve tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Eksikliğinde özellikle hematolojik parametreleri etkileyen demirle birlikte, diğer eser elementlerden çinko, bakır ve selenyum birçok biyolojik işlevin yanında demir metabolizmasında bazı basamaklarda görev aldığı saptanmıştır. Bu nedenle demir eksikliği saptanan çocuklarda eser elementlerden çinko, bakır ve selenyumunda değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Tüm bu bilgiler sağlık ve yaşamın devamı için demir, çinko, bakır ve selenyumun zorunlu olduğunu göstermektedir.

Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Hücrelerde en büyük serbest radikal kaynağı, elektron transport zincirinden elektron sızıntısıdır. Birçok enzimin katalitik siklusları sırasında da serbest radikaller açığa çıkarlar. Bu enzimlerden biri ksantin oksidaz olup normalde NAD-bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal üretimine sebep olmaz. Fakat ,invivo olarak oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve süperoksid radikalının üretimine sebep olur. Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda arttırılabilir. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler veya antioksidan aktiviteyi düşürürler Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabiliteyi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır. Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Oksijen radikalleri poliansatüre yağ asitlerine etkiyerek lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilirler. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür.

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır. SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için

biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H₂O₂ çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Eritrositteki glutatyon peroksidazın biyolojik olarak aktif olması için selenyum gereklidir. Uzun süreli selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında glutatyon peroksidaz aktivitesi azalır. Glutatyon peroksidaz enziminin önemli bir parçasını oluşturduğu ve diğer antioksidan işlevleri nedeni ile süt çocukluğunun sağlıklı büyüme ve gelişmesinde yeterli düzeyde alınması gerekliliği bildirilmektedir.

Pikalı hastalarda serum eser element düzeyleri ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Demir eksikliği anemili olgularda oksidatif stres ve antioksidan düzeyleri ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Pikanın oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine olan etkisi ise daha önce araştırılmamıştır.

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi ile beraber pikası olan çocuklar, sadece demir eksikliği anemisi olan çocuklar ve anemik olmayan kontrol grubundaki çocuklarda oksidatif stres ve antioksidanların düzeyinin araştırılması, serum çinko ve selenyum gibi eser elementler ile pika ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve pikanın duodenum mukozasına olan etkilerinin saptanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

A-PİKA

Pika Latin kökenli olup pick up (toplamak) tan gelmektedir. Pika tanımlamasında güçlükler olmakla birlikte yiyecek olarak düşünülmeyen maddelerin en az 1 ay süre ile yenilmesi olarak tanımlanabilir (1). Bu tanımda infantil otizim veya şizofreni gibi başka bir mental hastalık ya da Kleine-Levin sendromu gibi başka bir fiziksel hastalık kastedilmemektedir. Bazı yazarlar ise pikayı hem yenilmeyecek hem de yenilebilir olan maddelerin kompulsif olarak tüketilmesi anlamında kullanmaktadır (2). Tuz, buz, fıstık, nişasta, kahve çekirdeği, toprak, saç, dışkı, boya kireç, domates çekirdeği, kağıt, sigara izmariti gibi daha pek çok madde pika objeleri olarak tanımlanmıştır. Pika en sık çocuklarda görülse de erişkinlerde özellikle gebe kadınlarda da yüksek oranda rastlanmaktadır (3). Bazı kültürlerde ise pika bir gelenektir ve patolojik olarak kabul edilmemektedir. Pika genellikle masum bir alışkanlık olarak kabul edilse de çok ciddi medikal problemlere yol açabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Yenilen maddenin cinsi ve miktarı oluşabilecek hasarda belirleyicidir. Ayrıca enfekte maddelerin yenmesi zehirlenmelere ve toxoplasmosis ve toxocariasis gibi paraziter enfeksiyonlara neden olabilir.

A-1: SIKLIK

Pikanın prevalansı kesin olarak bilinmemektedir çünkü çoğunlukla sorulmayan ve rapor edilmeyen bir bulgudur. Bununla beraber çocuklarda, hamile kadınlarda ve mental retarde kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4-6). Her 2 cinste eşit olarak görülür. En büyük prevalans 1-6 yaş çocuklardadır. Bunların büyük bir kısmı da düşük sosyoekonomik gruptan ve çoğu zamanda davranış bozukluğu olan çocuklardır. Mental retarde çocuklarda en sık görülen yeme bozukluğu pikadır ve retardasyon ağırlaştıkça şiddeti de artar (7).

Pika dünyanın her yerinde görülebilir ve toprak yeme (geophagia) en sık görülen çeşidedir. Bu oranın zencilerde %28 beyazlarda ise %17 olduğu bildirilmiştir. Danford ve Huber tarafından yapılan bir çalışmada 991 mental yetersizliği olan erişkinde pika insidansının %26 olduğu, oranın ciddi retardasyonu olanlarda %33 e kadar çıktığı rapor edilmiştir (8). Georgia'daki obstetrik kliniğinde hamile kadınlardaki geophagia insidansının %55 olduğu ve bu değer Harlem Hastaesi kadın doğum kliniğinde %66 ya yükseldiği bildirilmiştir. İzole popülasyonlarda pika insidansının %50 dolayında olduğu tahmin edilirken kesin sayı tam olarak bilinmemektedir(9).

Toprak yiyen çocuklarda aneminin meydana geldiğini ilk defa tanımlayan Türk hekimi M Tayanc, bu gözlemini 1942 ve 1943 yıllarında Türk tıp dünyası ve Türk Tıp mecmuasında 'toprak yeme anemileri' başlığı altında yayınlamıştır. İran'ın Şiraz kentinde gelişme geriliği olan ve anemi, hepatosplenomegali, hipogonadizm, kaba ve kuru derisi ve laterjisi olan bir hastada geophagia tesbit edildikten sonra, dünyada bazı köylüler arasında pikanın sıklıkla rastlanılan bir davranış olduğu fark edilmiştir. Daha sonra Mısırdaki bazı köylerde pikası olan ve gelişme geriliği saptanan olgular bildirilmiş ve Prasad bu olguları geniş bir şekilde rapor etmiştir (10).

Türkiye'de geophagia alışkanlığı yıllardan beri bilinen bir problemdir. Çavdar ve arkadaşları ülkemizde en sık rastlanan pika türünün geophagia olduğunu ve Türkiye'nin %70'inde bu hastalığın mevcut olduğunu haber vermişlerdir. 725 pikalı hastayı inceledikleri çalışmalarında pikaya en sık 1-15 yaş grubunda rastlandığını bildirmişlerdir (11). Bu olguların %71.6 sında birlikte anemi de saptanmıştır. Ülkemizde pika en sık orta anadolunun kırsal kesiminde görülmektedir (12).

Pikanın klinik prezentasyonu çok değişkendir ve neden olan medikal durumlar ve pika objesinin cinsine göre farklılık gösterir. Hastaların ve ailesinin bu alışkanlığı gizlemeye

çalışması veya bir hastalık olarak kabul etmemesi tanıda gecikmelere neden olur. Bazen konstipasyon veya karın ağrısı gibi gastrointestinal yakınmalarla başvurabilirler (13).

A-2: ETYOLOJİ

Pika olgularının çoğunda etyoloji için hala görüş birliği yoktur. Psikososyal nedenlerden saf biyokimyasal nedenlere kadar pek çok hipotez ortaya atılmıştır. Üzerinde en çok durulan hipotezler; besinsel, psikolojik, kültürel ve farmakolojik hipotezlerdir.

A-2-a: Besinsel Hipotez

Pika'nın besinsel yetmezlik sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür. Yazarların çoğu hangi maddelerin vital besinleri ihtiva ettiğini bilememenin pikaya yol açtığını tahmin etmektedirler. Vitamin C ve D, tiamin, niasin, protein-kalori yetmezliğinin ve bazı eser elementler (çinko, bakır, demir vs.) ile kalsiyumun etyolojide rolleri olduğu düşünülmektedir. Bu ihtimaller içersinde birçok araştırmacı demir eksikliğini major sebep olarak kabul etmektedir (14,15). Pika isteği demir replasmanı yapıldıktan sonra, anemileri düzelmese bile azalmaktadır. Dolayısıyla demir eksikliğinin anemiden daha önemli bir etyolojik faktör olabileceği düşünülmüştür.

İran'da 1960'lı yıllarda tarif edilen, geophagia'lı hastalarda anemi için muhtemel faktörlerin, demirin diyetle azalmış biyoyararlılığı ve terle artmış kayıpların olduğu ileri sürülmüş, Minnich ve arkadaşları (16) tarafından ise geophagia'da demir absorpsiyonunun engellendiği ortaya konmuştur. Oral demir uygulanması ile pika ve aneminin düzeldiği gözlenmiştir.

A-2-a-1: DEMİR:

Türkiye'de pika'lı çocuklarda ve köy kadınlarında en sık rastlanan eser element eksikliğidir. Adölesan dönemde aneminin en sık rastlanan nedeni demir eksikliğidir. Çavdar ve Arcasoy tarafından tespit edilen geophagia'lı ve anemili olgulardaki en dikkate değer bulgunun demir ve çinko eksikliği olduğu bulunmuştur. Çalışmalarında inorganik demir ve radyoaktif demirle

yapılan demir absorpsiyon testinde; geophagia'sı olan ve demir eksikliği mevcut olgularda, geophagia'sı olmayan ama demir eksikliği bulunan olgulara göre azalmış demir absorpsiyonu olduğu tespit edilmiştir (17). Demir absorpsiyonunu önleyen en önemli toprak çeşidinin ise Türk kili olduğu yine Arcasoy ve arkadaşları(18) tarafından ileri sürülmüştür. Esasen kilin demir absorpsiyonunu engellediği Minnich ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir (16). Demir ve kil arasındaki katyon değişimi absorpsiyonun engellenmesinden sorumlu tutulmaktadır.

A-2-a-2: ÇİNKO:

Çinkonun çok önemli bir element olduğu ve insan sağlığı ile ilişkisi Raulin (1869) tarafından ortaya konmuştur. 1926 da Somner ve Lipman çinkonun bitkiler için esansiyel olduğuna, 1930 larda Todd ve arkadaşları tarafından hayvanların gelişmesinde önemli olduğu, 1960 larda da Prasad tarafından insan sağlığı ve gelişimi açısından esansiyel olduğuna dikkat çekilmiştir. Vücut yoğunluğu bakımından eser elementler arasında demirden sonra ikinci sırayı alır. Çeşitli bitkisel ve hayvansal besinlerde yaygın olarak bulunmaktadır. Besinlerden çinko yönünden zengin olanlar; kabuklu hayvanlar, deniz ve et ürünleri, hububat, baklagiller, fındık ve ceviz gibi kabuklu yiyeceklerdir. Süt ürünleri, sebze ve meyveler daha düşük oranda çinko içerirler. Emilimi ince barsaktan olmaktadır. Günlük gereksinim ilk 6 ayda 3mg/gün, 1-10 yaşta 10 mg/gün, adolesan dönemde 15 mg/gün olarak belirlenmiştir. Organizmaya alınan çinko prostat, saç, kemik, karaciğer, böbrek, iskelet kası, pankreas, sindirim kanalı, dalak ve kan gibi organ ve dokularda değişik miktarlarda bulunmaktadır. Kanda ortalama 900 mg/dl kadar bulunan çinkonun $\frac{3}{4}$ ü eritrositlerdeki karbonik anhidraz enziminin yapısında, geri kalanı ise plazmada yer almaktadır. Organizmada çinko atılımı dışkı ve idrarla olmaktadır (19).

Diyetteki çinkonun kullanımı diyetle bulunan fazla kalsiyum, fosfor, demir ve bakır tarafından azaltılır. Proteince zengin diyetler çinko emilimini uyarırlar. Buna karşın düşük

proteinli diyetler emilimi azaltır. Yapılan çalışmalarda pikalı çocuklarda emilimin azaldığı görülmüştür. Toprağın barsaklarda emilimi katyon değişimi ile önlediği ileri sürülmektedir. Demir emilim kapasitesi çinko emilimini etkilemez, ancak inorganik demir ve hem demiri çinko emilimini engeller. Ayrıca diyete çinko eklenmesi serum demiri ve ferritin değerlerini düşürür (20)(Flanagan ve ark. 1984).

Metabolik işlevi çinkonun üçyüzden fazla metalloenzimin yapısında yer almasından kaynaklanır. İnsan ve diğer memelilerde çinkolu önemli metalloenzimler vardır. Bunlardan karbonik anhidraz, alkalin fosfataz, DNA ve RNA polimerazlar, timidin kinaz, karboksipeptidazlar ve alkol dehidrogenaz en önemlilerindedir. Bu enzimler incelendiğinde çinko genellikle enzimin aktif bölgesinde bulunmuştur.

Gebelikte anneden fetüse yeterli miktarda çinko geçer. Anne adayına koruyucu olarak folik asit ve vitamin B12 verilmesi çinko emilimini azaltarak çinko eksikliğine yol açabilir. Gebelikte serum çinko düzeyi düşer ve gebeliğin ileri dönemlerinde bu düşüş artar. Embriyonel ve fetal dönemlerde hücre bölünmesinin hızlı olduğu dönemlerde çok önemli bir eser elementtir. Ancak gebelerde çinko eksikliğinin nedeni kesin olarak bilinmemekle beraber, plazma volumünün genişlemesi, çinkonun proteine bağlanma düzeyinde değişme, östrojenin artması ve fetal gereksinimin artması sorumlu tutulmaktadır. Gebelerde serum çinko seviyesi düşüp, çinko bağlama kapasitesi artmaktadır. Annedeki çinko eksikliğinin nöral tüp defektli çocuk doğmasında önemli risk faktörü olduğu bildirilmiştir (21).

DeneySEL olarak oluşturulan çinko eksikliğinde oligospermi, kilo kaybı, hiperamonyakemi ve düşük etanol toleransı görülmüştür. Eksikliğinde çocuk ve gençte büyüme geriliği, erkekte hipogonadizm, hafif dermatit, iştahsızlık, yaraların geç iyileşmesi, karanlığa uyumda anormallik, mental letarji ve zayıflamış bağışıklık yanıtı gözlenir. Çinko metabolizmasının en iyi bilinen kalıtsal bozukluğu akrodermatitis enteropatikadır. Bu hastalığın klinik bulguları içinde çinko eksikliği, büyümede gecikme, hipogonadizm, sindirim

bozuklukları, dermatolojik ve oftalmik lezyonlar vardır. Hastalığın gözlenen bu bulguları diyete çinko eklenmesi ile tamamen hafifler. Alkolizm, malabsorpsiyon, orak hücreli anemi, ve kronik böbrek yetmezlikleri çinko eksikliği yapan predispozan etmenlerdir. Klinisyen ve araştırmacılar dengeli beslenmenin enfeksiyonlara karşı vücudun direncinde rolü olduğu ve bunlar arasında eser elementlerin immun olaylarda önemli bir role sahip olduğu konusunda birleşmektedirler. Özellikle çinko eksikliğinde timusun atrofye olduğu, T ve B lenfositlerinin dinlenme fazında ve antijen uyarısında sayıca azaldığı, T4 helper hücrelerinin kısmi olarak azaldığı, timopoetin seviyesinin düştüğü, lenfositlerin invitro mitojen aktivitesinin azaldığı, nötrofil kemotaksisinin, bozulduğu ve enfeksiyonlara eğilimin arttığı bilinmektedir. Amerika’da Kolorado Üniversitesinde alt solunum yolu enfeksiyonu olan 6-35 ay arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada, çinko ilavesi yapılan çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu insidansında %45 azalma olduğu vurgulanmıştır (22).

Pika’da tespit edilen tüm klinik bulguları yalnızca demir eksikliği ile açıklamak güçtür. Gelişme geriliği ve testiküler atrofisi olan hayvanlarda olaydan çinko yetmezliğinin sorumlu olduğu tecrübe edilmişti. Dolayısı ile pikada ve özellikle geophagiada çinko eksikliği olabileceği fikri doğmuştur. İlk olarak Mısırdaki gelişme geriliğinin sık olduğu bazı köylerde, gelişme geriliğinin çinko yetmezliği ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu olgularda hipogonadizm, gelişme geriliği, anemi, hepatosplenomegali ve çinko eksikliği bir sendrom olarak tanımlanmıştır (10).

Fransa’da Barbier ve arkadaşları, pika olgularında serumda, saçta, tırnakta, eritrosit çinko değerlerinde azalmalar saptanmıştır (23). Türkiye’de Çavdar ve arkadaşları tarafından geophagialı olgularda gelişme geriliği, hepatosplenomegali, hipogonadizm ve aneminin yanında talasemik yüz görünümü, kafa kemiklerinde fırçamsı manzara ve çinko eksikliğinin sendromun diğer parçaları olduğu yazılmıştır (11). Yazarlar çinko replasmanı ile vakalarda 3 ay içerisinde çinko düzeylerinin normale döndüğü, boy uzunluğunun ise ortalama 4.4 cm

arttığını bulmuşlardır. Altı ay sonra ise boy uzunluğunun ortalama 10.4 cm arttığı, testis ve penisin geliştiği, menarşın başladığı bildirilmiştir. Hastalara 27.5 mg elementer çinko ile yapılan çinko absorpsiyon testinde pika grubunda çinko absorpsiyonunun bozulduğu saptanmış, test 5 gr. kil ile birlikte tekrar edildiğinde absorpsiyonun belirgin şekilde bozulduğu saptanmıştır (24). Bu olgularda duodenum mukozasının histopatolojik tetkiklerinde villuslarda kısalma, kabalaşma ve yüzeysel tabakalarda çeşitli derecelerde hücre infiltrasyonu olduğu bulunmuştur (25).

Sonuç olarak pika olgularında çinko yetmezliği için şu noktalara dikkat çekilmiştir:

- 1- Türk köylülerinin beslenme durumu zayıftır. Yiyecekleri esas olarak un ekmeği ve tahıllı gıdalardır. Böylece hem diyetle çinko alımı az hem de diyetle fitat ve fiberler fazladır. Bu da çinkonun biyoyararlılığını azaltır. Pikası olmayan adolesanlarda da ilginç olarak düşük çinko konsantrasyonu saptanmıştır.
- 2- Pika'lı hastalar iştahsız ve primer olarak toprak yediklerinden yediklerinden yiyecek miktarları azalmıştır.
- 3- Türk kilinin etkisi; demir ve çinko ile kil arasında katyon değişimi ile adsorbe edilmeyen demir bileşikleri oluşmaktadır. Aynı hadise potasyum içinde söz konusudur.
- 4- Kilin sadece diyetteki çinkoyu bağlamadığı, aynı zamanda pankreastan salgılanan çinkoyu da bağladığı ileri sürülmüştür.
- 5- İnce barsak biyopsilerinde görülen değişiklikler emilim bozukluğunda etkili olmaktadır.

A-2-a-3: BAKIR

Bakır bir eser element olarak kabul edilir ve çeşitli oksidazların yapılarını tamamlayıcı özelliği nedeni ile yaşam için zorunludur. Çeşitli besinlerde çok yaygın olarak bulunur ve en çok karaciğer, kuru baklagiller, ceviz ve fındık gibi kuru yemişler, daha az miktarda yeşil

sebzeler ve sit gibi besinlerde yer almaktadır. Ağızdan kalsiyum ihtiva eden maddelerin alımı, uzun süre oral çinko tedavisi bakır eksikliğine yol açabilmektedir. Vücutta en çok bakır içeren dokular sırasıyla; karaciğer, kalp, beyin ve böbrektir. Günlük gereksinim 0,6-2 mg kadardır ve dengeli beslenme ile kolayca sağlanmaktadır. Besinlerle sindirim kanalına alınan bakır ince barsak üst kısmından emilmektedir ve emilimi askorbik asit, divalen katyonlar, kalsiyum, çinko ve fitatlar ile engellenir. Plazmada bulunan bakırın %10 u dengeli bakır bölümünü, geri kalan %90 ı ise karaciğerde sentezlenen ve özel bir metalloprotein olan seruloplazmin yapısını oluşturmaktadır. Molibdat, sülfat, fitat, askorbik asit, çinko ve kadmiyumun fazlası diyetdeki bakırın emilimini azaltır.

Demir metabolizmasında bakır önemli bir rol oynar. Eksikliği demir emilimini azaltır ve anemi şiddetli bakır eksikliğine eşlik eder. Ferrooksidaz aktivitesine sahip olan ve bakır içeren seruloplazmin, demir transferine bağlanmadan önce ferrodemiri (Fe^{++}) ferik demire (Fe^{+++}) oksitler. Bu nedenle demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemiye benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Oluşan anemi demir eksikliğinden farklı olarak demir verilerek düzeltilememektedir (26).

Bakır metabolizmasının en önemli kalıtsal hastalıklarından olan Wilson hastalığında vücudun çeşitli doku ve organlarında bakır birikmesi ile oluşan bir hastalık tablosu gözlenir. Bakır eksikliği ile giden, bakırın barsaktan emiliminde hata sonucu oluşan X kromozomuna bağlı kalıtsal hastalık olan Menkes hastalığı ise daha nadir görülür. Sitokrom-c oksidaz ve süperoksit dismutaz gibi enzimlerin aktif bir komponenti olan bakır, lökopeni oluşumunda önemlidir. Olağan koşullarda serum bakır akut ve kronik enfeksiyonlarda artmaktadır. Bu artışın genellikle enfeksiyon sırasında değişen seruloplazmin sentezi nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Bakırın büyüme ve gelişme üzerine etkisi vardır. Finlandiya'da yapılan bir

çalışmada serum bakır ile ağırlık arasında pozitif, boy ile negatif korelasyon saptanmıştır (27).

Pika ve bakır hakkında verilen haberler sınırlıdır. Az sayıdaki vakalarla yapılmış çalışmalardan çelişkili sonuçlar alınmıştır. Arcasoy tarafından yapılan bir çalışmada 34 pikalı olguda ölçülen plazma bakır düzeyleri kontrole göre yüksek bulunmuştur (28). Danford ve arkadaşları pikalı olguların %28 inde bakır yüksekliği saptamışlardır (8). Singhi ve arkadaşları ise serum bakır düzeylerinin kontrole göre azalabileceğini belirtmişlerdir (15). Bu çalışmalar yorum yapmaya yetecek düzeyde değildir.

A-2-a-4: SELENYUM

İnsan metabolizmasındaki etkileri 1950 lere kadar tam olarak bilinmiyordu. Daha çok toksik etkileri üzerinde duruluyordu. Daha sonra selenyumun vitamin E gibi antioksidan ve hücre koruyucu olarak işlev gördüğü anlaşıldı. Erken yaşlanma ve dokuların oksidasyonu nedeni ile zarar görmesini engellediği saptandı (29).

Tabiatta ferik selenit ve kalsiyum selenat şeklinde bulunur. Selenomethionin formunda %75-97 si kolayca emilir (30). Yarısı idrarla hızlı (8-20 gün) atılır ve 4 aya kadar yavaş atılımı sürer. Barsaklarda herhangi bir madde ile interaksyonu tanımlanmamıştır. Çok alkali olması topraktan kolayca suya geçmesine bitkilerce absorbe edilmesine yol açar. Sebze, tahıl ürünleri, yumurta ve balıkta bol miktarda bulunur. Dolayısıyla insanlardaki selenyum durumu topraktaki selenyum miktarı ile ilgili gibi görünmektedir. Hayvansal organizmada en fazla böbrek korteksinde, karaciğerde, pankreas ve hipofiz gibi organ ve dokularda biriktiği saptanmıştır. Selenit ve selenat formlarının sığır otlaklarında gayet toksik olduğu yıllardan beri bilinmektedir.

Glutatyon ile birlikte hidrojen peroksit hücre yıkıcı özelliğe sahiptir. Bu yıkıcı etkiden glutatyon peroksidaz enziminin hidrojen peroksiti parçalaması ile korunulabilir. Eritrositteki glutatyon peroksidazın biyolojik olarak aktif olması için selenyum gereklidir. Uzun süreli

selenyum eksikliğinde tüm vücut dokularında glutatyon peroksidaz aktivitesi azalır. Glutatyon peroksidaz enziminin önemli bir parçasını oluşturduğu ve diğer antioksidan işlevleri nedeni ile süt çocukluğunun sağlıklı büyüme ve gelişmesinde yeterli düzeyde alınması gerekliliği bildirilmektedir (31).

Hemoglobindeki ferroz formdaki demir selenyum eksikliğinde glutadyon peroksidazın aktif olamaması nedeni ile artan hidrojen peroksit tarafından ferrik formda demir şekline dönüştürülür. Ferrik formda demir taşıyan hemoglobine methemoglobin adı verilmektedir. Bu yapıdaki hemoglobinin oksijen taşıma yeteneği yoktur. Glutatyon peroksidaz hidrojen peroksidi suya dönüştürerek methemoglobin oluşumunu engeller (32). Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinde glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma gösterilmiş. Tedavi sonrası demir eksikliği anemisinde glutatyon peroksidaz aktivitesinde düzelme saptanmıştır (33). Demir eksikliği olan çocuklarda hem selenyum düzeyinin azaldığı hem de glutatyon peroksidaz aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır (34).

İnsanlar için temel bir element olan selenyum, orta Çin'de önemli ölçüdeki selenyum eksikliği olan çocuklarda kardiyomiyopatiye yol açmaktadır. Yüzyılın başında selenyum ile kanser arasında bazı ilişkiler saptanmış ve yüksek dozda hematolojik tümörlerin tedavisinde etkili olduğu ileri sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda yüksek dozda laboratuvar hayvanlarında siroz ve hepatoselüler tümörlere yol açtığı bildirilmiştir. Kanser ve selenyum arasında bir ilişki olduğu yolundaki görüş, selenyumun makromolekülleri oksidasyon stresinden koruyan, glutatyonun bir bileşeni olduğu anlaşıldığında anlamlı bulunmuştur (35).

Pikada selenyum düzeyleri ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Hipotetik olarak pikası olan hastalarda intestinal mukozadaki hasarın emilim bozukluğuna yol açabileceği, konstipasyona bağlı olarak kolonda aşırı bakteri üremesine sekonder selenyum içeren mikroorganizmaların kandaki selenyum düzeyini etkileyebilecekleri iddia edilebilir. Yine topraktan izole edilebilen

bazı mantar türleri (fusariumsp.) yüksek konsantrasyonda selenyum ihtiva ettiklerinden selenyumun toksik etkilerine yol açacak kadar serum değerlerini değiştirebileceği söylenebilir (36).

Bazı doğumsal anomalilerde selenyum eksikliği saptandığından, pika olgularındaki fiziksel anomaliler için selenyumun rolü merak konusu olabilir. Normal serum selenyum seviyesi 90-120 mg/ml dir. Pika'da serum selenyum düzeylerini araştıran az sayıda çalışma vardır ve genelde kontrol grubuna kıyasla düşük serum düzeyleri rapor edilmiştir.

İnsan ve hayvanlar normal bir büyüme ve çeşitli biyolojik görevleri için besinler arasında vitaminler yanında inorganik elementlere de gereksinim duyarlar. Bu elementler bol bulunanlar ve eser elementler olmak üzere iki bölümde değerlendirilmektedir. Kendisinde bir eser element olan demir yer kabuğunun en çok bulunan ikinci metalidir. Buna rağmen farklı toplumlarda çeşitli oranlarda eksiklikleri görülür. Demir eksikliğinin klinikte en son basamağı anemi gelişmesidir. Çocukluk yaş grubunda oldukça sık görülen ve tedavisi mümkün olan bir hastalıktır. Eksikliğinde özellikle hematolojik parametreleri etkileyen demirle birlikte, diğer eser elementlerden çinko, bakır ve selenyum birçok biyolojik işlevin yanında demir metabolizmasında bazı basamaklarda görev aldığı saptanmıştır. Bu nedenle demir eksikliği saptanan çocuklarda eser elementlerden çinko, bakır ve selenyumunda değişiklikler gösterdiği bildirilmiştir. Tüm bu bilgiler sağlık ve yaşamın devamı için demir, çinko, bakır ve selenyumun zorunlu olduğunu göstermektedir.

A-2-b: Psikolojik ve Kültürel Hipotez:

Pika hakkındaki olgu raporlarının büyük bir kısmı pikanın davranış bozukluğu olan çocuklarda, hamile kadınlarda ve retarde kişilerde sık rastlandığını yazmaktadır. Pika bilinmedik ya da tanınmayan oral ihtiyaçları gösteren sembolik bir regresyon olayı olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Buradaki davranış problemlerinde oralitenin (örneğin parmak emme), ebeveyn çocuk ilişkisi arasındaki yetersizliklerin veya psikososyal ve çevre

faktörlerinin etyolojik rolünden söz edilmiştir (37). Yayınlarda demir eksikliği anemisi olan pikalı ve pikasız çocuklarda pika grubunda stres skorlarının çok belirgin olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir (38). Bunlarda maternal ayrılık, çocuk dövme, parental bölünme önemli olmaktadır. Travmatik veya yetersiz beslenme, pika'sı olan olgularda daha sık olmaktadır. Alternatif olarak pikanın bir çeşit agresyon şekli olabileceğinden bahsedilmekte ve bazı çalışma gruplarınca agresif davranışların (örneğin; aksilik, nefes tutma, kekeleme vs) pika ile ilişkileri yazılmaktadır (1). Bunun yanında gelişme sırasındaki taklit olayının pikanın oluşumundaki önemi vurgulanmaktadır. Fiziksel olarak sağlıklı fakat sosyal yönden olgunlaşmamış bağımlı şahıslarda taklit olayı yön bulurken pikanın ortaya çıkabileceği yazılmıştır (37). Hayvanların bulunduğu ortamda yetişen çocukların, besledikleri hayvanların yedikleri yiyecekleri yiyebildikleri bilinmektedir. Muhtemelen çocuk onların davranışlarını taklit etmekte ve pika ortaya çıkmaktadır. Çalışmaların çoğu bu şekildeki pikalarda belirgin bir cinsiyet faktörü olmadığını ortaya koymuştur.

Pika'nın sosyal ve kültürel faktörlerden etkilendiği gözlenmiştir. Dünyada yiyecek alışkanlığı sıklıkla kültürel değerlere bağlıdır ve pika beklide bölgeden bölgeye değişen yiyecek alışkanlığı ile kültürel değerler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Örneğin; Afrika'nın bazı bölgelerinde, toprak yemenin majik özelliği iyi bilinmektedir, yani halk arasında toprak yemenin hayırlı olacağına inandıkları yazılmıştır. Güneyde ise zenci toplumlarda geophagianın bir çeşit sosyal fonksiyon olduğu, tıpkı sigara içme ve sakız çiğnemek gibi zevk verici oyalayıcı bir rolü olduğu yazılmıştır. Yine aynı şekilde güney subkültürlerde kilin bebekleri susturmak için emzik gibi kullanıldığı bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde geniş bir retrospektif çalışmada çocukluk çağındaki yeme bozukluklarında aile streslerinin önemi vurgulanmaktadır, ancak Güney Britanya'da yapılmış dah önceki çalışmalarda ise tam tersi rapor edilmiştir (38,39).

Sibert 5 major stres faktörünün (ciddi aile hastalıkları, gebelik, son zamanlardaki göçler, ayrı yerlerde yaşayan anne ve baba, anne yada babadaki anksiyeteler ve depresyonlar) pikalınlarda kontrole göre belirgin ölçüde yüksek olduğunu rapor etmiştir (39). Baskı altında kalmış, pasif ve bağımlı anneler kendilerini sıkıntı altında hissettikleri için çocuklarını iyi denetleyememektedirler. Çocukta kendisine gösterilen yetersiz ilgiyle hayal kırıklığına uğradığı, oral aktivitede bir stimülasyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmüştür. Bazı ruh hastalıkları ve davranış bozukluğu olan psikotik, mental retarde ya da otistik olanlarda pikaya daha sık rastlandığı rapor edilmiştir.

A-2-c : FARMAKOLOJİK HİPOTEZ:

Pika'da farmakolojik bazı etkiler elde etmek gibi düşünceler de vardır. Kahve, sigara ya da yulaf yaprağı yiyen kişilerin, kafein, nikotin ve tanninin sorumlu olduğu farmakolojik etkileri elde ettikleri bildirilmiştir (2). Pika ile beraber çeşitli hematolojik bozukluklar, gelişme bozuklukları, ciddi bazı gastrointestinal rahatsızlıklar, mineral, protein, kalori malnutrisyon, eser element bozuklukları, intoksikasyon ve paraziter hastalıklar, huy ve davranış bozuklukları gibi komplikasyonlar iyi bilinmektedir.

A-3: TEŞHİS

Pika teşhisi zor olabilir. Çünkü hastalar sıklıkla pikalarını söylemekten kaçınırlar. Genellikle pika diğer sebeplerle doktora gelenlerde tesadüfen bulunur. Teşhiste en önemli vasıta hikayedir. Radyografilerde pikaya ait opasiteler tanıya yardımcı olabilirler (40). Ayrıca dışkıda bazı eser elementleri ölçerek ne kadar toprak yenildiği araştırılabilir, ya da uzun kemiklerin distal uçlarındaki sklerotik bantlar kurşun zehirlenmesinin delili olabilir.

Kurşun zehirlenmesi olan çocuklarda kaynak olarak pika sorumlu olabilir. Bu çocukların %70-90 nında pika hikayesi vardır (41). Bunlar sıklıkla kurşun ihtiva eden boya ve sıva tabakalarını yerler. İnatçı kabızlık, kilo kaybı ve yorgunluk başlangıç semptomları olabilir. Davranış bozukluğuna yol açabilirler.

Çeşitli besinlerin yetmezliğinden ya da intestinal travma ile kan kaybından anemi oluşabilir. Pika'da ve özellikle kil yiyenlerde hem hipokalemi hem de hiper kalemi olabileceği rapor edilmiştir (42). Bazen geophagia demir eksikliği ve hipokalemi ile karakterize Afrika kaşeksisine yol açabilir. Pika'da hepatosplenomegali, tırnak değişiklikleri, papilla atrofi, hipogonadizm, paraziter barsak hastalıkları, akut batın, bazı ağır metal toksikasyonlarına ait belirtiler ve bulgular sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Pika'nın gelişme bozuklukları ile ilgisi iyi tanımlanmıştır. Akut batın olayı pika'nın iyi bilinen komplikasyonları arasındadır (13).

A-4: TEDAVİ

Kesin etkili bir tedavi yoktur. Hastalara multidisipliner yaklaşım göstermek gerekir. Pika tedavisi için bazı önemli besinlerin yerine konulmasının, aversiyon tedavisinin (örneğin hafif elektrik şoku, istenmeyen görüntüler), kusturucu ilaçların, davranış biçimini değiştirmenin, biçim verme (hastaya taklit edebileceği başka bir model sunma) ya da düzeltme tedavisinin mental retarde bile olsa pikalarda gerileme oluşturabileceği gösterilmiştir. Son zamanlarda davranış tedavisine cevap vermeyen dirençli olgularda dopaminerjik ajanların faydalı olabileceği gösterilmiştir (4).

B-DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Çocuklarda en sık görülen nutrisyonel eksiklik demir eksikliğidir. Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte özellikle 6-24 aylar arasında ve adölesan dönemde aneminin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir (43). Dünya sağlık örgütü tarafından dünyada 500 milyon-2 milyar insanda DEA bulunduğu tahmin edilmektedir. Bazı gelişmekte olan ülkelerde okul öncesi çocuklarda ve hamilelerde DEA oranının %50'nin üzerine çıktığı rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan araştırmalarda bu oranın %30 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (44). Demirin, insan organizmasında yaygın olarak kullanılması nedeni ile eksiklik durumlarında tüm sistemler etkilenmekte ve ileri evrelerde birçok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklardaki demir

eksikliğinin klinik bulguları erişkinlerden farklılık göstermektedir ve özellikle anemi dışındaki etkileri ön plana çıkmaktadır. Ayrıca büyümenin hızlandığı dönemlerde daha sık görülmekte, beslenme biçimi, sosyoekonomik durum ve geçirilmiş enfeksiyonlar demir eksikliğine gelişmesine katkıda bulunmaktadır.

B-1: DEMİR METABOLİZMASI

Demirin en önemli özelliği ferrik ve ferröz form olmak üzere iki oksidasyon durumunda da bulunabilmesidir. Ferrik haldeki demir non fonksiyonedir. Demir serbest halde vücut için zararlıdır ve bu sebeple kural olarak herhangi bir proteinle kompleks yapar. Sağlıklı insanlarda total vücut demiri çok dar sınırlarda tutulur. Erişkinlerde ortalama vücut total demiri 3-5 gr'dır. Demir aktif olarak atılamaz. Demir dengesi atılımın artırılması yerine emilimin azaltılıp artırılması şeklinde sağlanır. Günlük demir kaybı en fazla gastrointestinal sistemden (GİS) den olmak üzere ortalama 1mg dir. Demirin büyük kısmı (%75) hemoglobin ve miyoglobin gibi hem proteinlerine bağlı olarak bulunur. Kalan kısmı ferritin ve hemosiderin gibi depo proteinleriyle, sitokrom ve katalaz gibi kritik enzim sistemlerinde yer alır. Normalde her gün çok küçük miktarda demir vücuda girer ve vücudu terk eder. Erişkinler demir ihtiyacının %95'ini eritrositlerin retikülo endotelial sistemde (RES) yıkılmasından ortaya çıkan demirin tekrar kullanılmasıyla karşılar. Çocuklarda ise bu oran %70 dir (45).

Demir metabolizmasının tam olarak anlaşılabilmesi için birkaç kritik proteinin biyolojisinin ve görevlerinin ayrıntılı olarak bilinmesi gerekir. Bunlar; transferrin, transferrin reseptörleri, ferritin, demir düzenleyici protein, HFE protein, divalent metal transporter (DMT1), demir transport stimülatörü (SFT), ferroportin ve hepcidine'dir.

B-1-a: Transferin ve transferin reseptörleri:

Transferrin geni 3.kromozomun uzun kolundadır. Demir plazmada transferrin adı verilen proteinle taşınır. Demirin serbest radikal oluşturmasını önler. En çok karaciğerde sentezlenir. Sentez hızı demir depoları ile ters orantılıdır. Total demir bağlama kapasitesi olarak tanımlanır. Transferrin konsantrasyonu 2.5gr/L dir. Normalde transferrin bağlama

yerlerinin 1/3'ü işgal edilebilmektedir. Plazma demir seviyesi diüurnal ritim gösterirken (sabah yüksek akşam düşük), serum demir bağlama kapasitesi diüurnal ritim göstermez. Serbest demir eritrosite geçemez. Transferrin eritrosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak demiri eritrosite verir. Bu reseptörlere transferrin reseptörleri (TfR) denir. Transferrin ile hücre yüzeyine gelen demir, hücre yüzeyindeki transferrin reseptörleri yoluyla hücre içine alınır. Burada ferrous transporter denilen bir protein de yardım eder. Transferin reseptörü demirle birlikte hücre içine endosome şeklinde taşınır. Endosome içinde asidik ortam oluşarak demir stoplazma içine ve buradan da mitokondriye hem sentezinde kullanılmak üzere bırakılır. Demiri bırakan transferin tekrar hücre yüzeyine çıkar. Normal 8 günlük ömrü süresince transferin reseptörü yaklaşık olarak 100 kez bu işlemi yapar. Eritrositlerin olgunlaşması süresince yüzeylerindeki transferrin reseptör sayısı değişir. CFU-E de çok az, intermitant normoblast evresinde 800.000, retikulositte 100.000 dir. Eritrositler olgunlaştıkça bu reseptörler eritrositten ayrılır ve plazmaya geçerler. Plazma transferin reseptör konsantrasyonu eritropoez hızı ile orantılıdır ve artışı demir eksikliği anemisinin iyi bir göstergesidir (46).

B-1-b: Ferritin:

Ferritin demiri hücre içinde depolayan proteindir. Demirin şelasyonunda veya hücreden alımında önemlidir. Ayrıca akut faz reaktanıdır. 19 ve 11. kromozomda kodlanır. Her bir ferritin molekülünde 4500 demir atomu vardır. Ferritinin H ve L subunitleri vardır. Demir depolanması ile daha çok L subuniti ilgilidir. Ferritin bir süre sonra lizozomlar tarafından agrege edilerek hemosiderin haline dönüşür (46).

B-1-c: Demir düzenleyici proteinler (IRP):

Duyarlı demir düzenleyici proteinler demir hemostazını transferin reseptörlerinin, ferritinin ve DMT1'in sentezini düzenleyerek sağlar. Demirin fazla olduğu durumlardaki net etkisi artmış

ferritin yapımı ve azalmış TfR sentezidir. Demir azlığında ise ferritin yapımını azaltırken TfR sayısını artırır (47).

B-1-d: HFE Protein:

HFE geninin bir ürünüdür. HFE proteini TfR ile ilişkilidir. Rolü ise transferine bağlanmış olan demirin barsak kript hücrelerine geçişini vücut demir depolarına göre düzenlenmesidir (48). HFE genindeki mutasyonlar herediter hemokromatozisli hastaların pek çoğundan sorumludur. HFE bloke edilmiş farelerde demir fazlalığı gösterilmiştir.

B-1-e: Duodenal demir transporter (DMT):

İntestinal lümeden demir emilimi için major yoldur. DMT1 demir dışında çinko, kurşun, bakır gibi diğer ağır metalleri de taşır. DMT1 özellikle proksimal duodenumda çok sayıda eksprese edilir. DMT1 barsak lümeninden demirin emilimini artırır. İntraselüler demir arttığında ise barsak villuslarında DMT1 sentezi azalır, diyetle alınan demir emilimi azalır. Demir azaldığında ise tam tersi mekanizma işler. Böylece normalde ferritin ile duodenal mukozadaki DMT1 seviyesi arasında ters orantı mevcuttur. Herediter hemokromatoziste ise bu denge bozulmuştur (49).

B-1-f: Ferroportin:

Bir çeşit demir vericidir. Demir enterosite girdikten sonra hücrenin bazolateral kısmından kan dolaşımına verilir. Hayvan deneylerinde ferroportinin kullanılabilir demir tarafından regüle edildiği düşünülse de mekanizması tam belli değildir.

B-1-g: Demir transportunun stimülatörü (SFT):

SFT aracılıklı transport transferine bağlı olmayan demir emilimi şeklinde adlandırılabilir. Aynı zamanda intraselüler demir membran transportunda rolü vardır.

B-1-h: Hpcidin:

Karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. İntestinal demir emiliminde negatif regülatör rol oynar ve makrofajlardan demiri serbestleştirir. Demirden fakir diyet alanlarda, anemik

durumlarda ve hipokside hepcidin yapımı azalır. Hecpidini bloke edilmiş farelerde ise aşırı demir yükü ortaya çıkar (50).

B-2: DEMİR EMİLİMİ

Demirin büyük kısmı jejunum ortasına kadar olan proksimal barsak kesiminden emilir. Hem demiri direk olarak emilirken non hem demiri ise önce ferrik formdan ferröz forma dönüştürülür ve sonra emilir. Hem demirinin yaklaşık %30'u emilirken non hem demirin %5-10'u emilir. Demirin mukozal hücrelerden emilmesi tam olarak bilinmeyen fizyolojik mekanizmalar tarafından düzenlenmektedir. Ferrik demir midede bağlı bulunduğu proteinden ayrılıp, musine bağlanır ve duodenuma doğru ilerler. Hem demirinin endozomal süreçlerce absorbe edildiği, ferrik demir ise integrine yapışarak absorbe edildiğine inanılırken, ferrous demir DMT1 adı verilen intestinal transporterler tarafından mukozal yüzeye alınırlar. Demirin mobil ferrin gibi proteinlere ve düşük molekül ağırlıklı moleküllere bağlı olarak sitozole girdiği düşünülür. Demirin kan dolaşımına geçebilmesi için duodenal transporter tarafından basolateral membran boyunca taşınması gerekir. Serbestleşinceye kadar ferrous demir ferrik forma okside olur ve transferrine yüklenir. Demirin transferine bağlanması HFE nin etkisi altındadır. Demir emilimi artmış eritropoez ve retikulositozda veya beta talasemi gibi inefektif eritropoez durumlarında çok artar. Diğer taraftan intestinal hücrelerdeki mobil ferrin demirden zengin alanlarda demiri tutabilir ve bu demir mukozal hücreler döküldüğünde kaybolur (51).

Hem demirinin biyoyararlanımı nonhem demire göre çok daha fazladır. Diyetle alınan diğer maddelerden hem demirinin emilimi çok az etkilenirken non hem demirin emilimi ise 10 katına kadar değişebilmektedir. Askorbatlar, sitratlar ve aminoasitler emilimi artırırken fitatlar, tannin, toprak, kil emilimi azaltmaktadır. Kobalt, kurşun ve çinko emilimde yarışırken kalsiyum demir emilimini inhibe etmektedir (52). Sonuç olarak demir emilimini belirleyen en önemli 3 etken; vücut demir depoları, eritropoez hızı ve alınan demirin biyoyararlanımıdır.

B-3: ETYOLOJİ

Doğumda miadında doğan bebeklerde 75mg/kg demir deposu bulunur ve bunun 2/3'ü hemoglobin içindedir. İlk 5-6 ay boyunca bu bebekler demir yönünden zengindir. Bununla beraber prematurite, eritropoetin uygulanması, feto-maternal hemoraji, perinatal hemorajik olaylar ve yetersiz besin alımı gibi durumlarda daha erken dönemde DEA gelişebilir.

Demir eksikliği anemisinin etyolojisi 4 başlık altında toplanabilir.

- | | |
|---------------------|--------------------|
| 1-Alım yetersizliği | 2-Artmış ihtiyaç |
| 3-Kan kaybı | 4-Emilim bozukluğu |

B-3-a: Alım Yetersizliği:

Normal süt çocuklarında demir ihtiyacı 1mg/kg/gün dür. Prematürelere ise 2mg/kg/gün dür. Anne sütündeki demirin %50'si, inek sütündeki demirin %10'u emilir.

B-3-b: Artmış İhtiyaç: Süt çocukluğu ve ergenlik döneminde büyüme hızı yüksek olduğu için ihtiyaç artmıştır. Her kilo alımı için 35-45mg vücut demiri artışı gerekir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, prematürelere, siyanotik konjenital kalp hastalıklarında, hamilelikte ihtiyaç artar.

B-3-c: Kan Kaybı:

1-Perinatal: Plasentadan matenal dolaşıma kanama, Retroplasental, Fetofetal kanama. Göbek Kordonundan kanama, yanlış bağlama, kan değişiminde az kan verme.

2-Postnatal:

–Barsak:Primer demir eksikliğinde barsaktan kayıp artıyor. İnek sütü alerjisi, anatomik bozukluklar, ülser, divertikülit, talenjiektazi, polip, hemoroid. Parazitler: Necator americanus

Trichuris trichura, Ancylostoma duodenale

–Akciğer: Pulmoner hemosiderozis, Goodpasture sendromu,

–Burun: epistaksis

–Uterus:menstural kanama

–Böbrek: HUS, PNH, hematüri, vs. Ekstrakorporal: Hemodiyaliz, travma.

B-3-d: Absorbsiyon Azalması

–Malabsorbsiyon sendromlar

–Çölyak hastalığı

–Postgastrektomi

–Enflematuar barsak hastalığı

–Helikobakter pylori enfeksiyonu

Kan kaybı demir eksikliği anemisi için önemli bir sebeptir. Demir eksikliğinde %50 oranında gaitada gizli kan pozitifliği görülür(53). Demir tedavisinden sonra kaybolur. İnek sütü eksüdatif enteropatiye neden olup GİS'den kronik kan kaybına ve sekonder olarak demir eksikliği anemisine neden olabilir. Aşağıdaki durumlarda demir eksikliği anemisinin nedeni olarak inek sütü suçlanabilir:

- 1- Günde 250 cc'den fazla inek sütü alanlarda
- 2- Demir eksikliği düşük doğum ağırlığı, yetersiz demir alımı, hipoproteinemi ve hızlı büyüme ile açıklanamıyorsa
- 3- Demir eksikliği tedaviye cevap verdikten sonra tekrar gelişmişse
- 4- Hızlı gelişen demir eksikliğinde
- 5- Oral demir tedavisine tam olmayan yanıt
- 6- Gaitada gizli kanın organik bir lezyon olmadan uzun süre devam etmesi
- 7- Aneminin inek sütü kesildikten sonra düzelmesi.

Son zamanlarda özellikle adolesan döneminde H pylori enfeksiyonunun demir eksikliğine neden olabileceği rapor edilmiştir (54). Helikobakterin gıdalarda alınan demiri midede sekestrasyona uğrattığı ve emilimini engellediği düşünülmektedir. Bu çocuklarda aneminin demir vermeden sadece H pylori eradikasyonu ile düzeltilebileceği bildirilmiştir (55).

B-4: KLİNİK

Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülen anemiye sekonder genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Demir pek çok organın fonksiyonu için gerekli olduğundan eksikliğinde birçok sistem etkilenir. Biyokimyasal olarak demir eksikliği; hem sentezinin azalmasına, demir içeren enzimlerin ve demiri kofaktör olarak kullanan reaksiyonların azalmasına sebep olabilir. Sonuç olarak nükleik asit sentezi, oksidatif respirasyon ve mitokondriyal fonksiyonlar, detoksifikasyon ve katekolamin metabolizması etkilenir. Demir eksikliği anemisi için spesifik semptom ve bulgular kabul edilen pika, kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden biri veya daha fazlası olabilir. Depo azlığının herhangi bir klinik yakınma ve bulgusu yoktur. Solukluk, palpasyon, taşikardi, kalp büyüklüğü, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, iritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk gibi tüm anemilerde görülebilen bulgular olabilir. Bu klinik semptomlar aneminin meydana geliş süresine ve derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kronik demir eksikliği anemisinde dokulardaki fonksiyonel demir azlığına bağlı gastrointestinal sistem bulguları olarak angular stomatit, dil papillalarında silinme, glossit, gastrik atrofi, özofagial striktür gibi bulgular daha çok erişkinlerde görülür. Hepatosplenomegali %10-15 olguda olabilir (56).

Motor gelişmede gecikme, nöropsikiyatrik bozukluklar ve davranış bozuklukları da DEA'sinde tarif edilen nonhematolojik bulgulardandır. Son yıllarda demir eksikliğinin nörolojik sistem üzerine olan etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. Beyinde demir en çok oligodendrositlerde bulunur. Miyelin sentezi için demir gereklidir. Demir eksikliğinde GABA sentezi ve dopamin D2 reseptörleri azalır, dopamin turnoverı hızlanır, seratonin ve fenilalanin artar (57). Ratlarda ve farelerde yapılan çalışmalarda demir eksikliğinde motor ve kognitif fonksiyonlarda azalma ve sensori-nöral işitme kaybı saptanmıştır (58). Erken dönemde olan demir eksikliğinde sonradan uygun demir tedavisi verilse de geri dönüşümsüz olarak beyin

hasarı geliştiği rapor edilmiştir (59). Lozoff ve arkadaşları (60) 191 demir eksikliği olan süt çocuklarında yaptığı çalışmada süt çocukluğu dönemindeki ağır DEA'sinin irreversible nörolojik hasar yapabileceğini bildirmiştir. Ayrıca aynı grubu 4-5 yaşlarında ve 11-14 yaşlarında takip ettiklerinde süt çocukluğu döneminde DEA olanlarda nörolojik skorda düşüklük rapor ettiler. DEA'sinin yanında anemi olmadan sadece demir eksikliği olan süt çocuklarında da nörolojik gelişim bozukluğu gözlenmiştir. Okul çağındaki çocuklarda ise demir eksikliği dikkat azalması, öğrenme ve matematik problemlerini çözmede zorluklara sebep olabilmektedir. Sonuç olarak; normal nörolojik gelişim için demire ihtiyaç vardır, demir eksikliği 6-2 aylar arasında çok daha ciddi sonuçlar yaratabilir, süt çocukluğu dönemindeki ağır DEA'sinde tedaviye rağmen nörolojik gelişimde gerilik ve davranış problemleri düzelmeyebilir.

B-5: LABORATUAR

Demir eksikliği anemisinde Hb ve hct, yaş ve cinse göre olması gereken Hb değerinin 2 SD'sinden düşüktür. Tablo 3 de hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaşlara göre normal değerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yaşa uygun değerlerin altındadır. Anizositozun bir göstergesi olan eritrosit dağılım genişliğindeki (RDW) artış demir eksikliğinde sık saptanır. Demir eksikliğinin en erken bulgusu olarak RDW'deki artış kabul edilmekte heterozigot alfa ve beta talasemide ise normal düzeyler görülmektedir. Ancak çok ender görülen Hemoglobin H ve S Beta talasemide de yüksek değerler görülebilmektedir. Periferik yaymada mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, hipokromi görülür. Beyaz küre sayısı normaldir. Trombositoz ve trombositopeni olabilir. Trombositlerdeki anormalliklerin sebebi bilinmemekte fakat tedavi ile ortadan kalkmaktadır. Retikülosit sayısı düşük veya normaldir. Kanamaya bağlı olan anemilerde retikülosit sayısında artış olabilir. Kemik iliği hiperselüler olup eritroid hiperplazi vardır. Purusya mavisi ile boyandığında

kemik iliğinde hemosiderin görülmez. Demir tedavisine alınan Hb cevabı en iyi tanı kriterlerinden biridir. Bu bulguların yanında plazma ve eritrosit demir seviyesini gösteren testler de vardır. Serum demir, ferritin, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu rutin laboratuvar testleri olarak kolayca çalışılabilir. Eritrosit protoporfirin, serum transferrin reseptör, retikülosit hemoglobin içeriği gibi testler demir eksikliğini ölçmekte çok daha duyarlı olmakla beraber rutin olarak çalışılmamaktadırlar. Bu testleri özet olarak inceleyeceğiz.

B-5-a: Serbest eritrosit protoporfirini (FEP):

Normalde 15 ± 8 mg/dl (üst sınırı 40mg/dl) dir. Demir eksikliğinde, yüksek retikülosit düzeyi ile seyreden durumlarda, kurşun zehirlenmesinde, akut myeloblastik lösemide, bazı diseritropoetik ve sideroblastik anemilerde artar. Alfa ve beta talasemi taşıyıcılarında normal seviyededir. Demir tedavisi sırasında da seviyesi yüksek kalır. Demir depoları azalır azalmaz yükselmeye başlar.

B-5-b: Ferritin:

Hücre içi bir protein olduğu halde plazmadaki kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Vücut demir depolarının en önemli göstergesidir. 12mg/dl nin altındaki değerler DEA'si için tanı koydurucudur. Plazma ferritin düzeyinin artması demirin aşırı birikiminin en önemli göstergesidir. Ferritin seviyesi enflamasyon durumunda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında ve nöroblastomda da artar.

B-5-c: Serum demir ve demir bağlama kapasitesi:

DEA'sinde demir azalır, demir bağlama kapasitesi artar. Serum demir seviyesinin çok geniş bir normal aralığı vardır. Diürenal olarak düzeyi değişir. İnfeksiyonlarda ve demir kullanımında seviyesi artar. Serum demir/demir bağlama kapasitesi transferrin saturasyonunu verir. %16'in altındaki değerler DEA'sini düşündürür. Serum demirinin tamamına yakın bölümü transferrine bağlı olarak taşınmakta olup gün içinde değişiklikler göstermektedir.

Sabahları daha yüksek akşamları daha düşük değerlerde olması nedeniyle kan örneklerinin sabah ya da öğleden önce alınması önerilmektedir. Total demir bağlama kapasitesi serum demirinden daha az değişiklikler göstermekte DEA’inde artmaktadır.

B-5-d: Serum Transferrin Reseptör Düzeyleri (sTRI):

Demir eksikliğinde çok artarken kronik hastalık anemisinde de bir miktar artış görülebilir. Kronik enfeksiyonların ayırıcı tanısında önem taşımakta demir eksikliğinde, hemolitik anemi, talasemi, ve hemolitik anemilerde artmış bulunabilmektedir. Bazı araştırmacılar sTRI/log fer değerlerinin demir eksikliği anemisinin tanısında yararlı olabileceğini ileri sürmektedirler (47).

B-5-e: Hipokromik eritrosit oranı ve retikülosit hemoglobin kontenti (CHr):

DEA’inde CHr azalırken, hipokromik eritrosit oranı artar. CHr erken bir indikatördür. Yüksek MCV değerlerinde ve talasemide yalancı pozitiflik olabilir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada spesivitesi %62 olarak verilmiştir (61). Sadece Bayer–Advia analizatöründe saptanabilmesi kullanımını kısıtlar.

Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişebilir.

1.Prelatent dönem: Anemi görülmez. Eritrositler normal büyüklük, görünüm ve sayıdadır.

Ancak demir depolarında azalma sonucunda serum ferritin değerleri düşük bulunmaktadır.

2. Latent dönem: Eritropoezde demir eksikliği ortaya çıktığı için düşük ferritin düzeylerinin yanında eritrosit protoporfirini ve RDW değerlerinde artış görülmektedir. Ayrıca serbest transferrin düzeyi (sTRI) de artmış, kemik iliğinde demir deposu tükenmiştir.

3. Erken demir eksikliği: Demir eksikliğinin eritropoez üzerine etkisi belirgin olmaya başlamakta, MCV ve hemoglobin değerlerinde hafif düşme görülmektedir.

4. Geç demir eksikliği: Hemoglobin, MCV, ferritin, serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmış; RDW ve serbest eritrosit protoporfirini artmıştır.

B-6: AYIRICI TANI

DEA'si diğer birçok durumla karışabilir. Bununla beraber diğer hemoglobinoopatiler, kurşun veya diğer bazı kimyasallarla oluşan hem sentez bozuklukları, malignensiler, herediter orotikasidüri, hipo veya atranferrinemi, ve bakır eksikliği durumlarında da hipokrom anemi görülebileceğinden ayırıcı tanıda düşünölmelidir.

Enfeksiyonlar en sık 6 -24 ay arasındaki çocuklarda görölmektedir. Enfeksiyonların neden olduğu anemi, özellikle bir yaş altında anne sütü ve demirden zengin besinlerle beslenen ve demir eksikliği prevalansının düşük olduğu orta ya da yüksek sosyoekonomik düzeydeki ailelerin çocuklarında görülür. Ağır enfeksiyonlara aneminin eşlik ettiği uzun süredir bilinmektedir. Son yıllarda hafif ve yaygın enfeksiyonlarda da anemi görülebileceği üzerinde durulmaktadır. Otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenteritlerde hafif anemi prevalansı, 2 hatta 3 katına çıkabilmektedir. Anemi, enfeksiyonun derecesine göre gelişir, burada eritrosit sedimentasyon hızı yol gösterici olabilir. Genellikle üç günden uzun süren ateşin, anemi oluşumuna katkıda bulunduğu düşünölmektedir. Son aşılamadan özellikle kızamık aşısından sonra Hb'de 0.3 g/dl düşüş görölmektedir. Enflamatuar hastalıklara bağlı anemide demirin, hemoglobin yapımı için depolardan kullanımı ve intestinal emilimi bozulmakta, demir karaciğer, dalak, kemik iliği gibi depo yerine taşınmakta, ve Hb yapımı azalmaktadır. Bu durumda sıklıkla normokrom normositer bir anemi görölmekle birlikte çocukların 1/3'ünde hipokrom ve normositer bir anemi de oluşabilmektedir (62). Ateş ve enfeksiyon demir emilimini baskılamaktadır. Özellikle aktive olmuş bağışıklık sisteminden salgılanan TNF ve gama interferonun eritropoezi baskıladığı düşünölmektedir. Yapılan alışmalarda Hb'i 11.5 g/dl altında olan çocukların %20'sinde enfeksiyon varken yalnızca %7'sinin üç ay içinde hiç enfeksiyon geçirmedeği saptanmıştır (63). Bu enfeksiyonlara eşlik eden anemide enflamatuar yanıtın, demir metabolizmasında oluşturduğu değişikliğin bir ay kadar

sürdürebileceği belirtilmektedir. Akut enfeksiyonda serum demiri, depolara kaymakta ve serum demir düzeyinde hızlı azalma, ferritin de ise artma görülmektedir. Bu nedenle enfeksiyonlar, serum demirinin kullanılabilirliğini engelleyerek anemiye yol açmaktadır. Yapılan çalışmalar, demir tedavisiyle Hb düzeyindeki artışın son 3 ayda enfeksiyon geçiren çocuklarda daha yavaş olduğunu göstermektedir(63).

B-7: DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDEN KORUNMA

Yaşamın ilk altı ayında demir eksikliğinin önemli nedenlerinden biri demir depolarının yetersiz olmasıdır. Fetüsün ağırlığı ve gebelik yaşı ile serum demiri arasında doğru bir orantı bulunur. Gebelikte gelişen hafif-orta derecedeki anemide, fetal demir düzeyi etkilenmez. Ancak ağır anemide (Hb'nin 7 g/dl'nin altında ise) yenidoğanın demir düzeyleri etkilenmektedir. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin demir depoları miadında doğan bebeklerden daha düşük, büyümeleri ise daha hızlıdır. Yenidoğanlarda 75mg/kg total demir bulunur. Miadında yenidoğanlarda 4. aydan önce demir depoları boşalmaz. Prematürlerde ise 2.-3. ayda demir eksikliği gelişebilir. Demir depoları erken tükeneceği için bu bebeklerde anne sütüyle beslenmeye iki ya da üçüncü ayda demir eklenmelidir. 1000gr.'ın altındaki bebeklere 4mg/kg/gün daha büyüklere ise 2mg/kg/gün demir 6 ay süresince verilmelidir (64). Ek gıdalara başlandığında ise kesinlikle demir yönünden zengin besinlerde verilmelidir.

Yaşamın ikinci altı ayında demir eksikliğinin temel nedeni hızlı büyümeyle birlikte diyetle demirin yetersiz bulunmasıdır. Bu dönemde bebeğin demir gereksinimleri çocuğun gelişimine uygun olarak yiyebileceği demirden zengin besinlerin verilmesiyle karşılanabilir. Oyun çocukluğu döneminde (bir-üç yaş) ana sorun aşırı süt tüketimidir. "Milkakolik sendrom" da denilen bu durumda sütün çocuğun açlığını oldukça kolay bir biçimde bastırması nedeniyle şişenin sonuna kadar içilmesiyle karakterizedir. Diyetin büyük bir kısmını

oluşturması nedeniyle de diğer demirden zengin besinlerin alımını da engellemektedir. Bütün s¼t çeşitleri, keçi s¼t¼ ve soya s¼t¼ de dahil demir çok az içermeleri yanında demir emilimlerinin yetersiz olmaları nedeniyle g¼nde 500 ml den fazla tüketilmemelidir.

Okul öncesi (4-7 yaş) ve okul çocukluğu (7-12 yaş) döneminde demir eksikliği anemisi az gör¼lmekle birlikte okul çocukluğu dönemindeki çocuklarda daha çok beslenme hataları dışındaki nedenler; mide barsak hastalıkları (peptik ülser, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, refl¼ ösefajiti vb.) sık gör¼lmektedir. Bu çocuklarda ısrar eden demir eksikliği anemisi durumlarında ayrıntılı araştırma gerekmektedir.

Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan ve semivejeteryan beslenme biçimi, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri, yeme bozuklukları (anoreksia nervosa vb.) demir eksikliğinin sık gör¼lmesine neden olmaktadır.

B-8: TEDAVİ

Demir eksikliği anemisinin tedavisinde demir preparatları oral veya parenteral yolla verilmektedir. Oral tedavi etkinliği, emniyetli, ekonomik olması nedeniyle genellikle tercih edilir. Kan transf¼zyonu genellikle önerilmemektedir. Çok ender durumlarda çocuklarda tek başına demir tedavisi yerine ağır anemiyi düzeltmek için kan transf¼zyonları yapılmaktadır. Çocuklarda hemoglobinin 4-5 g/dl ve altında olması, kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıkması durumlarında paketlenmiş, yıkanmış eritrosit süspansiyonları 5-10 ml/kg 3-4 saat içinde vital bulgular yakından izlenerek verilmektedir.

B-8-a: Oral Tedavi:

En sık kullanılan tedavi biçimi günde 3-6 mg/kg elementel demirin ağızdan, yemeklerden en az yarım saat önce alınmasıdır. İki yaştan küçük bebeklere sabah kahvaltısından yarım saat önce tek doz olarak verildiğinde iyi tolere edildiği bildirilmektedir. İki yaşından büyük çocuklarda 2-3 doz biçiminde yemeklerden önce verilmesi önerilmektedir. Ferröz sülfat en sık kullanılan demir tuzu olmakla birlikte mide barsak sistemi üzerine yaptığı iritatif etkileri fazladır. Ferrik demir tuzlarının emiliminin düşük seviyede olması nedeniyle tercih edilmezler. Son zamanlarda Kavaklı ve ark. (65) yaptığı bir çalışmada ferröz demir verilen çocuklarda aneminin ferrik demir alanlara göre çok daha kısa sürede düzeldiği rapor edilmiştir. Demirin ağızdan günlük verilmesi sonucu emilimin her gün istenilen düzeyde olmadığı bildirilmektedir. Bir gün önce alınan yüksek miktardaki demirin ertesi gün alınan demirin emilimini azalttığı ve mukozal blok etkisine yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle haftada bir ya da iki kez yüksek demir dozlarıyla tedavi denenmiş ortaya çıkan net etkinin günlük tedaviden farklı olmadığı ve uyumun daha iyi olduğu ve yan etkilerin de daha az olduğu görülmüştür (66). Ayrıca demir tuzlarıyla tedaviye uyumsuzluk ya da yan etkiler oluştuğunda demir emilimini bozmayan yiyeceklerle birlikte verilmesi ya da miktarının azaltılması önerilmektedir.

Demirin emiliminin hızı aneminin ağırlığına da bağlıdır. Tedavinin ilk ayında özellikle en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Tedavi ile hemoglobinde 1 g/dl/haftalık artış sağlanıp normale geldikten sonra, tedavi 6-8 hafta da demir depolarını doldurmak için sürdürülmelidir. Anemi, mikrositoz, eritrosit serbest porfirin düzeyleri ortalama üç ayda düzelmektedir. Ağır anemide bir-iki hafta içinde retikülositoz yanıtı görülmekle birlikte hafif anemide beklenen düzeyler elde edilmeyebilir. Ağır demir eksikliğinde tedaviden 24 saat sonra kemik iliğinde değişiklikler görülebilmektedir. . Mikrositozdaki düzelme 3-4 ay civarında olmaktadır. Klinik olarak gözlenen epitelyal bulguların süratle düzelmesine rağmen glossit ve kaşık tırnak gibi bulguların düzelmesi birkaç ayı almaktadır.

Ağızdan verilen demir tedavisine yanıt alınmadığı durumlarda aşağıdaki olasılıklar düşünülmelidir:

1. Tedaviye uyumsuzluk ya da ilacın yanlış kullanımı, dozun eksik verilmesi
2. Kan kaybının sürmesi,
3. Tedavinin yeterince sürdürülmemesi,
4. Mide pH'sını yükselten ilaçların kullanımı,
5. Yanlış tanı.
6. Helikobakter pylori enfeksiyonu. Son zamanlarda demir eksikliği anemisi tedavisine yanıt alınmadığında mutlaka ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Oral alınan demiri midede sekestrasyona uğratarak emilimini engellediği düşünülmektedir (55).

B-8-b: Parenteral demir tedavisi:

1-Oral demir tedavisine dozajtaki modifikasyonlara rağmen intolerans söz konusu ise

2-Malabsorpsiyon varsa

3-Total parenteral beslenme

4-Altta yatan ağır bir barsak hastalığı var ve bu hastalığın demir verilmesi ile alevlenmesi söz konusu ise

5-Kronik kontrol edilemeyen bir kanama (herediter telanjiektazi, menoraji) nedeniyle oral demir ihtiyacı karşılayamıyorsa

6-Akut diyarede parenteral demir kullanılabilir (67).

Hemoglobinde 1gr kadar artış için gerekli parenteral demir miktarı 2.5mg/kg kadardır. Hesaplanan bu miktara 10mg/kg kadar depo demiri için eklenerek toplam verilecek parenteral

demir defisiti hesaplanmaktadır. Ayrıca bu hesaplama için uygun diğer bir formül de kullanılabilir. Bu formüle göre;

$(\text{Normal Hb-Hasta Hb}) \times \text{kanvolümü} \times 3.4 \times 1.5$ çıkan sonuç demir açığını verir.

100

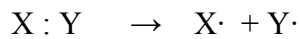
Parenteral demir uygulamalarına cevap oral uygulamasına olan cevaptan daha hızlı değildir. Demir dekstran kullanılan hastaların %0.5 'inde anafilaksi gelişebilirken yeni üretilen ferrik glukonat ve demir sukroz gibi preparatlarda anaflaktoid reaksiyon bildirilmemiştir. Enjeksiyon yerinde renk değişiklikleri, flebit ve persistan ağrı görülebilir. Özellikle diyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda İV demir kullanılmaktadır (68). Fakat rutin tedavide İV demir kullanılmamaktadır.

C-SERBEST RADİKALLER

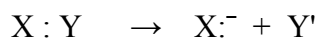
Serbest radikaller, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atom veya moleküllerdir. Bu tip maddeler, ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler.(69)

Serbest radikaller 3 yolla meydana gelirler:

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan →birisinin kalarak homolitik bölünmesiyle.



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron atomların birinde kalırlar. Böylece serbest radikaller değil, iyonlar meydana gelirler.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi.



Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler. Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn, ve Mo gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat, bu iyonlar reaksiyonları katalize ettiklerinden dolayı serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar (70).

C-1: Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksid, hidrojen peroksid, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyonları ile sonucusu meydana gelir.

Oksijenin elektronları o şekilde dağılmıştır ki bu elektronlardan iki tanesi eşleşmemiştir. Bu yüzden oksijen bazen bir “diradikal” olarak da değerlendirilir. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini sağlar. Radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girer. Oksijen en son suya indirgenir. Bu arada, kısmi redüksiyonla çok sayıda yüksek derecede reaktif ürünler de oluşabilirler.(71)

C-2: Serbest Radikallerin Kaynakları

Hücrelerde en büyük serbest radikal kaynağı, elektron transport zincirinden elektron sızıntısıdır. Mitokondri iç zarında yerleşmiş oksidatif fosforilasyon zinciri bileşenleri büyük oranda indirgendiği zaman mitokondrial süperoksid radikal üretimi artar. Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda ise serbest radikal üretimi membrana bağlı sitokramların oksidasyonundan kaynaklanır (72,73).

Birçok enzimin katalitik siklusları sırasında da serbest radikaller açığa çıkarlar. Bu enzimlerden biri ksantin oksidaz olup normalde NAD-bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder

ve herhangi bir serbest radikal üretimine sebep olmaz. Fakat ,invivo olarak oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve süperoksid radikalinin üretimine sebep olur (74).

Aldehid oksidaz yapı itibariyle ksantin oksidaza benzer ve subsratlarının çoğu aynı olup, süperoksid radikali üretir. Benzer şekilde dihidroorotat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz, amino asid oksidaz ve triptofan dioksijenaz gibi enzimler de radikal oluşmasına sebep olurlar. Aktive olmuş fagositler, bakterisidal rollerinin sonucu olarak süperoksid üretirler.

Peroksizomlar çok önemli hücre içi H₂O₂ kaynağıdır. Bu organeldeki D-amino asid oksidaz, urat oksidaz, L-hidroksil asid oksidaz ve yağ asid açıl-CoA oksidaz gibi oksidazlar süperoksid üretmeden, bol miktarda H₂O₂ üretimine sebep olurlar. Ancak, peroksizomlarda katalaz aktiviteside çok yüksek olduğu için bu organelden sitozole ne kadar H₂O₂ geçtiği bilinmemektedir.

Hayvan hücrelerinde süperoksidin bir başka kaynağı da, askorbik asid, tioller(glutatyon,sistein gibi), adrenalin ve flavin koenzimleri gibi bazı bileşiklerin otooksidasyonudur.

Hücrelerde serbest radikal üretimi, bazı yabancı toksik maddeler tarafından da büyük oranda arttırılabilir. Bu maddeler ya doğrudan serbest radikal üretirler veya antioksidan aktiviteyi düşürürler.

C-2-a: Biyolojik Kaynaklar

- Aktive olmuş fagositler
- Antineoplastik ajanlar
- Radyasyon
- Alışkanlık yapan maddeler (alkol ve uyuşturucular)

- Çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler; hiperoksi, sigara dumanı, solventler, anetazikler, aromatik hidrokarbonlar)

- Stres

C-2-b: İntrasellüler Kaynaklar

- Küçük moleküllerin otooksidasyonu

- Enzimler ve proteinler

-Mitokondrial elektron transportu

Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri

- Peroksizomlar

- Plazma membranı

- Oksidatif stres yapıcı durumlar

C-3: Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

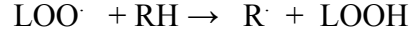
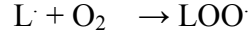
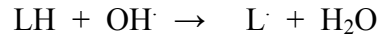
Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Mitokondrideki aerobik solunumu ve kapiller permeabilityi bozar, hücrenin potasyum kaybını ve trombosit agregasyonunu artırır (75,76).

C-3-a: Membran Lipidlerine Etkisi (Lipid peroksidasyonu)

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Oksijen radikalleri poliansatüre yağ asitlerine etkiyerek lipid peroksidasyonuna yol açarlar. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları,serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilirler. Lipid proksidasyonu, serbest radikallerin poliansature yağ asitlerinin metilenik karbonlarından hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlar ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (77).

Demir, lipid peroksidasyonunda zincir reaksiyonunun başlangıcında önemli rol oynar ve süperoksit ve hidrojen peroksidin daha güçlü oksidanlara dönüşümünü katalizler (78).

Hidroksil radikali fosfolipaz A₂'yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açar. Araşidonik asitten bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilir.

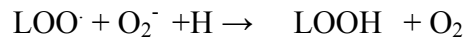


Hidrojen atomunun birden çıkarılması, karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bırakır ve sonuçta karbon merkezli radikal oluşur. Bu radikal sıklıkla konjuge dien şekline çevrilir ve sonra moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksi radikali (LOO[·]) oluşturur. Oluşan peroksi radikali başka bir peroksi radikaliyle veya membran proteinleriyle etkileşebilir (79,80).

O₂⁻ nin lipid peroksitlerle (LOOH) reaksiyonu ile yeni radikal reaksiyonları başlayabilir.



Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir



Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açar. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca⁺² girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının disregülasyonuna ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açar. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon), nörolojik hastalık sebebi olabilir. Akciğer sürfaktanının peroksidasyonu atalektazi ve pulmoner disfonksiyona yol açabilir (81).

Hasarlı dokularda lipid peroksidasyonu sağlıklı olanlardan daha hızlı ilerler. Bu dokularda peroksidasyona yatkınlıktaki artış, antioksidanların inaktivasyonunun ve metal iyonlarının (Fe ve Cu) hücre içinden serbestleşmesinin neticesidir. Metal iyonları lipid peroksitlerin sitotoksik ürünlere değişimini kolaylaştırır .

Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehidler oluşur. Bu bileşikler, hücre düzeyinde metabolize edilirler veya diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayabilirler. Üç ya da daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehid (MDA) meydana getirir. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon gösterir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (82).

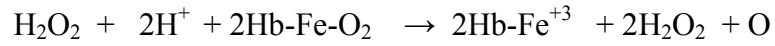
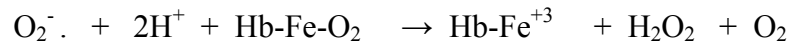
C-3-b: Proteinlere Etkileri

Proteinler serbest radikal etkisine karşı, PUFA'dan (Poly Unsaturated Fatty Asid) daha az hassastırlar ve başlayan zarar verici zincir reaksiyonlarının hızla ilerleme ihtimali daha azdır. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme dereceleri amino asid kompozisyonuna bağlıdır (83).

Aromatik aminoasitlerde (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü amino asitler olan sistein ve sistin de serbest radikal atağına hassas amino asitlerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girebilirler ve enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (84).

Serbest radikaller etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Yine bir protein olan α_1 PI (α -1 Proteinaz İnhibitör)'ün, oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu amfizem gelişimiyle sonuçlanır.

Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O_2^- veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (85).



C-3-c: Nükleik Asit'lere Etkileri

Oksijen radikalleri oksidatif yarımla ile DNA hasarına yol açabilir, pirimidinler (timin) özellikle hassastır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilir.. DNA molekülleri nükleusta bulunur ve sıkı helix yapısında düzenlenmiştir, ayrıca histonlarla da korunur. Bundan dolayı serbest radikallerle temasa bağlı değişiklikler azdır (77).

C-3-d: Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik proseslerde önemli rol oynarlar. Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen PML'lerden extrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (86).

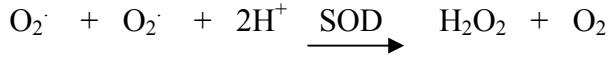
D- ANTOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşıyorlar savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır (87).

D-1: Enzimatik Antioksidanlar

D-1-a: Süperoksit Dismutaz :

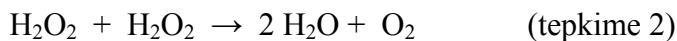
SOD süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır. SOD ile O_2^- 'nin dismutasyonu ile H_2O_2 çıkarılması hücre için biyolojik avantaj sağlar. Hücreden H_2O_2 çıkarılması için SOD; katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (88).

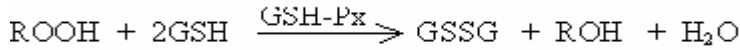
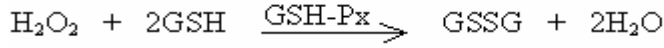
D-1-b: Katalaz :

Katalaz yapısında hem grubu içerdiğinden bir hemoprotein olarak kabul edilmiştir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve muköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (tepkime 1) veya H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (tepkime 2) hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (89).

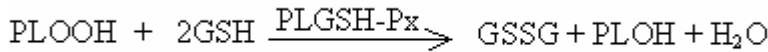
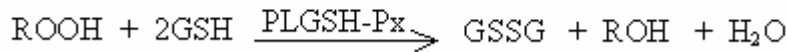
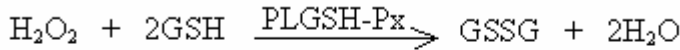


D-1-c: Glutasyon Peroksidaz :

Glutasyon peroksidaz, hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Tetramerik ve 4 selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Birbirine kenetli enzim sistemi GSH-Px ve GSH-Rd glutasyon harcayarak H₂O₂ 'nin redüksiyonunu katalizler(87).

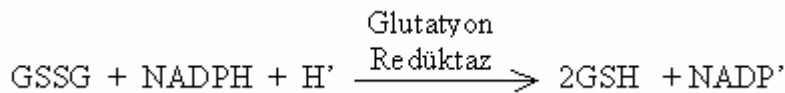


Fosfolipid hidroperoksid glutasyon peroksidaz da (PLGSH-Px) molekül ağırlığı 20.000 dalton olan, monomerik selenyum atomu ihtiva eden sitozolik bir enzimdir. Membran fosfolipid hidroperoksidlerini, alkollere indirger.



Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman PLGSH-Px membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

Hidroperoksidlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutasyon redüktazın katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.



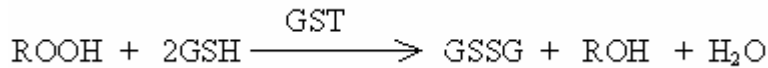
GSH-Px'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller.

Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar.

C-1-d: Glutation-S-Transferazlar :

GST'lar antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Son zamanlara kadar GST'lar katalizledikleri reaksiyona göre sınıflandırılmaktaydılar. (aril transferaz, alkil transferaz, epoksit transferaz, aralkil transferaz ve alken transferaz gibi). Daha sonra yapılan çalışmalar bu enzimlerin söz konusu reaksiyonların herhangi birine özgül olmadığını, iç içe geçmiş substrat özgüllüğüne sahip olduğunu ortaya koymuş ve bunlar 'glutatyon-S-transferaz' lar adı altında toplanmıştır. Günümüzde ise türe bağımsız bir sınıflama yapıldığında GST'lar geleneksel olarak üç sitozolik bir de mikrozomal olmak üzere dört ana gruba ayrılırlar.

Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksidleri olmak üzere lipid peroksidlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.



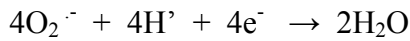
Homodimerik veya heterodimerik enzimler olan GST'ların, araştırılan tüm canlı türlerinde bulunması bunların hayati öneminin göstergesidir. Bu enzimler katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak; yabancı maddeleri glutatyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir veya daha ileri metabolize olurlar. Bu yol, GST'ların kanserojen,

mutajen ve diğler zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda rolleri olduğunu gösterir.

Metabolize edilmeyen lipofilik-hidrofobik pek çok bileşigi bağlamaları ise bu enzimler için depo ve taşıma rolü üstlendiğini gösterir. Bir çok pigment (bilirubin, hematin, bromsülfattalein, indosiyanın gren gibi), kolik asitler, steroid hormonlar, polisilik aromatik hidrokarbonlar bu proteinler tarafından bağlanıp taşınabilmektedirler.

D-1-e: Mitokondrial Sitokrom Oksidaz:

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eden enzimdir.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksid üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğler antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar.

D-2: Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

D-2-a: Askorbik Asit:

C vitamini, suda çözünme özelliği gösterir; ancak lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur.

C vitamini, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlar. Böylece E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu etkili bir şekilde engellemiş olur.

C Vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı görülmüş; oksidatif patlama sırasında çevreye yayılan reaktif bakterisidal moleküllerin

antibakterisidal etkisini sağlayan intrasellüler konsantrasyonlarında bir azalma yapmadan, oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği gözlemlenmiştir.

C Vitamini, antioksidan etkileri yanında organizmada fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek hidrojen peroksitle etkileşmeye uygun olan süperoksit radikalının üretimine neden olur.

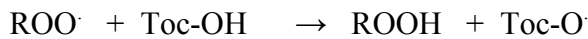
Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir; fakat bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü daha yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan olarak etki gösterir (77).

D-2-b: Karoten (Vitamin A ön maddesi):

Karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek de peroksit radikalleri oluşumunu önler (90).

D-2-c: Vitamin E (Tokoferol):

Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır. Mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitlerinin tokoferole karşı çok yüksek affinitesi vardır. Tokoferoller fenolik bir hidrojeni peroksidasyona uğramış bir doymamış yağ asidindeki serbest peroksit radikaline aktarırlar (91). Bunun sonucunda serbest radikal zincir reaksiyonları kırılır.



Oluşan serbest tokoferol radikali bundan sonra yeni bir serbest peroksit radikaliyle reaksiyona girer. Böylece tokoferol kolay rezersibl oksidasyona uğramaz. Kroman halkası ve yan zincir şeklindeki serbest olmayan radikal ürününe okside olur. Bu oksidasyon ürünü ikinci konumundaki hidroksil grubu üzerinden glukuronik asit ile konjugasyona uğrayarak safra yoluyla atılır.

Tokoferolün antioksidan etkisi yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Bundan dolayı en yüksek oksijen kısmi basınçlarına maruz kalan lipid yapılarında örneğin eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri belirgindir (77).

D-2-d: Polifenoller:

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır, çünkü bu bileşiklerden oluşan radikaller, rezonans kararlılığına sahiptir, bu nedenle diğer radikallere göre etkin olmayan radikallerdir.

D-2-e: Transferin ve Laktoferrin:

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

D-2-f: Seruloplazmin:

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmını akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

D-2-g: Albümin:

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Yüksek konsantrasyonlarda (40-60 mg/ml) bulunur. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir fakat albumin yüzeyinde oluşacak olan OH radikali albumin tarafından temizlenir ve radikalın serbest solüsyona kaçmasına izin vermez. Bu biyolojik olarak önemli olmayan,

albumine ait bir reaksiyon örneğidir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

D-2-h: Ürik Asit:

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

D-2-ı: Bilirubin:

Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı kuruma görevine sahiptir.

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi ile beraber pikası olan çocuklar, sadece demir eksikliği anemisi olan çocuklar ve anemik olmayan kontrol grubundaki çocuklarda oksidatif stres ve antioksidanların düzeyinin araştırılması, serum çinko ve selenyum gibi eser elementler ile pika ve demir eksikliği anemisi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve pikanın duodenum mukozasına olan etkilerinin saptanması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

A- GEREÇ:

Bu çalışmaya Ocak 2005- Mart 2006 tarihleri arasında yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğine başvuran demir eksikliği anemisi ile birlikte pika öyküsü olan 47 ve pika öyküsü olmayan demir eksikliği anemili 22 olgu alındı. Çalışmaya alınan olguların yaş aralığı 1-15 yıl olarak belirlendi. Aynı yaş grubundan 21 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Yiyecek olarak düşünülmeyen maddelerin en az 1 ay süre ile yenilmesi pika olarak kabul edildi. Demir eksikliği anemisi tanısı kronik hastalığı olmayan, son iki hafta içerisinde herhangi bir enfeksiyon geçirmemiş ve anemisi olan olgularda transferin saturasyonu %15 altında ve ferritin düzeyinin 14 ng/l altında olması ile kondu (92). Demir eksikliği anemisi saptanan olguların hepsinin periferik yaymaları demir eksikliği ile uyumlu idi. Hastaların pika anamnezi kendisinden ve/veya ailesinden öğrenildi. Pikanın cinsi, süresi, miktarı ve ailenin başka bireylerinde pika olup olmadığı soruldu. Ayrıntılı fizik muayene yapılarak boy ve kilo ölçümlerine göre persantil değerleri kaydedildi.

B- YÖNTEM:

B-1: Kan örneklerinin alınması:

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki çocukların ailelerinin izinleri alınarak sabah aç karına venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneğinden Hb, Htc, beyaz küre, MCV, MCH, MCHC, RDW, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri çalışıldı. Çinko, selenyum, oksidatif enzimler ve antioksidan kapasite çalışılması için alınan kanlar santrifüj edildikten sonra -20C de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü örnekler derin dondurucudan alınarak adı geçen testler laboratuarda çalışıldı.

Serum demir ve total demir bağlama kapasitesi Roche modular otoanalizer (Tokyo, Japan) ile kalorimetrik yöntem kullanılarak, serum ferritin düzeyi chemiluminescent immunometric assays (Immullitei DPC, USA) ile çalışıldı.

Serum selenyum ve çinko düzeyi, oksidanlar ve total antioksidan kapasite Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Serum selenyum düzeyi Zeeman Atomik Absorpsiyon Spectrometer (AA 2402, Australia) ile grafit fırın (Varian GTA-120i Australia) kullanılarak daha önce tanımlanan “internal Standard addition method” ile hesaplandı. Serum çinko düzeyi Atomik Absorpsiyon Spectrometer (Varian Spectr AA 240 FS, Australia) ile çalışıldı.

Çalışma grubundaki hastalardan gaitada gizli kan, gaitada parazit, gaitada helikobakter pilori, doku transglutaminidaz ve antiendomisyum antikorlarına bakıldı. Ayrıca doku transglutaminidaz A ve G, antiendomisyum antikorları pozitif olan veya klinik bulguları çölyak hastalığını düşündüren 22 hastaya duodenum endoskopisi uygulandı ve duodenum biyopsisi alındı.

B-2: Duodenum biyopsi incelemesi:

Duodenum endoskopik biyopsi materyelleri Holland solusyonunda tespit edildi. Dokular normal doku takip işlemleri sonrasında parafine gömülerek 4-6 µ kalınlığında mikrotom ile kesitler alınarak hematoksilen eosin ile boyandı. Hazırlanan preperatlarda villus atrofi, kript hiperplazisi, erezyon, bruner hiperplazisi, giardia, intraepitelyal lenfosit sayısı, ve lamina propriada kronik iltihabi hücre infiltrasyonu değerlendirildi.

B-3: Total Antioksidan Kapasite (TAK) aşağıda tarif edilen yöntem ile ölçüldü:

Prensip

Erel tarafından (93) geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vucudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur. Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (94).

Reaktifler

Reaktif-1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif-2: 7,5 mM hirojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Total Oksidant Seviye (TOS) aşağıda tarif edilen yöntem ile ölçüldü:

Prensip

Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir ve tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (95).

Reaktifler

Reaktif-1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif-2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

3.12. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) ise

Total oksidant seviyesinin (TOS) Total Antioksidan Kapasiteye (TAK) oranı olarak tanımlandı. Hesap için TAK (millimole Trolox equivalent / liter) birimi micromole Trolox equivalent / liter ye dönüştürüldü ve OSİ: $[TOS (\mu\text{mol/L}) / TAK (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})] \times 100$ formülü ile hesaplandı.

C- YAPILAN İSTATİSTİKSEL ANALİZLER:

İstatistiksel analizler ve şekiller ticari bir program olan SPSS 11.0 kullanılarak yapıldı. Grupların arasındaki farkı değerlendirmek için student's *t-testi* kullanıldı. Parametrelerin arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için ise Pearson korelasyon analizi yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 90 olgunun 21'i kontrol grubunu oluştururken 47'sinde DEA ile pika öyküsü ve 22'sinde ise pikasız DEA bulunmakta idi. Pika grubundaki 47 çocuğun 24'ü erkek, 23'ü kızdı. DEA grubundaki 22 olgunun 11'i kız 11' i erkekti. Kontrol grubunun ise 9'u kız, 12'si erkek idi. Çalışmaya alınan olgular 1-15 yaşları arasında olup, pikalı olguların yaş ortalaması $7,57 \pm 4,48$ (1-15) yıl, DEA olgularının yaş ortalaması $5,73 \pm 4,21$ (1-13) yıl ve kontrol grubunun yaş ortalaması $6,52 \pm 4,01$ (1-14) yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Grupların demografik özellikleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Pika	DEA	Kontrol	P
Yaş (yıl)	$7,57 \pm 4,48$	$5,73 \pm 4,21$	$6,52 \pm 4,01$	$p > 0,05$
Mean \pm SD (dağılım)	(1-15)	(1-13)	(1-14)	
Cinsiyet				
Kız	23	11	9	$p > 0,05$
Erkek	24	11	12	

Pika grubundaki hastaların pika süreleri, boy ve kilo persantil değerleri tablo 2 de, DEA grubunun değerleri tablo 3 de, kontrol grubu verileri ise tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 2: Pika ve DEA olan grubunun pika süresi ve persantil değerleri.

Hasta no	adı	Yas	cins	Pika cins	pika süresi	boy %	kilo%
1	SS	11	K	toprak	60 ay	10	10
2	FŞ	3	E	toprak	3	10	25
3	SS	10	E	Toprak	48	10	25
4	Çİ	12	K	Toprak	24	3	10
5	SK	14	E	Toprak	12	25	25
6	NY	13	K	Toprak	5	25	25
7	MÇ	5	E	Duvar	2	50	25
8	Hİ	13	K	Toprak	34	25	10
9	SÇ	6	E	Toprak	36	3	10
10	NT	8	K	Toprak	6	1	1
11	RD	13	E	Toprak	54	1	1
12	SA	2	K	Toprak	4	25	25
13	EC	3	E	Toprak	4	10	10
14	İE	6	K	Toprak	6	10	10
15	İHT	3	E	Kağıt	3	3	10
16	CD	9	E	Toprak	3	3	3
17	MD		E	Toprak	4	25	10
18	DS	8	K	Toprak	5	10	10
19	CC	12	E	Toprak	24	10	25
20	SD	4	K	Toprak	3	10	25
21	CY	11	E	Toprak	40	25	10
22	MAA	1,5	E	Kağıt	3	10	25
23	NB	7	E	Toprak	4	75	25
24	SA	4	K	Toprak	3	3	3
25	EA	7	E	Toprak	5	3	3
26	SÇ	12	K	Toprak	41	25	25
27	KE	5	E	Buz	4	3	3
28	BU	8	E	Toprak	5	25	10
29	KG	2	E	Toprak	6	3	10
30	ÇS	12	K	Toprak	5	10	10
31	ZP	2	K	Toprak	4	25	25
32	KD	2	K	Toprak	3	10	10
33	HT	1	K	Toprak	3	10	3
34	NB	4	K	Toprak	6	10	10
35	VE	5	K	Toprak	4	3	3
36	HD	12	E	Buz	5	10	10
37	AED	3	E	Toprak	12	3	3
38	EY	7	K	Toprak	6	25	10
39	HA	15	K	Toprak	6	10	25
40	CS	2	K	kül, kireç toprak	12l	3	3
41	YB	14	E	Buz	20	3	3
42	KT	5	K	Sigara külü	6	25	25
43	HT	14	K	Toprak	6	25	25
44	OÇ	4	E	Toprak	5	3	10
45	NA	4	K	Toprak	12	25	25
46	SHÖ	2	E	Toprak	5	10	10
47	MI	7	E	Toprak	24	3	3

Tablo 3: Demir eksikliği anemisi olan hasta grubunun persantil değerleri.

Hasta no	Adı	Yas	Cins	boy %	kilo%
1	BC	10	E	3	3
2	BN	6	E	3	3
3	NG	2	E	10	10
4	YT	3	E	10	25
5	AÇ	3	E	10	10
6	YB	11	E	10	10
7	ZÖ	1	K	25	25
8	Oİ	13	K	10	25
9	AE	10	K	3	3
10	HY	6	K	10	10
11	FT	5	K	10	25
12	AD	7	K	3	10
13	VB	13	E	10	10
14	MK	1	E	50	50
15	SY	5	E	25	25
16	NŞ	1	K	25	25
17	EK	8	K	25	50
18	FD	12	K	25	10
19	DA	1	K	10	10
20	YB	1	E	10	10
21	DA	2	E	25	10
22	SE	5	K	25	25

Tablo 4: Kontrol grubunun persantil değerleri.

Hasta no	Adı	Yas	Cins	boy %	kilo%
1	AA	5	E	25	50
2	EB	7	E	50	50
3	PA	3	E	50	50
4	ET	7	K	75	50
5	MB	11	K	50	25
6	VS	13	E	25	25
7	RB	1	K	50	50
8	GS	6	K	50	75
9	BA	9	K	50	75
10	ET	3	E	25	25
11	VA	5	E	50	50
12	HK	9	K	25	50
13	YD	13	E	50	75
14	GA	14	K	25	50
15	HK	2	E	25	25
16	ZT	3	K	50	25
17	DT	4	K	25	25
18	GT	2	E	25	25
19	AT	4	E	50	50
20	AB	5	E	50	50
21	AE	11	K	25	50

Pika + DEA grubu ve DEA grubunda solukluk (%84) en sık olan yakınma idi. Fizik muayenede hepatomegali pika grubunda 8 (%17) olguda, DEA grubunda 3 (%14) olguda, kontrol grubunda ise 1 (%5) olguda saptandı. Splenomegali ise pika grubunda 6 (%13), olguda, DEA grubunda 2 (%9) olguda görülürken, kontrol grubunda rastlanmadı.

Pika objesi olarak en sık toprağa (39 hasta) rastlandı. Bunu sırasıyla buz (3), kül (2) ve kağıt (2) ile duvar yalama (1) izledi.

Pika grubunda 10 (%21) hastada parazit saptanırken, DEA grubunda ve kontrol grubunda 3'er olguda (%14) parazit görüldü. En sık saptanan parazit giardia intestinalis (12) idi. Gaitada gizli kan pika grubunda 9 (%19) hastada ve DEA grubunda 7 (%32) hastada saptanırken, kontrol grubunda görülmedi. Parazit ve gaitada gizli kan saptanması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Helikobakter pilori pikalı grupta 20 (%43) hastada pozitif bulunurken, DEA ve kontrol grubunda 4 (%19) hastada pozitif olarak saptandı. Pika grubunda H. Piloni sıklığı diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$) (tablo 5).

Tablo 5: Olguların Gaitada gizli kan ve H. Piloni oranları

GRUP	Gaita gizli kan		H. Piloni	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Pika	38	9	27	20
DEA	15	7	18	4
Kontrol	21	0	17	4

Çalışmaya alınan hastaların hematolojik parametreleri tablo 6-7-8 de verilmiştir. Pika ve DEA grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC ve anlamlı derecede yüksek RDW değerlerine sahipti. Beyaz küre ve trombosit sayısı bakımından gruplar arasında fark yoktu (tablo 9).

Tablo 6. Pikalı Hastaların Hematolojik Parametreleri

Hasta no	Hb	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	SD	SDBK	Ferritin	Transferrin saturasyonu
1	8	26	52	15	30	18	12	547	1	,02
2	6	22	47	13	27	16	11	490	3	,02
3	10	31	66	17	31	15	54	414	12	,13
4	5	17	54	15	29	19	10	460	6	,02
5	6	21	49	13	28	17	9	555	1	,02
6	6	19	55	16	30	18	6	618	1	,01
7	4	12	49	14	28	18	6	541	1	,01
8	5	18	50	15	30	16	9	490	1	,02
9	5	17	46	12	26	19	6	454	1	,01
10	5	16	64	20	31	24	7	370	1	,02
11	5	17	54	19	30	19	12	400	3	,03
12	8	26	46	14	30	20	19	432	2	,04
13	6	19	52	16	29	19	8	410	3	,02
14	7	21	46	19	30	19	11	437	7	,03
15	8	26	62	24	32	20	11	514	2	,02
16	4	16	48	14	29	22	8	521	2	,02
17	4	15	44	14	25	16	11	532	5	,02
18	3	11	40	10	26	20	8	387	6	,02
19	7	24	43	11	27	17	8	515	1	,02
20	6	20	55	15	28	25	21	331	5	,06
21	4	10	46	11	26	19	4	416	2	,01
22	6	22	49	13	26	20	12	460	2	,03
23	9	29	58	18	31	22	12	403	3	,03
24	9	28	56	17	31	18	16	342	7	,05
25	10	30	65	20	32	24	24	331	6	,07
26	3	10	48	14	30	22	13	496	4	,03
27	3	8	57	12	30	23	13	461	5	,03
28	4	12	53	16	29	32	10	345	18	,03
29	9	29	51	16	32	20	12	360	9	,03
30	7	30	70	26	31	12	13	140	15	,09
31	9	32	50	15	30	14	24	145	4	,17
32	10	33	74	15	32	14	21	241	10	,09
33	10	32	60	26	31	17	10	221	14	,05
34	7	24	45	21	30	21	10	334	12	,03
35	7	20	47	14	30	18	24	282	14	,09
36	6	19	46	13	29	22	6	460	2	,01
37	7	20	70	27	30	18	11	414	10	,03
38	5	15	44	11	28	19	4	524	1	,01
39	5	16	47	13	27	22	10	480	1	,02
40	6	20	49	14	30	23	14	430	8	,03
41	5	16	47	11	29	22	10	480	1	,02
42	8	24	56	17	31	18	17	362	2	,05
43	7	21	65	20	32	31	12	300	12	,04
44	8	24	70	24	31	22	17	282	3	,06
45	2	6	51	14	27	19	10	315	4	,03
46	8	24	55	17	32	17	14	342	3	,04
47	8	23	54	16	31	22	18	400	1	,04

Tablo 7. Demir Eksikliği Hastaların Hematolojik Parametreleri

Hasta no	Hb	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	SD	SDBK	Ferritin	Transferrin Saturasyonu
1	7	21	53	22	30	23	18	370	2	0.05
2	6	17	55	19	29	19	11	375	1	0.03
3	7	22	52	20	31	19	12	385	11	0.03
4	5	15	57	14	28	23	10	200	5	0.05
5	8	22	65	22	30	21	14	414	1	0.03
6	6	17	51	17	29	22	17	428	1	0.04
7	9	28	77	25	32	14	25	300	14	0.08
8	8	23	56	21	30	24	20	336	4	0.06
9	9	27	56	24	31	21	13	434	4	0.03
10	8	25	61	21	30	22	12	400	6	0.03
11	4	12	53	16	28	19	13	414	5	0.03
12	4	11	53	12	29	14	14	321	12	0.04
13	10	31	65	24	30	16	16	300	8	0.05
14	9	28	55	25	31	19	16	334	8	0.05
15	6	18	52	17	32	17	16	490	8	0.03
16	7	21	61	20	32	15	14	300	10	0.05
17	6	19	46	13	30	21	12	380	4	0.03
18	7	17	54	17	31	19	14	181	8	0.08
19	8	22	64	22	34	17	12	414	3	0.03
20	7	22	54	17	32	16	16	300	26	0.05
21	8	21	54	17	31	18	14	330	19	0.04
22	10	32	69	23	34	15	54	318	11	0.17

Tablo 8. Kontrol Grubunun Hematolojik Parametreleri

Hasta no	Hb	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	SD	SDBK	Ferritin	Saturasyon
1	13	40	80	30	31	12	35	180	65	,190
2	14	44	84	35	32	13	30	200	65	,150
3	14	43	85	34	33	11	32	190	72	,116
4	14	45	83	35	32	11	33	202	64	,163
5	13	41	82	34	31	14	44	180	88	,244
6	15	45	85	35	32	12	55	203	82	,271
7	13	39	86	31	30	14	31	190	50	,163
8	14	41	82	32	31	12	60	231	88	,260
9	15	45	83	34	32	13	55	234	90	,235
10	14	42	83	32	31	13	50	234	75	,214
11	14	41	82	34	33	12	43	254	68	,169
12	15	43	84	32	34	14	48	265	61	,181
13	14	42	85	34	33	12	45	267	89	,170
14	15	44	86	33	31	13	51	221	90	,231
15	14	41	81	31	34	14	45	268	45	,017
16	14	40	84	30	33	13	41	240	58	,199
17	14	39	80	30	34	14	44	280	69	,17
18	14	39	81	30	31	12	44	253	70	,17
19	15	44	83	34	32	14	51	222	90	,230
20	14	43	84	33	32	12	39	200	101	,195
21	15	45	86	36	33	13	45	238	79	,189

Tablo 9: Tam kan sayımı sonuçları

	Pika (Grup 1)	DEA (Grup 2)	Kontrol	P 1-2
Hb (gr/dl) Dağılım	6,38 ± 2,08 2-10	7,23 ± 1,69 4-10	14,14 ± 0,65 13-15	0,1
Htc (%) Dağılım	20,66 ± 6,74 6-33	21,41 ± 5,58 11-32	42,19 ± 2,11 39-45	0,8
MCV (fl) Dağılım	53,3 ± 8,22 40-74	57,41 ± 7,04 46-77	83,29 ± 1,87 80-86	0,07
MCH Dağılım	17,11 ± 6,17 10-27	18,45 ± 5,84 12-25	32,81 ± 1,91 30-36	0,3
MCHC Dağılım	29,45 ± 2,9 25-32	30,64 ± 2,62 28-34	32,14 ± 1,15 30-34	0,2
RDW Dağılım	19,74 ± 3,76 12-32	18,82 ± 3,05 14-24	12,76 ± 1 11-14	0,5
Beyaz Küre Dağılım /mm ³	6,87 ± 3,89 3,42 -12,2	7,22 ± 4,03 3,65 – 11,7	6,37 ± 3,67 3,54-10,4	0,8
Trombosit Dağılım /mm ³	175, 4 ± 75,4 156,5 – 324	168,7 ± 77,2 158 - 398	160,9 ± 68,1 160 - 330	0,4

Demir eksikliği anemisi tanısı için temel olan parametreler tablo 10 de verilmiştir. Hem pika hem de DEA grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük değerlere sahipti. Demir bağlama kapasitesi Pika grubunda DEA grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 10 : Serum Demir, Demir bağlama kapasitesi, TFS ve ferritin değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması:

	PİKA Grup 1	DEA Grup 2	KONTROL	P 1-2
Demir Min-Max ng/ml	12,94 ± 7,93 4-54	16,5 ± 9,01 10-54	43,86 ± 8,36 30-60	0,2
IBC Min-Max ng/ml	407,18± 104,87 140-618	351,09± 73,82 181-490	226,29± 30,99 180-280	0,04
TFS Min-Max %	3,7 ± 3,14 0,8- 16,6	4,9 ± 3,07 2,9-17	19,6 ± 3,6 15-27,1	0,32
Ferritin Min-Max ng/ml	5,04 ± 4,53 1-18	7,7 ± 6,16 1-26	74,24 ± 14,81 45-101	0,45

Eser element düzeyleri 3 grup arasında farklılık göstermekte idi. Serum çinko düzeyi pika grubunda $65,68 \pm 12,98$ $\mu\text{g/dl}$, DEA grubunda $66,61 \pm 14,05$ $\mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda ise $97,91 \pm 19,16$ $\mu\text{g/dl}$ olarak saptandı (tablo 11). Pika grubunda 24 (%51) olguda, DEA grubunda 12 (%55) olguda ve kontrol grubunda 1 (%5,5) olguda serum çinko düzeyi 65 $\mu\text{g/dl}$ nin altında saptandı. Serum çinko düzeyleri Pika ve DEA gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Pika grubu DEA grubu ile karşılaştırıldığında serum çinko düzeyi pika grubunda daha düşük olsada aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0,05$). Serum demir düzeyi azalmasına paralel olarak serum çinko düzeyi azalmakla birlikte anlamlı bir korelasyon kurulmadı ($p > 0,05$).

Serum selenyum düzeyi pika grubunda $57,53 \pm 11,21$ $\mu\text{g/L}$, DEA grubunda $62,01 \pm 11,01$ $\mu\text{g/L}$ ve kontrol grubunda $80,94 \pm 13,19$ $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı (tablo 11). Serum selenyum düzeyi pika grubunda ve DEA grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$). Pika grubu ile DEA grubu karşılaştırıldığında pika grubu daha düşük serum selenyum düzeyine sahip olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Serum demir düzeyi azalmasına paralel olarak serum selenyum düzeyi de azalsa da anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 11: Gruplar arasında serum eser element düzeylerinin karşılaştırılması

	PİKA	DEA	KONTROL	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Serum demir Min-Max ng/ml	$12,94 \pm 7,93$ 4-54	$16,5 \pm 9,01$ 10-54	$43,86 \pm 8,36$ 30-60	0,2	0,001	0,001
Serum çinko Min-Max Mikrogram/l	$65,68 \pm 12,98$ 34,5 - 98,4	$66,61 \pm 14,05$ 46,5 – 91,1	$97,91 \pm 19,16$ 56 – 132,5	0,97	0,001	0,001
selenyum Min-Max Mikrogram/l	$57,53 \pm 11,21$ 27,57 – 77,61	$62,01 \pm 11,01$ 40,18 – 76,85	$80,94 \pm 13,19$ 61,83 – 120,75	0,33	0,001	0,001

Çölyak hastalığına sahip çocukların sadece anemi ile başvurabileceği dikkate alınarak anemili olgularda bakılan antiendomisyum ve doku transglutaminidaz oranları gruplar arasında farklı idi. Anti endomisyum antikorunu pikalı olan grupta 4 (%9) ve DEA grubundan 1 (%5) hastada pozitif bulduk. Doku transglutaminidazı ise pika grubunda 5 (%11) olguda, DEA grubunda 2 (%9) olguda pozitif olarak saptadık (tablo 12). Antikor titreleri pozitif olan bu hastalarla birlikte klinik olarak çölyak hastalığından kuşkulandığımız toplam 22 hastaya endoskopik inceleme ve duodenum biyopsisi yapıldı (tablo 13). Sonuç olarak bu olguların 5'ine çölyak hastalığı tanısı kondu. Çölyak hastalığı tanısı alan olguların 4 tanesi pika grubunda bir tanesi DEA grubunda idi. Böylece çölyak hastalığı pika grubunda % 8.5, DEA grubunda % 4.5 oranında saptanmış oldu. Olguların biyopsi sonuçları tablo 14 de verilmiştir. Pika grubunda villus atrofi 12 (%60) olguda, kripta hiperplazisi 12 (%60) olguda erozyon 13 (%65) olguda görüldü. Bruner bez hiperplazisine 5 (%25) olguda rastlandı. Yine pikalı grupta ortalama intraepitelyal lenfosit sayısı 29.15 ± 11.05 (13-57) idi. 15 hastada intraepitelyal lenfosit sayısı 20 nin üzerinde idi (Resim 1-6).

Tablo 12: Pika ve DEA grubunda doku transglutaminidaz ve anti endomisyum pozitifliği

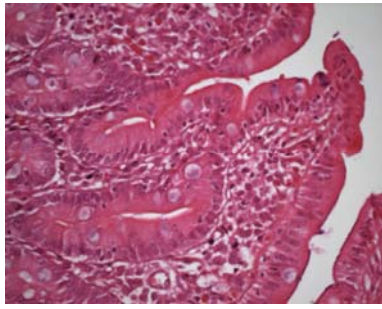
GRUP	Doku transglutaminidaz		anti endomisyum	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif
Pika	32	5	29	4
DEA	20	2	21	1

Tablo 13: Pikalı Hastalarda ölyak Markerleri ve Endoskopi Bulguları

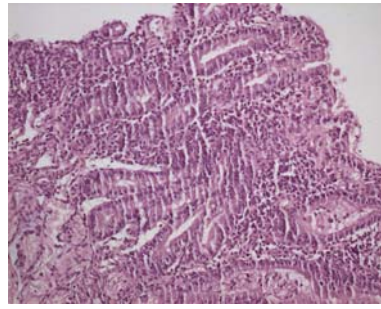
Hasta no	Anti endomisyum	Dokutrans	Endoskopi
1..	neg		Duodenum ödemli ve hiperemik
2	neg		
3	neg		
4..	neg		Duodenit
5..			Duodenit
6			
7	neg	Neg-poz	
8..	neg		Duodenumda lenfoid hiperplazi
9			
10..	neg	pozitif	Lenfoid noduler hiperplazi
11..	neg		Gluten, pili silinmiş
12			
13			
14	neg		
15..			
16..	neg	Neg	Normal
17		pozitif	Duodenit
18..	neg	Neg	Duodenit, ödem
19..	neg		Duedonumda nduler hiperplazi
20	neg	Neg	
21..	neg	Neg	Duodenit
22			
23..	neg	Neg	Duodenit ödem
24	neg	Neg	
25	neg	Neg	
26..		Neg	Duedenit noduler yapı
27..	neg	Neg	Dudenit
28..			Gluten
29	neg	Neg	
30	neg	Neg	
31	neg	Neg	
32	neg	Neg	
33	neg	Neg	
34..	neg	Neg	Gluten pili silinmiş
35			
36	neg	Neg	
37			
38..			Duodenit,gastrit
39..	neg	Neg	Duodenit
40	neg	Neg	
41	poz	Neg	
42..			Duodenit
43	neg	Neg	
44		Poz	
45			
46			
47..	n	Poz	Gluten

Tablo 14: Endoskopi yapılan hastalardaki duodenum biyopsi bulguları

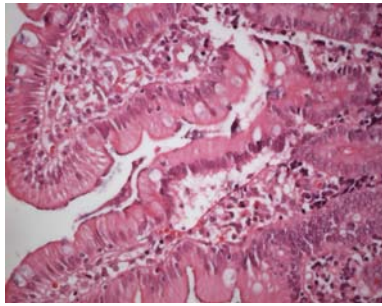
Hasta no	Villus atrofini	Kript hiperplazisi	Erozyon	Bruner hiperplazisi	Giardia	Intra epitelyal lenfosit	Lamina propriada kronik iltihabi hücre artışı
1	parsiyel	Fokal	Var	görülmedi	-	32	Orta
4	Yok	Yok	Yok	görülmedi	-	27	Hafif
5	Yok	Yok	Var	var	-	37	Siddetli
8	parsiyel	Fokal	Yok	yok	-	25	Orta
10	Yok	Yok	Yok	görülmedi	+	22	Hafif
11	parsiyel	Fokal	Var	yok	-	45	Siddetli
16	parsiyel	Fokal	Yok	görülmedi	-	40	Orta
17	parsiyel	Fokal	Yok	yok	-	27	Hafif
18	Yok	Yok	Var	yok	-	18	Hafif
19	parsiyel	Fokal	Var	var	-	17	Orta
21	parsiyel	Fokal	Var	yok	-	24	Orta
23	Yok	Yok	Yok	görülmedi	-	26	Hafif
26	parsiyel	Fokal	Var	var	-	20	Orta
27	parsiyel	Fokal	Var	yok	-	28	Orta
28	Yok	Yok	Yok	görülmedi	-	13	Hafif
34	parsiyel	Fokal	Var	görülmedi	-	57	Siddetli
38	Yok	Yok	Var	görülmedi	-	34	Hafif
39	parsiyel	Fokal	Var	yok	-	33	Hafif
42	Yok	Yok	Var	var	-	16	Hafif
47	parsiyel	Fokal	Var	var	-	42	Orta
56	Yok	Yok	Yok	Yok	-	18	Hafif
58	parsiyel	Fokal	Yok	Yok	-	36	Orta



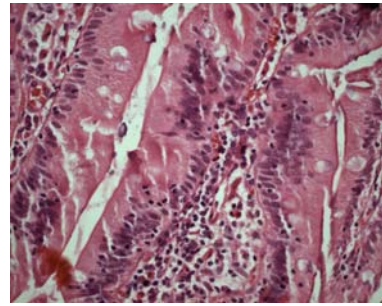
Resim 1:



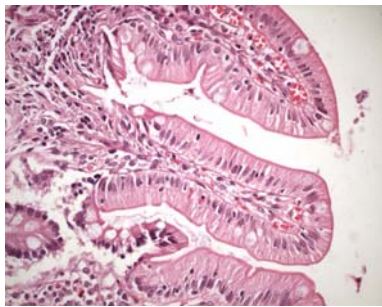
Resim 2



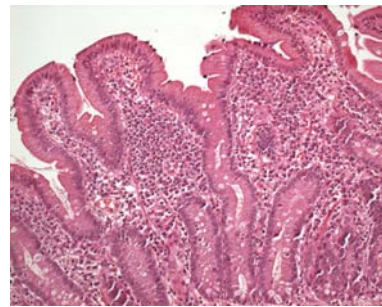
Resim 3



Resim 4



Resim 5



Resim 6

Resim 1: Orta derecede villus atrofisi ve orta yoğunlukta intraepitelyal lenfosit artışı gösteren duodenum biyopsi örneği.

Resim 2: Villuslarda total atrofi, intraepitelyal lenfositlerde ve lamina propriada lenfoplazmositer hücrelerde belirgin artış gösteren duodenum biyopsi örneği (X200).

Resim 3: Hafif derecede villus atrofisi, intraepitelyal lenfositlerde hafif artış gösteren duodenum biyopsi örneği (X400).

Resim 4: İntraepitelyal lenfositlerde ve lamina propriada lenfoplazmositer hücrelerde belirgin artış gösteren duodenum biyopsi örneği (X400).

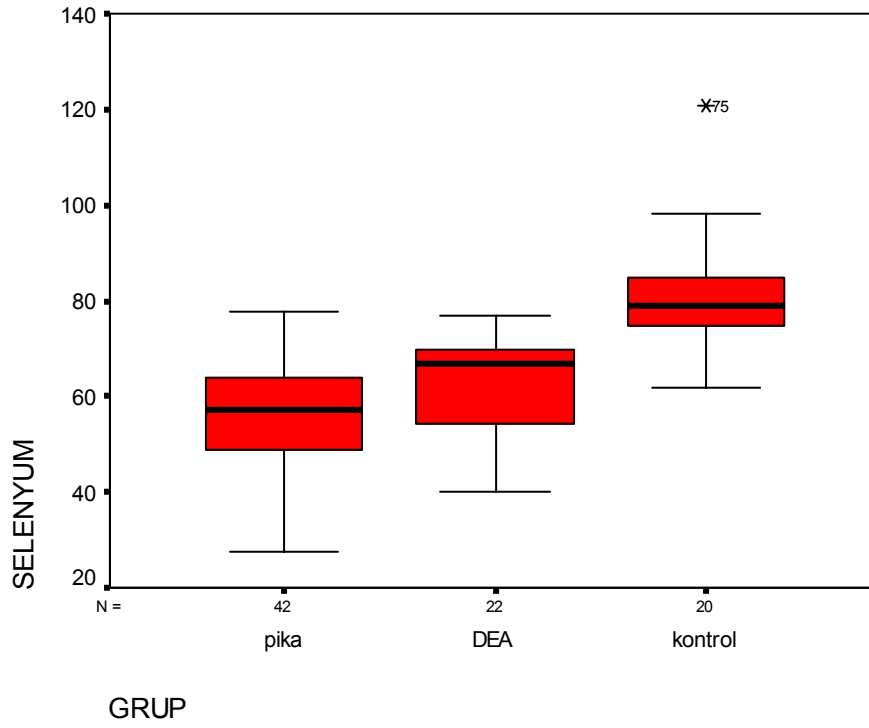
Resim 5: Normal villuslar, hafif derecede intraepitelyal lenfosit artışı gösteren duodenum biyopsi örneği (X200)

Resim 6: Villuslarda hafif atrofi, kript hiperplazisi gösteren duodenum biyopsi örneği (X200) (Hemotoksilen Eozin).

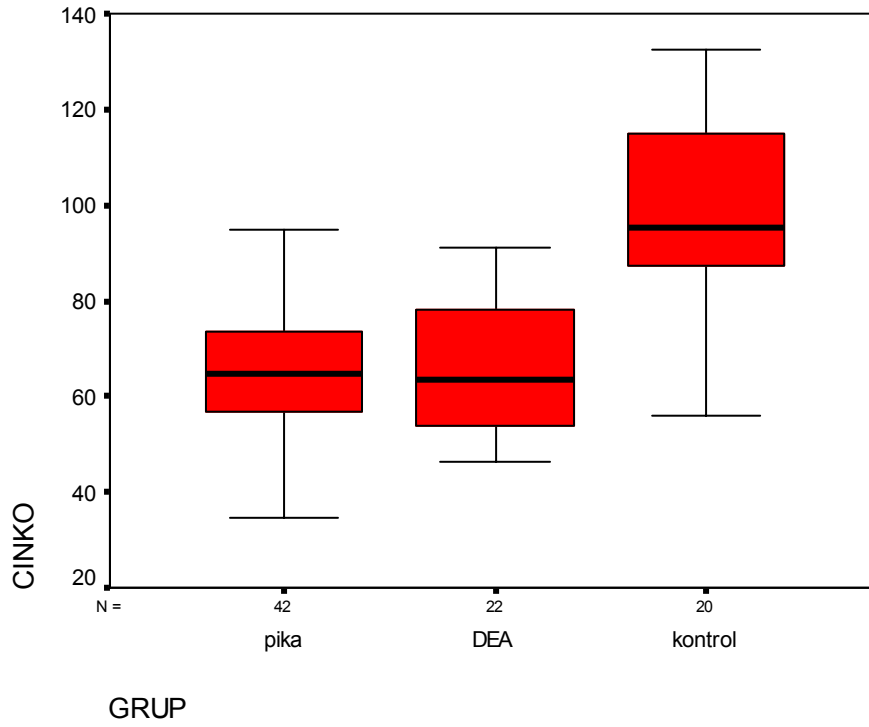
Çalışma grubuna alınan olgular ayrıca total antioksidan kapasite, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi açısından da incelendi. Total antioksidan kapasite pika grubunda $1,3399 \pm 0,2660$, DEA grubunda $1,5767 \pm 0,4396$, kontrol grubunda ise $1,6713 \pm 0,2575$ idi. Total oksidant seviye pika grubunda $20,8988 \pm 13,6152$, DEA grubunda $16,5727 \pm 7,4421$, kontrol grubunda $9,233 \pm 2,3763$ idi. Total oksidant seviyesinin en yüksek pika grubunda olduğu, buna paralel olarak en düşük total antioksidan kapasitenin yine pika grubunda olduğu görüldü. Pika grubu DEA grubu ile kıyaslandığında ise pika grubunda total antioksidan kapasitenin anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$) oksidatif stres indeksinin anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.05$), total oksidant seviyesinin ise yüksek olmasına rağmen farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu görüldü ($p > 0.05$). Pika grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında her 3 parametre için de aralarında anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). DEA ile kontrol grubu kıyaslandığında ise sadece oksidatif stres indeksinin anlamlı derecede farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$) (tablo 15, grafik1-5). Serum demir, selenyum, çinko düzeyleri ile total oksidan seviyesi, oksidatif stres indeksi ve antioksidan kapasite arasında istatistiksel korelasyon saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için $p > 0.05$).

Tablo 15: Hastaların total antioksidan kapasite, total peroxide seviyesi ve oksidatif stres indeksi değerlerinin karşılaştırılması

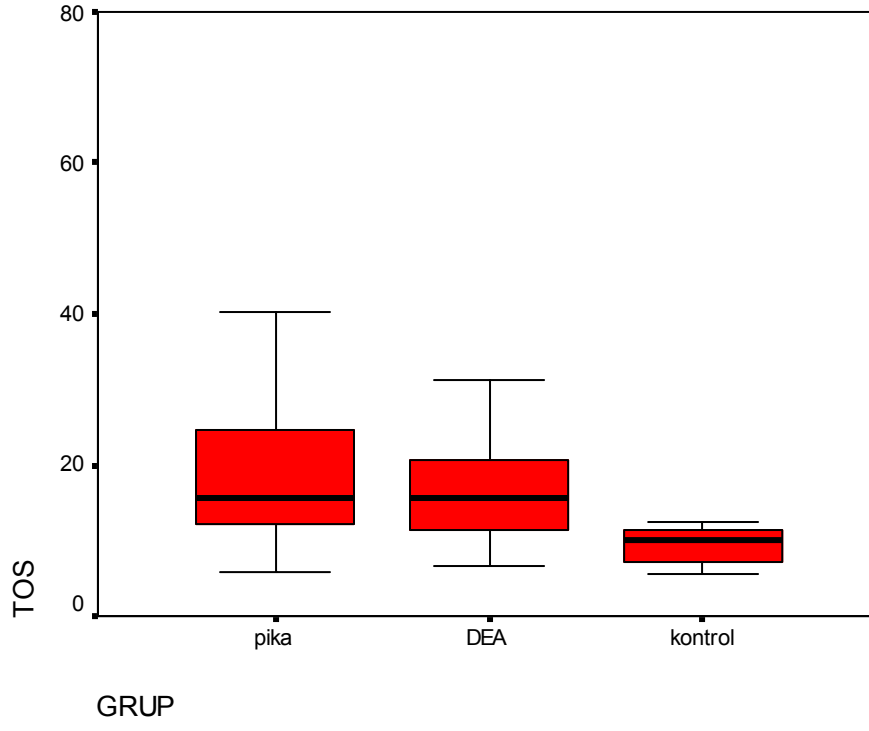
	PİKA (1)	DEA (2)	KONTROL (3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
TAK Min-Max (mikromol trolox.e.q/L)	1,3399 ± 0,2660 0,61 – 1,85	1,5767 ± 0,4396 1,06 – 2,65	1,6713 ± 0,2575 1,20 – 2,21	0,018	0,001	0,6
Total oksidan seviye (Min-Max) (mikromol H2O2/L)	20,8988 ± 13,615 2 5,93 – 70,22	16,5727 ± 7,4421 6,63 – 35,78	9,233 ± 2,3763 5,48 – 12,5	0,29	0,001	0,08
OSI Min-Max	1,579 ± 0,914 0,41 – 4,05	1,110 ± 0,522 0,35 – 2,40	0,556 ± 0,107 0,32 – 0,73	0,046	0,001	0,044



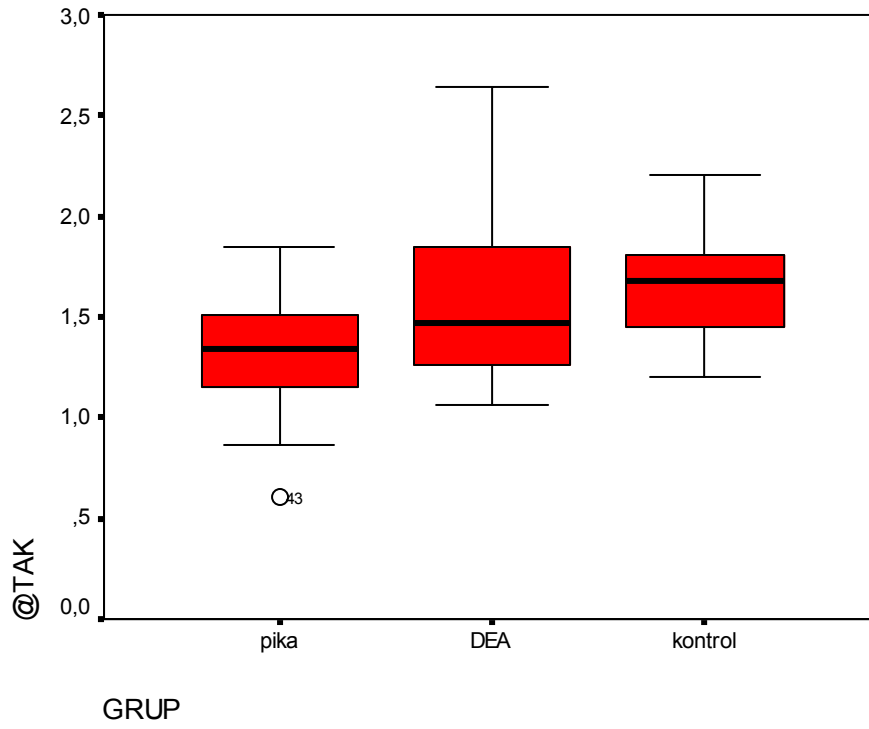
Grafik 1: Grupların selenyum değerlerinin karşılaştırılması



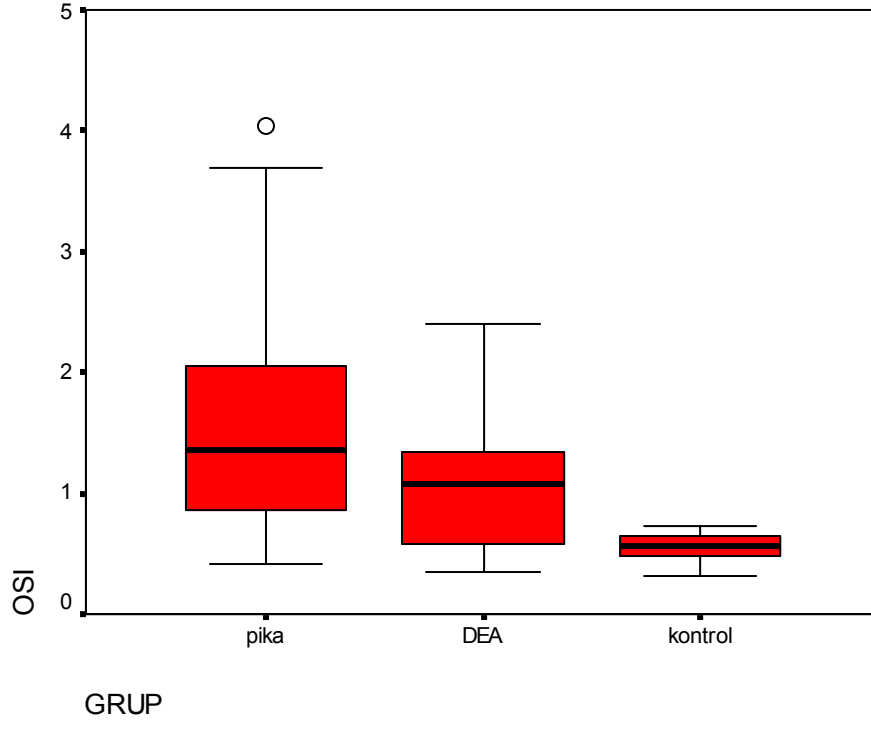
Grafik 2: Grupların çinko değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 3: Grupların total peroxide seviyesi değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 4: Grupların total antioksidan kapasite değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 5: Grupların oksidatif stres endeksi değerlerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Pika; en az 1 ay süreyle yiyecek olmayan maddeleri gelişimsel düzeye ve kültürel pratiğe uymayan biçimde yemek olarak tanımlanır (1). Pika bir yeme bozukluğu olarak homojen küçük bir gruba sınırlı değildir. Normal gelişim gösteren oyun çocuklarında da görülebilir. Çocukluk çağında pika 2-3 yaşlarında başlar ve çocukluk çağı boyunca devam eder. Pika dünya çapında bir problemdir ve bütün ırklarda, coğrafi bölgelerde, cinslerde ve kültürlerde görülebilir. Antik çağdan beri bilinen bir durum olmasına rağmen kesin nedeni tanımlanmamıştır (5). Türkiye’de pika’nın önemli bir sosyal problem olduğu 1960’ lı yıllarda Çavdar ve arkadaşları tarafından bildirilmiş, ancak konu ile ilgili detaylı çalışmalara 1970’li yıllarda başlanabilmektedir. Türkiye’den rapor edilen pika örneklerinin çoğu için kastedilen daha çok Türk kilidir ve fizyopatolojik araştırmaların çoğu Türk kili ile sınırlıdır. Bizim çalışmamızda da pika objelerinin çoğu (%83) toprak idi. Bunu az sayıda olmak üzere buz, kağıt ve kül takip ediyordu.

Eser elementler canlılarda çok düşük yoğunlukta bulunur. Bazı eser elementler sağlıklı gelişim için zorunludur, bazı eser elementler ise yüksek düzeylerde zararlı olabilir. Kimyasal olarak benzer eser elementler emilim veya bağlanma yerleri için yarışabilir ve birbirlerini tamamlayıcı yönde etkiler. Çinko, bakır, selenyum ve demir gibi esansiyel eser elementlerden en önemli olanlarıdır. Demir çocukluk çağının ilk dönemlerinde eksikliği en sık görülen eser elementtir (92). Yaş grupları cinsiyet ve sosyoekonomik düzeye göre DEA oranı değişkendir. Türkiye’de anemi prevalansını ortaya koymak için yapılan çalışmalarda bölgelere göre fark olmakla beraber %40-70 arasında değerler verilmiştir (96,97). Pika ile DEA birlikteliği sık karşılaşılan bir sorundur. Ülkemizde Berçem ve ark. (44) ve Göktaş ve ark. (98) tarafından yapılan çalışmalarda anemi ile pika birlikteliğinin %70 lere kadar çıktığı bildirilirken, Gürgöze’nin Elazığ Bölgesinde yaptığı çalışmada bu oranı %17 olarak bulmuştur (99).

Biz çalışmamızda olgularımızı 3 gruba ayırarak değerlendirdik. Birinci grupta hem pikası hem de DEA olanları, ikinci gruba sadece DEA olanları ve üçüncü gruba da sağlıklı çocukları dahil ettik. Böylece hem pikanın hem de DEA nin hematolojik ve biyokimyasal parametreler, eser element düzeyleri ve oksidan-antioksidan kapasite üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Ayrıca çölyak hastalığı olabileceğinden kuşkulandığımız pikalı ve DEA olan 21 çocuğa duedonum biyopsisi yaparak pikanın demirin ana emilim yeri olan duedonum üzerine yaptığı etkileri değerlendirdik.

Pika ve DEA saptanan olgular polikliniğe başvurduğunda en sık görülen belirti solukluk (%84) idi. Gürgöze (99) ve Berçem ve ark. (44) yaptıkları çalışmalarda da en sık görülen belirti solukluk (%93 ve %94) idi ve çalışmamızla benzerlik gösteriyordu. Bizim çalışmamızda fizik muayenede hepatomegali pika grubunda 8 (%17) olguda, DEA grubunda 3 (%14) olguda, kontrol grubunda ise 1 olguda saptandı. Splenomegali ise pika grubunda 6 (%13), olguda, DEA grubunda 2 (%9) olguda görülürken, kontrol grubunda rastlanmadı. Bu oran daha önceki çalışmalarla benzerlik gösteriyordu. DEA olanlarda sık saptanan bu belirti ve bulgular nedeni ile, özellikle çocukluk yaş grubunun bu yönden dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde gaitada parazit, gizli kan ve helikobakter pilori antijenine bakıldı. Pika grubunda 10 hastada parazit saptanırken, DEA grubunda 3 ve kontrol grubunda da 3 hastada parazit görüldü. Gaitada gizli kan pika grubunda 9 hastada ve DEA grubunda 7 hastada saptanırken, kontrol grubunda görülmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Pikada özellikle geophagiada ağır metal zehirlenmesi, mineral/vitamin eksikliği, parazit enfeksiyonları ve intestinal obstrüksiyonların sık görüldüğü bilinen bir gerçektir (40;41). Bununla birlikte bizim çalışmamızda pikalı grupta paraziter enfeksiyonların diğer gruplardan farklı çıkmaması olgu sayımızın azlığı veya parazit saptamadaki teknik yersizlikten olabilir. Çalışmamızda, demir eksikliği anemisi ile ilişkisi iyi

bilinen helikobakter pilori enfeksiyonunun pikanın patogenezi etkileyebilen faktörlerden birisi olup olmadığını anlamak için pika ve DEA gruplarında H. Pylori sıklığını karşılaştırdık. Helikobakter pylori pikalı grupta 20 (%43) hastada pozitif bulunurken, DEA ve kontrol grubunda 4 hastada (%19) pozitif olarak saptandı. Pika grubunda H pylori enfeksiyonunun DEA grubuna göre anlamlı derecede sık bulunduğunu saptadık ($p < 0,05$). Bu nedenle H pilori enfeksiyonunun pika patogenezi etkileyen önemli bir faktör olabileceğini düşündük. Literatürde DEA sinde H: pylori %20-80 olarak bildirilmiştir (100-103). Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumlu idi. Pika'sı olanlarda H. Pylori ile ilgili literatürde sadece Boğa ve ark. (104) buz yeme alışkanlığı olanlarda H: pylorinin daha sık görüldüğünü bildiren kongre bildirisinden başka yayın bulamadığımız için sonuçlarımızı literatürle kıyaslayamadık.

Demir eksikliği anemisi tanımlanması için araştırılan demir ve demir depoları ile ilgili parametreler hem pika hem de DEA grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük değerlere sahipti. Pika ile DEA grubu arasında ise bu parametrelerden sadece demir bağlama kapasitesi arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Çalışmamızda serum düzeylerini saptadığımız eser elementler genel olarak değerlendirildiğinde 3 grup arasında farklılıklar gözlemlendi. Pika ve DEA grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem selenyum düzeyi hem de çinko düzeyinde anlamlı derecede düşüklük saptandı ($p < 0,05$). Pika ve DEA gruplarının eser element düzeyleri karşılaştırıldığında ise serum çinko ve selenyum düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Pika ile çinko ilişkisi 1960'lı yıllardan beri tarif edilmektedir. Prasad'ın 1967 de (10) İran'da tarif ettiği erkek hastalarda anemi, gelişme geriliği, hipogonadizm ve hepatosplenomegalinin yanında çinko eksikliği tespit ettiği, daha sonra Mısır'da gelişme geriliğinin sık olduğu bölgelerde, bunun çinko eksikliği ile ilişkisinin olabileceği speküle edilmiştir. Chen (105) Çin'de okul öncesi çocuklarda 1-6 yaş grubunda geophagia, apati, ve gelişme geriliği ile giden olgularda plazma, saç ve tırnakta çinko eksikliği tarif etmiştir.

Çeşitli şikayetlerle gelen 187 çocuktan 47 tanesinde pika ve bunun 42 tanesinde de plazma çinko düzeylerinin subnormal düzeyde olduğunu haber vermiştir. Çavdar ve ark. (11) geophagiası olan 20 Türk çocuğunun 9 tanesinde gelişme geriliği ve çinko eksikliği olduğunu rapor etmişlerdir. Danford (8) uzun süredir pikası olanlarda %52 oranında çinko eksikliğinin olduğunu bildirmiştir. Barbier (23) ise Fransa'dan izole vakalar halinde plazma çinko eksikliği, kilo kaybı ve malnutrusyonları olan pikalı olgular bildirmiş ve gelişme geriliğine çinkonun katkısı olduğu şeklinde yorum yapmıştır. Türkiye'de çocuk ve erişkinlerin birlikte değerlendirildiği Orta Anadolu bölgesinde Boğa (106) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pikalılarda çinko eksikliğini %15.3 olarak saptamışlardır. En düşük çinko düzeylerine 1-6 yaş grubunda rastlamışlardır.

Bizim çalışmamızda serum çinko düzeyi pika grubunda $65,68 \pm 12,98 \mu\text{g/dl}$, DEA grubunda $66,61 \pm 14,05 \mu\text{g/dl}$, kontrol grubunda ise $97,91 \pm 19,16 \mu\text{g/dl}$ olarak saptandı. Pika grubunda 24 (%51) olguda, DEA grubunda 12 (%55) olguda ve kontrol grubunda 1 (%5,5) olguda serum çinko düzeyi $65 \mu\text{g/dl}$ nin altında saptandı. Pika grubu DEA grubu ile karşılaştırıldığında serum çinko düzeyi pika grubunda daha düşük olsa da aradaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Serum demir düzeyi ile karşılaştırıldığında; serum demir düzeyi azalmasına paralel olarak serum çinko düzeyi azalmasına karşın anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Burada DEA saptanan olgularda neden nütisyonel olduğu için, yine aynı nedenle nütisyonel çinko eksikliğinin geliştiği söylenebilir. Aynı zamanda çinko düşüklüğünün diğer bir nedeni, DEA'de hemoglobindeki çinko porfirin üretiminin artması sonucunda demir eksikliği nedeni ile protoporfirindeki demir yerine çinkonun geçmesi olabilir. Pika'lı olgularımızda azalmış çinko düzeyleri için diyet faktörlerine ilave olarak azalmış çinko absorpsiyonunun rolü olabileceğinin de düşünülmesi gerekir. Türk kili ile demir ve çinko arasında katyon değişimi ile adsorbe edilemeyen bileşikler oluşabileceği Gonzalez ve ark. (42) tarafından bildirilmiştir. Arcasoy (18) kontrol grubu olarak yalnız demir eksikliği olan vakalar alındığında, çinko ve

demir eksikliği grubunda daha basık bir çinko absorpsiyon eğrisi elde edildiğini ve dolayısı ile tıpkı demir gibi çinko absorpsiyonunun da geophagia'lı hastalarda bozulduğunu haber vermiştir. Biz hastalarımızda absorpsiyon testi yapmadığımız için bu konuyu değerlendiremedik. Diğer anemi nedenleri ile birlikte DEA olan olguların değerlendirildiği bir çalışmada demir tedavisi öncesi ve sonrasında serum çinko düzeyinin değişiklik gösterdiği, demir ile eşdeğer olarak serum çinko düzeyinin düştüğü saptanmıştır (107). Demir eksikliği olan hayvanlarda yapılan deneyde bakır, çinko ve kalsiyum emilimi etkilenmiş ancak, fosfor ve magnezyum emilimi artmış bulunmuştur (108). Mikhailova ve ark. (109) erişkinlerde yapmış oldukları çalışmada DEA olan olgular ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve DEA grubunda düşük çinko değerleri saptamışlardır. Ülkemizde Gürgöze (99) de benzer şekilde DEA grubunda düşük çinko düzeyi rapor etmiştir. Singhi (15) ise pika'sı olup anemi gelişmeyen çocuklarda da serum çinko düzeyinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğunu rapor etmiştir.

Serum selenyum düzeyi kontrol grubunda $80,94 \pm 13,19 \mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Mengübaş ve ark. (110) 2-4 yaş arası sağlıklı Türk çocuklarında yapmış oldukları çalışmada serum selenyum düzeyini $44 \pm 2 \mu\text{g/L}$ düzeyinde bulmuşlardır. Hıncal ve ark. (111) ise Ankara'daki sağlıklı çocuklarda yapmış oldukları çalışmaya 2 ay ile 13 yaş arasındaki çocukları almışlardır. Serum selenyum düzeyini $87,4 \pm 11,5 \mu\text{g/L}$ düzeyinde saptamışlardır. Gürgöze ve ark. (32) da Elazığ yöresinde yaptıkları çalışmada sağlıklı çocuklarda selenyum düzeyini $56 \pm 17 \mu\text{g/L}$ olarak rapor etmişlerdir. Sağlıklı çocuklar değerlendirildiğinde bizim serum selenyum düzeyimiz Hıncal ve ark. (111) yaptığı çalışma ile uygunluk gösteriyordu. Çalışmamızda DEA grubunda ise serum selenyum düzeyi $62,01 \pm 11,01 \mu\text{g/L}$ olarak bulundu. DEA grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum selenyum düzeyi DEA grubunda belirgin düşük bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Yetkin ve ark. (34) DEA olan çocuklarda yapmış oldukları çalışmada serum selenyum düzeyini $61,24 \pm 11 \mu\text{g/L}$ olarak

saptamışlardı ve çalışmamızdaki DEA grubunun serum selenyum düzeyi ile benzerlik gösteriyordu. Ayrıca Yetkin ve ark. aynı çalışmada DEA olan grubu ile kontrol grubunu serum selenyum düzeylerine göre karşılaştırmış ve DEA grubunda anlamlı derecede düşük bulmuştur. Bu sonuç da bizim çalışmamızla uyumlu idi. McAnulty ve ark. (112) yaptıkları çalışmada demir eksikliği olan fakat henüz anemi gelişmemiş okul çağı çocuklarında serum selenyum düzeyini demir eksikliği olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdığında aralarında anlamlı fark olmadığını saptamıştır. Gürgöze ve ark. da (32) DEA ve kontrol grubu serum selenyum düzeyini kıyasladıkları çalışmalarında yine DEA grubunda anlamlı derecede düşük selenyum düzeyleri saptamışlardır. Gürgöze ve ark. DEA grubu ortalama serum selenyum düzeyini 33.6 ± 8.2 µg/L olarak bulmuşlardır ki bu değer bizim bulduğumuz değerden çok altındadır. Çalışmamızda DEA grubunda kontrol grubuna kıyasla serum demiri ile selenyum düzeyi arasında anlamlı fark olmasına karşın, anlamlı korelasyon saptanamadı. Ayrıca, serum selenyum düzeyi ile hematolojik parametreler arasında da anlamlı korelasyon yoktu.

Demir eksikliği sırasında görülen serum selenyum düzeyindeki azalmanın nedeni henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda daha çok 4 neden sıralanmıştır. Birincisi, demir eksikliğinin neden olduğu intestinal enzim defektine bağlı selenyum emiliminin azalmasıdır. İkincisi, demir eksikliği sırasında katalaz enzimidaki aktivitenin azalmasına bağlı antioksidan sistemin baskılanması ve buna bağlı olarak da selenyumun antioksidan özellik gösteren glutadyon peroksidaz enziminin aktivitesi için kullanılmasıdır. Üçüncüsü, demir eksikliği en sık beslenme yetersizliği nedeni ile olduğundan selenyumunda aynı nedenle eksikliği oluşabilir. Dördüncüsü ise, vitaminlerle birlikte daha çok diğer elementlerin alınması nedeni ile selenyumun düşük düzeyde kalmasıdır.

Çalışmamızda pika grubunda ise serum selenyum düzeyi $57,53 \pm 11,21$ µg/L olarak bulundu. Pika grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum selenyum düzeyi pika

grubunda belirgin düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Fakat pika grubu ile DEA grubu karşılaştırıldığında pika grubu daha düşük serum selenyum düzeyine sahip olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum demir düzeyi ile karşılaştırıldığında; serum demir düzeyi azalmasına paralel olarak serum selenyum düzeyi azalmasına karşın anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Literatürde pika ve selenyum ilişkisi hakkında yazılmış yeterli yayın bulunamadı. Amerika'da bazı seleniferöz (toprakta artmış selenyum konsantrasyonu) bölgelerde dental rahatsızlıklar ve gingivitis gibi hastalıkların sık olduğu yazılmıştır. Buna karşılık Çin'de toprakta düşük selenyum düzeyi olan bölgelerde yaşayan halkta, kalp kası ve çizgili adale rahatsızlıkları ile doğumsal anomalilerden sorumlu tutulan selenyum yetmezliği hastalığı olan vakalar bildirilmiştir (113). Can Boğa'nın (106) Ihlara Vadisinde yapmış olduğu bir çalışmada 38 geophagiası olan ve 20 geophagiası olmayan vakada plazma selenyum düzeylerini ölçmüştür ve geophagiası olanlarda anlamlı derecede düşük selenyum düzeyleri bulmuştur. Bununla beraber düşük selenyum konsantrasyonuna sahip olanlarda iskelet kası veya kalp kası bozukluğunu düşündürecek bulgu saptamamışlardır.

Pika'lı olgularda düşük serum selenyum düzeyinin nedeni şunlar olabilir; 1- Pika'sı olanlar olmayanlara göre daha iştahsız olabileceklerinden diyetle daha düşük selenyum alımı söz konusu olabilir. 2- Toprakla birlikte alınan diğer mineraller selenyum emilimini engelleyebilir. Özellikle kalsiyumun selenyum emilimini engelleyebileceği düşünülmektedir. 3- Selenyum biyoyararlılığı da geophagialı vakalarımız için bir faktör olabilir. Örneğin hububattaki selenyum selenomethionin şeklindedir ve barsaklardan %75-97 emilirken, topraktaki selentin %44-70 oranında emilebilir. 4- Akılda tutulması gereken bir faktör de kurşun ve civa gibi ağır metallerin fazla alındığı takdirde plazma selenyum konsantrasyonunu düşürebilecekleridir. Bu durumda idrarda selenyum atılımı artabilmektedir.

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda neden nutrisyonel olabileceği gibi özellikle oral demir tedavisine yanıt vermeyen olgularda çölyak hastalığı gibi nedenleri de düşünmek gerekir. Çölyak hastalığı gastrointestinal semptomlar olmadan sadece demir eksikliği anemisi ile de prezente olabilir (114). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda DEA olanların % 2.6-11.8'inde çölyak hastalığı saptanmıştır (115-117). Çocukluk yaş grubunda bu konuda az sayıda çalışma vardır. Kalaycı ve ark. (114) yaptıkları çalışmada 135 DEA olan çocuktan 6 tanesinde (%4.4) çölyak hastalığı saptamışlardır. Bu 6 hastanın 2 tanesinde pika öyküsü rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda anti endomisyum antikorunu pikalı olan grupta 4 ve DEA grubundan bir hastada pozitif bulduk. Doku transglutaminidaz ise pika grubunda 5 olguda, DEA grubunda 2 olguda pozitif olarak saptandı. Antikor titreleri pozitif olan bu hastalarla birlikte klinik olarak çölyak hastalığından kuşku ettiğimiz toplam 21 hastaya endoskopik inceleme ve duodenum biyopsisi yaptık. Sonuç olarak 5 olguda çölyak hastalığı tanısı koyduk. Çölyak hastalığı tanısı alan olguların 4 tanesi pika grubunda bir tanesi DEA grubunda idi. Böylece çölyak hastalığı pika grubunda % 8.5, DEA grubunda % 4.5 oranında saptanmış oldu. Sonuçlarımız daha önce Kalaycı ve ark. (114) yaptıkları çalışma ile uyumlu idi.

Çölyak hastalığı tanısı için altın standart distal duodenum biyopsisinde klasik triad olan; villus atrofisi ve kript hiperplazisi ile beraber artmış intraepitelyal lenfositlerin görülmesidir (118). Son zamanlarda vilus ve kriptler normal iken sadece artmış intraepitelyal lenfosit sayısının da yeni başlamış bir çölyak hastalığına işaret edebileceği ve bu hastaların bu yönden izlenmesi gerektiği önerilmiştir (119). İntraepitelyal lenfosit sayısının normal değerinin üst sınırı ortalama olarak 22 kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da çölyak hastalığı tanısı koyduğumuz olgularda intraepitelyal lenfosit sayısını normalden yüksek olarak saptadık. Olgularımız içinde sadece artmış itraepitelyal lenfosit sayısı ile çölyak hastalığı tanısı koyduğumuz hasta olmadı.

Özellikle hızlı çoğalan ve gelişen dokuların demire daha fazla ihtiyaçları vardır. İntestinal mukoza hücreleride vücudun en hızlı çoğalan ve sürekli yenilenen hücreleri olduğu için demir eksikliğinden etkilendiği ve özellikle de emilim fonksiyonlarının zarar gördüğü iyi bilinmektedir. Demir eksikliği anemisinin intestinal mukozada morfolojik olarak değişik derecelerde değişikliklere neden olabileceğini bildiren yayınların yanında, herhangi bir değişikliğe yol açmadığını veya anlamlı olmayan değişikliklere yol açtığını bildiren yayınlar da vardır. Literatürde demir eksikliği anemisi olan hastaların % 55-73 ünde duodenum biyopsilerinde değişiklik saptandığı rapor edilmiştir (120). Bu anormalliklerin demir tedavisinden sonra düzeldiği bildirilmiştir. Ercan ve ark. (121) yaptıkları çalışmada 11 DEA olan çocuğun intestinal mukoza değişikliklerini incelemişlerdir. Bu hastaların altısında (% 55) değişik derecelerde villus atrofisi, kriplerde hiper aktivasyon ve artmış lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu bulmuşlardır. Elektron mikroskopisinde ise mitokondrial değişiklikler, ve lizozomlarda artış saptamışlardır. Buts ve ark. (122) demir eksikliği oluşturulmuş ratlarda yaptığı çalışmada epitel villus hücrelerinde sekretuar granüllerin azaldığını rapor etmişlerdir. Bu morfolojik değişikliklerle değişik hematolojik parametreler arasında korelasyon olmadığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda duodenum biyopsilerinde çölyak hastalığı dışında pikanın duodenum mukozasına yaptığı etkileri de değerlendirdik. Bu konuda son derece sınırlı sayıda ve hepsi de 1970 li yıllarda yapılan çalışmalar vardır. Pikada intestinal mukozada anormallik saptanma oranı demir eksikliğindeki gibidir (%60). Araştırmacıların bir kısmı bu değişikliklerin demir eksikliğinden kaynaklandığını savunurken özellikle Arcasoy (25) geophagia'daki değişikliklerin daha çok neden olduğu kronik çinko eksikliğine sekonder olarak geliştiği bildirilmiştir. Son zamanlarda yayınlanan bir olgu sunumunda pikalı hastanın duodenum biyopsisi elektron mikroskopu ile incelenmiş ve Paneth's hücrelerinde anormallikler saptanmıştır ve bunun nedeni olarak da birlikte olan çinko eksikliği olarak yorumlamışlardır.

Bu hücrelerde vakuolizasyon, sekresyon granülleri gibi dejeneratif değişiklikler de gözlemlenmiştir. Bu dejenerasyonun bir nedeninin de yenilen toprak parçacıklarının fagositozu olabileceği düşünülmüştür. Ercan ve ark. (121) da 3 pika'lı hastada yaptıkları çalışmada pika ile mukozal hasar arasında korelasyon saptamamışlar, fakat pika'nın yıkıcı etkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Literatürde pikalı hastalarda duodenum biyopsi sonuçları olarak en geniş seri bizim yaptığımız çalışmadır. Pika grubunda villus atrofi 12 (%60) olguda, kript hiperplazisi 12 (%60) olguda erozyon 13 (%65) olguda görüldü. Bruner bez hiperplazisine 5 (%25) olguda rastlandı. Yine pikalı grupta ortalama intraepitelyal lenfosit sayısı 29.15 ± 11.05 (13-57) idi. 15 hastada sayı 20 nin üzerinde idi. Özellikle pika'lı olgularda demir eksikliği anemisi gelişmesinin bir nedeni de demirin ana emilim yeri olan duodenumda gelişen yukarıda belirtilen değişiklikler olabileceği kanaatindeyiz.

Vucutta metabolik ve fizyolojik olaylar esnasında çok sayıda tehlikeli reaktif oksijen türleri üretilir ve çok sayıda tehlikeli oksidatif reaksiyon gerçekleşir. Bunlar enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla vücuttan uzaklaştırılır. Albumin, ürik asid, bilirubin, ve ascorbic acid plazmanın ana enzimatik olmayan antioksidanlarıdır. Pratikte bu antioksidanların hepsini birden çalışmak güç olduğu için son zamanlarda Erel ve ark. (93) tarafından TAK ölçümü geliştirilmiştir. TAK hem enzimatik hem de yukarıda sayılan enzimatik olmayan antioksidanlarını gösterir.

Oksidatif stres ve anemi arasında yakın ilgi vardır. Reaktif oksijen türlerinin eritrositlerin membranında hasara yol açtığı ve yapısını değiştirdiği gösterilmiştir (82). Membran rijiditesinin artması, deforme olabilme kapasitesinin azalması ve hemoliz eritrositlerdeki oksidatif hasarın sonuçlarıdır. Dahası oksidatif hasar immun tanımlamaya ve sonuçta eritrositin dolaşımından kaldırılmasına yol açabilir. Buna karşın eritrositler, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase ve glutathione reductase gibi çok etkili antioksidan enzim sistemleriyle donatılmıştır (123).

Beta talesemilerde hemolizin ana nedenlerinden biri oksidatif strese karşı artmış duyarlılıktır. Beta talasemi majorlu hastaların eritrositlerinde superoxide ion oluşumunun normale göre 8 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (124). Bunu kompanse etmek içinde antioksidan enzimlerin bu hastalarda yüksek düzeyde olduğu fakat artan antioksidan enzimlerin kompensasyona yetmediği ve antioksidan kapasitenin düştüğü rapor edilmiştir (125). Son zamanlarda Dhawan ve ark. (126) yaptıkları bir çalışmada Beta talasemili olgularda antioksidan düzeyinin kontrol grubuna kıyasla 1.5 kat daha düşük olduğu saptamıştır. Alfa talasemi, orak hücre anemisi ve G6PD enzim eksikliği sonucu gelişen anemilerde de oksidatif stresin arttığı ve antioksidan kapasitenin düştüğü gösterilmiştir (127).

Literatürde demir eksikliği olanlarda oksidatif stres ve antioksidan savunma kapasitesi hakkında çelişkili ve az sayıda bilgi vardır. Demir eksikliği olan eritrositlerin oksidant ajanlara karşı artmış duyarlılığa sahip olduklarını ve antioksidan enzimlerin aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak reaktif oksijen radikallerinin detoksifiye edilemediği savunuların yanında, oksidan-antioksidan sistemlerin kontrol grubuna göre değişmediğini savunan görüşlerde vardır. Kurtoğlu ve ark. (128) nın 63 demireksikliği anemisi olan erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında malondialdehid gibi oksidan enzim düzeylerinin arttığını ve glutathione peroxidase gibi antioksidan enzim seviyelerinin azaldığını rapor etmiştir. Ayrıca 6 hafta demir tedavisi alan hastalarda oksidan enzim düzeylerinin normale döndüğünü bildirmiştir. İşler ve ark. (129) da DEA olan grupta superoxide dismutase (SOD) düzeylerinin düşük olduğunu rapor etmiştir. Benzer sonuçlar Perona et al.(130), Sevgi et al.(131), Cellerino ve ark.(132), tarafından da az sayıda hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bildirilmiştir. Tekin ve ark. (133) ise demir eksikliği olan grupta glutathione peroxidase düzeyini düşük olarak saptarken, SOD ve catalase düzeylerinde kontrol grubuna göre fark saptamamışlardır. Meral ve ark. (134) ise 19 DEA olan çocuk üzerinde yaptığı çalışmada demir eksikliğinin lipid peroxidasyonuna ve antioksidan enzim

düzeylerinde değişime yol açmadığını rapor etmiştir. Jonsson ve ark. (135) ile Acharya ve ark. (136) ise DEA olanlarda artmış antioksidan enzim seviyeleri rapor etmişlerdir ki bunun nedeninin de artmış oksidatif strese karşı kompensasyon ile açıklamışlardır.

Lipid peroksidasyonunda artış olduğu gösterilse de demir eksikliği anemisi olanlarda artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan defansın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kumerova ve ark. (137) demir eksikliği olanlarda pentozfosfat yolu aktivitesinin de azaldığını rapor etmiştir. Bartal ve ark. (138) ise DEA olan eritrositlerin oksidasyona karşı daha duyarlı olduklarını ve fakat düzelme kapasitelerinin korunduğunu söylemiştir.

Bizim çalışmamızda pika, DEA ve kontrol grubunda total oksidant seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) ve TOS/TAK şeklinde hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) çalışılarak bu hastaların oksidatif stres ve antioksidan kapasiteleri değerlendirildi. Total oksidant seviyenin en yüksek pika grubunda olduğu, buna paralel olarak en düşük total antioksidan kapasitenin yine pika grubunda olduğu görüldü. Gruplar tek tek ele alınıp karşılaştırıldığında ise farklı sonuçlar elde edildi. Pika grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında TAK, ve OSİ değerlerinin istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduğu TOS değerinin ise anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. DEA grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında ise TAK nin düşük, TOS un yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Sadece OSİ nin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). DEA li grupta elde ettiğimiz bu sonuçlar Acharya ve ark. (136) ile İşler ve ark. (129) sonuçları ile uyumlu iken bu konudaki yukarıda bahsedilen çalışmaların çoğunluğuna ters idi. Pika ile DEA kıyaslandığında ise, pikalılarda TAK nin düşük, OSİ nin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). Total oksidant seviye pikada yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Literatürde pikalı hastalarla anemik hastaları kıyaslayan bir çalışma bulamadığımız için sonuçlarımızı karşılaştırma imkanımız olmadı. Bununla beraber bu sonuçlar bize DEA nin tek başına oksidatif stres ve antioksidan

kapasitede bir miktar değişime yol açsa da DEA ne pika'nın eklenmesi ile bu etkinin belirgin şekilde arttığını gösterdi.

Yetkin ve ark. (34) DEA olan grupta serum selenyum konsantrasyonunu anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Glutadyon peroksidazın (GSH-Px) da selenyum bağımlı bir enzim olduğu için selenyum eksikliğinden etkilenebileceğini düşünmüştür ve yaptığı çalışmada serum demir, selenyum ve GSH-Px arasında anlamlı korelasyon olduğunu saptamıştır. Perona ve ark. da (130) 14 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada benzer sonuçları elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda serum demir, selenyum, çinko düzeyleri ile oksidatif stres ve antioksidan kapasite arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız göstermiştir ki pika organizmadaki zararlı etkilerini hem duedonumda morfolojik değişikliklere yol açarak hem de oksidatif stres ve antioksidan kapasite üzerine olumsuz etki göstererek yapmaktadır. Pikalı hastalar değerlendirilirken bu etkiler de göz önünde tutulmalıdır. İleriki çalışmalarda bu etkilerin moleküler düzeyde ayrıntıları ve antioksidan tedavi ile düzelip düzeltilmediği incelenmelidir.

SONUÇLAR

Araştırma ile ilgili veriler incelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

- 1- Çalışmaya DEA ile birlikte pika öyküsü olan 47, pika öyküsü olmadan DEA olan 22 ve kontrol grubu olarak 21 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 90 çocuk alınmıştır.
- 2- Çalışmaya alınan çocukların yaşları 1-15 yıl arasında değişiyordu.
- 3- Pika + DEA grubu ve DEA grubunda solukluk (%84) en sık olan yakınma idi.
- 4- Hepatomegali pika grubunda olguların %17'sinde, DEA grubunda %14'ünde saptanırken, splenomegali ise pika grubunda %13, DEA grubunda %9 oranında görüldü.
- 5- Pika objesi olarak en sık toprağa (39 hasta) rastlandı. Bunu sırasıyla buz, kül ve kağıt ile duvar yalama izledi.
- 6- Pika grubunda 10 (%21) hastada parazit saptanırken, DEA grubunda ve kontrol grubunda 3 er olguda (%14) parazit görüldü.
- 7- Helikobakter pilori pikalı grupta 20 (%43) hastada pozitif bulunurken, DEA ve kontrol grubunda 4 (%19) hastada pozitif olarak saptandı. Pika grubunda H. Piloni sıklığı diğer iki gruptan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$).
- 8- Demir bağlama kapasitesi Pika grubunda DEA grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.
- 9- Serum selenyum ve çinko düzeyleri Pika ve DEA gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı. Pika grubu DEA grubu ile karşılaştırıldığında serum çinko ve selenyum düzeyi pika grubunda daha düşük olsa da aradaki fark anlamlı değildi ($p > 0,05$).
- 10- Serum demir düzeyi azalmasına paralel olarak serum çinko ve selenyum düzeyi azalmakla birlikte anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p > 0,05$).
- 11- Anti endomisyum antikorunu pikalı olan grupta 4 (%9) ve DEA grubundan 1 (%5) hastada pozitif bulduk. Doku transglutaminidazı ise pika grubunda 5 (%11) olguda, DEA grubunda 2 (%9) olguda pozitif olarak saptandı.

12- Duedonum biyopsi sonucuna göre çölyak hastalığı pika grubunda % 8.5, DEA grubunda % 4.5 oranında saptandı.

13- Pika grubunda villus atrofi 12 (%60) olguda, kript hiperplazisi 12 (%60) olguda ve erezyon 13 (%65) olguda görüldü. Bruner bez hiperplazisine ise 5 (%25) olguda rastlandı. Yine pikalı grupta ortalama intraepitelyal lenfosit sayısı 29.15 ± 11.05 (13-57) idi.

14- Total oksidant seviyenin en yüksek pika grubunda olduğu, buna paralel olarak en düşük total antioksidan kapasitenin yine pika grubunda olduğu görüldü.

15- Pika grubu DEA grubu ile kıyaslandığında ise pika grubunda total antioksidan kapasitenin anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$) oksidatif stres indeksinin anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.05$), total oksidant seviyenin ise yüksek olmasına rağmen farkın istatistiksel açıdan anlamsız olduğu görüldü ($p > 0.05$).

16-Pika grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında her 3 parametre için de aralarında anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).

17-DEA ile kontrol grubu kıyaslandığında ise sadece oksidatif stres indeksinin anlamlı derecede farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

18- Serum demir, selenyum, çinko düzeyleri ile total oksidant seviye, oksidatif stres ve antioksidan kapasite arasında istatistiksel korelasyon saptanmadı.

KAYNAKLAR

- 1- Feldman MD. Pica: current perspectives. *Psychosomatics*. 1986;27:519-23.
- 2- Rose EA, Porcerelli JH, Neale AV Pica: common but commonly missed. *J Am Board Fam Pract*. 2000;13:353-8.
- 3- Simpson E, Mull JD, Longley E, East J Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. *West J Med*. 2000;173:20-4.
- 4- Sayetta RB. Pica: an overview. *Am Fam Physician*. 1986;33:181-5
- 5- Parry-Jones B, Parry-Jones WL Pica: symptom or eating disorder? A historical assessment. *Br J Psychiatry*. 1992;160:341-54
- 6- Lacey EP. Broadening the perspective of pica: literature review. *Public Health Rep*. 1990;105:29-35.
- 7- Robinson BA, Tolan W, Golding-Beecher O Childhood pica. Some aspects of the clinical profile in Manchester, Jamaica. *West Indian Med J*. 1990;39:20-6.
- 8- Danford DE, Huber AM Pica among mentally retarded adults. *Am J Ment Defic*. 1982;87:141-6
- 9- Grigsby RK, Thyer BA, Waller RJ, Johnston GA Jr. Chalk eating in middle Georgia: a culture-bound syndrome of pica? *South Med J*. 1999;92:190-2
- 10- Prasad As, Halsted Ja, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med*. 1961;31:532-46
- 11- Cavdar AO, Arcasoy A Hematologic and biochemical studies of Turkish children with pica. A presumptive explanation for the syndrome of geophagia, iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly and hypogonadism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1972;11:215-23.
- 12- Arcasoy A. Türkiye’de geophagia (toprak yeme alışkanlığı). Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1994; sayfa 1-50.

- 13- Ginaldi S Geophagia: an uncommon cause of acute abdomen. *Ann Emerg Med.* 1988;17:979-81
- 14- Nchito M, Geissler PW, Mubila L, Friis H, Olsen A. Effects of iron and multimicronutrient supplementation on geophagy: a two-by-two factorial study among Zambian schoolchildren in Lusaka. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98:218-27
- 15- Singhi S, Ravishanker R, Singhi P, Nath R. Low plasma zinc and iron in pica. *Indian J Pediatr.* 2003;70:139-43.
- 16- Minnich V, Okcuoglu A, Tarcon Y, Arcasoy A, Cin S, Yorukoglu O, Renda F, Demirag B Pica in Turkey. II. Effect of clay upon iron absorption. *Am J Clin Nutr.* 1968;21:78-86.
- 17- Cavdar AO, Arcasoy A, Cin S, Babacan E, Gozdasoglu S Geophagia in Turkey: iron and zinc deficiency, iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases. *Prog Clin Biol Res.* 1983;129:71-97
- 18- Arcasoy A, Cavdar AO, Babacan E. Decreased iron and zinc absorption in Turkish children with iron deficiency and geophagia. *Acta Haematol.* 1978;60:76-84
- 19- Üstdal M. (1997). Magnezyum, çinko, bakır, mangan ve lityum. *Hekimlikte Biyokimya.* Üstdal M, Özgünen T. Barış Kitabevi Adana. 103-108.
- 20- Flanagan PR, Haist J, MacKenzie I, Valberg LS Intestinal absorption of zinc: competitive interactions with iron, cobalt, and copper in mice with sex-linked anemia (sla). *Can J Physiol Pharmacol.* 1984;62:1124-8.
- 21- Cavdar AO, Bahceci M, Akar N, Dincer FN, Erten J Maternal hair zinc concentration in neural tube defects in Turkey. *Biol Trace Elem Res.* 1991;30:81-5.
- 22- Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind, controlled trial. *Pediatrics.* 1998;102:1-5.

- 23- Barbier ML, de La Rocque F, Ferre P, Menguy C, Fournet JP. [Malnutrition, delayed height and weight gain, zinc deficiency, anemia and geophagia] *Ann Pediatr (Paris)*. 1986;33:51-4.
- 24- Cavdar AO, Arcasoy A, Cin S, Gumus H. Zinc deficiency in geophagia in Turkish children and response to treatment with zinc sulphate. *Haematologica*. 1980;65:403-8.
- 25- Arcasoy A, Akar N, Ors U, Delilbasi L, Karayalcin S. Ultrastructural changes in the mucosa of the small intestine in patients with geophagia (Prasad's syndrome). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;11:279-82.
- 26- Hoffman HN 2nd, Phyllyk RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology*. 1988;94:508-12
- 27- Laitinen R, Vuori E, Viikari J. Serum zinc and copper: associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents. Cardiovascular risk in young Finns. *J Am Coll Nutr*. 1989;8:400-6.
- 28- Arcasoy A, Cavdar AO Changes of trace minerals (serum iron, zinc, copper and magnesium) in thalassemia. *Acta Haematol*. 1975;53:341-6.
- 29- Litov RE, Combs GF Jr Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics*. 1991;87:339-51.
- 30- Thompson HJ, Ip C, Ganther HE Changes in ornithine decarboxylase activity and polyamine levels in response to eight different forms of selenium. *J Inorg Biochem*. 1991;44:283-92.
- 31- Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M. Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res*. 2005;106:29-40.
- 32- Gurgoze MK, Aygun AD, Olcucu A, Dogan Y, Yilmaz E Plasma selenium status in children with iron deficiency anemia. *J Trace Elem Med Biol*. 2004;18:193-6.

- 33- Yetgin S, Altay C, Ciliv G, Laleli Y. Myeloperoxidase activity and bactericidal function of PMN in iron deficiency. *Acta Haematol.* 1979;61:10-4.
- 34-Yetgin S, Hincal F, Basaran N, Ciliv G. Serum selenium status in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1992;88:185-8.
- 35- Luty-Frackiewicz A The role of selenium in cancer and viral infection prevention. *Int J Occup Med Environ Health.* 2005;18:305-11.
- 36- Ramadan SE, Razak AA, Yousseff YA, Sedky NM Selenium metabolism in a strain of *Fusarium*. *Biol Trace Elem Res.* 1988;18:161-70
- 37- Bithoney WG, Snyder J, Michalek J, Newberger EH Childhood ingestions as symptoms of family distress. *Am J Dis Child.* 1985;139:456-9
- 38- Singh NN, Winton AS Controlling pica by components of an overcorrection procedure. *Am J Ment Defic.* 1985;90:40-5.
- 39- Sibert R. Stress in families of children who have ingested poisons. *Br Med J.* 1975 12;3:87-9.
- 40- Kushner RF, Gleason B, Shanta-Retelny V Reemergence of pica following gastric bypass surgery for obesity: a new presentation of an old problem. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:1393-7.
- 41- Gogte ST, Basu N, Sinclair S, Ghai OP, Bhide NK Blood lead levels of children with pica and surma use. *Indian J Pediatr.* 1991;58:513-9.
- 42- Gonzalez JJ, Owens W, Ungaro PC, Werk EE Jr, Wentz PW Clay ingestion: a rare cause of hypokalemia *Ann Intern Med.* 1982;97:65-6.
- 43- Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood I* (5. Baskı) 1998; p.437-442
- 44- Berçem I, İçağasioğlu D, Cevit O, et al. The prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in adolescents. *T Klin Pediatri* 1999, 8:15-20

- 45- Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54:295-317
- 46- Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48:1066-1076
- 47- Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*. 2003;329:9-22
- 48- Parkkila, S, Niemela, O, Britton, RS, Fleming, RE. Molecular Aspects of Iron Absorption and HFE Expression. *Gastroenterology* 2001; 121:1489
- 49- Zoller, H, Pietrangelo, A, Vogel, W, Weiss, G. Duodenal metal-transporter (DMT-1, NRAMP-2) expression in patients with hereditary haemochromatosis. *Lancet* 1999; 353:2120-3.
- 50- Chen, H, Su, T, Attieh, ZK, et al. Systemic regulation of Hephaestin and Ireg1 revealed in studies of genetic and nutritional iron deficiency. *Blood* 2003; 102:1893
- 51- Conrad, ME, Umbreit, JN. A concise review: Iron absorption the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Hematol* 1993; 42:67
- 52- Hallberg, L, Rossander, L, Skanberg, AB. Phytates and the inhibitory effect of bran on iron absorption in man. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:988
- 53- Boutry, M, Needlman, R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics* 1996; 98:1138
- 54- Choe YH, Oh YJ, Lee NG, Imoto I, Adachi Y, Toyoda N, Gabazza EC. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:980-985
- 55- Baysoy G, Ertem D, Ademoglu E, Kotiloglu E, Keskin S, Pehlivanoglu E. Gastric histopathology, iron status and iron deficiency anemia in children with *Helicobacter pylori* infection *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:146-51

- 56- Doğru D, Öztürk R. Anemili hastaya yaklaşım. *Katkı pediatri dergisi* 1995;16:251-64.
- 57- Stoltzfus, RJ, Kvalsvig, JD, Chwaya, HM, Montresor, A. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 323:1389
- 58- Algarin, C, Peirano, P, Garrido, M, Pizarro, F. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr Res* 2003; 53:217
- 59- Walter, T, De Andraca, I, Chadud, P, Perales, CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84:7-10.
- 60- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*. 2000;105:E51
- 61- Mast AE, Binder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002;99:1489-1491
- 62- Reeves JD, Yip R, Kiley VA, Dallman PR. Iron deficiency in infants: The influence of mild antecedent infection. *J Pediatr*. 1984; 105; 874
- 63- Gera, T, Sachdev, HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ* 2002; 325:1142.
- 64- Viteri, FE. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutr Rev* 1997; 55:195
- 65- Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sozmen EY, Sagin FG. Safety profiles of Fe²⁺ and Fe³⁺ oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:403-10
- 66- Ermis B, Demirel F, Demircan N, Gurel A. Effects of three different iron supplementations in term healthy infants after 5 months of life. *J Trop Pediatr*. 2002;48:280-4

- 67- Besarab A, Frinak S, Yee J. An indistinct balance: the safety and efficacy of parenteral iron therapy. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2029-2043
- 68- Michael B, Coyne DW, Fishbane S, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int.* 2002;61:1830-1839
- 69-. Phenolic Diterpenes, Flavones, And Rosmarinic Acid Distribution During The Development Of Leaves, Flowers, Stems, And Roots Of *Rosmarinus Officinalis*. Antioxidant Activity. *J Agric Food Chem.* 2003;51:4247-53
- 70- Cheeseman, KH., Slater, TF.,. An Introduction To Free Radical Biochemistry. *Br.Med.Bull.* 1993; 49: 479-80
- 71- Freeman, Ba., Crapo, JD.,. Free Radicals And Tissue Injury. *Lab Invest* 1982; 47:412-26
- 72- Czinner, E., Hagymasi, K., Blazovics, A., Kery, A., Szoke, E., Lemberkovics, E.,. In Vitro Antioxidant Properties Of *Helichrysum Arenarium* (L.) Moench. *J Ethnopharmacol.* 2000; 73:437-43
- 73- Halliwell, B., Gutteridge, JMC., Lipid Peroxidation, Oxygen Radicals, Cell Damage And Antioxidant Therapy. *The Lancet* 1984; 23: 1396-97
- 74- Southorn, P., Powis, G.,. Free Radical In Medecine. I. Chemical Nature And Biological Reactions. *Mayo Clin. Proc* 1988; 63 : 381 – 8
- 75- Kim, TW., Yang, KS.,. Antioxidative Effects Of *Cichorium İntybus* Root Extract On Ldl (Low Density Lipoprotein) Oxidation. *Arch Pharm Res.* 2001; 24:431-6.
- 76- Parinandi NL, Thompson EW, Schmid HH Diabetic heart and kidney exhibit increased resistance to lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta.* 1990 22;1047:63-9.
- 77- Burton GW Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119:109-11
- 78- Niki E.: Antioxidants in retation to lipid peroxidation chemistry and physics of lipids. 44: 227-253. (1987)

- 79- Mead J.: Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. Free radical in molecular biology, Aging and disease. Sy 53-66, 1984.
- 80- Braugher M., Chose L, Pregenter F.: Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. Biochemica and Biohysica Acta 1987;921: 457-464.
- 81- Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids I, and The Oxidative Strees Study Graup: Oxidative strees in chronic obstructive pulmorary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;156: 341-347.
- 82- Mccord J.M.: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem 1993;26: 351-7.
- 83- Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. Free Radic Biol Med. 1997;22:885-8
- 84- Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. Clin Chem. 1997;43:1209-14.
- 85- Akaike T, Sato K, Ijiri S, Miyamoto Y, Kohno M, Ando M, Maeda H Bactericidal activity of alkyl peroxy radicals generated by heme-iron-catalyzed decomposition of organic peroxides. Arch Biochem Biophys. 1992;294:55-63.
- 86- Brent J.A., Rumack H.H.: Role of Free Radicals in Toxic Haptic Injury I. Free Radical Chemistry. Clinical Toxicology. 1993;49: 481-493.
- 87- Seven A., İnci F., Civelek S., Burçak G., İnci E., Korkut N.: Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. Türk ORL Arşivi 1998;36: 33-36.
- 88- Ceballos L., Triver JM., Nicole A.: Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. Clin. Chem. 1992;36 : 66-70.

- 89- Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W., Harpers biochemistry. 2nd edition. Typo (1991)
- 90- Anderson M.E., Meister A.: Glutathione moesters. *Anal. Biochem.* 1989;183 : 16 – 20 .
- 91- Halliwell B Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91:14-22.
- 92- Oner Af, Bay A. Demir eksikliği anemisi. *Türkiye klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:7-15
- 93- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37:112–9.
- 94- Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin. Chem.* 1998; 44: 1309–15.
- 95- Erel O.; A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* (2005).
- 96- Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde anemi görülme sıklığı ve nedenleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994;37:267-271.
- 97- Sezgin B, Karatekin G, Erdoğan M, Turgay F, Nuhoglu A. Çocuklık çağı Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular ve etyoloji. *Klinik Bilimler Doktor* 1999; 5:651-55.
- 98- Göктаş Y, Yıldırım Y, Tanyer G, Dallar Y. Sağlıklı çocuklarda nutrisyonel demir eksikliği anemisi. *Ege Pediatri Bülteni* 1999; 6:49-55.
- 99- Gurgöze MK. Demir eksikliği olan çocuklarda çinko, bakır ve selenyum düzeyleri. *Tıpta Uzmanlık Tezi. Elazığ* 2001.
- 100- Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E, Senses Z, Okutan V, Ozcan OIs there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr.* 2005;51:166-9.

- 101- Abasiyanik MF, Tunc M, Salih BA. Enzyme immunoassay and immunoblotting analysis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish asymptomatic subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;50:173-7.
- 102- Annibale B, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anaemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 668–72
- 103- Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol.* 2006;163:127-34.
- 104- Boğa C, Özdoğu H, Asma S, Kayaselçuk F, Serin E. Pagophagia-patogenizi etkileyen faktörlerden birisi: *Helicobacter pylori* infeksiyonu. *Turkish Journal of Hematology* 2004;21,3 Supplement.
- 105- Chen XC, Yin TA, He JS, Ma QY, Han ZM, Li LX Low levels of zinc in hair and blood, pica, anorexia, and poor growth in Chinese preschool children. *Am J Clin Nutr.* 1985;42:694-700.
- 106- Boğa C. Pikada eser elementler anemi psikososyal stres ve çevre faktörleri. Tıpta uzmanlık tezi. Adana 1990.
- 107- Chirulescu Z, Suci A, Tanasescu C, Pirvulescu R Possible correlation between the zinc and copper concentrations involved in the pathogenesis of various forms of anemia. *Med Interne.* 1990;28:31-5.
- 108- Shukla A, Agarwal KN, Shukla GS. Effect of latent iron deficiency on the levels of iron, calcium, zinc, copper, manganese, cadmium and lead in liver, kidney and spleen of growing rats. *Experientia.* 1990;46:751-2
- 109- Mikhailova L, Keon E, Raikova K Iron, copper and zinc content in healthy persons and iron-deficiency anemia patients *Vutr Boles.* 1981;20:114-21

- 110- Mengubas K, Diab NA, Gokmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S. Selenium status of healthy Turkish children Biol Trace Elem Res. 1996;54:163-72.
- 111- Hincal F, Yetgin S, Ataceri N Selenium status in Turkey. I. Serum selenium levels in infants and children in Ankara. Biol Trace Elem Res. 1989;20:161-7.
- 112- McAnulty LS, Gropper SS, McAnulty SR, Keith RE. Iron depletion without anemia is not associated with impaired selenium status in college-aged women. Biol Trace Elem Res. 2003;91:125-36.
- 113- Burk RF. Selenium: recent clinical advances. Curr Opin Gastroenterol. 2001;17:162-166.
- 114- Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. Acta Paediatr. 2005;94:678-81.
- 115- McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. Gut 1993;34:1102-7.
- 116- Unsworth DJ, Lock RJ, Harvey RF. Improving the diagnosis of coeliac disease in anaemic women. Br J Haematol 2000;111: 898-901.
- 117- Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anaemia. Am J Gastroenterol 1996;91:2099-102.
- 118- Maki M, Collin P. Coeliac disease. Lancet 1997;349:1755-9.
- 119- Mahadeva S, Wyatt JI, Howdle PD Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture clinically relevant? J Clin Pathol. 2002;55:424-8.
- 120- Mandal AK, Mehdi I, Munshi SK, Lo TC. Value of routine duodenal biopsy in diagnosing coeliac disease in patients with iron deficiency anaemia. Postgrad Med J. 2004;80:475-7.

- 121- Ercan O, Ulukutlu L, Ozbay G, Arda O. Intestinal effects of iron deficiency anemia in children. *Turk J Pediatr.* 1991;33:85-98.
- 122- Buts JP, Vamecq J, van Hoof F. Alteration of intracellular synthesis of surface membrane glycoproteins in small intestine of iron-deficient rats. *Am J Physiol.* 1986;251:G737-43.
- 123- Gropper SS, Kerr S, Barksdale JM Non-anemic iron deficiency, oral iron supplementation, and oxidative damage in college-aged females. *J Nutr Biochem.* 2003;14:409-15.
- 124- Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ, D'Arpa D, D'Anna R, Bongiorno A. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood.* 1996;88:3608-14.
- 125- Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Haj Khelil A, Feki M, Amri F, Selmi H, Bejaoui M, Miled A Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. *Clin Chim Acta.* 2003;338:79-86.
- 126- Dhawan V, Kumar KhR, Marwaha RK, Ganguly NK Antioxidant status in children with homozygous thalassemia. *Indian Pediatr.* 2005;42:1141-5..
- 127- Cheng ML, Ho HY, Tseng HC, Lee CH, Shih LY, Chiu DT. Antioxidant deficit and enhanced susceptibility to oxidative damage in individuals with different forms of alpha-thalassaemia. *Br J Haematol.* 2005;128:119-27.
- 128- Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res.* 2003;96:117-23
- 129- Isler M, Delibas N, Guclu M, Gultekin F, Sutcu R, Bahceci M, Kosar A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in erythrocytes of patients with iron deficiency anemia: effects of different treatment modalities. *Croat Med J.* 2002;43:16-9.

- 130- Perona G, Cellerino R, Guidi GC, Moschini G, Stievano BM, Tregnaghi C. Erythrocytic glutathione peroxidase: its relationship to plasma selenium in man. *Scand J Haematol* 1977;19:116-20.
- 131- Sevgi Y, Gonenc C, Cigdem A. Neutrophil glutathione peroxidase activity in iron deficiency anaemia. *Scand J Haematol* 1986;36:58-60.
- 132- Cellerino R, Guidi G, Perona G. Plasma iron and erythrocytic glutathione peroxidase activity. A possible mechanism for oxidative haemolysis in iron deficiency anemia. *Scand J Haematol* 1976;17:111-6.
- 133- Tekin D, Yavuzer S, Tekin M, Akar N, Cin S. Possible effects of antioxidant status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia. *Pediatr Int.* 2001;43:74-7.
- 134- Meral A, Tuncel P, Surmen-Gur E, Ozbek R, Ozturk E, Gunay U. Lipid peroxidation and antioxidant status in beta-thalassemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000;17:687-93.
- 135- Jansson LT, Perkkio MV, Willis WT, Refino CJ, Dalman PR. Red cell superoxide dismutase is increased in iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1985;74:218-21.
- 136- Acharya J, Punched NA, Taylor JA, Thompson RP, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. *Eur J Haematol* 1991;47: 287-91.
- 137- Kumerova A, Lece A, Skesters A, Silova A, Petuhovs V. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater Med Pol* 1998;30:12-5.
- 138- Bartal M, Mazor D, Dvilansky A, Meyerstein N. Iron deficiency anemia: recovery from in vitro oxidative stress. *Acta Haematol* 1993;90:94-8.

ÖZGEÇMİŞ

-11.07.1968'de Eskişehir'de doğdu.

-İlk, orta ve lise eğitimini Eskişehir'de tamamladı.

-1985 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde yüksek öğrenimine başladı.

Ağustos 1991'de iyi derece ile tıp fakültesinden mezun oldu.

-Eylül 1991 TUS sınavı ile On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.'de uzmanlık eğitimine başladı.

-Aralık 1996'da" bakteriyel menenjitli çocuk hastalarda BOS sitokin düzeyleri ve deksametazonun sitokinler üzerine etkisi" konulu uzmanlık tezini başarı ile tamamlayarak çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı oldu.

-Mayıs 1997- Mart 2003 yılları arasında Van Devlet Hastanesinde çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı olarak görev yaptı.

-Mart 2003 tarihinde Sağlık Bakanlığında 3 yıllık geçici görevlendirme ile Yüzüncü Yıl Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında Yan Dal Uzmanlık eğitimine başladı.

-Milli Pediatri Derneği ve Türk Hematoloji Derneği. üyesidir

-Evli olup İngilizce bilmektedir.