

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**4.AYDAN İTİBAREN DEMİR DESTEĞİ UYGULAMASI BAŞLANAN
12-24 AYLIK ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DR.ÖZGE GÜCÜYETER

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.TAMAY GÜRBÜZ**

**İSTANBUL
2017**

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**4.AYDAN İTİBAREN DEMİR DESTEĞİ UYGULAMASI BAŞLANAN
12-24 AYLIK ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DR.ÖZGE GÜCÜYETER

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.TAMAY GÜRBÜZ**

**İSTANBUL
2017**

TEŞEKKÜR

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesini her fırsatta asistan hekimlerine aktaran, kliniğimizde her zaman desteğini ve yardımını hissettiğimiz, yalnız bilgi donanımı değil adaleti, anlayışı, hoşgörüsü ve vizyonuyla bizlere örnek olan , 4 senelik asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, saygıdeğer hocam Çocuk Kliniği Şefimiz Doç.Dr. Çağatay Nuhoğlu 'na;

Asistanlığım süresince hem bilgi ve tecrübelerini paylaşıp, hem de her anlamda yanımda desteklerini hissettiren, mesleki olarak beni hiç yalnız bırakmayan, hayattaki duruşlarıyla bana örnek olan, çok değerli hocalarım, sevgili ablalarım Doç.Dr.Tamay Gürbüz ve Doç. Dr. Zehra Esra Önal' a;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum, bilgilerini, desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, güler yüzlü uzmanlarım Dr.Narin Akıcı ve Dr.Çiğdem Sağ' a ;

Çocuk nefroloji yandal uzmanımız, bilgi ve tecrübesinden her fırsatta faydalandığım, sevgili abim Dr.Behçet Şimşek'e

Kliniğimizden ayrılışlar da her ihtiyacım olduğunda desteklerini esirgemeyeceklerini bildiğim Dr.Özlem Ketenci , Dr.Fatih Akın , Dr. Tahir Kermen ' e;

Tezimin istatistiksel analizinde destek olan Işık Üniversitesi Mühendislik Fakültesi öğretim üyesi Doç.Dr. Cihan Bayındır'a,

Birlikte keyifle çalıştığım, onlar yanımda olduğu için gece gündüz çalışmaktan yorulmadığım, hayatımın zor ama bir o kadar da güzel günlerini geçirdiğim, çok sevgili Çocuk Kliniği asistanları arkadaşlarıma;

Üniversiteye hazırlık dönemim boyunca bana evini açıp , itina ile bakan , destek olup tıp fakültesine girmemde büyük payı olan babaannem Seher Gücüyeter ve 4 senelik asistanlık eğitimim boyunca evinde kaldığım, doktorluk hayatım boyunca desteğini aldığım ancak uzman olduğumu göremeyen rahmetli dedem Selahattin Dümdüz'e;

4 senelik yorucu asistanlık sürecim boyunca, maddi manevi destekleriyle , her zaman sonsuz sabır ve emekleriyle yanımda olan, kendilerinden güç alarak yoluma devam edebildiğim canım aileme teşekkürlerimle....

Dr.Özge GÜCÜYETER

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ ve RESİMLER DİZİNİ.....	v
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1. Hematopoez ve eritropoez.....	7
4.1.1. Eritrositlerin Gelişmesi.....	8
4.1.2. Hemoglobin ve Eritrositler.....	9
4.2. Demir.....	11
4.2.1. Demirin Emilimi.....	12
4.2.2. Demirin Hücrelere Taşınması ve Depolanması.....	14
4.2.3. Demirin Regülasyonu.....	15
4.3. Anemi.....	17
4.3.1. Demir Eksikliği Anemisi.....	20.
4.3.1.1. Demir Regülasyonu.....	21
4.3.1.2. Demir Eksikliğinin Aşamaları.....	21
4.3.1.3. Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri.....	22
4.3.1.4. Klinik Bulgular.....	25
4.3.1.5. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı.....	29
4.3.1.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi.....	37
4.3.1.7. Demir Eksikliği Anemisinden Korunma.....	39
5. MATERYAL METOD.....	40
5.1. Çalışmanın Tanımlamaları.....	40
5.1.1. Çalışma Grubu.....	40
5.1.2. Hasta Kriterleri.....	40
5.1.3. Değerlendirilen Parametreler.....	40
5.1.4. Metod.....	41

5.2. İstatiksel Yöntemler.....	41
6. BULGULAR.....	41
6.1. Çalışmanın Bulguları.....	41
6.1.1. Hasta Sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılımı.....	41
6.1.2. Vakaların Hematolojik Parametreleri.....	41
7. TARTIŞMA.....	52
8. SONUÇ.....	54
9. KAYNAKLAR.....	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

TABLO 1. Yaşı ve Cinsiyete Göre Hemoglobın, Hematokrit, MCV Ortalama ve -2 SD Değerleri.....	18
TABLO 2. Çocukluk Yaşlarında Anemi Nedenleri.....	19
TABLO 3. Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) göre anemilerin sınıflandırılması.....	20
TABLO 4. Demir Eksikliğinin Gelişim Evreleri.....	22.
TABLO 5. Demir Eksikliğinin Dokulara Etkileri.....	26
TABLO 6. Demir Eksikliğinin Bulguları.....	28
TABLO 7. Dünya Sağlık Örgütü'nün Yaşı ve Cinsiyete Göre Hemoglobın ve Hematokrit Alt Sınırları.....	33
TABLO 8. Demir Eksikliğinin Laboratuvar Bulguları.....	34
TABLO 9. Demir Eksikliği Anemisi'nde Kullanılacak Biyokimyasal Testler.....	35
TABLO 10. Demir Eksikliği Anemisinde Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi.....	35
TABLO 11. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı.....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

ŞEKİL 1- Hematopoez Evreleri , Eritrosit Gelişim Basamakları.....	8
ŞEKİL 2- Hemoglobin molekülünün yapısı.....	9
ŞEKİL 3- Hemoglobin Türleri.....	9
ŞEKİL 4- Neonatal Dönemde Demir Emilimi.....	14
ŞEKİL 5- Demirin Plazmaya Taşınması.....	16.
ŞEKİL 6- Dünyada Anemi Prevalansı.....	17.

RESİMLER DİZİNİ

RESİM 1- Eritrositlerin mikroskopik görüntüsü.....	11
RESİM 2- Demir Eksikliği Anemisinde Periferik Yayma Örneği.....	32

1 - ÖZET

Amaç: Demir eksikliği tüm dünyada çocuklarda en sık görülen nutrisyonel eksikliktir. Eğer demir eksikliği şiddetli ve kronikse ,anemi, psikomotor ve kognitif fonksiyonların bozulması gibi önemli klinik sonuçlara yol açabilir.Bu nedenle demir eksikliği anemisini önlemek amacıyla özellikle gelişmekte olan bir çok ülkede 4. aydan itibaren tüm anne sütü ile beslenen çocuklara demir profilaksisi uygulanmaktadır. Ülkemizde de "Demir gibi Türkiye" projesi kapsamında 4 aylık tüm bebeklere aile sağlığı merkezleri tarafından ücretsiz olarak demir profilaksisi başlanmaktadır.B u çalışmada Sağlık Bakanlığı 'nın demir profilaksisi uygulamasına rağmen , toplumda demir profilaksisinin kullanım sıklığını ve demir eksikliği anemisi sıklığının bu uygulamayla halen devam edip etmediğini araştırmayı amaçladık.

Metod: Bu çalışma ile Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 'ne 01 Ocak 2015 -01 Ocak 2017 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvurup tetkik edilirken hemoglobin değeri 11.5 altında saptanmış 12-24 aylık yaş grubundaki çocuklarda; Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılında "Demir gibi Türkiye Projesi Genelgesi" kapsamında başlattığı , aile sağlığı merkezleri tarafından 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik amaçlı ücretsiz olarak verilen demir desteğinin kullanımı araştırılmıştır.Çalışmaya 48 kız , 52 erkek olmak üzere hemoglobin değeri 11,5 tan küçük Meintzer indexi 14 ün üzerinde olan 100 sağlıklı bebek alınmış, demir profilaksisini düzenli olarak kullanmış , hiç kullanmamış ve düzensiz olarak kullanmış hastalarda hemoglobin , hematokrit, RBC, MCV değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya 12-24 aylık yaş grubunda 48 i kız 52 si erkek olmak üzere 100 vaka dahil edildi. 100 vakanın 29 u düzenli olarak demir profilaksisi almış, 16 sı düzensiz ve az miktarda demir profilaksisi almış 55 vaka ise kusma, kabızlık, ilaç kullanmak istememe gibi nedenlerle hiç demir profilaksisi almamıştı. Çalışmaya katılan vakalardan demir profilaksisi almış olan 29 vakanın ortalama HGB :11,28 HTC:33,83 RBC:4,44 MCV:76,4 olarak saptandı. Demir profilaksisini düzensiz olarak kullanmış 16 vakanın ortalama HGB:10,87 HTC:32,4 RBC:4,29 MCV:75,8 olarak saptandı.Demir profilaksisini hiç kullanmamış 55 vakanın sonuçları ise ortalama HGB:9,9 HTC:30 MCV:72,9 RBC:4,2 olarak saptandı.Kullanıma göre HGB dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Kruskal-Wallis $p<0,05$) Bu farklılık, tüm ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlıdır. (Mann-Whitney U $p<0,016$ Bonferroni düzeltmesi)

Sonuç: Düzenli olarak demir profilaksisi kullanan çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı ve derinliği azalmaktadır.Bu nedenle Sağlık Bakanlığı 'nın 4. aylıktan itibaren demir profilaksisi uygulamasına rağmen bu uygulamaya toplumda uyulmamaktadır , demir profilaksisi toplumda yaygın olarak kabul görmemiş ve demir eksikliği anemisi sıklığı devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, demir profilaksisi

2- ABSTRACT

Objective: Iron deficiency is the most common nutritional deficiency in children. If iron deficiency is severe and chronic, it can have significant clinical consequences, including anemia, impairment of psychomotor and cognitive function. Thus, for prevention of iron deficiency anemia, iron supplement in all breastfed children at four months of age is started in many populations, especially in developing countries with high rates of iron deficiency. Within the scope of the project named "Iron-like Turkey", iron prophylaxis is started at all breastfed children at 4 months of age freely by the primary care family health centers. The aim of this study is to detect the incidence of the use of iron in the society, to assess the compliance and prevalence of iron deficiency anemia despite the iron supplement of the Ministry of Health.

Methods: This study was included the children at 12-24 months of age and hemoglobin levels under 11.5 when admitted to Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital between 01.01.2015 and 01.01.2017 with any complaints other than anemia. In these children the use of freely iron supplement which is started at children aged 4-12 months by primary care family health centers according to the project of 'Iron like Turkey' is investigated. The study was included 48 females and 52 males, totally 100 healthy children who had hemoglobin levels under 11.5 and Meintzer index above 14. Hemoglobin, hematocrite, RBC, MCV levels were compared between the groups who used iron prophylaxis regularly, irregularly and the non-users.

Results: This study was included 100 cases consisting of 48 females and 52 boys at 12-24 months of age. The 29 children had intake of iron supplement regularly and the 16 children had intake of iron supplement irregularly and deficiently. The 55 children did not have any intake of iron supplement because of the reasons such as vomiting and constipation side effects and rejection of drug-use. In 29 of patients who had intake of iron supplement regularly HGB:11,28 HTC:33,83 RBC:4,44 MCV:76,4 were detected. In 16 patients who had intake of iron supplement irregularly and deficiently HGB:10,87 HTC:32,4 RBC:4,29 MCV:75,8 were detected. In the 55 patients who did not have any intake of iron supplement HGB:9,9 HTC:30 MCV:72,9 RBC:4,2 were detected. There was statistically significant difference in distribution of hemoglobin levels according to the usage of iron supplement (Kruskal-Wallis $p<0,05$) This difference is significant in all the paired comparisons. (Mann-Whitney U $p<0,016$ Bonferroni correction)

Conclusion: The incidence and the severity of iron deficiency anemia are decreased in children who had intake of iron supplement regularly. Therefore The Ministry of Health started the iron prophylaxis in children beginning from 4 months of age. Nevertheless this supplementation is not used routinely and not approved by the public and iron deficiency anemia is still a common problem for children population in Turkey.

Key Words: Iron deficiency anemia, iron prophylaxis

3- GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) ve eritrosit sayısının (RBC) yaş ve cinsiyete göre normal kabul edilen değerin iki standart sapma değeri altına inmesidir. Dünya Sağlık Örgütü, aneminin dünya popülasyonunun dörtte birini etkilediğini ,daha çok okul öncesi çocukların ve kadınların etkilendiğini ve büyük kısmının demir eksikliğinden kaynaklandığını göstermiştir.

Anemiler genellikle sağlam görünümlü çocuklarda rastlantısal olarak veya hastalığı olan çocuklarda rutin incelemelerde saptanır. Hemoglobin ve hematokrit değerlerine göre anemik olduğu saptanan çocuklarda eritrosit ile ilgili diğer parametrelerle aneminin tipi belirlenebilir. Bu parametreler içerisinde en çok kullanılan ve en yararlı olan ortalama eritrosit hacmi (MCV)'dir. Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)'nin ise daha az tanınan değeri vardır.Bu parametreler kullanılarak bazı indeksler oluşturulmuştur.Bu indexlerden en sık kullanılanı MCV/RBC olarak tanımlanan Mentzer indeksidir (Mİ) .Mentzer indeksi demir eksikliği anemisi ve beta talasemiyi ayırmak için yardımcı olarak kullanılır. MCV değeri / RBC sayısına bölündüğünde çıkan sonuç >13 ise bu demir eksikliği lehinedir. Çalışmamızda da Mentzer indeksinden faydalanılmıştır.

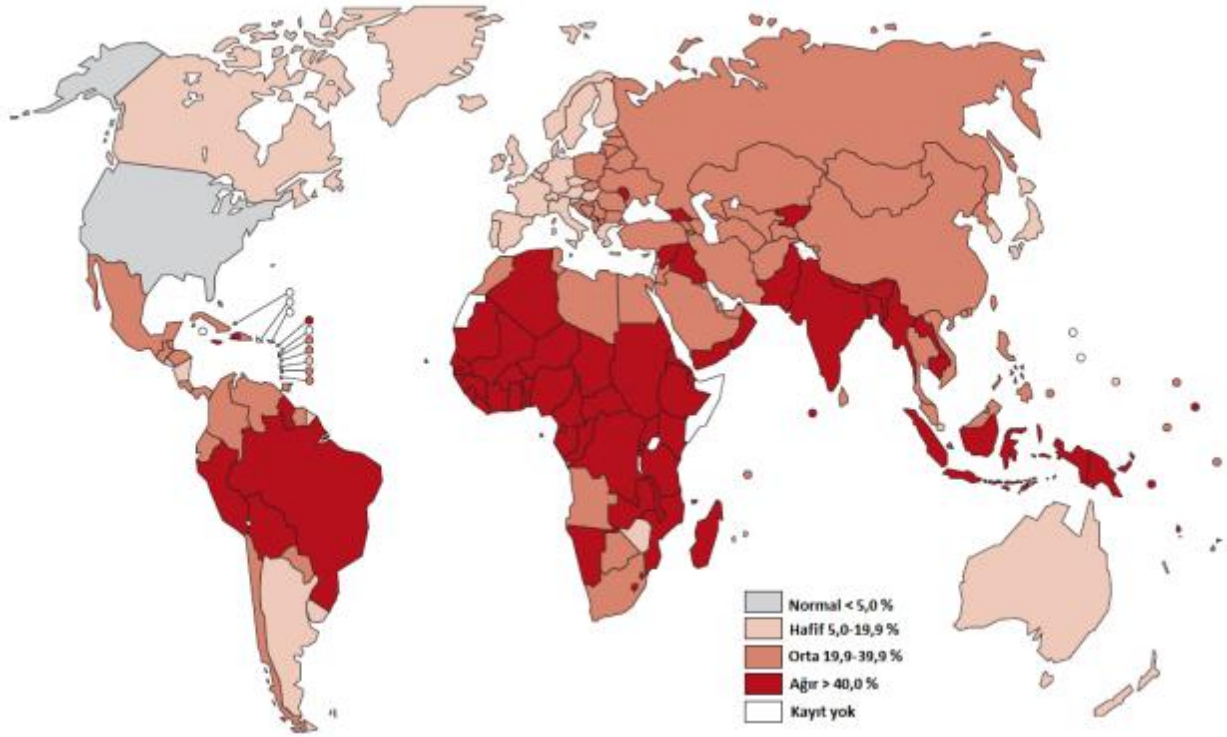
Özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olan demir eksikliği tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksikliktir. Demir eksikliğinin en önemli göstergesi anemi olduğu için demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi çoğu zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Halbuki anemi olmadan da demir eksikliği gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir. Amerika 'da 1-3 yaş arası çocuklarda demir eksikliği sıklığı % 7-9 iken %2-3 ünde demir eksikliği anemisi bulunmaktadır. Demir eksikliği anemisi tüm yaş gruplarında görülebilmeye karşın özellikle 6-24 aylar arasındaki çocuklarda ve ayrıca büyümenin hızlı olduğu adolesan döneminde daha sıktır. Sağlıklı bir bebeğin büyümesi , bebeğin endojen besin deposuna ve dışarıdan alınan anne sütü veya formüle mama ile beslenmesine bağlıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerisiyle ilk 6 ay sadece anne sütü ile bebeğin beslenmesi büyüme ve gelişme için yeterlidir. Demir; yaşam için çok önemli bir besin ögesidir ve oksijen taşınması, hücre solunumu, protein sentezi, elektron transportu ve pek çok enzimin yapı ve işlevinde görev almaktadır. Eksikliğinde sadece anemi değil, halsizlik, iştahsızlık, sık hastalanma, psikomotor gelişimde gerilik, sinir sistemi işlevlerinde bozukluklar gibi bir çok klinik tablo ortaya çıkabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemiktir . Ülkemizdeki çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığı ise % 15,2 ile % 62,5 arasındadır. Demir eksikliği anemisi prevalansında; anne sütü ile beslenme süresi, sosyoekonomik düzey, inek sütünün beslenmeye eklendiği ay ve demirden zenginleştirilmiş mamaların kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkeler arasında değişiklikler görülebilmektedir. Ülkemizde de farklı bölgelerde farklı prevalans

değerleri olduğu saptanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2008 de yayınladığı rapora göre tüm dünyada anemi prevalansı okul öncesi çocuklarda % 47.4, okul çağı çocuklarında, %25.4 saptanmıştır. DSÖ'ye göre bir toplumda demir eksikliği anemisi prevalansı $\leq$ % 4.9 ise sorun yoktur; %5.0-19.9 arasında ise hafif, %20.0-39.9 arasında ise orta, $\geq$ % 40.0 ise ağır bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir.

Okul öncesi çocuklarda anemi prevalansı ülkelere göre değerlendirildiğinde Afrika'da %67,6 , Güney-Doğu Asya'da %65,5 , Avrupa'da %21,7 , Pasifik batısında %23,1 , Amerika'da %29,3 , Akdeniz'in doğusunda ise %46,7 dir. Ülkemizde ise bu oran % 32,6 dır (Şekil 1)

Şekil 1: Okul öncesi çocuklarda anemi prevalansı



Çocuklarda görülen demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri düşük doğum ağırlığı, hızlı büyümeyle birlikte yetersiz alım ve fazla miktarda inek sütüne bağlı sindirim sistemi kayıplarıdır. Demir eksikliği anemisi tedavisinde temel prensipler; demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması, beslenmenin düzeltilmesi, eksikliğin yerine konulması, hasta ve ailenin eğitimidir. Yetişkinlerde günlük demir ihtiyacının %5 i günlük diyetten sağlanırken ; hızlı büyüme ve vücut kitlesindeki artış nedeniyle infant ve çocuklarda günlük demir ihtiyacının %30 u günlük diyetten sağlanmalıdır.

İntrauterin dönemde tek demir kaynağı plasentadan geçen demirdir. Gebeliğin son döneminde fetusteki total demir miktarı 75 mg/kg'dır. Doğumdan sonraki dönemde

fizyolojik bir anemi de geliştiği için önemli miktarda kan kaybı yoksa, demir depoları ilk altı ayda

eritropoezi sağlamak için yeterlidir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya perinatal kan kaybı olan bebeklerde, depolar daha küçük olduğundan daha erken tükenir.

Anne sütündeki demir miktarı ilk bir ayda en fazladır ancak laktasyonun ilerleyen dönemlerinde gittikçe düşer ve yaklaşık beş aylık olduğunda 0,3 mg/L ye iner. Ancak bu miktar kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Annenin diyetinin anne sütündeki demir miktarını etkilemediği gösterilmiştir. Anne sütünden alınan demirin miktarı az olmasına rağmen emilimi oldukça yüksektir (%50). Eğer ilk altı ayda anne sütü yanında başka besinler de veriliyorsa bunların anne sütündeki demirin emilimini bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu besinlerin anne sütüyle farklı öğünlerde verilmesi gerekir. Sonuç olarak emilim miktarı fazla olsa da büyüme için gerekli olan miktardan az olduğu için bebekler ilk altı ayda gıdalarla alacakları demiri miktarı artana kadar demir depolarından kullanırlar.

Çocuklarda demir eksikliği anemisine yol açan başlıca nedenler; demir ihtiyacının artması, demir alımında yetersizlik, yetersiz emilim ve demir kaybıdır. Doğumda bebekte mevcut olan demir miktarının az olması, özellikle bebeklik ve ergenlik dönemindeki hızlı büyümeye bağlı demir ihtiyacındaki artış, demir eksikliği için önemli nedenlerdir. Bebekler, annede bulunan demir deposundan ağır demir eksikliği anemili anneler dışında etkilenmezler; miadında doğan bebeklerde demir miktarı normal düzeydedir. Anneden bebeğe plasental yolla demir aktarımı üçüncü trimestere kadar önemsiz düzeydedir fakat son trimesterde bebeğe günde 4 mg'a kadar demir geçer. Bu nedenle prematüre doğan bebekler demir depoları eksik olarak doğmaktadırlar.

Çocuklarda demir ihtiyacı hızlı büyümenin olduğu bebeklik (0-2 yaş) ve ergenlik dönemlerinde çok artmaktadır. Zamanında doğmuş normal bebeklerde mevcut demir depoları, doğum ağırlıklarının yaklaşık iki katına çıktıkları 5. aya kadar yeterli olmaktadır. Oysa, erken doğanlar bebeklerde demir ihtiyacı zamanında doğanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Bebeğin aldığı her bir kilogram, kan hacmini yaklaşık 90 ml arttırmakta, bu da 35-45 mg ek demir ihtiyacına yol açmaktadır. İnek sütüne göre anne sütündeki demir içeriği az olmasına karşın anne sütündeki demirin %50 kadarı emilmekte, bu miktar zamanında doğmuş, normal bebeklerde ilk 5-6 ayda demir gereksinimi karşılayabilmektedir. Altı ay sonrası demirden zengin ek gıdaların başlanmaması demir eksikliği anemisinin önemli nedenlerinden biridir. Günlük inek sütü alımının çok olması (>750 ml/gün) ufak miktarlarda gizli kanamalara bağlı olarak demir dengesini kötü yönde etkilemektedir.

Demir eksikliği, Türkiye’de anemi nedenleri arasında halen en sık görüleni olması sebebiyle, toplum sağlığını etkileyen önemli bir sorundur. Dolayısıyla demir eksikliğinin çocuklarda gelişiminin önlenmesine oldukça önem verilmektedir. Bu amaçla; doğumdan sonraki ilk 4-6 ay anne sütü yeterli olduğu için anne sütü ile beslenme özendirilmelidir. Altı aydan sonra, anne sütünün yanında, demirden zengin içerikli ek gıdalarla beslenmesi önerilir. Bu yaşta anne sütü alamayan bebeklerin, ek gıdanın yanında demirden zengin

formüla mama ile beslenmesi önerilir.Tamamlayıcı beslenmede ek besinler ile anne sütü ayrı öğünlerde verilmeli, mümkünse 2 yaşına kadar emzirme sürdürülmelidir.

6. aydan itibaren demir emilimini artırmak için C vitamininden zengin gıdalar verilmelidir.(örneğin beyaz lahana, portakalsuyu, yumru bitkiler, havuç, karnabahar) Demir emilimini azaltan çay, fosfat, fitatlı gıdalar verilmemelidir.6. aydan sonra et ve et ürünlerinin sıkça tüketimi sağlanmalı, diyetle ana protein kaynağı olarak et, ciğer, tavuk eti, balık eti bulunmalıdır. Et ve benzeri yiyecekler satın alınamadığı zaman yumurta, kuru baklagiller, kuru meyveler, pekmez, tahin ve yeşil sebzeler diyetle daha fazla yer almalıdır.

Miadında doğan bebeklere 4 aydan sonra, 1 mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 g altında doğan bebeklere 2 aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir olan damlalar başlanması, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilmektedir. 1 yaşın altında inek sütü kullanılmamalı sonrasında ise günlük inek sütü tüketimi 2 su bardağını geçmemelidir. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, kronik hastalığı olan çocuklar, 1 yaşından önce inek sütü başlanan ve günlük süt tüketimi 500 ml'den fazla olanlar, demirden zengin gıdaları az aldığı çocuklar demir eksikliği açısından risk altındadır.

Gelişmekte olan bir ülke olmamız ve demir eksikliğinin sık görülmesi nedeni ile sağlık bakanlığı tarafından 2004 yılında "Demir gibi Türkiye Projesi Genelgesi" uygulanmaya başlanmıştır. Bu genelge ile toplumun demir yetersizliği konusunda bilinçlendirilmesi, bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütü almasının ve 6. ayın sonunda gereken ek besine geçilerek, emzirmenin 2 yaşına kadar sürdürülmesi, 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik amaçlı ücretsiz demir desteği sağlanması, 13-24 ay arası anemisi olan bebeklere demir tedavisi verilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada amacımız ; Sağlık Bakanlığı tarafından "Demir gibi Türkiye Projesi Genelgesi" kapsamında başlatılan , aile sağlığı merkezleri tarafından 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik amaçlı ücretsiz olarak verilen demir desteğinin toplumda kullanım sıklığını araştırmak ve demir profilaksisi uygulamasına rağmen demir eksikliği anemisi sıklığını değerlendirmektir.

4- GENEL BİLGİLER

4.1. HEMATOPOEZ VE ERİTROPOEZ

İntrauterin olarak hematopoezin 3 evresi vardır. Bunlar mezablastik dönem, hepatik dönem ve myeloid dönemlerdir.

Mezoblastik dönem; gebeliğin 14. gününde embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin vitellus kesesinde görülmesi ile başlar. Vitellus kesesinde kaynaşıp bir araya gelen hücrelerin iç kısımlarından ilk kan hücreleri yani hemositoblastlar , hücrelerin dış kısımlarından ise damar oluşur. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri kırmızı seri hücrelerdir. Bunlar primitif megaloblastik hücrelerdir. Bu primitif hücreler iri çekirdekli dirler ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hemotopoez yaklaşık 6 hafta sürer. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez ile olur. Onuncu gebelik haftasında kan yapımının %90'ı normoblastiktir .Mezoblastik dönemde hemoglobinin globin bölümü 4 Σ zincirinden zincirinden oluştuğu oluştuğu için Gower Tip I , bir süre sonra 2 α , 2 Σ zincirinden zincirinden oluştuğu oluştuğu için Gower Tip II Hb adını alır.

Hepatik dönem ikinci evredir. Hepatik dönemde fetal Hb (Hb F) Hb'in globin bölümü 2 α , 2 γ zincirinden zincirinden oluşur. Hepatik dönem gestasyonel 6-8. haftadan başlar. İkinci üç aylık dönemde başlıca hematopoez yeri karaciğerdir ancak beşinci gebelik ayından sonra karaciğerde eritrosit yapımı giderek azalır ve doğumdan sonraki bir haftaya kadar devam eder.

Myeloid dönem üçüncü evredir. Dördüncü ve beşinci gebelik aylarında hematopoez başlar. Gebeliğin son üç ayında ve doğumdan sonra kan yapımının ana organı kemik iliğidir. İntrauterin 3. ayda minimal ve kısa süreli timus, dalak ve lenf nodlarında da kan yapımı görülür. Gebeliğin son günlerinde fetusda kan yapımı erişkine oranla 3-5 kez daha hızlıdır. Kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur. Myeloid dönemde erişkin Hb (Hb A) ' nin globin bölümü 2 α (141 aa), 2 β (146 aa) zincirinden oluşur ve yaşam boyu bu hemoglobin devam eder.

Yenidoğanda tüm kemik iliği aktiftir. Total ilik hacmi: 70-90 ml kadardır. Beş yaşından sonra aktif ilik çevre kemiklerden merkeze çekilir. Beş yaşına kadar bütün kemiklerin iliğinde eritrosit üretimi olmaktadır ancak yaklaşık 20 yaşından sonra humerus ve tibianın proksimal bölümleri dışında uzun kemiklerin iliği yağlı ilik haline döner ve artık eritrosit üretimi yapmaz. Bu yaştan sonra eritrositler sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemiklerin iliğinde gelişir ve bu kemiklerde bile yaş ilerledikçe üretim azalır.

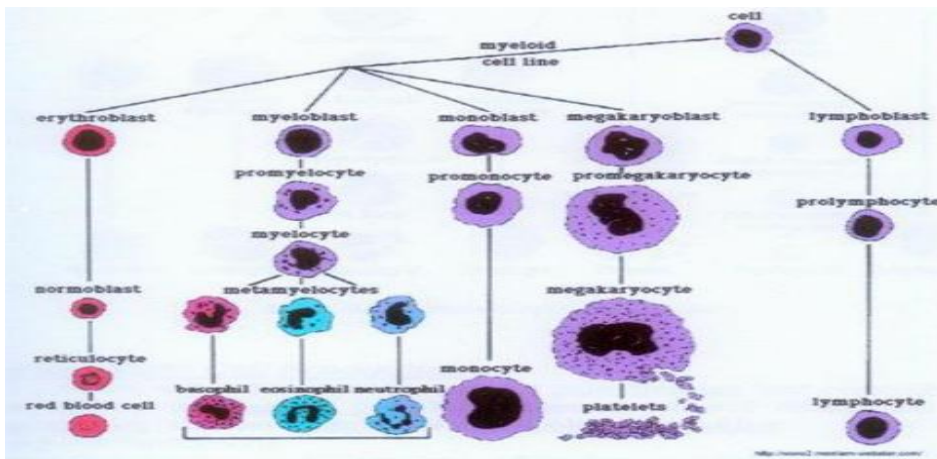
Fetal eritropoez, fetus tarafından üretilen büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Eritropoetin (EPO) eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi olup , CFU-E (Colony Forming-Units-Eritroid) ve BFU-E (Burst Forming Units-Eritroid) üzerinden etkisini

gösterir. Eritropoetin gebeliğin ilk 4-6 ayında fetal karaciğerde monosit makrofaj orjinli hücrelerden salınırken son üç aylık dönemde ise EPO yapımı karaciğerden böbreğe geçer. Bu değişimde arteryal oksijen basınç değişikliği etkilidir. Eritropoetin salınımı hipoksi ve anemi ile uyarılır. Erken gebelik dönemlerinde, mezoblastik evrede, eritropoetin kan yapımı üzerine etkili değil iken, hepatik ve miyeloid evrelerde hematopoeze belirgin olarak etki eder. Eritropoez fetusun kontrolü altındadır, maternal faktörlerin etkisi azdır.

4.1.1. Eritrositlerin Gelişmesi

Kemik iliğinde pek çok pluripotent hematopoetik kök hücre bulunmaktadır ve bu pluripotent hücrelerden her tip kan hücresi gelişebilir. Fakat sayıları yaşla azalır. Kök hücreler tek yönlü, unipotent stem hücreye dönüşerek eritrosit ya da lökosit gibi hücrelerin gelişmesine neden olurlar. Büyüme faktörleri, interlökinler, extramedüller matriks proteini ve diğer stromal maddelerin etkisi altında eritrositer seri gelişmektedir. Hücre maturasyonun tamamlanabilmesi için ortamda yeterli düzeyde vitamin B12 ve folik asit bulunması gereklidir. Oksijen taşınması ve asit-baz dengesinin sağlanmasında rolü olan eritrositlerin progenitor hücrelerden oluşumu özellikle doku oksijenizasyonu ile kontrol edilir.

Eritrositer seride ilk hücre proeritroblasttır. Uzun süreli uyarı ile stem hücreden çok sayıda proeritroblastlar oluşur. Proeritroblasttan oluşan ilk seri, bazik boyalarla boyandığı için bazofil eritroblast adını alır. Bu evredeki hücrede hemoglobin sentezi çok azdır. Bundan sonraki evre olan polikromatofil eritroblastlar, yeteri kadar kırmızı hemoglobin oluşturduğu için polikromatofilik görünümündedir. Daha sonraki serilerde büyük miktarda hemoglobin sentezi olur ve bu nedenle kırmızıya boyanan hücrelere ortokromotik eritroblast denir. Sonunda bu hücrelerin stoplazması %34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları küçülerek yoğunlaşır ve hücreden atılır. Bununla beraber endoplazmik retikulum da reabsorbe olur. Bu evredeki hücrelere bazofilik materyal taşıdığı için retikülosit adı verilir. Retikülositlerde kalmış olan bazofilik materyal normalde bir iki gün içinde kaybolur. Bu şekilde olgun eritrositler meydana gelir. Retikülositlerin ömürleri çok kısadır bu nedenle kandaki bütün eritrositler içindeki konsantrasyonları %1 den daha azdır.



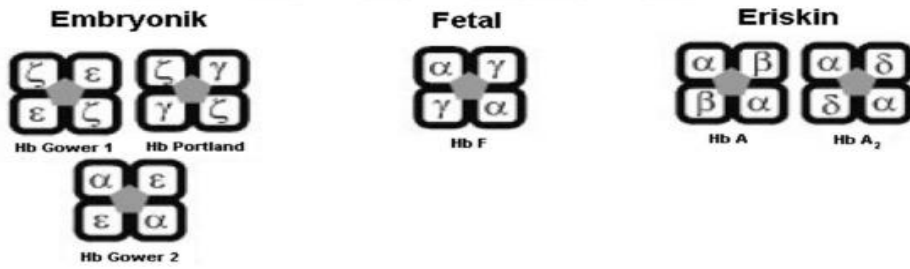
Şekil 1. Hematopoez evreleri, eritrosit gelişim basamakları

4.1.2. Hemoglobinler ve Eritrositler

Hemoglobin (Hb), molekül ağırlığı 65400 D olan, maksimum çapı 6.4nm olan tetramerik proteindir. Hemoglobin, demir içeren dört adet HEM (Protoporfirin ve demir) ve bunların kovalent bağlarla her birine bağlı globulin zincirlerinden oluşan tetramerik bir yapı gösterir ve dört molekül oksijen içeren bir moleküldür. Polipeptit aminoasit dizilimleri primer yapıyı oluşturur. Her bir zincirin alfa heliks oluşturarak kıvrılması sekonder yapıyı ve helikslerin birbiri üzerine katlanması tersiyer yapıyı oluşturur. Hem ve globin arasındaki dinamik etkileşimden ötürü oksijen transportu özelliği reversibldir.



Şekil 2. Hemoglobin molekülünün yapısı



Şekil 3. Hemoglobin türleri

Eritrositlerde sitoplazma proteini osmotik basıncı sağlar ve sitoplazma proteininin en önemli kısmını %98 hemoglobin oluşturur. İnsan erişkin hemoglobininin çoğunluğunu HbA (2α ve 2β zinciri) oluşturur. Az miktarda (%2,5-3,5) HbA₂ ve %1 den az miktarda HbF vardır. HbA, iki α-globin zinciri ve iki β-globin zincirinden meydana gelmiştir. α-globin zinciri, 141 amino asit; β-globin zinciri de 146 amino asit içerir. Hb A₂, iki α-globin zinciri ve iki δ-globin zincirinden oluşmaktadır, δ-globin zinciri 146 amino asit içerir. Hb F ise iki α-globin zinciri ve iki γ-globin zincirinden meydana gelir, γ-globin zinciri 146 amino asit içermektedir.

Globin zincirleri farklı hemoglobinlerde değişir ve bu farklılıklar alfa, beta, epsilon, gamma, zeta olarak ifade edilir. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılır. Gower I, hemoglobini 2 zeta ve 2 epsilon zincir içerir. Daha sonra Portland hemoglobini ortaya çıkar.

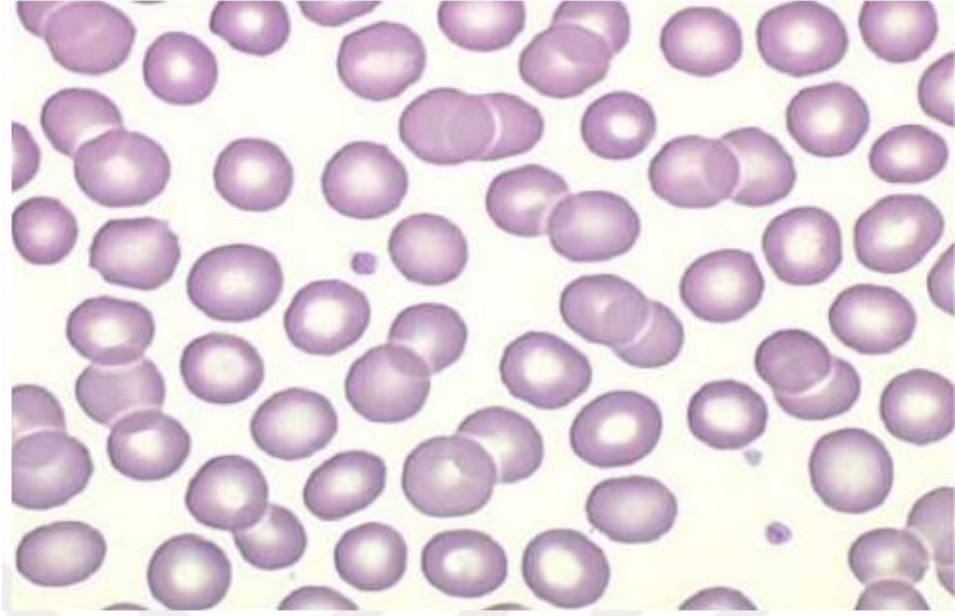
5-7. gebelik haftasında embriyonun hemoglobin yapısı %42 Gower I , %24 Gower II , %34 HbF den oluşur. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar HbF hakimdir. Altı aylık fetusda total hemoglobinin %90-95 i HbF dir. Bu oran giderek azalarak doğumda ortalama %70'e iner. Doğumdan sonraki birkaç günde hemoglobin ve eritrosit yapımı hızı hızla düşer. Doğumda %55-85 oranında olan HbF doğumdan sonra hızla düşer.

Hem sentezi, mitokondri ve sitozolde gerçekleşen basamaklarla olur. Glisin ve süksinil koA'dan hem sentezlenmesi, sekiz enzimatik basamak ile gerçekleşir. Hem sentezinde ilk reaksiyon ve son üç reaksiyon mitokondride, diğerleri sitozolde meydana gelir. Hem biyosentezi için ilk reaksiyon ALA sentaz (5'- aminolevulinat sentaz) enzimi yardımı ile mitokondride, glisinden D-aminolevülinat (ALA) oluşumudur. Bu basamağı piridoksal fosfat ve süksinil koA aktive eder. Bu enzim hız belirleyicidir ve bu enzim steroid, ilaçlar ve çeşitli kimyasallar tarafından karaciğerde indüklenebilir.

Eritrositlerin en önemli fonksiyonu akciğerden dokulara oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobin içeriğidir. Ayrıca CO₂ ve H₂O reaksiyonlarında görev alan karbonik anhidraz enzimine sahiptir. Hemoglobin, oksijen taşıyan bir protein olduğu için oksijene yeteri kadar afinitesi olmalıdır. Ancak bu afinite, oksijeni akciğerde bağlaması ve oksijen ihtiyacı olan dokulara bırakabilmesine olanak sağlar. Eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin sayı ve fonksiyonu, kardiyovasküler, pulmoner, renal etkiler ve dokulardan salınan aktif maddelerin kemik iliğine etkisi ile hassas bir şekilde ayarlanır. Sağlıklı bir eritropoez için vitamin B12 ve folik asite ihtiyaç vardır. B12 vitamini DNA sentezi için gereklidir. B12 vitamini eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatır ve bölünmenin geri kalmasına yol açar. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotitlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiürodilatın metilasyonunu hızlandırır .

Yenidoğanda ortalama Hb değeri 17 g/dl'dir. İntrauterin dönemdeki HbF nin artmış oksijen afinitesi ve düşük arteriyel oksijen basıncı nedeniyle yenidoğanlar polisitemiktir. Ekstrauterin oksijenden zengin çevre nedeniyle, doğumla birlikte arteriyel oksijenizasyon artmakta ve eritropoetin konsantrasyonu azalmaktadır. Hem kısa ömür hem de azalmış yapım nedeniyle term bebeklerde hemoglobin düzeyi ilk 8-10 haftaya kadar azalmakta ve Hb 11 g/dl civarına gerilemektedir. Buna "yenidoğanın fizyolojik anemisi" denir (fizyolojik anemide Hb alt sınırı 9.5 g/dl'dir). Bu aşamadan sonra eritrosit yapımı ve hemoglobin konsantrasyonu artmaktadır. İlk bir yıl içinde vücut ağırlığındaki ve kan volümündeki (yaklaşık 3 kat artış) artışa rağmen hemoglobin değeri ortalama 11-13 g/dl düzeyinde sabitlenmektedir . Morfolojik olarak erişkinlerde eritrositlerin %70 i bikonkav, %27'si konkav ve vakuolsüzdür. Yenidoğan eritrositleri morfolojik olarak da erişkinden farklılık gösterir. Membranda sülfidril, tokoferol düzeyleri azalmıştır ve bu nedenle yenidoğan

eritrositleri kolay hemoliz olur. Prematüre bebeklerde eritrosit yaşam süresi 35-50 gün civarındadır ve prematürelerde eritrosit kitlesinin her gün yaklaşık % 1,5'i yıkılır.



Resim 1. Eritrositlerin mikroskopik görüntüsü

Doğumdan 2-6 saat sonra yenidoğan kan volümü ortalama 85 ml/kg'dır. Prematürelerde bu değerler 9 daha yüksektir ve 89-105 ml/kg olarak bildirilmiştir. Miadında doğmuş bir yenidoğanda birinci ayın sonunda kan volümü 73-77 ml/kg dır . Travay süresinde asfiksi kan volümünün artmasına, hyalen membran hastalığı (RDS) ve doğum sonrası oluşan asfiksi ise kan volümünün azalmasına yol açar.

4.2. Demir

İnsan vücudunda en yaygın bulunan element olan demir; $Fe^{+2} \leftrightarrow Fe^{+3}$ şeklinde çift yönlü redoks aktivitesi nedeniyle bir çok metabolik olayda önemli rol oynar. Hücrelere oksijen transportunun sağlanması, enerji metabolizması ve DNA sentezi gibi hayati olayların hemen tümünde kullanılır. Merkezi sinir sisteminin gelişiminde, sinir hücrelerinin farklılaşması, sinir hücresi miyelinizasyonu, ve enerji metabolizması ile nörotransmitter fonksiyonlarında görev alır.

Demir iki stabil formda bulunur; bunlar inaktif ferrik Fe^{+3} ve biyokimyasal olarak aktif ferröz (Fe^{+2}) formudur . Bu sayede demir, kimyasal olarak elektron alıcısı ve vericisi olabilme özelliğine sahiptir ve elektron transportu ve redoks reaksiyonları için önemli görev alır. Elektron transfer reaksiyonu, oksijen bağlanması ve transferi, dokularda depolanması, hücre büyüme ve farklılaşması ve oksidatif enerji metabolizması gibi biyokimyasal

reaksiyonların gerçekleşmesi için demir miktarının yeterli olması gereklidir. Demir ayrıca sitokrom a,b,c, süksinat dehidrogenaz, sitokrom c oksidaz, sitokrom p450, ksantin oksidaz, katalaz, miyeloperoksidaz, ribonükleotid redüktaz, triptofan pirolaz, NADH dehidrogenaz gibi enzimlerin işleyişi için hayati öneme sahiptir. Demir, myoglobin içerisinde bulunarak kas içerisinde oksijen depolanmasını sağlar. Erişkin insan vücudu toplamda 3-4 gr kadar demir içerir. Tüm vücuttaki demirin %60- 70 kadarı (2 - 3 gr) hemoglobin yapısında, %10'u myoglobin yapısında, %20-30 kadarı depo olarak karaciğer ve makrofajlarda bulunur. Kalan %1 i demir enzim yapısında ve sadece %0.2si plazma transport havuzunda (transferrin) bulunur.

4.2.1 Demirin Emilimi:

Doğada en yaygın element olmasına rağmen demir, emilimi düşük olduğu için eksikliği en sık görülen besin maddesidir. Diyetteki demirin biyoyararlanımı için absorbe edilen demir miktarı önemlidir. Et, kümes hayvanları ve balıklardan alınan demirin emilimi yüksektir.

Demir diyetle iki formda bulunur. Bunlar organik (hemoglobin ve miyoglobinden elde edilen hem demiri) ve inorganik (non-hem demiri) şeklindedir. Hem ve nonhem demirinin bağırsaktan emilim yolları da birbirinden farklıdır. Hem demiri mukozal membrandaki spesifik reseptörlerinden direkt alınır, değişmeden sitoplazmaya geçer ve non-hem demirin aksine intralüminal faktörlerden çok etkilenmez. Non-hem demiri insolubl ferrik tuzları şeklinde bulunmaktadır. Ferrik tuzları emilimi için ferröz forma dönüşür ve bağırsak demir transport proteini olan mukozal apoferritine bağlanarak bağırsak mukoza hücresine girer. Demir, hücre içinde transferrinden ayrılır ve aynı hem demir havuzuna katılır .

Non-hem demir çoğunlukla Fe⁺³ formundadır ve enterositlerden DMT-1 (Divalent Metal Transporter 1) protein aracılığı ile emilir. DMT-1 enterositlerde bulunan transmembran protein içeren bir integral proteindir. Demirin emilebilmesi için Fe ⁺² formunda olması gerekmektedir. Duodenal enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan duodenal sitokrom B (DcytB) enzimi ile (ferriredüktaz aktivitesi ile) Fe⁺³ formu Fe⁺² formuna dönüştürülür ve DMT-1 aracılığı ile emilir. Hem demiri Fe⁺² formdadır ve duodenuma geldiğinde henüz tam olarak tanımlanamayan ayrı bir reseptör aracılığı ile (heme transporter) enterosit içine alınır ve daha sonra hem oksijenaz enzimi ile serbestleşir.

Demir enterosit içine alındıktan sonra ya enterositin bazolateral membranına ulaşarak dolaşım yoluyla vücuda alınır ya da enterosit içinde depolanır. Vücutta demire ihtiyaç olduğu durumda enterosit içindeki demir ferroportin proteini aracılığı ile dolaşıma geçer. Ancak demirin plazmada taşınabilmesi için Fe⁺² formundan Fe⁺³ formuna çevrilmesi gerekmektedir. Seruloplasmin proteinleri aracılığı ile ve ferrooksidaz aktivitesi ile bu dönüşüm gerçekleşir. Oluşan Fe⁺³ transferrine bağlanarak dolaşıma geçer ve plazmada taşınır. Enterosit hücreleri 2-5 gün içinde yenilenir. Bu hücreler içindeki demir de enterosit

hücreleri ile birlikte epitelyal yüzeylerin deskuamasyonu ile günde 1-2 mg şeklinde kaybedilir, içerdikleri demir plasmaya geri emilemez.

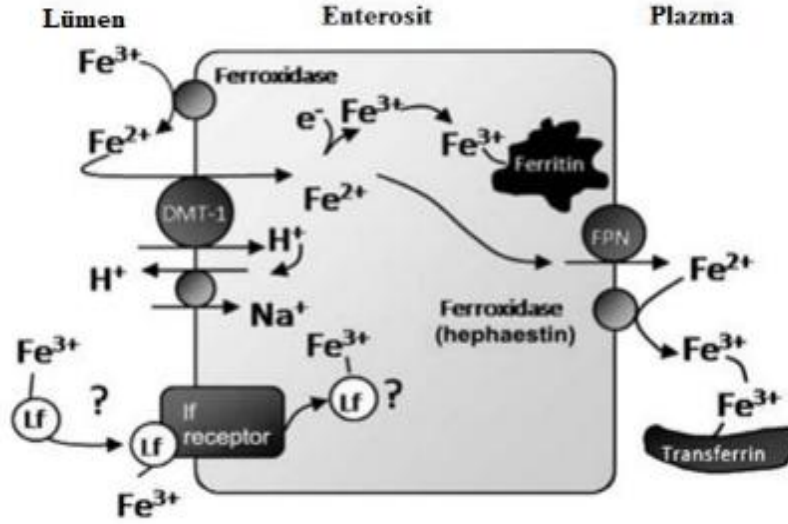
Gastrointestinal faktörler ve diyetle alınan demirin miktarı demir absorpsiyonunu etkiler. Yiyeceklerdeki demir absorpsiyonunu artıran ya da azaltan maddeler vardır. Diyetteki et, bağırsak lümeninden non-hem demir emilimini artırır. Ancak çay ve kahvedeki tannat, yumurtadaki bazı maddeler de non-hem demir absorpsiyonuna negatif etki eder .

Besinlerle alınan demirin %90 kadarı non-hem demiridir. Non-hem demirin ancak %5'i emilir ve non-hem demir gıdalarda Fe+3 kompleksler şeklinde bulunur, emilimi diyetteki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise diyetteki faktörlerden daha az etkilenir ve yüksek emilim oranına sahiptir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır, ette bulunur ve yaklaşık %25-%30 u emilir.

DEMİRİN İŞLEVLERİ

<i>Demir içeren protein</i>	<i>İşlevleri</i>
Hem Proteinleri	
Hemoglobin	Oksijenin taşınması
Myoglobin	Oksijen depolanması
Hem Enzimleri	
Sitokrom a, b, c	Solunum zincirinde elektron transferi
Sitokrom C oksidaz	Mikrozomal işlevler
Sitokrom P450 + b5	Ksenobiyotiklerin Faz1 biyotransformasyonu
Dcytb	Duodenal enterositlerdeki ferriredüktaz yapısında yer alır
Katalaz	Hidrojen peroksit yıkımında görevli
Peroksidaz	Peroksit yıkımında görevli
Myeloperoksidaz	Nötrofillerin bakteriyosit etkisinde görevli
Sülfite oksidaz	Sülfitin sülfata döngüsünde görevli
Triptofan 2,3-dioksijenaz	Piridin metabolizmasında görevli
İyodaz (iyodoperoksidaz)	İyot döngüsünde görevli (Tiroid)
Hem Dışı Demir Enzimleri	
Ribonükleotid redüktaz	DNA sentezi
Demir Sülfür Proteinleri	
Akonitaz İzositrat Dehidrogenaz Süksinat Dehidrogenaz NADH Dehidrogenaz	Oksidatif fosforilasyon ve sitrik asit döngüsünde görev alır.
Aldehit Oksidaz	Aldehitin karboksilik asite döngüsünde görevlidir.
Ksantin Oksidaz	Hipoksantin-ürik asit döngüsünde görevlidir.
Fenilalanin Hidroksilaz Tirozin Hidroksilaz Triptofan Hidroksilaz	Katekolamin, nörotransmitter ve melanin sentezinde görevlidir
Pirolil Hidroksilaz Lizil Hidroksilaz	Kollajen sentezinde görev alır

Anne sütü alan bebeklerde ise durumun biraz daha farklı geliştiği ileri sürülmektedir. Anne sütü non-heme demir içerir. Non-heme demir DMT-1 aracılığı ile enterosit içine alındığı gibi laktoferrin bağlayan ayrı bir reseptör aracılığı ile de enterosit içine alınabilmektedir (Şekil4)



Şekil-4 Neonatal dönemde demir emilimi

4.2.2. Demirin hücrelere taşınması ve depolanması:

Demirin taşınması ve depolanmasında birbirinden farklı proteinler görev alır.

Transferrin (Tf): Bu protein yoğun olarak karaciğerde sentezlenmekte ve sentezi demir depoları ile ters orantı göstermektedir. 679 aminoasitli tek polipeptit zincirden oluşan, demir için özelleşmiş plazma transport proteinidir. Transferrin aynı anda vücut demirinin sadece 4 mg'ını barındırabilmesine rağmen günde 30 mg demirin taşınımını sağladığı için demirin taşınmasında önemli rol oynar. Plazma yarılanma ömrü 8-10 gün civarındadır.

Transferrin proteini, apotransferrin olarak hepatositlerde sentezlenir. Transferrin proteininin iki tane demir atomu bağlama bölgesi bulunur ve sadece Fe +3 iyonu ile bağlanır. Toplam vücut demirinin yaklaşık %0.1'i plazmada bulunur ve neredeyse tamamı transferrine bağlıdır. Apotransferrin-Fe+3 kompleksi transferrin olarak adlandırılır ve bikarbonat varlığında demir ile bağlanabilir. Bağırsaklardan emilen demirin kemik iliği, karaciğer ve diğer tüm gerekli dokulara taşınmasından sorumludur. Transferin reseptör aracılı endositozla hücre içine alınır, lizozom ile birleşir, asit pH da demir transferrinden ayrılır ve apotransferrin-reseptör kompleksi hücre membranına geri döner. Apotransferrin yeniden

dolaşıma katılır. Transferrin reseptörü ise hücre membranındaki yerini alır.

Transferrin Reseptörü (TfR): Demirin alınabilmesi için transferrinin hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanması lazımdır. Transferrinin hücre membranında bağlandığı iki reseptör bulunmaktadır: TfR1 ve TfR2. TfR1 tüm hücre yüzeylerinde bulunur ve transferrinin hücre içine alınmasından sorumludur. TfR2 ise hepatositlerde bulunur, transferrin saturasyonu için bir sensör görevi vardır. TfR2 hepsidini kontrol ederek demir metabolizmasını düzenler.

TfR, disülfid bağ ile bağlı iki alt birimden oluşan transmembran glikoproteindir. Hücre yüzeyindeki transferrin reseptörlerinin sayısı hücre içine demir alımının temel belirleyicisidir. Her bir TfR, iki Tf molekülü bağlayabilir. TfR'nin, monoferrik Tf ile karşılaştırıldığında, diferrik Tf için afinitesi daha fazladır. İkinci reseptör TfR2 de transferrin bağlayabilir. Bir hücrenin yüzeyinde bulunan TfR sayısı, hücrenin demir kabul edebilme yeteneğini gösterir. Bu yüzden demir ihtiyacının fazla olduğu eritroid prekürsörlerinde, retikülositlerde ve plasenta trofoblastlarında daha fazla miktarda bulunur .

Plazma serum transferrin reseptörlerinin miktarı, eritropoezin hızı ve demir düzeyi ile değişir. Demir eksikliği olan bireylerde serum transferrin reseptörlerinin miktarı belirgin olarak artmıştır. Serum transferrin reseptörünün ölçümü, özellikle demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisinin ayırımında fayda sağlar. Ferritin, inflamasyon ve karaciğer hastalıklarında demir depoları ile orantısız olarak yüksek bulunur. Ancak transferrin reseptörü bu durumdan etkilenmez ve demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabilir. Transferrin reseptörü, kronik inflamasyondan ve enfeksiyondan etkilenmediğinden ferritinden daha değerlidir. .

Ferritin; demirin hücre içinde depolandığı, suda çözünabilir bir proteindir. Ferritin, 24 alt birimden oluşan yaklaşık 500 kDa'lık moleküler kütleyle sahip olan bir protein yapıdan oluşur. İç kısmında çekirdeği, dış yüzünde kılıfı olan bir moleküldür. Dış yüzündeki kılıfın Fe+2 iyonlarının geçişi için porları mevcuttur. Ferritin içine giren Fe+2 iyonu FeOOH ile oksitlenerek Fe+3 e dönüşür ve çekirdeğe eklenir. Bir ferritin molekülü 3000-4500 kadar demir atomu bağlayabilir. Ferritin sentezi, demir tarafından indüklenir.

Demir, ferritin ve hemosiderinde depolanır. Ferritin, hemen tüm hücrelerde bulunur ve demirin toksik olmayan şekilde depolanmasını sağlar ve ihtiyaç olduğunda kullanılmaya hazır demir deposudur. Örneğin ani hemoraji durumunda demir kaybı ferritinden karşılanır. Ferritin, eritroid öncülü hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında görev yapan makrofaj ve hepatositlerde en yüksek miktarda bulunur. Normalde plazma ferritin düzeyi, hücre içi ferritin miktarı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle plazma ferritin konsantrasyonu, vücut demir deposunu yansıtır.

Hemosiderin: Demir deposudur. İnsolubl protein demir kompleksidir ve lizozomlarda birikir. Primer olarak karaciğer Kupffer hücrelerinde, dalak makrofajlarında ve kemik

iliğinde bulunur. Normalde demir deposunun çoğunluğunu ferritin oluşturur. Fakat depolanma devam ederse hemosiderin miktarı da artar. Demirin fazla yüklenmesi de, karaciğer ve diğer organların parankimal hücrelerindeki hemosiderinde depolanması ile başlar. Kısa süreli metabolik ihtiyaçlarda daha az kullanılır. Hemosiderindeki demir/protein oranı, ferritinden yüksektir ancak içindeki demirin kullanılabilirliği, ferritinden çok daha azdır. Aşırı demir depolanması ile seyreden hastalıklarda hemosiderin miktarı artmaktadır.

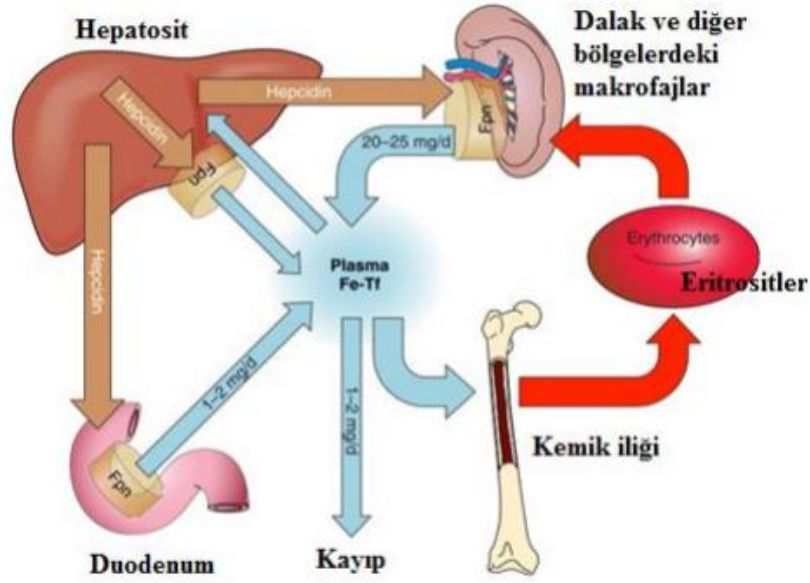
4.2.3 Demir regülasyonu

Plazma demirinin iki temel kaynağı vardır. Bunlar, mukozal emilim ile gerçekleşen diyet demiri ve yaşlanmış eritrositlerden ortaya çıkan ve yeniden kullanılan demirdir. Bağırsaklarda gerçekleşen mukozal emilim en önemli regülasyon mekanizmasıdır. Emilimin bu hücresel düzeydeki kontrolü demir depolarının durumu, transferrin doygunluğu ve karaciğerden salgılanan hepsidin etkisi ile olmaktadır.

Enterositlerden dolaşıma geçen demir transferrin ile taşınır. Transferrinin normalde %30 u demir ile bağlanmıştır. Toplam vücut demiri, transferrin doygunluğu ile algılanır ve hücre düzeyinde regülasyon sağlanır. Transferrinin hücre içine alınması demir metabolizması ile ilişkili proteinlerin posttranslasyonel düzenlenmesi ile gerçekleşir. Bu posttranslasyonel düzenlemeler **demir yanıt proteinleri (iron-response proteins, IRP)** ve **demir yanıt elemanları(iron-response elements, IRE)** ile gerçekleştirilir. Demir yanıt elemanları ferritin, transferrin reseptörleri, ALAS2, mitokondriyal akonitaz, ferroportin, HIF-2 α , β -APP, α -synuclein, TfR1, DMT1, Cdc14A, MRCK α gibi demir düzenleyici veya hücrel birçok yolağın mRNA yapısında bulunurlar. Demir yanıt elemanları, demir yanıt proteinleri için bağlanma bölgesi içerirler. Bu proteinlerin yapısında bulunan Fe-S bileşikleri hücre içi demir düzeylerine duyarlıdır. Hücre içi demir düzeyi azaldığında demir yanıt proteinleri ferritin ve TfR üzerindeki demir yanıt elemanlarına bağlanır ve ferritin translasyonunu baskılar, TfR sentezi artar ve böylece hücre içine demir girişi artar.

Kanda transferrinin doygunluğu arttığında TfR2 uyarılır ve hepsidin sentezi artar. Hepsidin sentezi plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile uyarılır ve plazmaya demir salınımı azaltılır. Etkisini duodenal enterosit, makrofaj, hepatosit ve plasental sinsityotrofoblast hücrelerindeki ferroportin aracılığı ile gerçekleştirir. Ferroportin enterosit, makrofaj, hepatosit ve plasental sinsityotrofoblast hücrelerinden demir çıkışını sağlayan en önemli proteindir.

ŞEKİL 5- Demirin plazmaya taşınması



Kaynak: Ganz T: *Systemic iron homeostasis*. *Physiological reviews* 2013, **93**(4):1721-1741

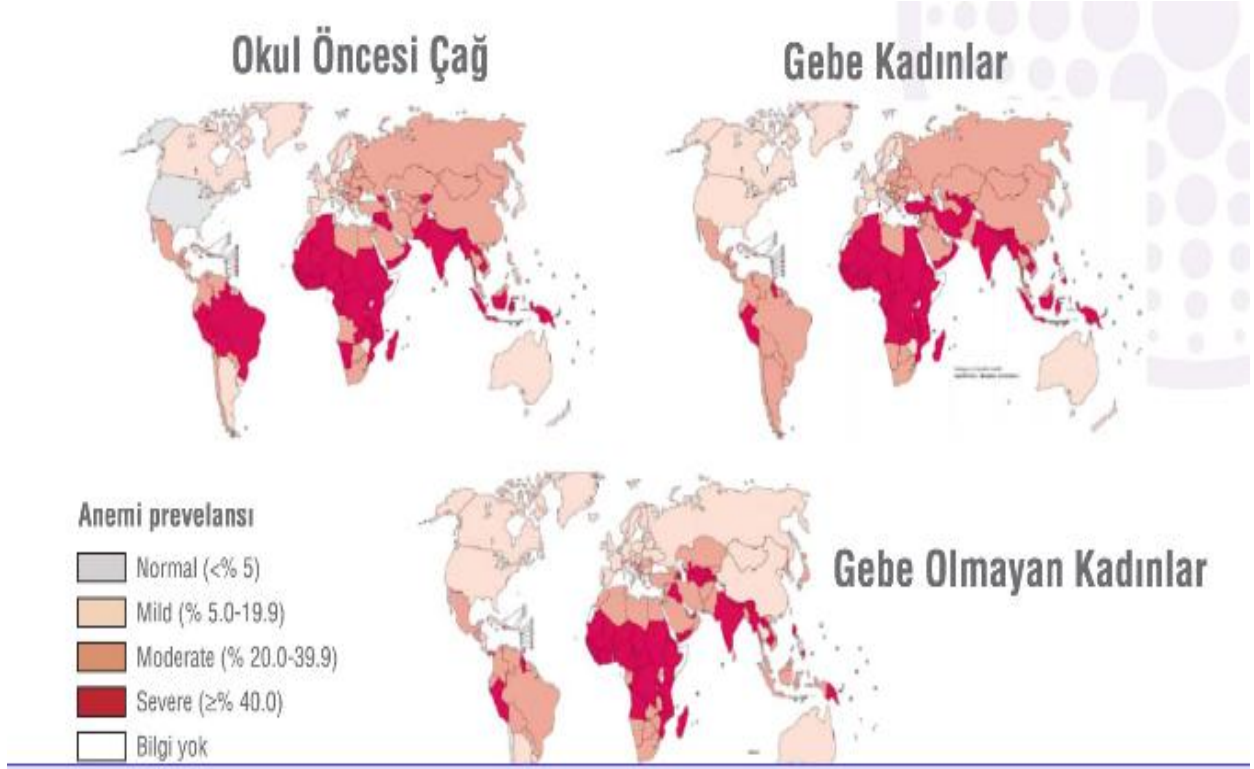
Hepcidin ile uyarıldığında hücre duvarındaki ferroportin proteini azalır ve plazmaya demir salınımı azaltılmış olur (Şekil 5). Hepcidin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır, plazma düzeyleri bakteriyel lipopolisakkarit ve sitokin salgılanması (özellikle IL-6) gibi faktörlere yanıt olarak artabilir. Anemi ve hipoksi gibi durumlarda ise hepcidin sentezi baskılanır, hepcidin enterositlerden ve makrofajlardan demir salınımını engelleyen etkisi ortadan kalkar, daha fazla demir dolaşıma geçer ve eritropoez için kullanılır (Şekil 5)

4.3. ANEMİ

Hemoglobin, hemotokrit veya eritrosit değerinin yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma (% 95 güvenilirlik sınırı içinde) altında olması olarak tanımlanır .Normal hemoglobin ve hemotokrit değerleri yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. Siyanotik kalp hastalıkları ya da pulmoner hastalıklar gibi bazı hastalıklarda veya oksijene yüksek afinitesi olan hemoglobin nedeniyle normal sınırlar içindeki Hb değerinde anemi bulunabilir. Bu durumlarda fizyolojik tanımlama daha uygundur.

Çocukluk çağında anemi nedenleri üç büyük grupta toplanabilir: 1)Eritrositlerin veya hemoglobinin yetersiz yapımına bağlı anemiler; 2)Eritrositlerin aşırı yıkımına bağlı anemiler (hemolitik anemiler); 3)Kan kaybına bağlı anemiler

ŞEKİL 6- Dünyada Anemi Prevalansı



Anemiler ortalama eritrosit hacmine ve morfolojilerine göre de alt gruplara ayrılabilirler. MCV değerlerine göre anemiler mikrositer, normokrom ve makrositer olarak sınıflandırılır. Mikrositik anemi en sık rastlanan anemidir. Demir eksikliği anemisi en sık görülen mikrositik anemi çeşidi olduğu gibi tüm anemiler içerisinde de birinci sıradadır. Kronik hastalık anemisi ve talasemi de mikrositik aneminin sık görülen nedenleridir. Bu nedenle bu iki durumun demir eksikliğinden ayırt edilmeleri, gereksiz demir yüklenmesinin önüne geçilmesi açısından önemlidir.

Anemiler, akut veya kronik hastalığı olan çocuklarda rutin incelemelerde veya genellikle sağlam görünümlü çocuklarda rastlantısal olarak saptanır . Hemogloblin ve hematokrit değerlerine göre anemik olduğu saptanan çocuklarda eritrosit ile ilgili diğer parametreler aneminin tipini belirlemek açısından değerlidir. Bu parametreler içinde en yararlısı ortalama eritrosit hacmi (MCV)'dir. Bu parametreler kullanılarak bazı indeksler geliştirilmiştir. En sık kullanılanı MCV/RBC olarak tanımlanan Mentzer indeksidir (Mİ) .Mentzer indexinin >13 olması demir eksikliği anemisi lehine , <13 olması ise talasemi taşıyıcılığı lehinedir.

Anemi kendisini başlıca solukluk ve halsizlik, çabuk yorulma, süt çocuklarında beslenme güçlüğü, terleme, ağır durumlarda kusma ve uzun süren durumlarda büyüme gelişme geriliği ile belli eder. Aneminin ayırıcı tanısı, anamnez ve fizik muayene ile başlar. Aneminin başlangıç yaşı ve aile hikayesi ,konjenital ve hereditör anemiler açısından yol gösterici olabilir.

Tablo 1. Yaşa ve cinse göre Hb, HTC MCV ortalama ve -2SD değerleri

YAŞ	Hb (gr/dl)		HTC (%)		MCV (fl)	
	ortalama	alt sınır	ortalama	alt sınır	ortalama	alt sınır
6ay-2yaş	12,5	11	37	33	77	70
2-4 yaş	12,5	11	38	34	79	73
5-7 yaş	13	11,5	39	35	81	75
8-11yaş	13,5	12	40	36	83	76
12-14yaş kız	13,5	12	41	36	85	78
12-14yaş erkek	14	12,5	43	37	84	77
15-17yaş kız	14	12	41	36	87	79
15-17yaş erkek	15	13	46	37	86	78

Tablo 2. Çocukluk yaşlarında anemi nedenleri

A:Eritrositlerin veya Hemoglobinin Yetersiz Yapımına Bağlı Anemiler

Kemik iliğinde eritroid seri ana hücrelerinin sayısal yetersizliği
Saf eritrositer anemiler
Konjenital saf eritrositer anemi (Diamond-Blackfan anemisi)
Edinsel saf eritrositer anemiler
Aplastik anemiler
Konjenital aplastik anemi (Fanconi anemisi)
Edinsel aplastik anemiler
Normal sayıda eritroid seri ana hücresi olmasına karşın yetersiz yapım
İnfeksiyon ve bağ dokusu hastalıkları ile yaygın neoplazmalarda görülen anemiler
Kronik böbrek hastalıkları anemileri
Konjenital diseritopoetik anemiler
Süt çocuğunun fizyolojik anemisi
Spesifik faktörlerin yetersizliği
Megaloblastik anemiler
Folik asit eksikliği
B12 vitamini eksikliği
Mikrositer anemiler
Demir eksikliği
B6 vitamini eksikliği
Kurşun zehirlenmesi
Kemik iliği infiltrasyonu (lösemiler, lenfomalar, nöroblastom)

B:Eritrositlerin Aşırı Yıkımına Bağlı Anemiler (Hemolitik Anemiler)

Eritrosite özgü (intrinsek) bozukluklar
Yapısal bozukluklar
Hereditör sferositoz
Hemolitik eliptositoz
Paroksizmal gece hemoglobinüri
Piropoikilositoz
Enzim bozuklukları
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (favizm)
Piruvat kinaz ve heksokinaz eksiklikleri
Hemoglobin sentezinde bozukluk
Hemoglobin S,C,D,E hastalıkları (hemoglobinopatiler)
Talasemiler
Eritrosit dışı (ekstrensek) etmenler
İmmün nedenler
Pasif olarak kazanılmış antikorlar (yenidoğanın hemolitik hastalığı)
Rh uyumsuzluğu
ABO uyumsuzluğu
Alt grup uyumsuzlukları
Aktif olarak antikor yapımı
İdiopatik otoimmun hemolitik anemi
Semptomatik (lupus, lenfoma)
İlaça bağlı (penisilin, metil dopa)
İmmün olmayan nedenler
Toksik maddeler (arsenik, kurşun)
İnfeksiyonlar (malarya, bakteri toksinleri)

C:Kan Kaybına Bağlı Anemiler

Akut kanamalar
Kronik kanamalar

Tablo 3. Ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre anemilerin sınıflandırılması

A.Hipokrom mikrositer anemiler

1. Demir eksikliği anemisi
2. Kronik inflamasyon
3. Talasemi sendromları
4. Kronik kursun zehirlenmesi
5. Sideroblastik anemiler
6. Bazı unstable hemoglobinopatiler
7. Hemoglobin E taşıyıcılığı
8. Bakır eksikliği

B.Makrositik anemiler

1. Megaloblastik kemik iliği
B 12 vitamini eksikliği
Folik asit eksikliği
Hereditör orotik asidüri
Tiamine yanıtı anemi
Myelodisplastik sendrom
2. Aplastik anemi
3. Diamond-Blackfan Sendromu
4. Hipotiroidi
5. Karaciğer hastalığı
6. Normal yenidoğan
7. Artmış eritropoez
8. Obstuktif ikter
9. Down sendromu
10. Diseritropoetik anemiler

C.Normositik anemiler

1. Konjenital hemolitik anemiler
Hemoglobin mutantları
Eritrosit enzim defektleri
Eritrosit membran defektleri
2. Edinsel hemolitik anemiler
İmmün hemolitik anemiler
Mikroanjyopatik hemolitik anemiler
Akut enfeksiyonlara sekonder
3. Akut kan kaybı
4. Kronik böbrek hastalığı
5. Kemik iliği infiltrasyonu

4.3.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği anemisi; kemik iliğinde eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemidir. Demir eksikliği, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, özellikle 6-24 aylar arasında bebek ve çocuklarda aneminin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Demirin, insan organizmasında yaygın olarak kullanılması nedeniyle ile eksiklik durumlarında tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklardaki demir eksikliğinin klinik bulguları erişkinlerden farklılık göstermektedir ve özellikle anemi dışındaki etkileri ön plana

çıkılmaktadır. Ayrıca büyümenin hızlandığı dönemlerde daha sık görülmekte, beslenme biçimi, sosyoekonomik durum ve geçirilmiş enfeksiyonlar oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

4.3.1.1. Demir Regülasyonu

Demir eksikliğinde genellikle alınan demir miktarı ile gereksinim arasındaki dengesizlik esas nedendir. Vücut demir depoları, diyetle alınan ve gastrointestinal sistem, üriner sistem ve derideki hücrelerin yıkımı ile atılan demir arasındaki sabit denge ile korunmaya çalışılır. Bu denge demir Emilimi ile sağlanır. Demir emiliminin regülasyonu normal demir dengesi için temeldir. Diyet demirinin tipi ve miktarı ,vücut demir ihtiyacı, vücut demir depolarının durumu ,eritropoez, hipoksi bu regülasyonu etkileyen esas faktörlerdir.

Besinlerden emilen demir miktarı, sindirilen demir miktarının artması ile artar, ancak çok fazla miktarda demir alındığında emilim azalır. Sağlıklı insanlarda diyetteki demirin yaklaşık % 10'u emilir. Anemi veya artmış eritropoez varlığında ise demir emilimi artar. Çocuklardaki demir emilimi, genellikle erişkinlerdeki demir emiliminden fazladır. Anne sütündeki demirin %50'si emilirken, zenginleştirilmemiş inek sütü formüllerindeki demirin %10'u emilmektedir .

4.3.1.2. Demir Eksikliğinin Aşamaları

Vücutta demir yetersiz olduğunda önce demir kemik iliğinde azalır ve RDW artar. Sonra demir transportu azalır ve bu da serum demir düzeyini azaltır Sonuç olarak da eritropoez etkilenir ve hipokrom mikrositer anemi gelişir. Demir kaybı sırasıyla bazı evrelere yol açar.

Evre I: Demir kaybı, demir alımını aşarsa bu negatif demir dengesi ile demir deposu (kemik iliği demir içeriği ile temsil edilir) boşalmaya başlar. Hemoglobin ve serum demiri normal kalmasına rağmen serum ferritin değerleri düşer. Demir deposu azalırken, diyetle alınan demirin emiliminde ve demir bağlama kapasitesinde kompensatuvar artış olur.

Evre II: Harcanan demir depoları eritroid ilik tarafından karşılanamaz. Serum demir yoğunluğu düşer, eritrosit yapımı için gerekli hazır demir giderek azalır. Plazma transferin düzeyi artar. Serum demiri < 50 mg/dl ve transferrin saturasyonu < % 16 olunca eritropoez bozulur. Serum ferritin reseptör düzeyi yükselir.

Evre III: Eritrositleri ve eritrosit indeksleri normal görünümlü bir anemi mevcuttur.

Evre IV: Hipokromi ve mikrositoz mevcuttur.

Evre V: Demir eksikliği dokuları etkileyerek semptom ve belirtiler

TABLO 4 Demir eksikliğinin gelişim evreleri

	Normal dönem	Prelatent dönem	Latent dönem	Demir Eksikliği Erken dönem	Anemisi Geç dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum demiri	N	↓	<12	<12	<12
Transferin saturasyonu	N	N	<16	<16	<16
FEB	N	N	↑	↑↑	↑↑
HB	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N↓	↓
Epitelyal değişim	N	-	-	-	+

4.3.1.3 Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

Çocuklarda demir eksikliği anemisine yol açan başlıca nedenler; demir ihtiyacının artması, demir alımında yetersizlik, yetersiz emilim ve demir kaybıdır. Bebeklik ve ergenlik dönemindeki hızlı büyümeye bağlı demir ihtiyacındaki artış, demir eksikliği için önemli nedenlerdir. Ağır demir eksikliği anemisi olan anneler dışında bebekler, annede bulunan demir deposundan etkilenmezler; miadında doğan bebeklerde demir miktarı normal düzeydedir.

İntrauterin dönemde tek demir kaynağı plasentadan geçen demirdir. Gebeliğin son döneminde fetusteki total demir miktarı 75 mg/kg'dır. Doğumdan sonraki dönemde fizyolojik bir anemi de geliştiği için önemli miktarda kan kaybı yoksa, demir depoları ilk altı ayda eritropoezi sağlamak için yeterlidir. Anneden bebeğe plasental yolla demir aktarımı üçüncü trimestere kadar önemsiz düzeydedir. Ancak son trimesterde bebeğe günde 4 mg'a kadar demir aktarımı gerçekleşmektedir. Hamileliğin son 3 ayı boyunca fetus, düzenli bir şekilde demir alır (1,6-2 mgFe/kg/gun). Bu sayede yenidoğan ilk 4 aylık gelişim için yeterli depo demirini sağlar. Demir aktarımı son trimesterde daha yoğun olduğu için erken doğan bebekler demir depoları eksik olarak doğmaktadırlar. Premature bebeklerde demir ihtiyacı zamanında doğanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Bebekler büyüdükçe bebeğin aldığı her bir kilogram, kan hacmini yaklaşık 90ml arttırmakta, bu da 35-45 mg ek demir ihtiyacına yol açmaktadır. Çoklu gebeliklerde ise anne deposu normal bile olsa demir alımı kardeşler arasında bölüneceği için bebeklerin demir deposu eksik kalabilir.

Göbek kordonunun kapatılma zamanı da bebeğin eritrosit kitlesi ve demir depoları açısından önemlidir. Göbek kordonunun erken kapatılması bebeğin demir deposunun % 15-

30 oranında azalmasına neden olabilir. Bu nedenle bebek doğduktan sonra anne seviyesinde tutularak, göbük kordonunun bir dakika beklendikten sonra klempe edilmesi önerilmektedir.

Anne sütündeki demir miktarı ilk bir ayda en fazladır ancak laktasyonun ilerleyen dönemlerinde gittikçe düşer ve beşinci ayda yaklaşık 0,3 mg/L kadar iner. Anne sütüne ilaveten altıncı aydan sonra demirden zengin ek gıdaların başlanmaması da demir eksikliği anemisinin önemli nedenlerinden biridir. Tipik olarak anne sütünden alınan demirin miktarı az olmasına rağmen emilimi oldukça yüksektir (%50). Eğer ilk altı ayda anne sütü yanında başka besinler de veriliyorsa bunların anne sütündeki demirin emilimini bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu besinlerin anne sütüyle farklı öğünlerde verilmesi gerekir. 4-12. aylar arasındaki hızlı büyüme için günlük ortalama 0,8 mg demir alımı gereklidir. 0.6 mg demir büyümenin devamını sağlamak, 0,2 mg ise kayıpların yerine konması için gereklidir. Diyetle alınması önerilen günlük demir miktarı 4-6 aylık çocuklar için 4,3 mg/gün, 7-12 aylık çocuklar için 7,8 mg/gün'dür.

Altıncı aydan sonra verilen ek besinlerin özellikle demir, çinko, fosfor, magnezyum, kalsiyum ve B6 vitamini açısından zengin olması gerekir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 6-23 aylık bebeklerde demir gereksiniminin %98'nin ek gıdalardan sağlanması gerekir. Ek gıdaların bu miktarda demir gereksinimini karşılayabilmesi için fazla miktarda et, balık, yumurta ve C vitamininden zengin yiyecekler içermesi gerekir.

Süt çocukluğunda erken dönemde ve fazla miktarda inek sütü verilmemelidir, inek sütü içindeki ısıya hassas proteinlerin neden olduğu kronik bağırsak kan kaybı görülebilir. Aynı zamanda inek sütündeki demirin emilimi anne sütüne göre çok daha azdır. Yine inek sütü beslenmede diyetle alınabilecek demirden zengin gıdaların yerini almış olur ve inek sütünün içindeki kalsiyum ve kazeinofosfopeptidler demir emilimini bozabilir. Günlük inek sütü alımının çok olması (>750 ml/gün) ufak miktarlarda gizli kanamalara bağlı olarak demir dengesini kötü yönde etkilemektedir.

Altıncı aydan sonra demir depolarını neredeyse tamamen tüketmiş süt çocukları demirden fakir gıdalarla beslenirse kolaylıkla demir eksikliği gelişir. Diyetle bulunan askorbat ve sitrat demir emilimini arttırırken; çay ve kahvede bulunan tannat, tahıllı gıdalarda bulunan fitat ve süt ve süt ürünlerinde ve kolalı içeceklerde bulunan fosfatlar demir emilimini azaltmaktadır. Ülkemizde sık rastlanan *H. pylori* enfeksiyonu ise hem gastrik irritasyona bağlı kanamaya yol açması, hem diyetle alınan demirin bir kısmını kullanması, hem de emilimi kötü yönde etkilemesi nedeniyle demir eksikliğine neden olabilmektedir. Demir ihtiyacını artırması nedeniyle obezite de son yıllarda demir eksikliği anemisi sıklığını artırıcı bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Kronik bağırsak hastalıkları ve gluten sensitif enteropati başta olmak üzere malabsorbsiyon sendromları da demir emilimini azaltmaktadır.

Erken doğanlarda (35.haftadan önce) ve doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan bebeklerde demir ihtiyacı çok fazladır. Anne sütü veya demirden zengin mamalar alıyor

olsalar da bu bebeklere oral demir preparatları verilmesi gereklidir. Yaşamlarının ilk yılındaki çabuk büyüme ve buna paralel oranda artan kan hacmi, bu çocuklarda demir takviyesi gereksinimine neden olmaktadır. Bu yüzden erken doğanlarda demir takviyesine en geç ikinci aydan itibaren başlanmalıdır. Demirden zengin mamalarla beslemek yeterli olmamaktadır.

DEMİR EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

I) Alım azlığı
Diyet (süt, 0.5 mg demir /l)
II) Yetersiz absorbsiyon
Yetersiz demir biyoyararlanımı: hem absorbsiyonu $Fe > Fe +2 > Fe +3$: anne sütünde demir > inek sütündeki demir
Antiasit tedavisi veya yüksek gastrik pH (<i>gastrik asit inorganik demirin solublitesi artmaya yardımcıdır</i>)
Kepek, fitat, nişasta emilimi (organik polifosfatlar içerir.)
Enterosit absorbsiyonunun disfonksiyonu ya da kayıp (<i>inflamatuvar barsak hastalığı, Crohn hastalığı</i>)
III) Artan demir ihtiyacı
Büyüme (<i>düşük doğum ağırlığı, prematürite, çoğul gebelik, aölesan ,hamilelik</i>)
Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı
IV) Kan kaybı
A. Prenatal
1) Plasental
a. Transplasental kanama
b. Retroplasental (<i>prematüre plasental ayrışma</i>)
c. Intraplasental
d. Fetal kan kaybı: doğumda veya öncesinde (<i>placenta previa</i>)
e. Monokromik ikizlerde feto-fetal kanama
f. Plasental anormallikler
2) Umbilikal
a. Rüptüre umbilikal kord (<i>vaza previa</i>)
b. Yetersiz kord klempi
c. Transfüzyon sonrası
B. Postnatal
1) Gastrointestinal sistem
a. İnek sütü hipersensivitesi
b. Barsağın anatomik lezyonları
c. Aspirin, adrenokortikal tümör, indometazin, fenilbutazon kullanımına bağlı gastrit
d. İntestinal parazitler
e. Henoch-Schönlein Purpurası
2) Hepatobilier sistem: hematematobilia
3) Akciğer hastalıkları: tüberküloz, bronşiektazi
4) Rekürren epistaksis
5) Menstrual kayıp
6) İntrakardiyak miksoma, valvüler yama
7) Renal sistem ile ilişkili hastalıklar (<i>Nefritik Sendrom, Berger hastalığı ,Goodpasture sendromu</i>)
8) Ekstrakorporiyel: hemodiyaliz, travma
V) Absorbsiyon Bozukluğu
Malabsorbsiyon sendromları, Çölyak Hastalığı, Ciddi uzamış ishal, İnflamatuvar barsak hastalığı, Kronik gastrit.
VI) Eritroid Prekürsörlere Yetersiz Demir İletimi
Atransferrinemi
Anti transferin reseptör antikoru
VII) Anormal İntraselüler Transport
Eritroid demir transfer defekti
Hem biyosentez defekti

Normalde günlük demir kaybı ortalama 1 mg dır ve günlük demir kaybının büyük kısmı gastrointestinal sistemden olmaktadır. Demir eksikliğine yol açan demir kaybı daha çok kan kaybı nedeniyle görülmektedir. Perinatal dönemde; ikizden ikize kanama, plasental umbilikal kanamalar ve kan değişiminin neden olduğu kayıplar;; postnatal dönemde; barsaklardan kanamalar (inek sütü alerjisi, inflamatuvar barsak hastalıkları, parazitler, anatomik bağırsak lezyonları, helikobakter infeksiyonu,), akciğerden kanamalar ,sık burun kanaması, kanama diyatezi ve hematüri yapan hastalıklar kan kaybı nedeniyle demir eksikliğine neden olmaktadır.

Demir eksikliği gelişen olgularda özellikle de büyük çocuklarda ağızdan demir tedavisine yetersiz yanıt var ise veya yetersiz alım dışlanıyorsa altta yatan neden olarak kan kaybı düşünülmelidir. Gizli kanamayla gelişen kronik demir eksikliği anemisi, peptik ülser, polip, hemanjiyom, Meckel divertikülü veya enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi sindirim sistemi sorunları nedeniyle ortaya çıkabilir ve çocuklarda nispeten nadirdir. Fark edilmeyen kan kayıpları çok daha nadir olarak kronik ishal, çölyak hastalığı veya pulmoner hemosideroz gibi kanamalara bağlı olabilir; öykü ile ayırıcı tanı yapmak mümkündür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde parazitozlar da demir eksikliği yapabilir. Ergen kız çocuklarının %2'sinde demir eksikliği anemisi görülür, daha çok büyüme atağı ve menstrüel kan kaybına bağlıdır.

Okul öncesi (4-7 yaş) ve okul çocukluğu (7-12 yaş) döneminde demir eksikliği anemisi az görülmekle birlikte okul çocukluğu dönemindeki çocuklarda daha çok beslenme hataları dışındaki nedenler; mide barsak hastalıkları (reflü özafajiti, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, peptik ülser, vb.) sık görülmektedir. Bu çocuklarda inat eden demir eksikliği anemisi durumlarında ayrıntılı araştırma yapılmalıdır. Demir gereksinimi ile beslenme yoluyla demir alımı arasında ergenlik döneminde tekrar bir dengesizlik oluşur. Erkeklerde kas kütesinin ve bunun yanında miyoglobin içeriğinin yüksek oranda artışı ile demir ihtiyacında da artış olur. Kızlarda ise demir eksikliği özellikle adet kanamalarının başlaması ile ortaya çıkar. Az ve dengesiz beslenme demir eksikliği oluşma riskini önemli derecede arttırır. İleriki yaşlarda beslenmeye bağlı gelişebilecek demir eksikliğinin engellenmesi için çocuklar, erken dönemde sağlıklı ve dengeli beslenmeye alıştırmalıdır.

4.3.1.4 Klinikbulgular

Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu hemoglobin sentezi için kullanıldığından, demir eksikliğinin en önemli bulgusu anemidir. Tüm anemilerde görüldüğü gibi demir eksikliği anemisinde de anemiye ikincil klinik bulgular olabileceği gibi hiç klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki sırasında da demir eksikliği anemisi tanısı konulabilir. Demir eksikliği anemisinin en önemli ve üzerinde en fazla durulan bulgusu nörokognitif sistem üzerine etkileridir.

Demir eksikliği anemisinde semptomlar spesifik değildir ve yavaş yavaş gelişir. Hafif eksiklik genellikle semptomsuzdur; tarama veya başka amaçlarla yapılan hematolojik incelemelerle ortaya çıkarılır. Ağır vakalarda deri ve mukozalar soluktur. Huzursuzluk, anoreksi, gastrointestinal belirtiler, sık tekrarlayan infeksiyonlar olabilir. Mavi sklera, baş dönmesi, baş ağrısı, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk, uğultu olabilir.

Deri ve Mukozalar: Deri, tırnak yatağı ve mukozalarda solukluk; koilonisya (kaşık tırnak), keliyozis (cheilitis) bulgular arasındadır.

Gastrointestinal Sistem: Gastrointestinal işlev bozukluğu, disfaji, atrofik glossit, pika, anoreksi, angular stomatit görülebilir. Kronik ağır demir eksikliğinde çocuk çamur, boya (pika) veya buz (pagofaji) yemek isteyebilir, glossit bulunabilir. Glossit ve keliyozis demir eksikliği anemisi için spesifik değildir ve sadece ağır anemilerde görülür.

Dolaşım Sistemi: Ağır anemilerde kardiyomegali olabilir, sistolik üfürüm, dispne, taşikardi, galo ritmi bulunabilir. Kalp yetmezliğine bağlı hepatomegali gelişebilir.

TABLO 5- DEMİR EKSİKLİĞİNİN DOKULARA ETKİLERİ

I) GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
a. Anoreksi
1) Ağırlık persentilleri düşük olanlarda insidansı artmış
2) Büyüme hızı düşük olanlarda
b. Pika, pagofaji, geofaji
c. Atrofik glossit, (atrofik, dilde lingual papillalar düzleşmiş ve parlak – düz dil yüzeyi)
d. Disfaji
e. Özefagial web (Kelly-Paterson Sendromu)
f. Gastrik asit azalması
g. Sızıntılı barsak sendromu (leaky gut syndrome)
1) Gaytada gizli kan pozitifliği
2) Enteropati (gastrointestinal sistemden protein, albumin, iimmunglobulin, bakır, kalsiyum, kırmızı küre hücreleri)
h. Malabsorbsiyon sendromu
1) Sadece demir
2) Generalize malabsorbsiyon: ksiloz, yağ, vitamin A, duodenojejunal mukozal atrofi
i. Betüri
j. Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azalma
k. Disakkaridazlarda azalma
l. Kadmiyum ve kurşun absorpsiyonunda artış (demir eksikliği olan çocuklarda kurşun absorpsiyonu artar.)
m. Barsak permabilitesinde artış
II) SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
a. İrritabilite
b. Yorgunluk ve aktivite azalması
c. Düşük mental motor gelişim (Bayley Skalasında test skorlarıyla uzun dönem sonucu olarak saptanabilir)
d. Ders başarısında düşüklük
e. Düşük kognitif performans
f. Katılma nöbeti
g. Papilödem
III) KARDİOVASKÜLER SİSTEM
a. Kalp hızı ve kardiyak outputun artışı
b. Kardiyak hipertrofi
c. Plazma volümü artar
d. Dakikadaki veniilasyon artar
e. Digitale tolerans artar
IV) KAS İSKELET SİSTEMİ
a. Myoglobin ve sitokrom C eksikliği
b. Egzersiz performansında azalma
c. Fizyolojik performansta azalma
d. Egzersizde doku laktik asidoz oluşumu artar ve mitokondrial alfa-gliserofosfat oksidaz aktivitesi azalır.
e. Kemik diploe mesafesinde radyografik değişiklikler
f. Yara iyileşmesinde gecikme

V) İMMÜNOLOJİK SİSTEM
A. Enfeksiyona eğilimde artış
1) <i>Klinik</i>
a. Akut hastalıkta demir yeterli çocukların akut hastalıktan iyileşme oranı, demir eksikliği anemili çocuklarla karşılaştırıldığında daha azdır.
b. Demir eksikliğinde solunum sistemi hastalıklarının sıklığı artar.
2) <i>Laboratuvar</i>
a. Lökosit dönüşümünde bozulma
b. Graülosit nitroblue tetrazolium (NBT) üretiminde ve öldürme fonksiyonunda bozulma
c. Lökosit miyeloperoksidazda azalma
d. Kutanöz hipersensivitesinde azalma
e. Demir eksikliği olan hayvanlarda enfeksiyon duyarlılığında artma
B. Enfeksiyona eğilimde azalma
1) <i>Klinik</i>
a. Bakteriyel enfeksiyon sıklığında azalma
b. Demirin fazla olduğu durumlarda enfeksiyon sıklığı artar
2) <i>Laboratuvar</i>
a. Transferrin demire bağlanarak bakteri üremesini engeller
b. Demir tarafından nonpatogenik bakterilerin üremesi artar.
VI) HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLER
A. <i>KIRMIZI KÜRE</i>
1) Eritropez artar
2) Kırmızı küre ömrü azalır. (asplenik vakalarda normaldir)
3) Otohemoliz artar
4) Kırmızı küre rigidite artar
5) Süfhidril inhibitörleri artar
6) Hem üretimi azalır
7) Globin ve α - zincir sentezi azalır.
8) Hücre membranlarında
9) Glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesi azalır.
a. H ₂ O ₂ detoksifikasyonu etkisiz
b. H ₂ O ₂ hemolizi artar
c. Hücre membranındaki oksidatif hasar
d. Selüler rigidite artar.
10) Glikoliz artar
11) NADH-methemoglobin redüktaz artar
12) Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminaz (EGOT) artar
13) Serbest eritrosit protoporfirin artar
14) Kemik iliği hücrelerinde RNA ve DNA sentezi bozulur.
B. <i>DİĞER DOKULAR</i>
1) Hem sentez enzimleri nde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz)
2) Demir bağımlı enzimlerinde azalma (süksinat dehidrogenaz, akotinaz)
3) Monoamin oksidazda azalma
4) Üriner norepinefrin atılımı artar
5) Tirozin hidroksilaz da azalma
6) Hayvanlarda hücresel büyümede, DNA, RNA ve protein sentez
7) Sürekli eksiklikte beyin demiri etkilenir.
8) Plazma çinkoda azalma

TABLO 6- Demir Eksikliği Bulguları

<u>Cilt</u>	<u>İmmünite bozuklukları</u>
Solukluk	Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç
<u>Tırnaklar</u>	T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu
Kaşık tırnak	<u>Merkezi sinir sistemi</u>
<u>Kas ve iskelet sistemi</u>	İritabilite-halsizlik
Efor kapasitesinde azalma	Bayılma
Egzersiz kısıtlılığı	Papil ödemi
	Psödotümör serebri
<u>Kalp ve damar sistem</u>	6. sinir felci
Kalp debisinde artış	Huzursuz bacak sendromu
Taşikardi	Katılma nöbeti
Kardiyomegali	Uyku bozukluğu
Kalp yetersizliği	Dikkat eksikliği
	Öğrenme güçlüğü
<u>Sindirim sistemi</u>	Davranış bozukluğu
İştahsızlık	Algılama işlevlerinde azalma
Angüler stomatit	Motor ve mental gelişme testlerinde gerilik
Atrofik glosit	
Yutma güçlüğü	<u>Ağır metal emiliminde artış</u>
Pika	Kurşun zehirlenmesi
Glutene duyarlı enteropati	
Plummer-Vinson sendromu	

Gözler: Konjunktival solukluk, mavi sklera görülebilir.

Bağışıklık Sistemi: Demir eksikliği anemisi vakalarında hücrel bağışıklık bozuklukları bildirilmiştir. Araya giren enfeksiyonlar sonucu splenomegali ve yaygın lenfadenopati olabilir

Santral Sinir Sistemi (SSS) ve Lokomotor Sistem: Apati, iritabilite, konsantrasyon zayıflığı, mental skorlarda gerilik demir eksikliğine bağlanmıştır. Halsizlik ve kuvvet kaybı görülür

Demir eksikliği süt çocuklarında kognitif fonksiyonları etkiler, büyüklerde ise okul başarısı azalır. Demir eksikliği anemisinde doku hipoksisi ve enzimlerin yapısındaki demirin yetersizliği sinir sistemi fonksiyonlarının azalmasına sebep olmaktadır.



Çocukluk çağında, katılma nöbetleriyle oldukça sık karşılaşılır Katılma nöbetleri ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. Katılma nöbetli çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir. Katılma nöbetlerinde, altta yatan fizyopatolojik mekanizma, otonomik sinir sistemi disregülasyonudur. Ciddi nöbetlerdeki bilinç değişikliklerinden serebral anoksi sorumlu tutulmaktadır. Demir eksikliği bulunan çocuklarda çinko eksikliği de bulunabileceği için bu çocuklarda çinko düzeyleri de araştırılmalıdır.

4.3.1.5.Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

Demir eksikliği en sık görülen eser element eksikliği, demir eksikliği anemisi de en sık görülen kansızlık türüdür. Tüm dokularda gerekli bir eser element olması nedeniyle demir

eksikliği ve demir eksikliği anemisinin tanısının koyulması özellikle büyümekte olan çocuklarda olmak üzere tüm yaş gruplarında önemlidir.

Demir eksikliğinde, fizyolojik fonksiyonların devamı için yeterli demir yoktur ancak anemi eşlik etmez. Kemik iliği depo demirinde azalmanın gösterilmesi ve serum ferritininin düşük olması tanısaldır. Demir eksikliği anemisinde ise demir eksikliğinden dolayı serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin ile birlikte hemoglobin değeri de azalmıştır. Eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi görülmektedir.

Öykü

Demir, insan organizmasında yaygın olarak kullanılmakta olduğu için demir eksikliği durumlarında pek çok sistem etkilenir. Öyküde sistemik belirti ve bulgular sorgulanmalıdır. Hastanın doğum öyküsü, ne kadar süre anne sütü aldığı, ek besinlere başlanma zamanı, ek besinlerin içeriği ve ailenin beslenme alışkanlıkları ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Hastaların bağırsak parazitleri yönünden sorgulanması, kanama durumu (epistaksis, hematüri, hematemez, melen...) öyküsünün alınması önemlidir.

Hemoglobin düzeyinin düşmesinden önce doku demir depolarının azalması demir bağımlı sitokrom, enzim ve proteinlerin fonksiyonunu bozarak çarpıntı, baş ağrısı, huzursuzluk, yorgunluk, egzersiz intoleransı, duyu bozuklukları gibi bulguların ortaya çıkmasına neden olabilir. Demir eksikliği anemisinde infeksiyonlara eğilim de artar. Süt çocuklarında huysuzluk, iştahsızlık ve gelişme geriliği görülebilir. Fizik aktivite, oyuna ve çevreye ilgi azalır. Kas fonksiyonlarında bozukluk görülebilir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda hem demir eksikliğinde, hem de demir eksikliği anemisinde dikkat eksikliği, kognitif bozukluklar, davranış bozukluğu ve motor gelişmede gecikme olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliğinde; katılma nöbetleri, huzursuz bacak sendromu, febril konvülsiyonlara yatkınlık da bildirilmiştir. Pika; demir eksikliğinde görülen bir hastalıktır. Gastrointestinal şikayetler sorgulanmalıdır.

Fizik Muayene

Demir eksikliği anemisinde deri, konjonktiva, tırnak yatakları, dudak ve avuç içinde solukluk görülür. Avuç içindeki çizgilerdeki solukluk önemli bir anemi belirticidir. Anemide taşikardi, yorgunluk, halsizlik, kulak çınlaması, kalpte üfürüm, süt çocuklarında iştahsızlık, iritabilite bulguları huysuzluk görülebilir. Hastalarda anoreksi, efor kapasitesinde azalma ve derin anemilerde kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Demir eksikliği anemisinde tırnaklar kırılmandır, tırnakların düzleşmesi ve kaşık tırnak özellikle erişkin yaşta sık görülmektedir. Hastalarda mavi sklera, bazı hastalarda trombositopeni ile ilişkili olarak peteşi ve purpura görülebilir. Dudak kenarlarında dilde papiller atrofi, çatlama ve ülserasyon, filiform papilla kaybı, angular stomatit görülebilir. Beslenme bozukluğuna bağlı büyüme geriliği ya da obezite görülebilir. Solukluk, karaciğer ve dalak büyüklüğü, kalpte üfürüm dikkatle değerlendirilmelidir.

Laboratuvar

Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan bazı belirteçler aşağıda vurgulanmıştır.

Tam Kan Sayımı: Çocukluk çağında kabaca 11gr/dl altındaki hemoglobin değerleri anemi olarak değerlendirilmektedir. Ancak, bu değerler yaşa ve cinsiyete göre değişebilir. Demir eksikliği anemisi oluştuğunda eritrositler hemoglobin azalmasına bağlı olarak hipokrom ve mikrositer yapıdadır. **Ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC);** yaşa göre normal değer altına düşer. Demir eksikliği anemisinde en son MCHC etkilenecek %30'un altına iner. MCV demir eksikliği anemisinde düşüktür ve mikrositozu gösterir.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW: red blood cell distribution width): Anizositozun göstergesidir ve normal değerleri 13.4 ± 1.2 dir. Demir eksikliğin en erken bulgusu eritrosit dağılım genişliğinin artışı olsa da bu değer infeksiyon, talasemi ve inflamasyon durumlarında normaldir. RDW demir eksikliğinde özgülüğü ve duyarlılığı yüksek bir parametredir. Nadir görülen Hemoglobin H hastalığı ve S-Beta talasemide de RDW yüksekliği görülebilir. Hemogram sonucunda düşük MCV ye eşlik eden RDW yüksekliği, demir eksikliğin tanısı için erken bir işarettir.

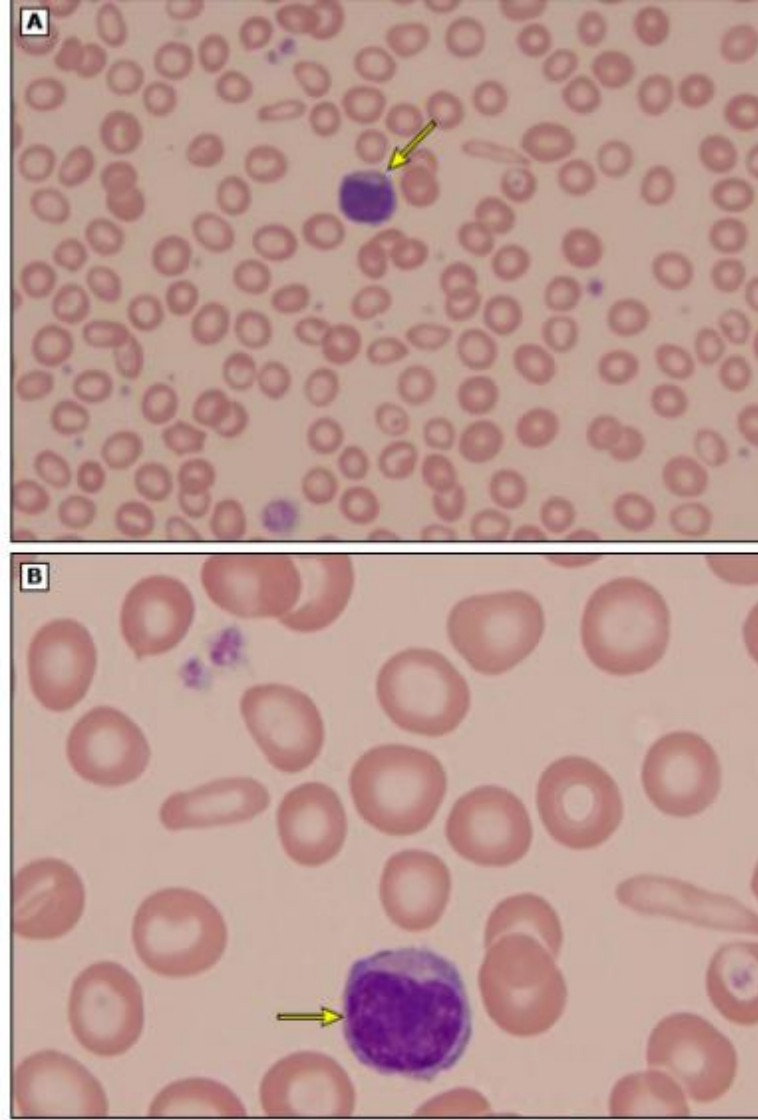
Retikülosit sayısı demir eksikliğinde genellikle normaldir; ancak kanamanın neden olduğu ciddi demir eksikliği anemisinde % 3-4'e kadar artabilir.

Periferik Kan Yayması: Periferik kan yayması tanıda değerli veriler sağlar. Eritrositlerde mikrositoz (küçük eritrositler), hipokromi (solukluk), poikilositoz (farklı şekillerde eritrositler) ve anizositoz (farklı büyüklükte eritrositler) görülür. Hedef hücreleri, bazofilik noktalanma ve normoblastlar nadir olsa da görülebilirler.

Serum Ferritin Düzeyi: Ferritin vücut demir depolarının en önemli göstergesidir. Yaş gruplarına göre değişmesine rağmen serum ferritin serum düzeyinin $12 \mu\text{g/ml}$ nin altında olması demir eksikliğin erken bulgusudur. Düşük ferritin değerleri demir depolarının azalmış olduğunu gösterir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için infeksiyon, inflamasyon, kanser ve karaciğer hastalığı gibi durumlarda ise yükselir. Akut faz reaksiyonuna bağlı ferritin artışını dışlamak için ayırıcı tanıda birlikte C reaktif protein (CRP) bakılması da önerilmektedir.

Serum Demir Düzeyi, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Satürasyonu: Serum demir düzeyinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde artış ve transferrin satürasyonunda (serum demiri/ total demir bağlama kapasitesix100) azalma (< %15) demir eksikliğini gösteren bulgulardandır. Demir eksikliği anemisinde transferrin saturasyonu % 10'un altına düşer. Kan örneklerinin öğleden önce alınması önerilmektedir çünkü gün içerisinde düzeyi değişiklik göstermektedir

RESİM 2 :Demir eksikliği anemisinde periferik yayma örneği



Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP): Demir eksikliği anemisi tanısında rutin uygulamaya girmemiştir. Hem sentezinde protoporfirin demirden bir önceki basamakta yer alır. Demir eksikliğinde protoporfirin kullanılamaz, normoblastlar içinde birikir ve serbest eritrosit protoporfirini artar. Normal serbest eritrosit protoporfirin düzeyi 15.5 ± 8.3 mg/dL olup 40 üzerindeki değerler yüksektir. Erken tanıda ve taramalarda değerlidir çünkü demir eksikliğinde henüz mikrositoz ve anemi oluşmadan artar. Gün içinde değerlerinde değişiklik olmaması, tedavi sırasında yüksek kalması, tedavi bitiminde normale dönmesi ve talasemide normal değerlerde seyretmesi nedeniyle nitelikli bir parametredir. Kurşun zehirlenmesi gibi hem sentezini bozan diğer durumlarda da artacağı (>100) akılda tutulmalıdır.

Serum Transferrin Reseptörü (sTfR): Serum TfR düzeyi ELİSA yöntemi ile ölçülebilir. Rutin kullanıma girmeyen, pahalı bir tetkiktir. Transferrin hücre membranındaki transferrin reseptörü (TfR) aracılığı ile demiri dokulara verir. Serum transferrin reseptörü düzeyi

eritropoietik aktiviteyi ve fonksiyonel demir gereksinimini göstererek, organizmanın demir durumu hakkında objektif bir ölçüm sağlamaktadır. Hücre düzeyinde demir eksikliğinin en iyi göstergelerinden birisi serum transferrin reseptörü artışıdır. Demir depolarının tükenmesiyle birlikte TfR düzeyi artış (5-9 µg/L normal değeri) gösterir. Ferritin aksine, serum transferrin reseptörü düzeyi kronik hastalıklar, infeksiyon ve inflamatuvar olaylardan etkilenmez. Kronik hastalık anemisinde serum transferrin düzeyi normaldir. Serum transferrin reseptörü düzeyinin logaritmik ferritin seviyesine oranı da (sTfR–F indeksi) demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında en iyi göstergelerden biri sayılmaktadır. Kronik hastalık anemisinde sTfR–F indeksi 2.5 altında, demir eksikliği anemisinde ise 2.5 üzerindedir.

Retikülosit Hemoglobin İçeriği (Chr): Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılabilecek, erken dönemde hassas bir parametredir. Demir eksikliği anemisinde retikülosit hemoglobin içeriği < 29 pg dir. Retikülosit hemoglobin içeriği demir eksikliği başlamasından sonra birkaç gün içerisinde düşer. Yüksek MCV değerlerinde ve talasemide yalancı pozitiflik olabilir. Tarama testlerinde özgüllüğünün düşük olması , sadece bazı analizörlerde çalşılabilmesi nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Hepsidin: Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artarken, demir depolarının azalması durumlarında sentezi azalır. Ferritin gibi akut faz reaktanı olması nedeniyle inflamasyonda yükseklik gözlenebilir. Yeterli standartların olmaması, laboratuvarlar arası farklılıklar olması ve inflamasyonda artış göstermesi hepsidinin demir eksikliği tanısında rutin kullanımını engellemektedir.

Kemik İliği Demir Boyaması: Kemik iliği preparatları Prusya mavisi ile boyandığında demir, makrofajların sitoplazmasında partiküller şeklinde ve çekirdekli eritrositlerin üçte birinde mavi inklüzyon cisimcikleri olan sideroblastlar şeklinde izlenir. Kemik iliği demir boyaması demir eksikliği anemisi tanısında en güvenilir yöntem olmakla birlikte rutin olarak kullanılmaz. Ayırıcı tanı yapılması gerektiğinde önerilir. Demir azaldığı zaman kemik iliğindeki sideroblast sayısı hızla düşer, bu da demir eksikliğinin duyarlı ve yüksek derecede güvenilir bir ölçüsüdür.

Demir tedavisine cevap alınması, demir kullanımından sonra aneminin düzelmesi en önemli tanı yöntemidir. Tedaviye başlandıktan 5-7 gün sonra retikülosit artışı, 2-4 hafta sonra 1-2 g/dl hemoglobin artışı, 4-6 hafta sonra RDW'nin normale dönmesi ve 3 ay sonra MCV'nin normal değerlere dönmesi demir tedavisine yanıt alındığını gösteren belirteçlerdir. Laboratuvar değerleri demir eksikliğinin dönemlerine göre değişkenlik gösterir.

TABLO 7 -Dünya Sağlık Örgütü’nün yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hemotokrit alt sınırları

Yaşa ve cinsiyete göre gruplar	Hemoglobin (g/dL)	Hemotokrit (%)
6-59 ay arası çocuklar	11	33
5-11 yaş arası çocuklar	11,5	34
12-14 yaş arası çocuklar	12	36
>15 yaş kızlar	12	36
>15 yaş erkekler	13	39

TABLO-8 Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları

Kan sayımı:
RDW>14
RBC: düşük
Hb, Htc: yaşa ve cinsiyete göre düşük
MCV: yaşa ve cinsiyete göre düşük
MCV alt sınır saptanırken: 70+yaş (<10 yaş için)
(MCV<72 ise genellikle anormaldir)
MCV için üst sınır: 84+yaşx0,6 (>6 ay için)
(MCV>98 her zaman anormaldir)
MCH<27 pg
MCHC<%30
Trombositoz
Nadiren: Trombositopeni, lökopeni
Periferik yayma:
Hipokromi
Mikrositoz
Anizokromi
Anizositoz
Kalem hücreler
Nadiren: Bazofilik noktalanma, hedef hücreler, hipersegmente nötrofiller
Serum ferritin <12 ng/mL
*Serum demiri: <30 mcg/dL
*TDBK>480 mcg/dL
Transferin saturasyonu (Demir/TDBKx100) <%16
Metzner indeksi (MCV/RBC) >13
*Yaşa, cinsiyete ve diğer etmenlere göre değişebilir. Birlikte değerlendirilmelidirler

TABLO 9-Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Ferritin	*Düşüklüğü demir eksikliği için tanısız bir testtir. *Çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 mikrogram/l'nin altında olması DE olarak kabul edilir.	*Enfeksiyon, yangı, kanser ve karaciğer hastalıklarında yüksek bulunur. Bu durumlarda CRP ve/veya ESH bakılması önerilir (bkz. Kronik hastalık anemisi). *Ferritin, yukarıda belirtilen durumların varlığında, demir eksikliği tanısı için güvenilmeyen bir tetkik olarak kabul edilir.
Serum demir Serum demir bağlama kapasitesi	* Düşük serum demiri *Yüksek serum demir bağlama kapasitesi	*Enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarda bu test sonuçları güvenilir değildir. * Serum demiri için, tercihen sabah aç karına alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi önerilir.
Transferrin saturasyonu (TS) yüzdesi	*Düşük TS (<%15)	*TS=serum demiri/demir bağlama kapasitesi x100 formülü ile hesaplanır.
Demir tedavisine cevabın takibi	Demir tedavisine iyi hematolojik yanıtın gösterilmesi ile de tanı konulabilir.	*Devam eden kan kaybı ve demir emilim bozukluklarında tanısız değildir

TABLO 10-Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tetkik	Uygulama	Özel durumlar
Retikülosit	Tedavi başladıktan 5-7 gün sonra yüksek değerler görülür.	Hafif anemilerde bu yükselme görülmeyebilir.
Hemoglobin	Tedavi başladıktan 2-4 hafta sonra Hb'de 1-2 g/dl yükselme görülür.	Bu yükselmenin görülmesi ile demir eksikliği tanısı konulur.
RDW	Tedavi başladıktan sonra yükselir, genellikle 4-6 hafta sonra normale döner.	
MCV	Genellikle üç ay sonra normale döner.	Altta yatan, talasemi minör gibi mikrositer anemilerde düzelme olmaz.

Özetle demir eksikliği anemisinde laboratuvar bulguları

1. Yaş gruplarına göre hemoglobin değerinin düşük olması
2. Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi (MCV de azalma ((12-24 ay < 70fl, 24-48 ay < 73 fl, 2-12 yaş <76fl)) , MCH'nin 27 pg'nin altında olması, MCHC'nin 30g/dl nin altına düşmesi, RDW'nin artmış olması
3. Periferik yayma: Eritrosit morfolojisi (hipokromi, anizositoz, poikilositoz, kalem hücresi)
4. Serum ferritininde azalma < 12 ng/ml (İnfeksiyon ve inflamasyon durumlarında güvenilir değildir, beraberinde CRP/eritrosit sedimantasyon hızı bakılmalıdır.)
5. Serum demirinde azalma (Sabah aç karnına bakılması önerilir)

- a) Total demir bağlama kapasitesinde artma (Sabah aç karnına bakılması önerilir)
b) Transferrin saturasyonunda azalma (%15'in altında)

6. Demir tedavisine cevap

- a) Tedaviyi takiben 5-7 günde retikülosit artışı
b) Tedaviyi takiben 2-4 hafta sonra 1-2 g/dl hemoglobin artışı,
c) Tedaviyi takiben 4-6 hafta sonra RDW'nin normale dönmesi
d) Tedaviyi takiben 3 ay sonra MCV'nin normal değerlere dönmesi

7. Serum transferrin reseptör düzeyinde artış

8. Serbest eritrosit protoporfirininde artma

9. Retikülosit hemoglobin içeriğinde azalma

10. Kemik iliği incelemesi

- a) Eritroblastlarda sitoplazmik maturasyonda gecikme
b) Demir içeren eritroblast sayısının azalması

TABLO 11-DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE AYIRICI TANI

Hastalıklar	Etnik köken	Hb	MCV	Ailenin MCV değeri	RDW	FEP	Ferritin	Serum Demir	SDBK	Kemik iliği demir durumu	Hb elektroforezi	Diğer bulgular
Demir eksikliği anemisi	Özellik yok	D	D	N	Y	Y	D	D	Y	D	N	
B talasemi B talasemi taşıyıcı (heterozigot)	Akdeniz	D	D	Birinde D	N	N	N veya Y	N	N	N	A2 artmış F N veya Y	Normal FM
B talasemi (homozigot)		D	D	İkisinde D	N	Y	Y	Y	Y	Y	F Y (%60-90)	HSM
α talasemi Sessiz taşıyıcı	Asyalılar, Zenciler	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Hematolojik anormallik yok
Talasemi taşıyıcı		N/D	D	Birinde D	N	N	N/Y	N	N	N	N	Eritrositler içindeki inklüzyon cisimcikler
Hemoglobin H hastalığı		D	D		Y	N	N / Y	N / Y	N	Y	Hemoglobin H (%2-40)	
Kronik enfeksiyon anemisi	Özellik yok	D	N	N	N	Y	N / Y	D	N/D	N/Y	N	
Sideroblastik anemi	Özellik yok	D	N	N	Y	N / Y	N / Y	N/Y	N/D	Y	N	

Not: N: Normal, D: Düşük, Y: Yüksek

4.3.1.6 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ

1. DEA'nın nedeni araştırılır, tedavide öncelikle, demir eksikliğinin nedeni ortadan kaldırılır. Özellikle süt çocukluğu ve adolesan dönemde DEA gelişmesine en sık yol açan neden, artan demir ihtiyacıdır; çocukluk ve adolesan dönemde altta yatan kanama, parazitoz veya çölyak

hastalığı gibi emilim bozuklukları da araştırılmalıdır.

2. Demir tedavisi:

a. Demirin ferro (+2) tuz formunu içeren ilaçlar (ferro sulfat) kullanılır. Oral olarak hastalar ferro sulfat formunu tolere edemezlerse ferri (+3) formunu içeren ilaçlar da kullanılabilir.

b. Aneminin derinliğine göre, ilaç dozu 3-6 mg/kg/gün elementer demir içerecek şekildedir. Hafif anemilerde demir ilaçları tek doz olarak da verilebilir. Günlük toplam doz iki veya üçe bölünerek verilebilir. İlaçların emiliminin yüksek olması için aç karına alınması (yemeklerden 2 saat sonra) gereklidir. Demir tedavisi başladıktan sonra hastanın hemoglobini 2-4 haftada 1-2 g/dl artar. Bu dönemde hasta, aneminin derinliğine göre uygun aralıklarla hemogram kontrolü ile takip edilir.

c. Oral demir ilacı kullanımına tahammülsüzlük sık görülür. Böyle bir durumla karşılaşırsa, ilaç 1-2 gün kesilir. Daha sonra düşük bir dozdan başlanarak, hasta tolere ettikçe dozu artırılarak 4-5 gün içinde ideal doza çıkılır. Oral demir ilaçlarının yan etkileri (bulantı, kusma, konstipasyon, ishal, dispepsi, gaz, dışkıının siyah renkli olması, dişlerin siyaha boyanması) konusunda bilgi verilir. Dişlerin siyaha boyanmasını azaltmak için, damla veya şurup formunun dişlerle temas etmeyecek şekilde verilmesi, ilacın meyve suyu veya su ile seyreltilerek verilmesi önerilir.

d. Demir emilimi, proton pompa inhibitörleri, antiasitler, histamin 2 reseptör antagonistleri, kalsiyum, alüminyum, magnezyum veya çinko içeren bazı ilaçların birlikte kullanımıyla azalır. Demir, kinolon, levodopa, metildopa, levotiroksin, bifosfonatlar, tetrasiklin, penisillamin gibi ilaçların emilimini düşürür. Bu ilaçlarla, demir ilaçları arasında en az 2 saat araverilmelidir.

e. Hastanın anemisi, uygun demir ilaçları ve altta yatan hastalığın tedavisiyle, 1-2 ayda düzelir. Anemi düzeldikten sonra 2-3 ay daha vücut demir depolarını doldurmak için tedaviye devam edilir.

f. Kalp yetmezliğine neden olacak derinlikte bir anemi veya hipoksinin eşlik ettiği bir durum mevcutsa eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hastanın durumu düzeldikten sonra demir tedavisi başlanır.

g. Oral demir tedavisine uyumsuzluk veya tolerasyon güçlüğü varsa, demir emiliminde sorun

varsa, devamlı kan kaybı varsa parenteral demir tedavisi verilir. Parenteral tedavide demir sukroz, demir glukonat (Türkiye’de bulunmuyor) veya demir dekstran verilebilir. Aşağıdaki formül yoluyla da parenteral demir miktarı bulunur:

$$\frac{(\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}) \times \text{Kan volümü (80 ml x vücut ağırlığı)} \times 5,1}{100}$$

Parenteral tedaviye cevap oral tedaviye alınan cevaptan daha hızlı değildir. Parenteral demir tedavisinin yan etkileri; anafilaksi, ateş, kızarma (“flushing”), hipotansiyon, artralji, miyalji, miyalji, Hastanın % 0,5-1’inde anafilaksi gelişebilir bu nedenle küçük bir test dozundan sonra, 30 dk beklendikten sonra ilacın uygulanması önerilir. Günlük dozu, 100 mg/gün geçmeyecek şekilde toplam doz bölünerek intravenöz infüzyon olarak verilir. Çocuklarda kas kitlesi fazla olmadığı için ,intramusküler enjeksiyonla emilim değişken olduğundan, ağrı ve deride renk değişikliğine yol açtığından, intramusküler enjeksiyon genellikle çocuklarda tercih edilmez ancak zorunlu durumlarda dikkatle uygulanabilir.

Oral demir tedavisine yanıt yoksa ; ailenin ilacı düzenli ve uygun verip vermediği ,dozun yeterliliği sorgulanır. Demir emilimini bozacak ilaç alımı sorgulanır. Demir kullanımını ve emilimini etkileyen faktörler gözden geçirilir. Vitamin B12, folik asit eksikliği gibi birlikte olabilecek durumlar araştırılır. Kanama odağı araştırılır. Kronik hastalık anemisi, hemoglobinopatiler (özellikle talasemi minör), çinko eksikliği, kurşun intoksikasyonu, bakır eksikliği, sideroblastik anemiler, v.b gibi tüm hipokrom mikrositer anemilerle ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Son kontrol, tedavi sonlandırıldıktan 1 hafta sonra önerilir. Bu kontrolde tam kan sayımı ve serum ferritin düzeyi (CRP ve ESH ile birlikte) bakılır. Hasta ayrıca 3-6 ay sonra kontrol amaçlı bir kez daha değerlendirilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Demir Desteği Önerileri

- Düşük doğum ağırlıklı doğan çocuklarda 2 mg/kg/gün sıvı formülasyon demir, 2. ayda başlanır, 12 ay süreyle, tercihen 24. aya kadar devam edilir.
- Anemi prevalansının %40 ın üzerinde olduğu ülkelerde 6-24 ay arası çocuklara günde toplam 12.5 mg demir + 50 mikrogram folik asit desteği tercihen 24. Aya kadar verilir.
- Aneminin %40 üzeri olduğu yerlerde 24 aydan 59 aya kadar olan çocuklar, 2 mg/kg/gün veya 20-30 mg/gün demir desteği almalıdır.

- Aneminin %40 üzeri olduğu yerlerde okul çağı çocukları (6-11 yaş) 30-60 mg/gün demir, 250 g/gün folik asit almalıdır.
- Aneminin %40 üzeri olduğu yerlerde adolesanlar 60 mg/gün demir, 400 g/gün folik asit almalıdırlar.

Demir desteğine uyum önemlidir. 60 mg ya da daha fazla demir desteğinin günlük dozunda bulantı, ishal, epigastrik ağrı ya da kabızlık varsa destek öğünlerle alınmalıdır. Bu

durumda emilim yaklaşık %40 azalır. Tek doz alınıyorsa gece yatarken alınması daha iyidir. Dışkı zararsız olarak siyaha dönebilir. Tedavi kesilmemelidir. Demir ile beraber yüksek miktarda vitamin C desteği epigastrik ağrıya sebep olabilir. Demir tetrasiklin, sülfonamid ve trimetoprim emilimini inhibe eder. Demir damlaları fazla alınması halinde demirzehirlenmesi riski nedeniyle, çocukların ulaşamayacağı yerlerde saklanmalıdır.

4.3.1.7. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDEN KORUNMA

Türkiye’de anemi nedenleri arasında demir eksikliği anemisi, halen en sık görülen anemidir ve toplum sağlığını önemli derecede etkileyen bir sorun olması nedeniyle çocuklarda demir eksikliğinin gelişiminin önlenmesi önceliklidir. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, 1 yaşından önce inek sütü başlanan ve günlük süt tüketimi 500 ml’den fazla olanlar, öyküsünden demirden zengin gıdaları az aldığı belirlenen çocuklar, altta yatan kronik hastalığı olan çocuklar demir eksikliği açısından risk altındadır. Demir eksikliği anemisini önlemek amacıyla;

1. Anne sütü ile beslenme teşvik edilmelidir.. Doğumdan sonraki ilk 4–6 ay sadece anne sütü yeterlidir.
2. Miadında doğan bebeklere 4 aydan sonra, 1 mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 g altında doğan bebeklere 2 aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir içeren damlalar başlanarak, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilir.
3. Altı aydan sonra, anne sütünün yanında, demirden zengin içerikli ek gıdalarla beslenmesi önerilir. Bu yaşta anne sütü alamayan bebeklerin, ek gıdanın yanında demirden zengin formüle mama ile beslenmesi önerilir.
4. Günlük inek sütü tüketimi 2 su bardağını geçmemelidir.

5. MATERYAL METHOD

5.1. ÇALIŞMANIN TANIMLAMALARI

5.1.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada; Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 'ne 01 Ocak 2015 -01 Ocak 2017 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvurup tetkik edilirken hemoglobin değeri 11.5 altında saptanmış 12-24 aylık yaş grubundaki çocukların; Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılında "Demir gibi Türkiye Projesi Genelgesi" kapsamında başlattığı , aile sağlığı merkezleri tarafından 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik amaçlı ücretsiz olarak verilen demir desteğinin kullanımı araştırılmıştır.Çalışmaya 48 kız , 52 erkek olmak üzere hemoglobin değeri 11,5 tan küçük Meintzer indexi 14 ün üzerinde olan 100 sağlıklı bebek alınmış, demir profilaksisini düzenli olarak kullanmış , hiç kullanmamış ve düzensiz olarak kullanmış hastalarda hemoglobin , hematokrit ve MCV değerleri karşılaştırılmıştır.

5.1.2. Hasta Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Herhangi bir sebeple çocuk kliniğimize başvurmuş
2. Term doğum olan
3. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen
4. 12 ay ve üstü ve 24 ay ve altı yaş grubundaki hemoglobin değeri 11,5 altında ve Meintzer indexi 14 ün üzerinde olan hastalar
5. Talasemi tanısı ekarte edilmiş hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 12 ay altı ve 24 ay üstü yaşındaki hastalar
2. Eşlik eden sistemik ve kronik hastalığı olanlar
3. Premature ve düşük doğum öyküsü olan hastalar
4. Talasemi taşıyıcısı olduğu tespit edilmiş hastalar

5.1.3. Değerlendirilen Parametreler

- 1) Tam kan sayımı bakılarak hemoglobin, hematokrit,RBC, MCV değerleri
- 2) Meintzer indexi

5.1.4. Method

Tam Kan Sayımı: EDTA'lı tüpe 0.5 cc kan örneği alınmış, Beckman Coulter LH 780 cihazı kullanılarak, kalorimetrik cihazla ölçülmüştür. Hastaların Hb, Htc, MCV, RBC değerleri elde edilmiştir.

5.2. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiklerden sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve %95 güven aralığı (alt ve üst sınır) kullanılmıştır. p değeri 0,05'den küçük olanlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. ÇALIŞMANIN BULGULARI

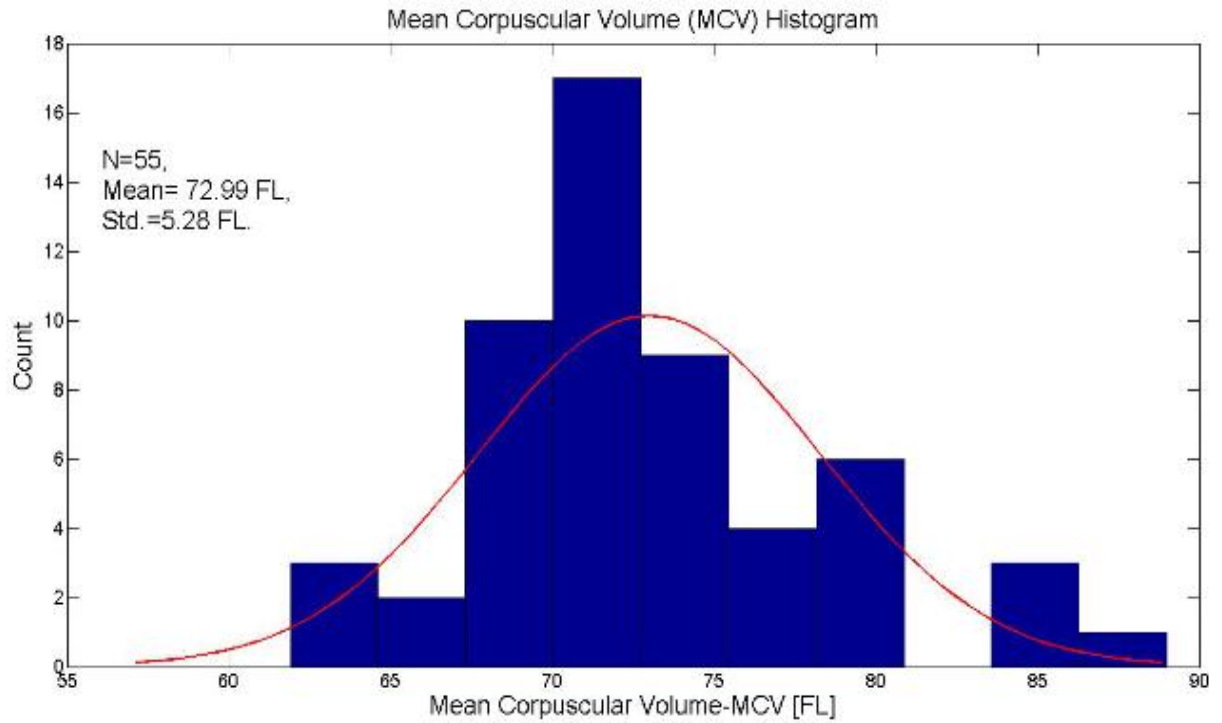
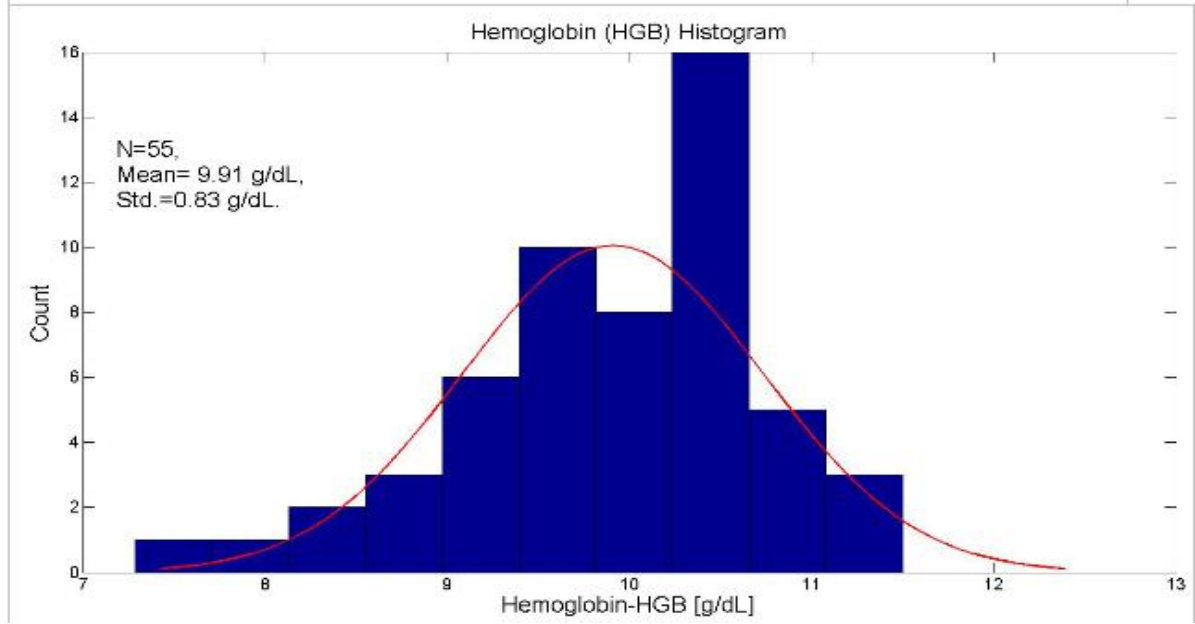
6.1.1. Hasta Sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılımı

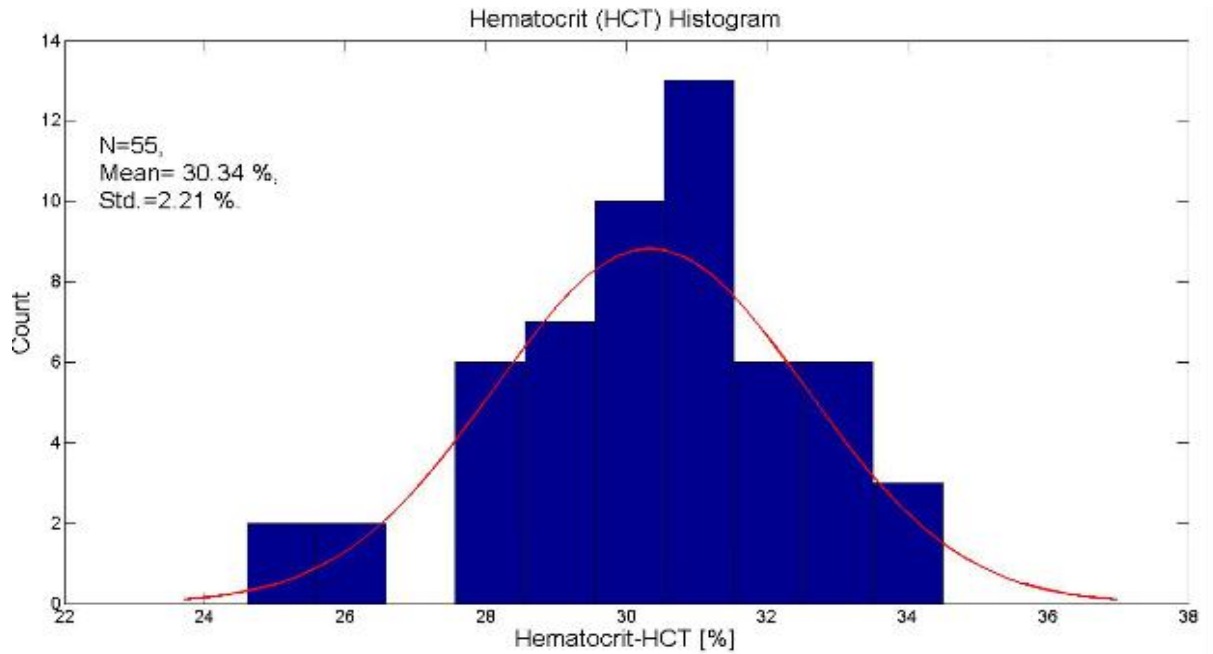
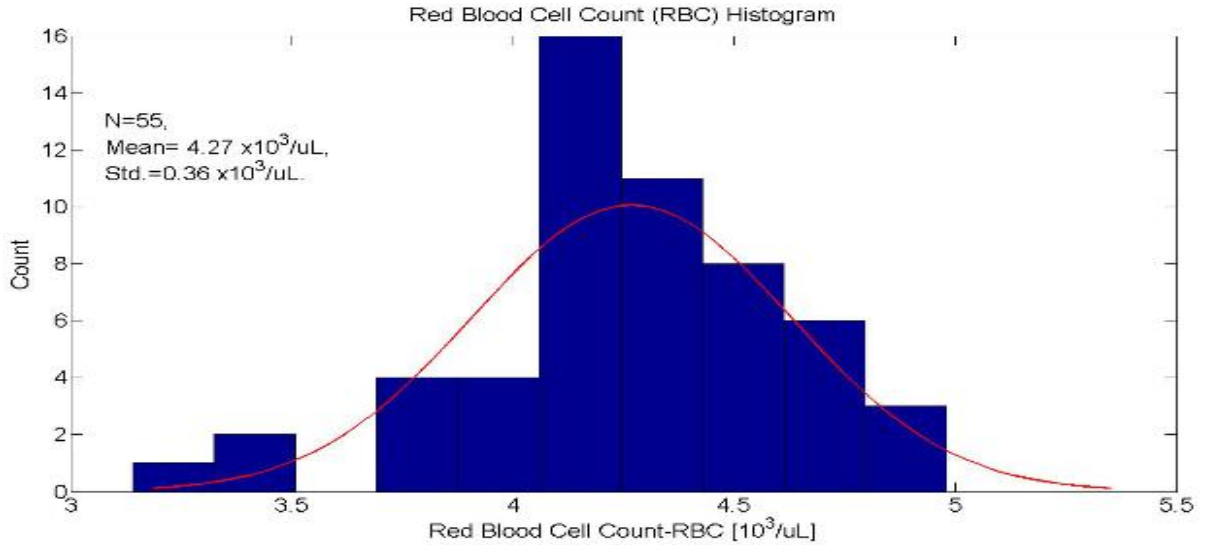
Çalışma grubunu oluşturan 100 bebeğin 52 (%52) si erkek, 48 (%48) i kız bebekten oluşmuştur. 100 bebeğin de hemoglobini 11,5 in altında ve Meintzer indexi 14 ten büyüktür. 100 bebekten 29(%29) tanesi düzenli ve yeterli dozda demir profilaksisi almış, 16 tanesi düzensiz ve yetersiz olarak demir profilaksisi almıştır. 55 bebeğin 36'sı (%65) yan etki nedeniyle (kabızlık, kusma, ishal) kullanmamışlar, geri kalanı ise iştahı ve beslenmesinin iyi olduğunu, büyüme ve gelişiminin normal olduğunu gözlemledikleri için hiç demir profilaksisi almamıştır. Kusma ve kabızlık en sık görülen yan etkilerdi.

6.1.2. Vakaların Hematolojik Parametreler

N=55 Hiç DP Kullanmamış Hastadan Alınan Hematolojik Değerlerin Ortalaması		
Hematolojik Değerler (N= 55 için)	Ortalama $\pm$ S.S.	%95 Güven Aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır
HGB (g/dL)	9.91 $\pm$ 0.83	9.69 / 10.12
MCV (fL)	72.99 $\pm$ 5.28	71.60 / 74.38
RBC (10^3 / μ L)	4.27 $\pm$ 0.36	4.17 / 4.36
HCT (%)	30.34 $\pm$ 2.21	27.75 / 30.92

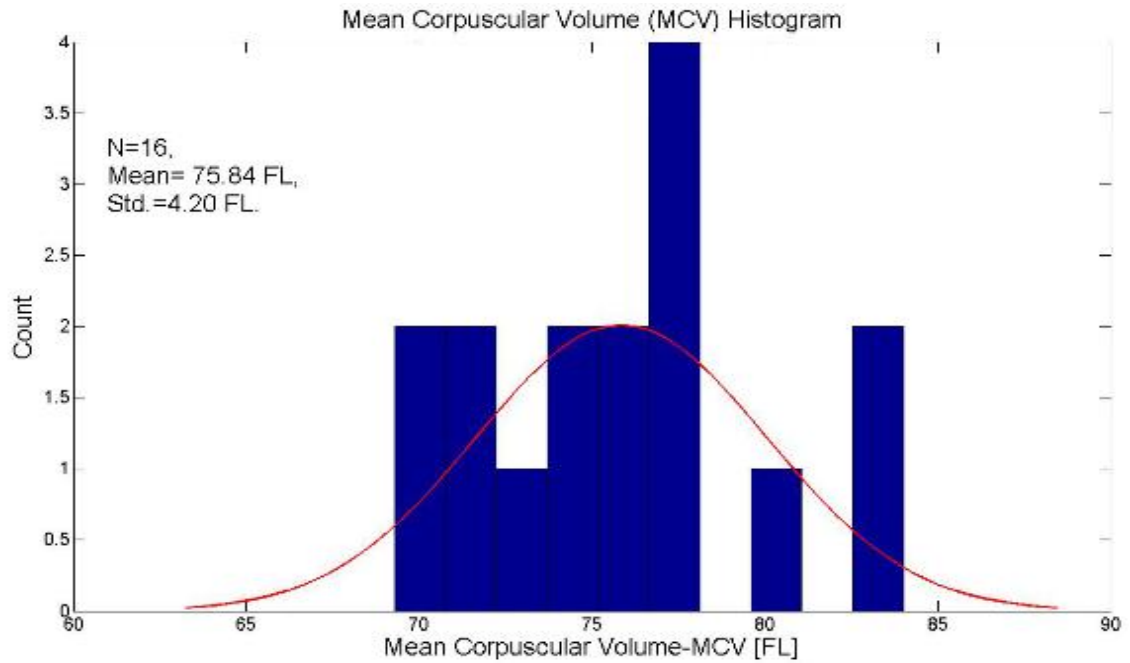
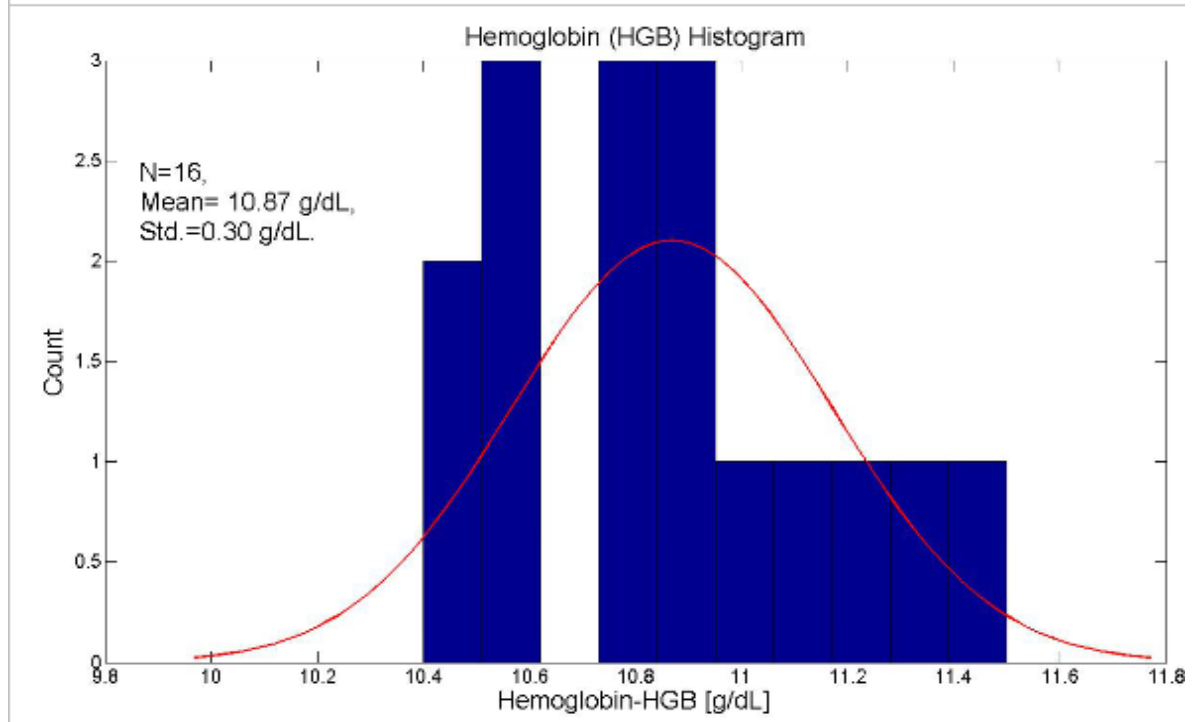
N=55 (Hiç DP Kullanmamış) için

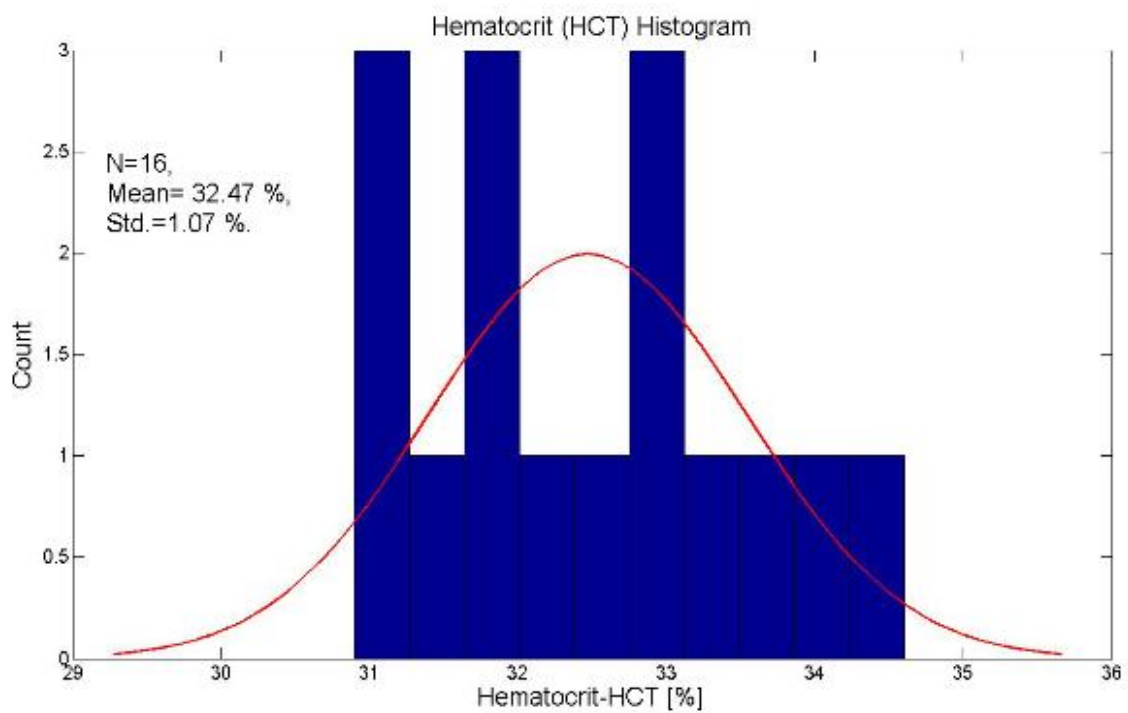
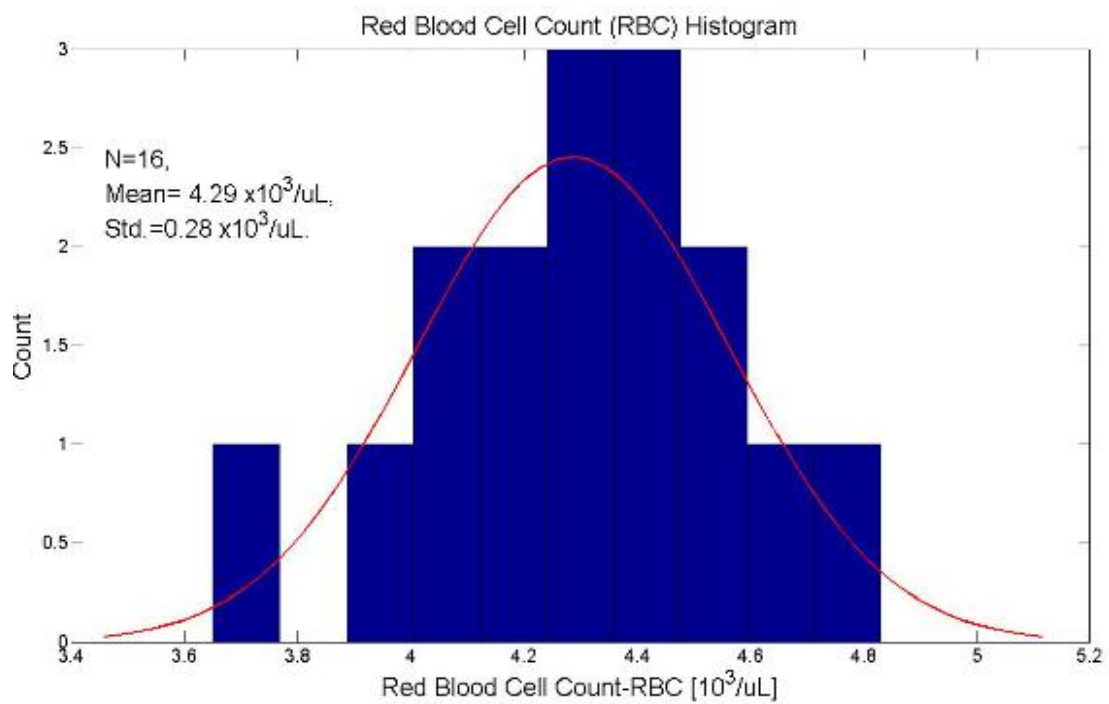




Çalışmaya alınan 100 çocuktan 55 i demir profilaksisini hiç almamıştı. Demir profilaksisi almamış 55 çocuğun Hb ortalama değeri 9.91 ± 0.83 g/dl (9.69 - 10.12) , MCV ortalama değeri 72.99 ± 5.28 fl (71.60 - 74.38) , RBC ortalama değeri 4.27 ± 0.36 (4.17- 4.36) , Hct ortalama değeri 30.34 ± 2.21 (27.75 -30.92) olarak saptandı

N=16 (Düzensiz DP kullanan 16 hasta) için

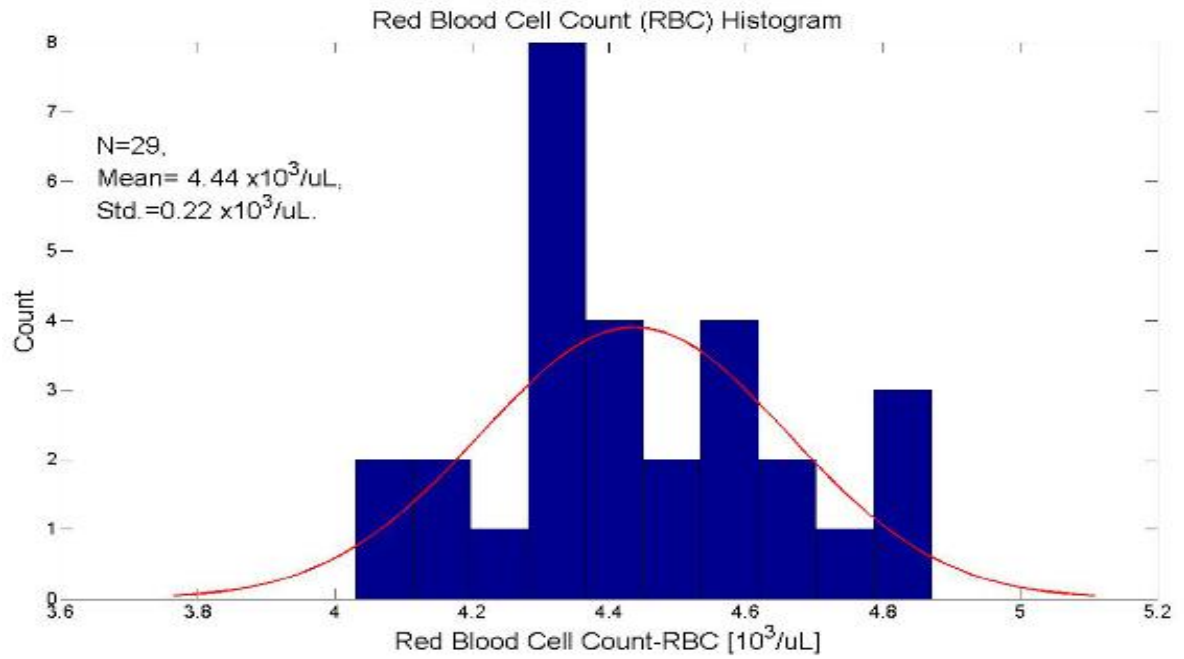
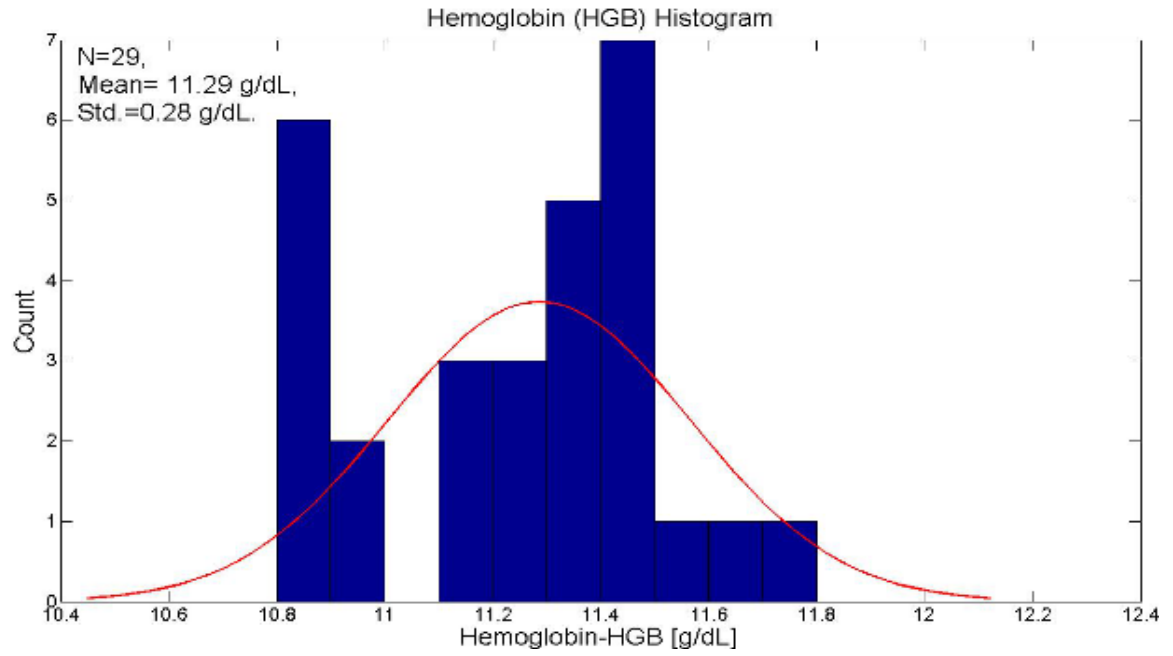


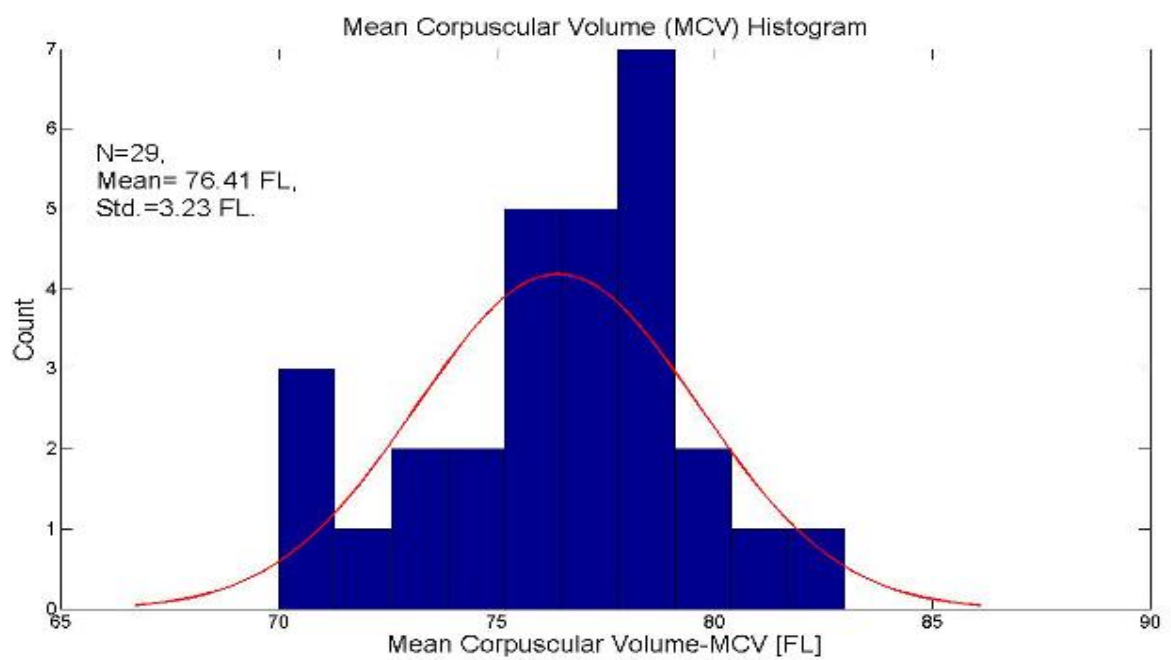
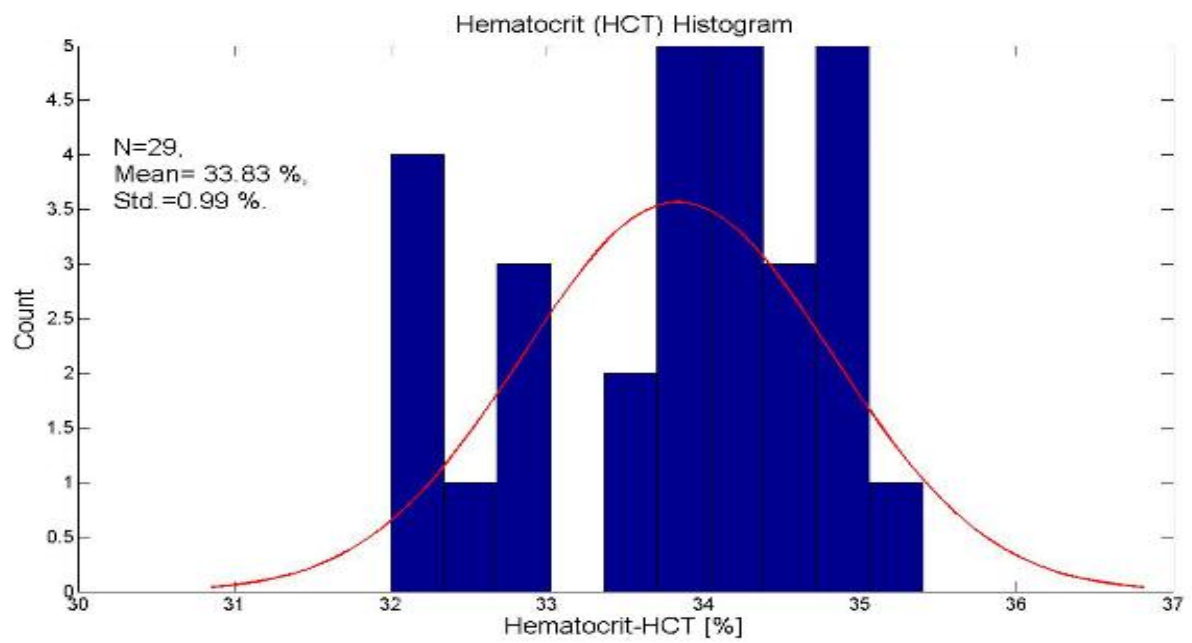


N=16 Düzensiz DP Kulllanmış Hastadan Alınan Hematolojik Değerlerin Ortalaması		
Hematoloji (N= 16 için)	Ortalama $\pm$ S.S.	%95 Güven Aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır
HGB (g/dL)	10.87 $\pm$ 0.30	10.72 / 11.01
MCV (fL)	75.84 $\pm$ 4.20	73.78 / 77.90
RBC (10^3 / μ L)	4.29 $\pm$ 0.28	4.15 / 4.42
HCT (%)	32.47 $\pm$ 1.07	31.95 / 32.99

Çalışmamızda demir profilaksisini düzensiz olarak kullanmış 16 çocuğun Hb ortalama 10.87 ± 0.30 g/dl (10.72 – 11.01) , MCV ortalama 75.84 ± 4.20 fl (73.78 – 77.90) , RBC ortalama 4.29 ± 0.28 (4.15-4.42) , Htc ortalama 32.47 ± 1.07 (31.95-32.99) olarak saptandı.

N=29 (Düzenli DP kullanan 29 hasta) için

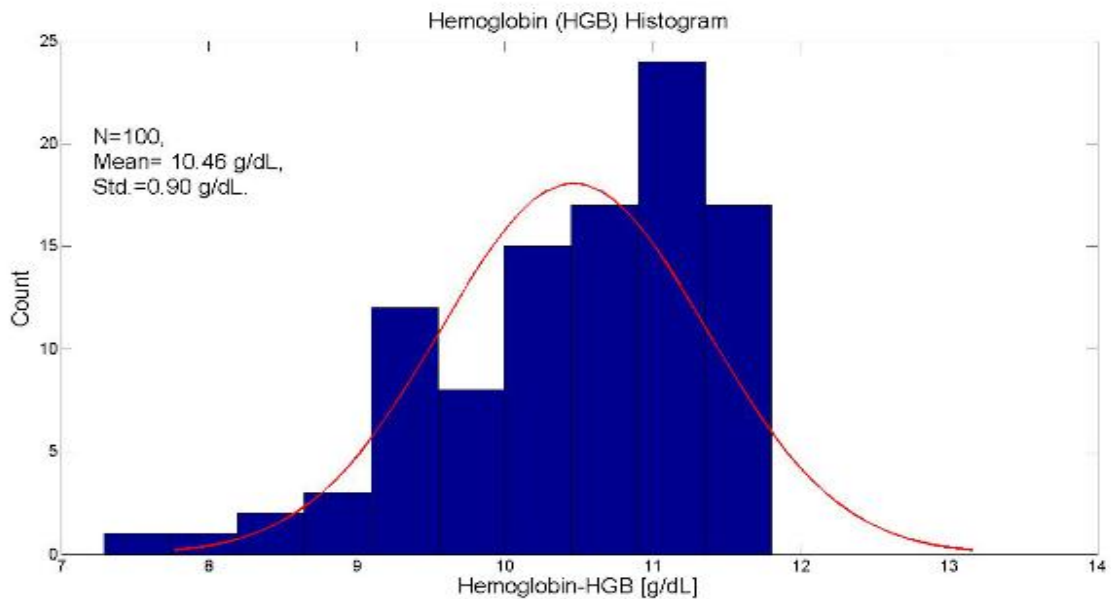


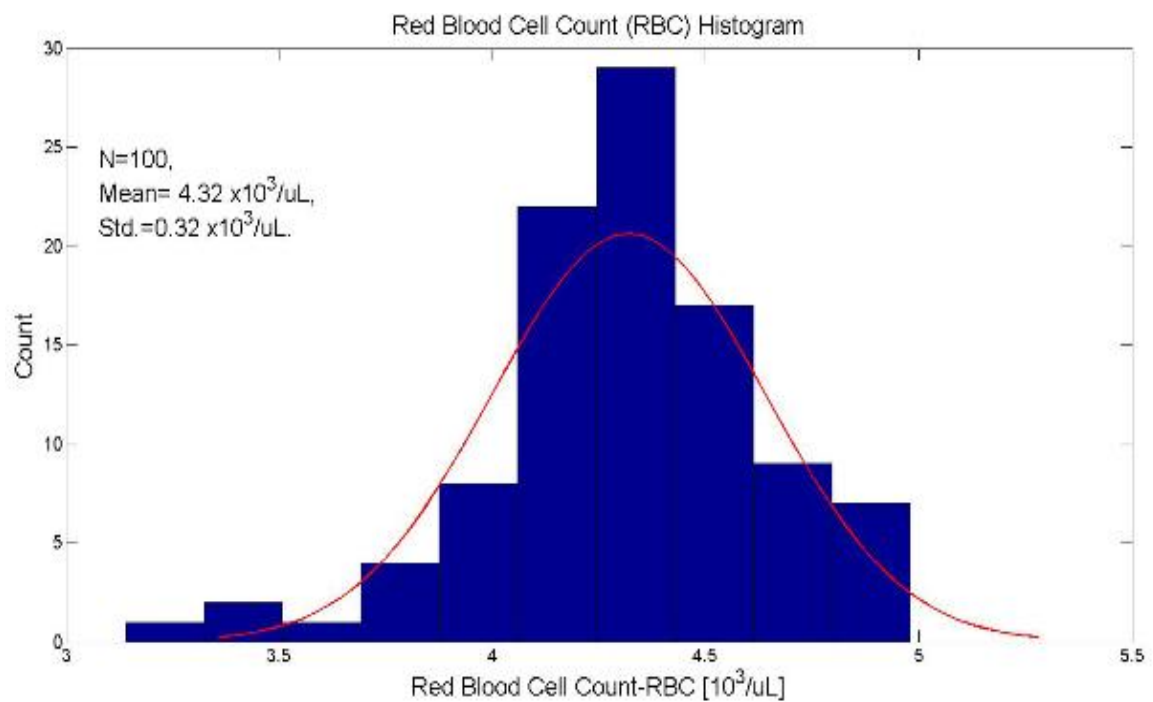
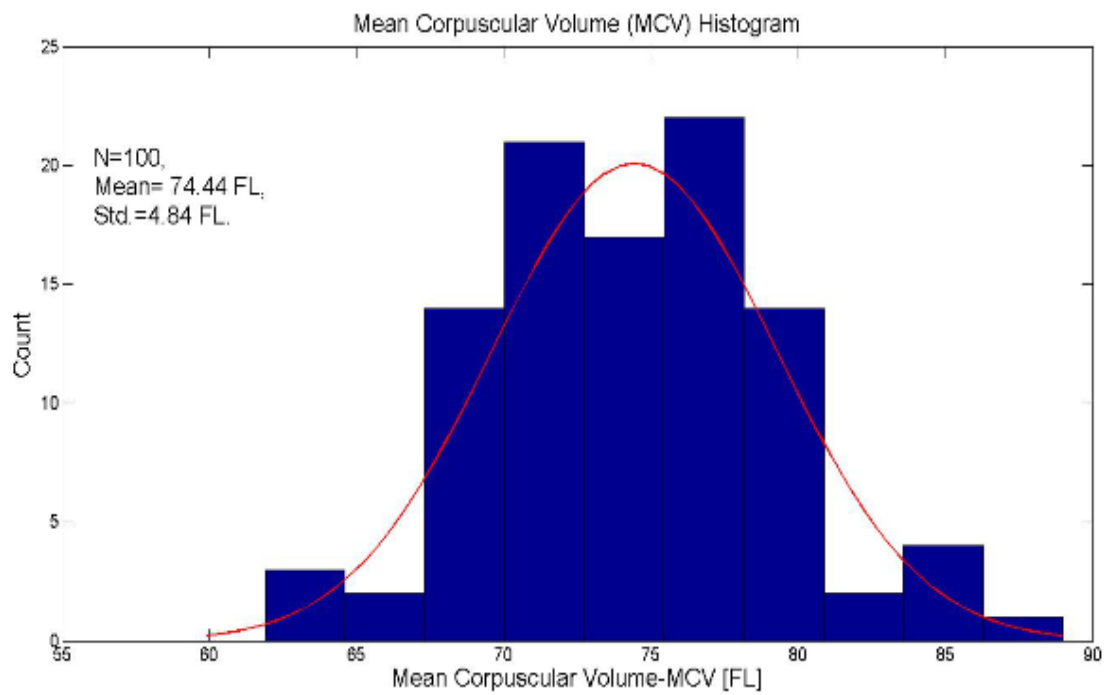


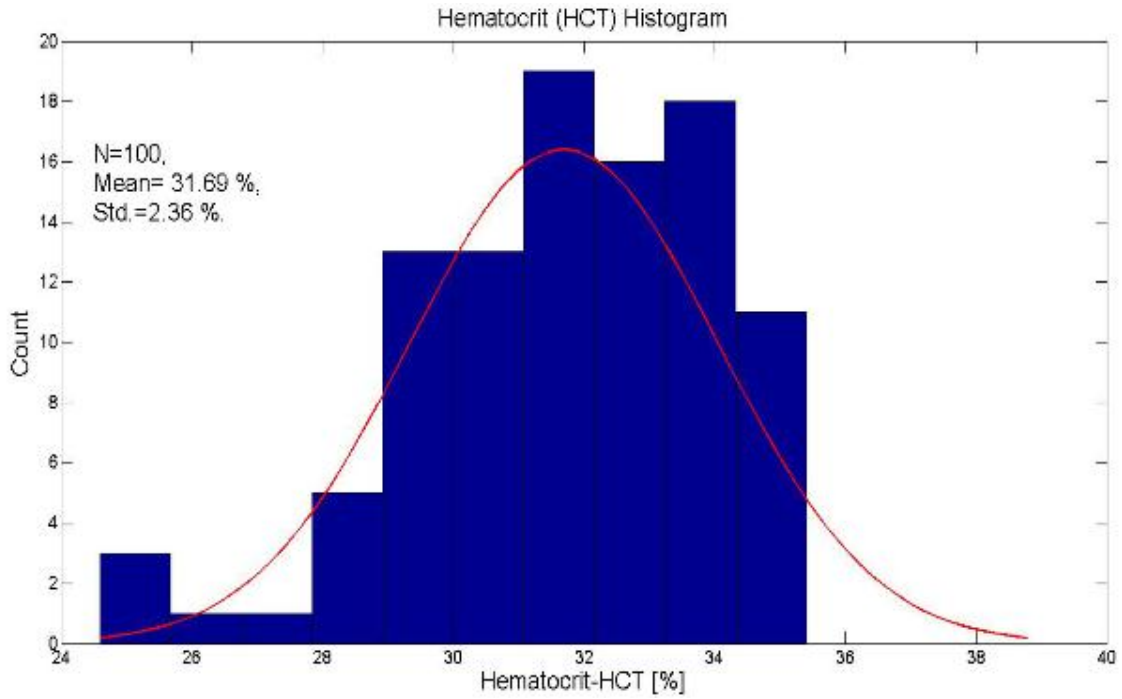
N=29 Düzenli DP Kullanmış Hastadan Alınan Hematolojik Değerlerin Ortalaması		
Hematolojik Değerler (N= 29 için)	Ortalama $\pm$ S.S.	%95 Güven Aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır
HGB (g/dL)	11.29 $\pm$ 0.28	11.19 / 11.39
MCV (fL)	76.41 $\pm$ 3.23	75.23 / 77.59
RBC (10^3 / μ L)	4.44 $\pm$ 0.22	4.36 / 4.52
HCT (%)	33.83 $\pm$ 0.99	33.47 / 34.20

Düzenli olarak demir profilaksisi kullanmış 29 çocukta Hb ortalama 11,29 $\pm$ 0.28 g/dl (11.19-11.39), MCV ortalama değeri 76.41 $\pm$ 3.23 fl (75.23-77.59), RBC ortalama değeri 4.44 $\pm$ 0.22 (4.36-4.52), Htc ortalama değeri %33.83 $\pm$ 0.99 (33.47-34.20) olarak saptandı.

N=100 (Kız-Erkek Karışık / Karma)







N=100 HASTADAN ALINAN HEMATOLOJİK DEĞERLERİN ORTALAMASI

Hematolojik Değ (N= 100 için)	Ortalama ± S.S.	%95 Güven Aralığı (CI) Alt Sınır / Üst Sınır
HGB (g/dL)	10.46 ± 0.90	10.29 / 10.64
MCV (fL)	74.44 ± 4.84	73.49 / 75.39
RBC (10³ /uL)	4.32 ± 0.32	4.26 / 4.38
HCT (%)	31.69 ± 2.36	31.23 / 32.15

Çalışmamıza dahil edilen 100 hastada Hb ortalama 10.46 ± 0.90 g/dl (10.29-10.64), MCV ortalama 74.44 ± 4.84 fl (73.49-75.39), RBC ortalama 4.32 ± 0.32 (4.26-4.38), Hct ortalama $\%31.69 \pm 2.36$ (31.23-32.15).

Demir profilaksisi hiç kullanmamış N=55 hastanın kan değerleri ile düzenli olarak

demir profilaksisi kullanmış N=29 hastanın kan değerlerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen her 4 parametre için de (HGB, MCV, RBC ve HCT) Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sonuçlar tablolarda özetlenmiştir. Demir profilaksisi hiç kullanmamış N=55 hastanın kan değerleri ile düzenli olarak demir profilaksisi kullanmış N=29 hastanın kan değerleri arasında Wilcoxon testi uygulanmış ve her dört kan parametresi için de hiç DP kullanmayanlarla düzenli demir profilaksisi kullananlar arasında, $h=1$ ve p değerlerinin hepsi 0.05'ten küçük olduğundan, istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Bu farkların p değerleri daha küçük olan HGB ve HCT parametreleri için daha belirgin olduğu sonucuna varılabilir. Tablolardan da anlaşılabacağı üzere, demir profilaksisi kullanımı dört kan değerinin de belirgin biçimde artmasını sağlamaktadır.

7-TARTIŞMA

Sağlık Bakanlığı DEA önleme ile ilgili olarak; doğumdan sonraki ilk 4–6 ay anne sütünün yeterli olduğunu, 4 aydan sonra ise demir destek tedavisi verilmesini önermektedir. Buna göre

miadında doğan bebeklere 4 aydan sonra, 1mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 g altında doğan bebeklere 2 aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir içeren damlalar başlanarak, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi, Dünya Sağlık Örgütü ve diğer bilinen pediatri örgütleri tüm dünyada en sık görülen besinsel eksiklik olan demir eksikliğinin önlenmesi için birçok öneride bulunmuştur. Bunlar arasında besinlerin demirden zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zenginleştirilmiş formüla besinlerin verilmesi, ilk bir yıl inek sütünün verilmemesi, 9-12. ayda bebeklerin demir eksikliği açısından taranması ve bebeklere demir profilaksisi verilmesidir (33).

Apak H. ve ark. yaptığı bir çalışmada, 6-9 aylık ilk altı ay anne sütü aldıktan sonra ek gıdaya geçen bebeklerde yapılan önerilere rağmen takipte demir depolarının azaldığını gösterilmiştir (39). Biz de çalışmamızda düzenli demir proflaksisi almayan 16 çocuk ile hiç demir proflaksisi almayan 55 çocuğun düzenli demir proflaksisi alan 55 çocuk ile karşılaştırıldığında hb,htc, RBC ve MCV değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik.

Ziegler E ve ark yaptığı çalışmada 1. Aydan itibaren sadece anne sütü alan term bebeklere (ilk 6 ay)proflaktik demir (7.5mg ferröz sülfat) verilmiş ve demir eksikliği anemisi prevalansı %3 olarak düşük bulunmuş.(1) **Fiel J.** ve ark yaptığı çalışmada da 1-6 ay arasında demir proflaksisi verilmiş ve 6. ayda daha yüksek Hb ve MCV düzeyleri bulunmuş.(25)

Bizim çalışmamızda da sadece anne sütü alan term bebeklerde 4. Aydan itibaren düzenli demir proflaksisi kullanımı sonrası 12-24 ay arasında hematolojik parametrelere göre demir eksikliği anemisi tespit etmedik.

Demir ve diğer mikrobeseinlerin karşılanmasında en ideal yol besinin niteliğinin iyileştirilmesidir. Besinlerin zenginleştirilmesi yaklaşımı orta ve uzun dönemde oldukça etkin ve kalıcı bir uygulamadır. Ayrıca besinlerin geliştirilmesi de demir ve diğer mikronütrient gereksinimlerinin karşılanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle hayvansal

besinlerin tüketiminin arttırılması sonucu başta demir olmak üzere pek çok gereksinim karşılanacaktır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde et tüketimi oldukça azdır. Demir desteği şu anda gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliğini önlemek için en sık kullanılan yöntemdir. Bizim çalışmamızda hasta grubumuz ve gelişmekte olan ülke olmamız sebebiyle et tüketiminin az olması da tamamlayıcı beslenmede et tüketiminin yetersiz olmasının da demir

eksikliği anemisi sıklığını arttıran bir faktör olduğunu düşündürmektedir.

DEA profilaksisinde öncelikle demirin ferro (+2) tuz formunu içeren ilaçlar (ferro sulfat) kullanılır. **Suvak Ö'nün** yaptığı çalışmada 125 hastanın 57'sinde yan etki ortaya çıkmış.

Bizim çalışmamızda da 100 hastanın 36'sında yan etki nedeniyle ilaç kullanmamışlar. Suvak Ö'nün çalışmasında ferro sülfat formunu tolere edemeyen hastalarda feri formuna geçilmiş ve birçok bebeğin ilaç değişikliğini daha iyi tolere ettiği görülmüştür. Suvak Ö.'nün çalışmasında kusma ve kabızlık en sık yan etki olarak görülmüş. (2) Bizim çalışmamızda da kusma ve kabızlık en sık görülen yan etkilerdi. Bu durumda aile sağlığı merkezlerinin aileleri yan etki konusunda bilgilendirmeleri ve gerektiğinde ilaç değişikliği yapmaları gerekmektedir.

Malbora S ve ark. yaptığı çalışma 2006 yılında 100 hastanın %77'sinin düzenli demir kullandığını tespit etmişler.(3) Bizim çalışmamızda 100 hastanın %29'u düzenli demir profilaksisi almış. Bu sonuçlar zaman içinde demir profilaksisine verilen önemin azaldığını düşündürmektedir.

Vatandaş N. ve ark yaptığı çalışmada 4. Aydan itibaren 1yaşına kadar düzenli demir kullanan 90 hasta ile hiç başlanmamış ya da düzenli kullanmayan kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı daha az demir eksikliği anemisi tespit edilmiş.(4) Bizim çalışmamızda da düzenli ve yeterli dozda demir profilaksisi alan 29 hasta ile demir profilaksisi almayan 55 hasta arasında demir eksikliği anemisi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Her iki çalışmada da demir profilaksisi almayanlarda Hb ve MCV değerleri anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Karapınar T. ve ark. yaptığı çalışmada 200 hastanın %40'ı uygun dozda profilaksi kullanmışlar.(5) Bizim çalışmamızda 100 hastanın %29'u uygun doz ve sürede profilaksi almıştı. Bu farkın, çalışma grubundaki hasta sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Arsan S. ve ark. 2016 yılında yayınlanan projesinde yaşları 9ay ile 15 ay arasında değişen 501 hasta da demir eksikliği anemisi saptanan grupta yetersiz profilaksi uygulandığı tespit edilmiş.(6)

DSÖ'ne göre demir eksikliği dünyadaki en sık rastlanan beslenme sorunudur. Demir eksikliği anemisi azalmış fizik ve öğrenme kapasitesi, konsantrasyon azalması, unutkanlık, enfeksiyonlara yatkınlık, zeka ve motor gelişim geriliği, davranış bozukluğu ve psikolojik gelişim geriliği gibi çok önemli klinik sonuçlara yol açmaktadır. Ailelerin yarısından fazlası kendilerine ücretsiz olarak verildiği ve gerek yan etki gerek ihtiyaç olmadığını düşünme gibi nedenlerle demir profilaksisini kullanmamaktadırlar. Bu nedenle Türkiye'de süt çocukluğu

döneminde demir eksikliği anemisine halen sıklıkla rastlanmaktadır. Düzenli aralıklarla hemogram takibiyle süt çocukları demir eksikliği anemisi yönünden taranmalı, hemogram sonuçlarına göre demir profilaksisi teşviki vurgulanmalı ve ailelere yan etkiler konusunda bilgi verilerek gerekirse preparat değişikliği yapılmalıdır. Ailelere demir eksikliğinin yol açabileceği klinik sonuçlar ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmesi halinde profilaksinin düzenli olarak kullanılacağı kanısındayız.

8-SONUÇ

Demir eksikliği şiddetli ve kronikse ,anemi, psikomotor ve kognitif fonksiyonların bozulması gibi önemli klinik sonuçlara yol açabilir.Demir eksikliği anemisinin tüm dünyada çocuklarda en sık görülen anemi olması nedeniyle demir eksikliği anemisini önlemek amacıyla özellikle gelişmekte olan bir çok ülkede 4. aydan itibaren tüm anne sütü ile beslenen çocuklara demir profilaksisi uygulanmaktadır. Ülkemizde de "Demir gibi Türkiye" projesi kapsamında 4 aylık tüm bebeklere aile sağlığı merkezleri tarafından ücretsiz olarak demir profilaksisi başlanmaktadır.

Bu çalışmaya Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği 'ne 01 Ocak 2015 -01 Ocak 2017 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvurup tetkik edilirken hemoglobin değeri 11.5 altında saptanmış 12-24 aylık yaş grubundaki çocuklar dahil edilmiştir.Çalışmaya alınan 100 çocukta Sağlık Bakanlığı'nın 2004 yılında "Demir gibi Türkiye Projesi Genelgesi" kapsamında başlattığı , aile sağlığı merkezleri tarafından 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik amaçlı ücretsiz olarak verilen demir desteğinin kullanımı araştırılmıştır.

Çalışmaya 48 kız , 52 erkek olmak üzere hemoglobin değeri 11,5 tan küçük Meintzer indexi 13 ün üzerinde olan 100 sağlıklı bebek alınmış, demir profilaksisini düzenli olarak kullanmış , hiç kullanmamış ve düzensiz olarak kullanmış hastalarda hemoglobin , hematokrit, RBC, MCV değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya alınan çocukların demir profilaksisi kullanımı sorgulandığında 100 çocuktan 29 unun düzenli olarak demir profilaksisi aldığı, 16 çocuğun demir profilaksisini düzensiz olarak aldığı, 55 çocuğun demir profilaksisini hiç almadığı öğrenilmiştir.Özetle çocukların %45 i düzenli veya düzensiz olarak demir profilaksisi almış; %55 i demir profilaksisi almamıştır.

1 yaşından önce çocuklarda inek sütü tüketimi önerilmediği halde; anneler, sütü yetersiz kaldığında halen inek sütüne başvurmaktadır. Anne sütünün fazla ve yeterli geldiği düşüncesiyle; ek gıdaya başlama dönemi olan 6. aydan itibaren süt çocuğu beslenmesinde yanlışlar yapılmakta, ek gıdaya geç başlanmaktadır.İnek sütünün 1 yaşından önce verilmemesi gerektiği daha sık vurgulanmalı ve aileler ek gıda ile beslenme hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Ailelerin yarısından fazlası kendilerine ücretsiz olarak verildiği ve önemi hakkında bilgilendirildikleri halde gerek yan etki gerek ihtiyaç olmadığını düşünme gibi nedenlerle demir profilaksisini kullanmamaktadırlar. Bu nedenle Türkiye'de süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisi sıklığı bu proje ile azalmış olsa da demir eksikliği anemisine halen sıklıkla rastlanmaktadır.Düzenli aralıklarla hemogram takibiyle süt çocukları demir eksikliği anemisi yönünden taranmalı, hemogram sonuçlarına göre demir profilaksisi teşviki vurgulanmalıdır.

9-KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
2. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.
3. Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 3-13.
4. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr 1996; 5: 249-59.
5. Gür E, Yıldız I, Celkan T. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. J Trop Pediatr 2005; 51: 346-50.
6. Furman LM. Exclusively breastfed infants: iron recommendations are premature. Pediatrics 2011; 127: e1098-9.
7. Hernell O, Lönnerdal B. Recommendations on iron questioned. Pediatrics 2011; 127: e1099-10.
8. Gokcay G, Ozden T, Karakas Z, et al. Effect of iron supplementation on development of iron deficiency anemia in breastfed infants. J Trop Pediatr 2012; 58: 481-5.
9. Apak H, Özdemir GN, Tüysüz G, Kutlubay B, Erginöz E, Kuçur M. Altıncı aydan itibaren devam sütü ile beslenmenin bebeklerde hemogram ve demir parametreleri üzerine etkisi (Preliminer çalışma). Turk Arch Ped 2014; 49 (Suppl 1): S19.
10. Smith NJ. Iron as a therapeutic agent in pediatric practice. J Pediatr 1958; 53: 37-50.
11. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment anemia. Pediatrics 2001; 108: 613-6.
12. Tezel G, Celkan T, Özkan A, Apak H, Yüksel L, Yıldız İ. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi tedavisinde günlük ve haftalık demir tedavilerinin karşılaştırılması The Journal of the Child 2004; 4: 107-2.
13. Celkan T. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve gūnaşırı kullanımı. Turk Arch Ped 2011; 46: 184.

14. Arcagök B, Özdemir N, Yıldız İ, Celkan T. Çocukluk ça- ğında demir eksikliğinin kan çinko düzeyi ile ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 63-70.
15. van Rheenen P. Less iron deficiency anaemia after delayed cord-clamping. Paediatr Int Child Health 2013; 33: 57-8.
16. Siimes MA, Vuouri E, Kuitunen P. Breast milk iron: a declining concentration during the course of lactation. Acta Paediatr Scand 1979; 68: 29-31.
17. Celada A, Busset R, Gutierrez J, et al. No correlation between iron concentration in breast milk and maternal iron stores. Helv Paediatr Acta 1982; 37: 11-6.
18. Food and Agriculture organization (FAO), World Health Organization (WHO). Requirements of vitamin A, iron, folate, and vitamin B12. Rome, Food and Agriculture Organization, 1988.
19. Dewey KG. Nutrition, growth and complementary feeding of the breastfed infant. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 87-104.
20. Ballin A, Berar M, Rubinstein U, et al. Iron state in female adolescents. Am J Dis Child 1992; 146: 803-5.
21. Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. Am J Dis Child 1979; 133: 315-22.
22. Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron deficient infants. Pediatrics 1983; 71: 877-80.
23. Akman M, Cebeci D, Okur V, et al. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. Acta Paediatr 2004; 93: 1391-6.
24. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron deficiency anemia. Child Dev 1998; 69: 24-36.
25. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-blind, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. J Pediatr 2003; 143: 582-6
26. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics 2000; 105: E51.
27. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, et al. Iron deficiency decreases dopamine D(1) and

D(2) receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 409-18.

28. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res* 2004; 77: 681-9.

29. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131: 568S-579S.

30. Eddison ES, NBajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. *Eur J Haematol* 2008; 81: 411-24.

31. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J of Pediatr* 1975; 86: 899-902.

32. Joynson DH, Walker DM, Jacobs A, Dolby AE. Defect of cell mediated immunity in patients with iron deficiency anaemia. *Lancet* 1972; 2: 1058-9.

33. Baker RD, Greer FR. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126: 1040-50.

34. Idro R, Gwer S, Williams TN, et al. Iron deficiency and acute seizures: results from children living in rural Özdemiş N. Çocuklarda demir eksikliği anemisi Türk Ped Arş 2015; 50: 11-9 18 Kenya and a meta-analysis. *PloS One* 2010; 5: e14001.

35. Kig D, Kİng A. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Arch Dis Child* 2014; 99: 960-4.

36. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics* 1996; 98: 1138-42.

37. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri: anemiler sempozyumu. 19-20 Nisan 2001; s117-25.

38. Ozdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated with iron deficiency anemia and iron therapy: a report of two cases. *Turk J Haematol* 2011 28, 243-4.

39. Apak H, Özdemiş GN, Tüysüz G, Kutlubay B, Erginöz E, Kuçur M. Altıncı aydan itibaren devam sütü ile beslenmenin bebeklerde hemogram ve demir parametreleri üzerine etkisi (Preliminer çalışma) *Turk Arch Ped* 2014; 49(Suppl 1): S19.

40. Celkan T, Özkan A, Apak H, ve ark. Kronik hastalık anemisinin ayırıcı tansında solübl transferrin reseptörü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 217-23.
41. Celkan T, Apak H, Özkan A, ve ark. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. Turk Arch Ped 2000; 35: 226-31.
42. Öner AF, Bay A. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005; 1: 7-15.
43. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi. Turk Arch Ped 2009; 44: 14-8.
44. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği; Ulusal tedavi Kılavuzu, 2011.
45. Baker RD, Greer FR. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). Pediatrics 2010; 126: 1040-50.
46. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 5th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co., 1998:375-84.
47. T. C. Sağlık Bakanlığı, Anne Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 12- 23 aylık çocuklarda demir kullanımı araştırması raporu, 2008, Ankara.
48. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR 1998;47(RR-3):1-36. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4703.pdf>
49. British Columbia Medical Association, Guidelines and Protocols Advisory Committee. Iron deficiency-Investigation and management, 2010. http://www.bcguidelines.ca/pdf/iron_deficiency.pdf
50. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva, Switzerland: World health Organisation, 1998. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf
51. Assessing the iron status of populations. 2nd edition, Geneva, Switzerland: World health Organisation, 2007. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf

52. World health Organisation. Nutritional Anemia Book. Sight and Life Press, Basel, Switzerland, 2007. <http://www.sightandlife.org/pdf/NAbook.pdf>
53. Andrews NC, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia, In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, editors. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th Edition. Saunders Elsevier. Philadelphia. 2009; 521-70.
54. Will AM, Disorders of iron metabolism: iron deficiency, iron overload and the sideroblastic anemias, In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editors. Pediatric Hematology. Blackwell Publishing. Massachusetts. 2006; 79-104.
55. Öner AF, Bay A. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2005;1:7-15.
56. Sarper N. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5 (1): 6-14.
57. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. Türkiye Çocuk Hast Derg 2008; 2(1): 43-57.
58. Raju TN, Singhal N. Optimal timing for clamping the umbilical cord after birth. Clin Perinatol. 2012;39(4):889-900.
59. Özsoylu Ş, Özbek N. Bioavailability of iron. Exp Hematol 19:1065;1991.
60. Arabacı Fİ, Kaya A, Gültekin A, İçağasıoğlu FD, Mutlu EC. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde +2 ve +3 Değerlikli Demir İçeren ve +2 Değerlikli Demirle Birlikte Çinko İçeren Preparatların Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Pediatr 19:210;2010.
61. Arvas A, Gür E . Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? Turk J Ped 2000;42:352.
62. Gürel D, Karatekin G, Nuhoglu A. Demir eksikliği anemisinde Fe++ ile Fe+++ preparatlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 9:88;2000.
63. Liu TC, Lin SF, Chang CS, Yang WC, Chen TP. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia: a Taiwanese study. Int J Hematol 2004;80:416.
64. Sözmen EY, Kavakli K, Cetinkaya B, Akçay YD, Yılmaz D, Aydinok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. Biol Trace Elem Res. 2003 Jul;94(1):79-86.

65. Gülşan M, Malbora B, Avcı Z, Bayraktar N, Bozkaya I, Özbek N. Effects of zinc sulfate supplementation in treatment of iron deficiency anemia. Turkish Journal of Hematology 30:144;2013.
66. Gauer RL, Burket J, Horowitz E. Common questions about outpatient care of premature babies. Am Fam Physician 90:244-51; 2014.
67. Jaber L. Preventive intervention for iron deficiency anaemia in a high risk population. Int J Risk Saf Med 26:155-62; 2014.
68. Iron Deficiency Anemia: Recommended Guidelines for the Prevention, Detection, and Management Among U.S. Children and Women of Childbearing Age. E Earl R, Woteki CE (Eds). Woteki. Washington (DC): National Academies Press (US); 1993. ISBN-10: 0-309-04987-3 Copyright 1993 by the National Academy of Sciences.
69. Lozoff B, Castillo M, Clark KM, et al. Iron supplementation in infancy contributes to more adaptive behavior at 10 years of age. J Nutr 144:838- 45; 2014.
70. WHO Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. Available online: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_iron_supplementation.pdf (accessed on 16 January 2015).
71. [Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. Food Nutr Bull 2003; 24:S99.](#)
72. DeBenoist, B, McLean, E, Egli, I, et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. World Health Organization, Geneva, 2008. Available at: <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/> (Accessed on April 09, 2015).
73. [Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children \(0-3 years of age\). Pediatrics 2010; 126:1040.](#)
74. [Abrams SA, O'Brien KO, Wen J, et al. Absorption by 1-year-old children of an iron supplement given with cow's milk or juice. Pediatr Res 1996; 39:171.](#)
75. [Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. N Engl J Med 1993; 329:190.](#)

- 76.[Iron-fortified formulas and gastrointestinal symptoms in infants: a controlled study, With the cooperation of The Syracuse Consortium for Pediatric Clinical Studies. Pediatrics 1980; 66:168.](#)
- 77.[Nelson SE, Ziegler EE, Copeland AM, et al. Lack of adverse reactions to iron-fortified formula. Pediatrics 1988; 81:360.](#)
- 78.[Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron supplementation of breastfed infants from an early age. Am J Clin Nutr 2009; 89:525.](#)
- 79.[Nagpal J, Sachdev HP, Singh T, Mallika V. A randomized placebo-controlled trial of iron supplementation in breastfed young infants initiated on complementary feeding: effect on haematological status. J Health Popul Nutr 2004; 22:203.](#)
- 80.[Zavaleta N, Respicio G, Garcia T. Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girls in Lima, Peru. J Nutr 2000; 130:462S.](#)
- 81.[Soh P, Ferguson EL, McKenzie JE, et al. Iron deficiency and risk factors for lower iron stores in 6-24-month-old New Zealanders. Eur J Clin Nutr 2004; 58:71.](#)
- 82.[Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1998; 47:1.](#)
- 83.[Brotanek JM, Halterman JS, Auinger P, et al. Iron deficiency, prolonged bottle-feeding, and racial/ethnic disparities in young children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159:1038.](#)
- 84.[Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. Semin Hematol 2009; 46:378.](#)
- 85.[Plummer ES, Crary SE, McCavit TL, Buchanan GR. Intravenous low molecular weight iron dextran in children with iron deficiency anemia unresponsive to oral iron. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:1747.](#)
- 86.[Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. Scand J Gastroenterol 2004; 39:454.](#)

87. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler. 9 Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu.44-50.
88. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisi önleme yaklaşımları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2009;52:224-31.
89. Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisine Yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi. 1999.
90. Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. Advances in pediatrics. 2001;48:385-408. Epub 2001/08/02.
91. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. British journal of haematology. 1999;106(2):270-80. Epub 1999/08/25.
92. Gur E, Yildiz I, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. Journal of tropical pediatrics. 2005;51(6):346-50. Epub 2005/08/30.
93. Arceci JR, Hann MI, Smith OP. Pediatric Hematology. Disorders of iron metabolism. 2006;Third edition:79-104.
94. Özdemir M, Uysal Z. Pediatrik Hematoloji, Demir Metabolizması ve Hastalıkları. 2010:213-48.
95. Anak S. Pediatrik Hematoloji, Demir Metabolizması ve Hastalıkları 2011(1. Baskı):Bölüm 3 ; 213-48.
96. Lansowsky P. Iron Deficiency Anemia : In manual of pediatric Hematology and Oncology,. 2011(Fifth Edition):38-58.
97. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public health nutrition. 2009;12(4):444-54. Epub 2008/05/24.
98. Lemons JA, Moye L, Hall D, Simmons M. Differences in the composition of preterm and term human milk during early lactation. Pediatric research. 1982;16(2):113-7. Epub 1982/02/01.
99. Duncan B, Schiffman RB, Corrigan JJ, Jr., Schaefer C. Iron and the exclusively breast-fed infant from birth to six months. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 1985;4(3):421-5. Epub 1985/06/01.

100. Raj S, Faridi M, Rusia U, Singh O. A prospective study of iron status in exclusively breastfed term infants up to 6 months of age. International breastfeeding journal. 2008;3:3. Epub 2008/03/04.