

T.C.
SSK Okmeydanı, Eğitim Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Klinik Şefi: Dr.Haydar Öztürk

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE
EKSUDATİF ENTEROPATİNİN ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Yelda Esencan Türkmenoğlu

Tez Danışmanı
Dr.Fügen Pekün

İstanbul – 1999

T.C.

SSK Okmeydanı, Eğitim Hastanesi

Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Klinik Şefi: Dr. Haydar Öztürk

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE

EKSUDATİF ENTEROPATİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yelda Esencan Türkmenoğlu

Tez Danışmanı

Dr. Fügen Pekün

Istanbul- 1999

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli yardım ve katkılarını bizden esirgemeyen başta SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Pediatri Kliniği Şefi Dr. Haydar Öztürk'e

Tez konusunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesi konusunda bana yol gösteren şef yardımcısı Hematolog Dr. Fügen Pekün ve Gastroenterolog Dr. Yeşim Acar'a

Fekal α -1 antitripsin tetkiklerinin yapılması sırasında yardımcı olan İ.Ü. Çapa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Laboratuvarı elemanlarına

Verilerin istatistiksel analizinde değerli yardımlarını gördüğüm Dr. Ahmet Dirican'a

Her zaman birlikte çalışmaktan büyük bir mutluluk duyduğum Çocuk Kliniği'nin uzman asistan ve doktorlarına, hemşire ve diğer çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yelda Esencan Türkmenoğlu

KISALTMALAR

ARA: Akut Romatizmal Ateş

Hb: Hemoglobin

Htc: hematokrit

FA-1-AT: Fekal α - 1 antitripsin

İDA: Demir eksikliği anemisi (Iron Deficiency Anemia)

İRE: Demire duyarlı bölge(Iron Responsive Elements)

İREBP: Demire duyarlı bölgeyi bağlayan protein(IN Responds Elements Binding Protein)

JRA: Juvenil Romatoid Artrit

kDA: Kilodalton

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC: Ortalama Eritrosit hemoglobin Hacmi

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

NSAİ: Non steroid antiinflamatuvar ilaç

NBT: Nitro-blue tetrazolium

PAN: Poliarteritis Nodosa

PNH: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

RA: Romatoid artrit

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği(Red cell Distribution Width)

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

Tf:Transferrin

Tfr: Transferrin reseptörü

WHO: Dünya Sağlık Örgütü(World Health Organisation)

İÇİNDEKİLER

| | |
|------------------------------|----|
| I- GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| II- GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| III- GEREÇ VE YÖNTEMLER..... | 33 |
| IV- BULGULAR..... | 35 |
| V- TARTIŞMA..... | 40 |
| VI- ÖZET..... | 46 |
| VII- EK TABLOLAR..... | 48 |
| VIII- KAYNAKLAR..... | 50 |

I- GİRİŞ ve AMAÇ

Anemi dolaşımdaki eritrosit miktarının veya hemoglobin düzeyinin o yaş grubu için sınır değerin altına düşmesi olarak tanımlanır. Anemi nedenleri arasında nutrisyonel anemiler ve bunların içinde demir eksikliği anemisi ilk sırada yer almaktadır (1,22,32,48,69).

Ülkemizde demir eksikliği anemisi halen önemli bir sağlık sorunu olarak mevcuttur ve bu durum çocuklarda görülen en sık anemi nedeni olarak görülmektedir. Dünya Sağlık örgütü(WHO) bu oranı 1989 yılında %43 olarak açıklamıştır (69).

Son yıllarda anne sütü alımının özendirilmesi, inek sütünün ilk bir yaşta diyetten çıkarılması ve demirle zenginleştirilmiş formulaların kullanımı ile gelişmiş ülkelerde demir eksikliği anemisi görülme sıklığı azalırken, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde bu durum halen devam etmektedir.

Demir eksikliği anemisinin genel olarak halsizlik, çabuk yorulma, büyüme ve gelişmeyi etkilediği bilinmektedir. Ancak gastrointestinal sistemde değişiklik yaptığı 19. yüzyılın başında bilinmesine rağmen ancak 1960'dan sonra bu durumun önemi daha iyi anlaşılabilmiştir. Barsaklar yoluyla protein ve bakır kaybı, daha sonra eritrosit, yağ ve yağda eriyen vitaminlerin kaybı, mide asiditesinde azalma, barsaklarda birtakım değişiklikler ve emilim bozuklukları gösterilmiştir (47,68). Ancak demir eksikliği anemisinde barsaklardaki değişikliklerin nasıl oluştuğu henüz bilinmemektedir. Barsak disakkaridaz aktivitesinde azalma gösterilebilmiş, demire bağlı barsak enzimlerinde azalmayla beraber fonksiyonel değişikliklerin

oluştugu ve morfolojik değişiklikler görüldüğü, ancak gastrointestinal sistemdeki değişikliklerin aneminin ciddiyeti ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (33,30,47).

Demir eksikliği anemisinin gastrointestinal sistemde etkilerinden biri protein kaybettirici enteropatidir. Son yirmi yıl öncesine kadar protein kaybettirici enteropatinin tanısında radyoaktif Cr-albumin bileşigi kullanılmıştır, bu bileşigin intravenöz injeksiyonundan sonra, 24 saat boyunca toplanan gaita örneğinde radyoaktif albümin miktarı ölçülmüştür (23,30). Hem erişkinler, hem de çocuklara bu yöntemle radyoaktif madde verilmesi, idrarla kontamine olmamış gaita toplamadaki zorluklar nedeniyle bu yöntemin kullanımı zorluklar içermektedir. O yıllardan itibaren fekal alfa bir antitripsin (FA1-AT) ölçümleri bazı barsak hastalıklarında daha sık ve güvenle kullanılmaya başlanmıştır (2, 4, 29,44- 46,64). Alfa-1 antitripsin karaciğerde sentez edilen bir proteaz inhibitörüdür, serumdaki tüm proteinlerin % 4 kadarını oluşturur, serum düzeyi 190-500mg/dL arasında değişebilir, moleköl ağırlığı ise 50000 dalton olup albümine benzemektedir, daha çok karaciğer hastalıklarında önemi olan bir proteindir, mide ve barsaklardaki proteolitik enzimlere dirençli olması nedeniyle barsaklar yoluyla kaybedilen albümine paralel olarak dışkıdaki eksresyonu artar. Bu nedenle fekal yoldan atılan alfa -1 antitripsin kullanımı farklı hastalıklarda araştırılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Geçmişte radyoaktif Cr ile barsaktan protein kaybını gösteren çalışmalar barsaklardaki kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılmış, daha sonra ise non-invaziv ve daha güvenilir bir yöntem olması dolayısıyla FA1-AT ölçümü ile barsaklardaki protein kaybı yine bu hastalıklarda tarama testi ve hastalığın izleminde kullanılmıştır (15,63). Ancak literatürde demir eksikliği anemisinde barsaklardan protein kaybına yolaçan eksudatif enteropati araştırmaları çok kısıtlıdır. Biz çocuklarda demir eksikliği anemisinde barsaklardan protein kaybı gelişip gelişmediğini, bunun aneminin şiddeti ile ilgisini ve tanıda FA1-AT değerlerinin anlamlı olup olmadığını araştırmak için bu çalışmayı planladık.

II-GENEL BİLGİLER

A-TARİHÇE

Kandaki kırmızı maddenin eritrositlerden ve onun içerisindeki demirden geldiği 1806 yılında Stockholm Enstitüsü'nden Prof. Dr. Berzelius'un çalışmalarıyla ilk olarak ortaya çıkmıştır. Ek olarak aynı araştırmacı 1838'de renkli maddenin fazla miktarda oksijen taşıdığını bularak, demir içeren pigmentin doku solunumu ile ilgili olduğunu keşfetmiştir (14).

Demir eksikliği anemisi (DEA) ile ilgili ilk bilimsel veriler, 1832'de Dr. Bloud'un genç kadınlarda sıklıkla görülen, solukluk ve güçsüzlükle karakterize "Chlorosis" olarak tanımlanan tabloyu tanımlaması ve başarıyla tedavi ettiğini bildirmesine dayanır. Blaud "kanlarında renk verici madde olmayan" 30 genç kadını, her birine 320mg ferröz sülfat ve 320 mg potasyum karbonat içeren maddelerle tedavi ettiğini bildirmiştir. O yıllarda Blaud'un tabletlerini alanların dışkılarının siyah olduğu da farkedilmiştir. O zamanlar zengin demir kaynağı olarak yumurta ve ıspanak biliniyordu. Bu besinlerdeki demirin ise saf halde bulunmadığı, kolaylıkla emilemediği, ince barsakta çözülmeden kaldığı ve beklenenden az emilebildiği, daha sonraki yıllarda yapılan izotopik demir çalışmaları ile ortaya çıkarılmıştır (24).

Castle ve arkadaşları 1932 yılında çözünebilir bir demir bileşiği olan ferröz sülfatın tedavide başarılı olduğunu bildirmişlerdir (26). O tarihten bugüne pek çok demir preparatı tedavide uygulanmaktadır.

Bazı araştırmacılar süt çocuklarında beslenmenin önemine ve demirin önemine dikkat çekmiştir (3,43). Erişkinlere kıyasla yenidoğanlarının karaciğerinin yüksek oranda demir içerdiğini, sütün demirden fakir bir besin olduğunu ve emzirme döneminde karaciğerdeki demirin düştüğünü, inek sütü ile beslenmeye devam eden çocuklarda da demir eksikliği gelişeceğini bildirmiştir (3).

Mackay 1928'de sütçocuklarında doğumdan başlayıp ikinci aya kadar süren hemoglobindeki ilk düşme ile beşinci aydan sonra başlayan ikinci bir düşme olduğunu ve sadece hemoglobindeki ikinci düşmenin demir tedavisine yanıt verdiğini göstermiştir. Aynı araştırmacı anne sütü ile beslenenlerde ineksütü ile beslenenlere oranla demir eksikliğinin daha az görüldüğünü bildirmiştir (42). Emilimi tam bilinmeyen ve tedaviye uyumu zor preparatlar yerine demirle güçlendirilmiş süt kullanımını önermiştir. Başka araştırmacılar ise anne sütü ile inek sütünde yakın miktarda demir bulunmasına rağmen, anne sütü alanlarda negatif bir demir dengesi olmadığını belirtmişlerdir(56,57,59,60).

Demir emilimi konusunda ilk bilimsel çalışmalar 1937'de McCance ve Widdowson'un çalışmaları ile başlamıştır(41). Demir emiliminin barsakta düzenlendiğini, bir kez absorbe olduktan sonra demir atılımının çok düşük olduğunu göstermişlerdir. Hahn ve arkadaşları da 1943'de demirin radyoaktif izotoplarını kullanarak demir dengesinin oluşumunda barsağın rolünün anlaşılmasına katkıda bulunmuşlardır(23).

Erişkinlerdeki demir absorpsiyonu 1960-70 yıllarında radyoaktif demir kullanılarak anlaşılmaya çalışılmıştır(21,23). Tahıllar ve baklagillerdeki demirin %1-7, et ve balıktaki demirin ise %10-25 arasında emildiği gösterilmiştir. Saarinen ve arkadaşları 1977 yılında anne sütündeki demirin %49 oranında ve inek sütündeki demirin %10 oranında ve demirle zenginleştirilmiş formulalarda ise demirin %4 oranında emildiğini göstermişlerdir (56).

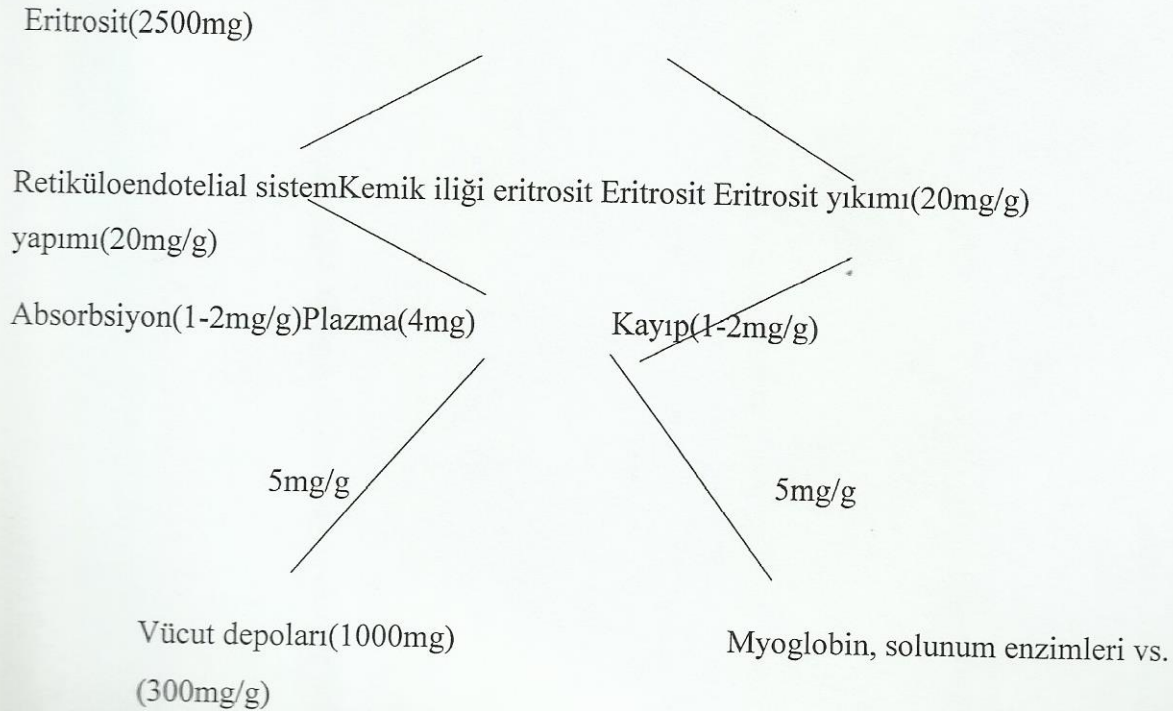
Bazı araştırmacılar 1980'li yıllarda demir eksikliği anemisi ile mental motor gerilik arasındaki ilişkiyi gündeme getirmiştir. Demir eksikliği anemisinin çocuğun entelektüel davranışlarında ve zeka üzerine etkileri araştırmacıların ilgisini çekmiş ve demir eksikliği üzerine olan araştırmalar bu yönde ilerlemiştir. Bu nedenle demir eksikliği anemisinde görülebilen gastrointestinal sistem bozuklukları geri planda kalmış ve bu konu araştırmacıların ilgisinden uzak kalmıştır (34,36,37,48,54).

Condrad'ın 1990 yılında önce farelerin, sonra da insanların duodenumunda "mobilferrin adını verdiği demir taşıyan bir proteinin varlığını göstermesi ve 1993'te "Müsin-Mobilferrin-İntegrin" yolunu tanımlaması ile demirin emilimi ve ince barsağın önemi yeniden ilgi çekmeye başlamıştır(6-9).

B- DEMİR, DEMİR METABOLİZMASI VE DEMİRİN BAĞLANMASI

Demir organizmada primer olarak hemoglobin aracılığı ile dokulara oksijen taşıyan, bunun dışında birçok proteinin yapıtaşı olan, pek çok enzimin yapısında bulunarak birçok metabolik olayda rol oynayan bir yapısal elementtir. Vücuttaki demir miktarı yaşa göre değişiklik gösterir. Term bir yenidoğanda 75mg/kg demir varken, bir yaşındaki bir sütçocuğunda 40-50mg/kg kadardır. Vücutta bulunan tüm demirin %65'i hemoglobinde, %22'si ferritin ve hemosiderin şeklinde, %10'u myoglobinde ve %3 kadarı demir içeren diğer bileşiklerde bulunur.

Condrad'ın 1993'te yayınladığı şemaya göre erişkin bir erkekte vücut demirinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir(8).



Şekil 1: 70kg'lık bir erkekte vücut demirinin dağılımı

Vücut demiri işlevine göre 3 ayrı kompartmanda bulunur. En önemlisi fonksiyonel demir;hemoglobin, miyoglobin, hem enzimleri ve non-hem enzimlerinde bulunur, 34-38 mg/kg demirden oluşur.Depo demiri; ferritin ve hemosiderinden oluşur, 6-12mg/kg demir içerir. Transport demiri ise transferrinden oluşur, 0,2mg/kg'dır.

Hemoglobin dışında demir vücutta pek çok bileşiğin yapısında yer alır (Tablo I).

Tablo I. Demir İçeren Önemli Bileşikler

| Bileşik | Fonksiyonu |
|---------------------------------|---|
| Alfa-Gliserofosfat dehidrogenaz | Çalışma kapasitesi |
| Katalaz | Eritrosit peroksidazının yıkımı |
| Sitokromlar | ATP üretimi, protein sentezi, ilaç metabolizması, elektron transportu |
| Ferritin | Demir depolama |
| Hemosiderin | Demir depolama |
| Mitokondriyal dehidrogenaz | Elektron transportu |
| Monoaminooksidaz | Katekolamin metabolizması |
| Myoglobin | Kas kontraksiyonunda oksijen depolanması |
| Peroksidaz | Bakteri öldürme |
| Ribonükleotid redüktaz | Lenfositte DNA sentezi, doku büyümesi |
| Transferrin | Demir transportu |
| Ksantin oksidaz | Ürik asit metabolizması |

1-Fonksiyonel demir

a)Hemoglobin

Hemoglobin demir taşıyan en önemli bileşiktir. Molekül ağırlığı 66000 dalton olup eritrositlerdeki proteinin %95'ini oluşturur. Myoglobin ise kas kontraksiyonu sırasında gerekli olan oksijeni sağlar, molekül ağırlığı 17800 dalton olup bir tek demir atomu içeren bir hem grubu ile bir globin zincirinden oluşur. Hemoglobin sentezi basitçe şematize edilirse;

- 2 süksinil CoA+glisin : Pirok halkası
 4 pirol halkası : Protoforfirin tip IX izomeri
 Protoforfirin tip IX+ Fe⁺⁺ : Hem
 4 hem+ 4 polipeptid : Hemoglobın

2-Depo demiri

a) Ferritin

Ferritin vücudun ana depo demiridir, büyük çoğunluğu hücreler içinde bulunmasına rağmen, önemli miktarda plazmada bulunur, moleköl ağırlığı 440kDA oluşur. Demir ferritin molekölünün ortasında ferrik hidroksifosfat şeklinde depolanır. Ağır(H) ve hafif(L) şeklinde iki ferritin subüniüi vardır, dolaşımında büyük oranda L subüniüi şeklinde bulunur(22,24,48).

Serum ferritin düzeyi, serum demir düzeyi ile genellikle özel durumlar dışında ilişkilidir. Ferritin demir eksikliğinin ve dokulardaki demir birikiminin iyi bir göstergesidir, düzeyi yaşa göre değişiklik gösterir (Tablo II)(55).

Tablo II. Serum ferritininin yaşa göre değerleri

| | |
|-----------------|--------------|
| Yenidoğan | 25-200ng/ml |
| 1-2 ay | 200-600ng/ml |
| 2-5 ay | 50-200ng/ml |
| 6ay-15 yaş | 7-142ng/ml |
| Sınırdada değer | 10-20ng/ml |

Ferritin ayrıca bir akut faz reaktanıdır, bu nedenle birçok durumda serum düzeyi etkilenir(55).Serum ferritininin infeksiyonlar(özellikle tüberküloz gibi kronik infeksiyonlar),inflamatuvar hastalıklar(JRA, ARA, SLE, hemofagositoz...), maligniteler(Lösemi, lenfoma, nöroblastom, ...), akut ve kronik karaciğer hastalıkları,kronik renal hastalıklar, hemodiyaliz,hipertiroidi ve Gaucher hastalığı gibi durumlarda arttığı görülür(53,65).

Ferritin molekülünün sentezi, ferritin mRNA'sı içinde 52 kısmında yer alan ve Iron Responsive Element (IRE) denilen 28 nükleotidlik bir kısım tarafından demir düzeyine bağlı olarak kontrol edilir. IRE'ye bağlanarak ferritin sentezini inhibe eden Iron Responsive Element Binding Protein (IRE-BP) de tanımlanmıştır (22). Serumda demir azaldığında IRE-BP aktive olur ve ferritin mRNA'sının IRE bölgesine bağlanarak ferritin sentezini durdurur. Serum demiri arttığında ise IRE-BP aktivitesi azalır ve IRE etkisiyle ferritin sentezi artar.

Demir vücutta en sık eritroid seri ana hücreleri ve retiküloendotelial sistem hücrelerinde bulunur.İntraselüler ferritin hücre demir düzeyine göre düz endoplazmik retikulumda sentez edilir. Ferritin yıkımı sırasında açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya amorf, suda erimeyen hemosiderine dönüşür (21,23).

b)Hemosiderin

Kemik iliğinin demirle aşırı yüklenmesi durumunda Prusya mavisi ile boyanarak görülebilir.Mikroskopik olarak koyu mavi –siyah renkli partiküller şeklinde görülebilir. Hemosiderin içindeki demirin mobilizasyonu ferritine göre yavaş olduğundan hemoglobin yapımında kullanımı ferritine nazaran azdır(22).

3-Transport demiri

a)Transferrin

Primer olarak karaciğerde sentezlenir, molekül ağırlığı 80.000daltondur, bir molekülü 2 demir atomu bağlar. Depo demiri azaldığında sentezi artar.Plazmada demir taşınmasından sorumludur ve %30'u demirle bağlı durumdadır.

Aktive T lenfositler de transferrin sentezleyebilmektelerdir.Fitohemaglutininle mitojenik uyarı ile bu hücreler transferrin ve reseptörünü sentezleyebilmektedirler. Transferrin ve transferrin mRNA'sı ayrıca beyindeki oligodendrositlerde de gösterilmiştir(20).Demirin nöral dokulardaki dağılımı ve etkisinin bu sentez ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Transferrin Reseptörü(Tfr) transferrinetkisinininden sorumludur ve geni transferrin geniyle beraber 3 no'lu kromozomun uzun kolunda yer alır(21). Tfr plasenta ve karaciğer hücrelerinde bulunur. Hücrelerin yüzeyindeki Tfr sayısını vücuttaki demir depolarına göre değişmektedir.Tfr mRNA'sında da IRE bulunduğu gösterilmiştir(12,22). Hücrede demir azaldığında IRE-BP aktivitesi artmakta ve Tfr mRNA'sındaki IRE bölgesine bağlanmakta ve Tfr mRNA 'nın stabil kalmasıyla sentez artmaktadır. Selüler demir arttığında ise IRE-BP aktivitesi azlmakta, IRE ile Tfr m RNA' nın degrade olmasıyla Tfr sentezi önlenmektedir.

C- DEMİR ABSORBSİYONU

Vücuttaki demir düzeyi gastrointestinal sistem yoluyla alınan demir ile feçes, idrar ve deri ile kaybedilen demir arasındaki bir denge içindedir. Diyetteki demirin içeriğine bağlı olarak alınan demirin %10-15 kadarı emilir (8,47). Vücut depolarının durumuna göre, demirin formuna ve demirin beraber alındığı diğer besinlere göre emilen demir miktarı değişebilir.Terminde doğan bir bebekte demir depoları doludur.İlk aylardan sonra demir depoları boşalır ve eksiklik başlamasıyla demir emilimi artar.

Demir absorpsiyonu primer olarak duodenum ve jejunumun proksimalinde olur.Demirin emilimi, içeriği ve gastrointestinal faktörlerle ilgilidir.Demir absorpsiyonu

yirmi kata kadar değişebilir, fazla alınan demir transferrin yapısını değiştirir, emilim azalır ve sekrete edilir (32).

Gıdalardaki demir iki formda bulunur, %90'ı demir tuzları şeklindedir ve non-hem demiri olarak tanımlanır. Bu şekildeki demirin emilimi bireyin demir durumu ve diyetteki diğer bileşiklere göre değişkenlik gösterir (48,68). Gelişmemiş ülkelerde ise gıdalarla alınan demirin ana kaynağı non-hem demiridir ve küçük çocuklarda bunun %10'u emilir. Non-hem demiri besinlerde ferrik kompleksler halinde bulunur. Diyetteki demirin yaklaşık %10 kadarını diğer gıdalardan etkilenmeyen hem demiri oluşturur (19,49). Hem demirinin gıdalarla alımı gelişmiş ülkelerde %10-15 iken, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde %5-10 kadardır. Et, balık ve kümes hayvanları hem demiri yönünden zengin besinlerdir. Hem demirinin emilimi ise %20-30 oranlarındadır. Son zamanlarda sütçocuğu formulalarına eklenen fortifiye demir de başka bir demir kaynağıdır(22). Demir emilimini etkileyen nedenler Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III. Demir absorbsiyonunu etkileyen durumlar

1) Diyetle ilgili faktörler

a) Non-hem demir emilimini arttıran durumlar

-Askorbik asit

-Et, balık, kümes hayvanları, deniz ürünleri

-Düşük mide ph

b) Non-hem demir emilimini inhibe eden faktörler

-Fitatlar

- Polifenoller

- Oksalat

-Kepek

-Fosfat

- Kalsiyum

-Tanin(çay)

2)Konak faktörleri

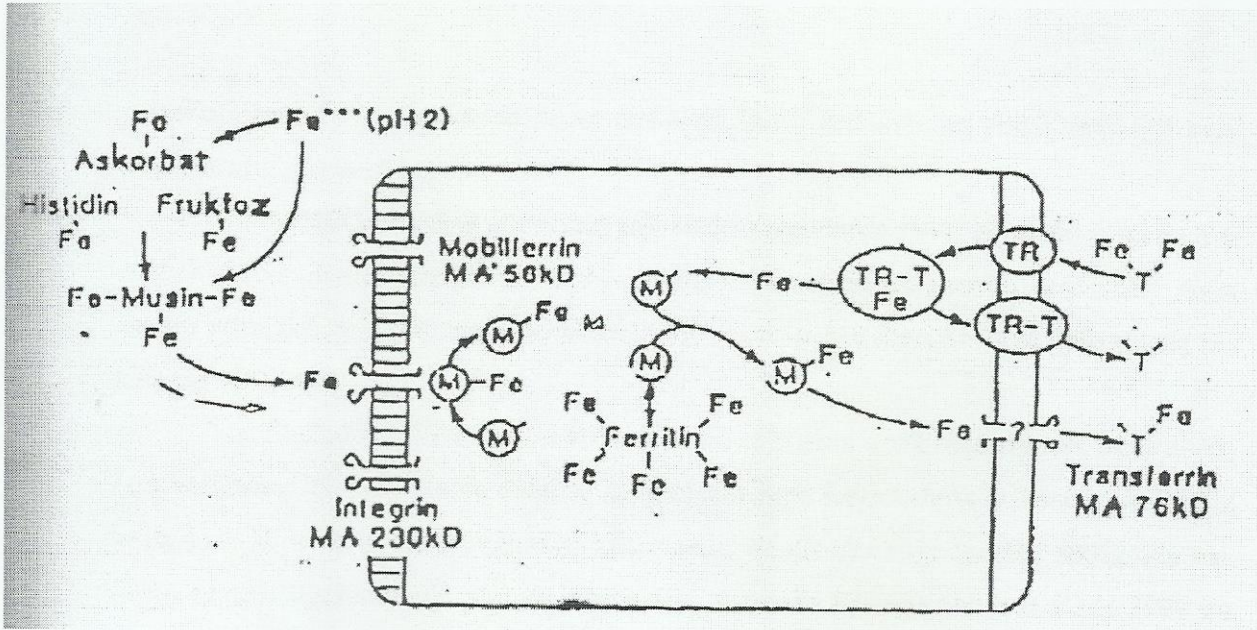
a)Demir durumu

b)Sağlık durumu

Geçmişte demir emiliminin barsak mukozasından sekrete edilen transferrin reseptörü aracılığıyla endositoz şeklinde olduğu düşünülmekteydi. Goya ve arkadaşlarının 1992 yılında konjenital atransferinemili bir ailede barsak hücrelerinde demirin eksikliği yerine demirin aşırı derecede depolandığını göstermeleri nedeniyle bu düşünce değişmiştir (21). Ayrıca transferrin gen ekspresyonu duodenal mukoza hücrelerinde gösterilememiştir(9). Parmley ve arkadaşları da intestinal absortif hücrelerin apikal yüzeylerinde transferrin ve transferrin reseptörünü gösteremedikleri için demirin emilimi tam olarak açığa kavuşmamıştır (51).

Condrad ve arkadaşları 1990 yılında fare ve insan barsak mukozalarında transferrin ve ferritinden biyokimyasal ve immünolojik olarak farklı, 56000 dalton molekül ağırlığında, diğer katyonları da bağlayan "mobilferrin" adını verdiği bir proteini göstermiştir (6,7). Aynı araştırmacı inorganik demir ve diğer metal katyonların emiliminde "musin" in demir bağlayan rolünü farelerin duodenumlarında göstermiştir(8).

Birkaç yıl sonra aynı araştırmacılar demir ve diğer metal katyonların emiliminde "Musin-Mobilferrin-İntegrin" yolunu tanımlamışlardır. Bu son durumda demir emilimi şöyle açıklanmıştır; asit Ph 'da musin-demir kompleksi oluşmakta ve bu kompleks bir kez oluştuğundan sonra alkali durum gelişse de demir solubl formda kalmaktadır. Nötral ph'larda ise, demir askorbatlar, früktoz ve histidin ile şelasyon yapmaktadır. Bu bilgiler demir emiliminde gastrik asit, intestinal musin ve metal katyonların ilişkisini ve bu katyonlarla demir arasında kompetitif bir inhibisyon olduğunu göstermektedir. Bu sayede musinin inorganik demiri emilime hazır hale getirdiği, mobilferrinin ise demire yüksek afinitesi olan, ancak ek olarak kalsiyum, çinko, bakır ve kurşun gibi diğer metal katyonları da bağlayan bir protein olduğu düşünülmektedir(6-9) (Şekil 2).



Şekil 2: Demirin barsak mukozasında absorpsiyonu

D- DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Tanım:

Demir hemoglobin sentezi için gerekli bir maddedir, demirin eksikliğine bağlı olarak hemoglobinde o yaş ve cins için sınır değer altına düşmesiyle gelişen anemiye demir eksikliği anemisi denir.

Tüm dünyada özellikle çocuklarda görülen en sık anemi tipidir. Dünya Sağlık Örgütü okul çağındaki çocuklarda %37, erişkin erkeklerde %18 ve gebe olmayan kadınlarda %35 sıklığında görüldüğünü bildirmiştir (69). Ancak ülkemizde sıklığı tam olarak belirlenmemiştir, ancak belli bölgelerde yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Çavdar ve arkadaşları 1976 yılında 5-15 yaş arası çocuklarda %18.2 oranında demir eksikliği, %6 oranında ise demir eksikliği anemisi saptamışlardır(10). Başka bir çalışmada ise 12-17 yaş grubunda %16.2 demir eksikliği, %9.6 oranında ise demir eksikliği anemisi saptanmıştır (10).

Gelişmiş ülkelerde son yıllarda anne sütü kullanımına ağırlık verilmesi, anne sütünün verilemediği durumlarda demirle zenginleştirilmiş Formülaların kullanımı ve ilk bir yaşta inek sütü kullanımından kaçınma sonucunda demir eksikliği

anemisi sıklığındadüşme görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 9-23 aylık çocuklarda DEA sıklığı %7.5 iken bu önlemlerle %2.8'e düştüğü bildirilmiştir(70). Ancak DEA çocuğun beslenmesi, ailenin sosyoekonomik durumu ve gastrointestinal sistemi hastalıkları ile de ilişkili olabilir. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin nedenleri Tablo IV'de gösterilmiştir (22).

Tablo IV: Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri

I. Diyete bağlı alım azlığı

II. Artmış demir gerksinimi

- Düşük doğum ağırlıklı bebekler(prematürel, multiple gebelikler..)

-Adolesan dönemi ve gebelik

- Siyanotik konjenital kalp hastalığı

III. Kan kaybı

A- Perinatal, prenatal kanamalar

B- Postnatal kanamalar

1- Gastrointestinal sistem kanamaları

-Anatomik bozukluklar (Meckel divertikülü, varisler, hital herniler, barsak duplikasyonları, herediter telenjektazi, polipler, ileit, hemoroidler, alerjik gastroenteropati,intestinal lenfanjektazi,tülserler, aberran pankreas)

- İlaçlar(aasetilsalisilik asid,indometazin...)

- İntestinal parazitler

- Henoch-Schönlein purpurası

-İnek sütü hipersensivitesi

2- Safra kesesi(Hemokolesistit, kolelitizis)

3. Akciğerler(Pulmoner hemosiderozis, Goodpasture sendromu,IgA eksikliği ve defektif demir mobilizasyonu)

4. Tekrarlayan epistaksisler

5.Uterus kanamaları

6. Kalbe ait nedenler(miksoma, valvuler protezler..)

7. Böbrekler

- Hematüri
- Nefrotik sendrom(üriner transferrin kaybı)
- Kronik intravasküler hemoliz

IV. Azalmış

- a) Malabsorbsiyon sendromları(Çöliak hastalığı, kronik diyareler, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları)
- b) Gastrektomi

A) KLİNİK BULGULAR

Demir eksikliğianemisinde diğer anemilerde görülebilen solukluk, halsizlik çabuk yorulma gibi semptomlar görülmektedir.Pika, kaşık tırnak ve mavi sklera ağır demir eksikliği anemisine eşlik edebilir. Ancak bazen şikayet ve bulgu olmadan yapılan laboratuvar testleriyle de tanı konabilmektedir. Demir depolarında azalma klinik bulgu vermeden ancak laboratuvar yöntemleriyle saptanabilir. Diğer anemilerde görülen klinik bulgulardan solukluk, palpasyon, taşikardi, başağrısı, huzursuzluk, halsizlik, iştahsızlık, tinnitus, üfürüm, kardiyomegali gibi bulgular demir eksikliği anemisinde de görülebilir.Bu semptomların hepsi her hastada olmayabilir ve aneminin dercesi ve süresine göre değişiklik gösterebilir. Kronik DEA'da gastrointestinal sistem bulguları arasında angüler stomatit, atrofik glossit, gastrik atrofi, özofajiyal strüktür gibi bulgular erişkinlere özgüdür. Hepatosplenomegali olguların yaklaşık %10-15'inde görülür. İmmun sistemin zayıflaması ile enfeksiyonlara yatkınlık sıktır (22,37,38,58). DEA olan çocuklarda polimorf nüveli lökositlerin bakterisidal kapasitesinde ve nitroblue tetrazolium testinde bozulma olduğunu ve demir tedavisiyle düzeldiğini bildiren bir çalışma da vardır (5). Ayrıca demir eksikliği anemisinin santral sinir sisteminde hipotalamus, talamus ve orta beyinde gama amino bütirik asit (GABA) üzerindenmental fonksiyonları etkilediği ve nörogelişmsel geriliğe neden olduğu

gösterilmiştir(34,36,37,67,71). Ek olarak işitsel sorunlara da yolaçtığı bildirilmiştir(20,50).

B) LABORATUVAR

Demir eksikliği anemisinde diğer anemilerle benzer olarak hemoglobin ve hematokrit değerleri o yaş ve cins için olması gereken düzeyin %95'inden daha düşük değerdedir(Tablo V) (22).Yaşlara göre ortalama eritrosit volümü(OEV,MCV) değerleri Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo V: Hemoglobin ve hematokritin yaşlara göre normal değerlerinin dağılımı

| | Hemoglobin (g/dl) | | Hematokrit (%) | |
|---------------|----------------------|------------|-------------------|-----------|
| | Ortalama değer | Alt sınır* | Ortalama değer | Alt sınır |
| Kord kanı | 16.8 | 13.7 | 55 | 45 |
| 0-2 hafta | 16.5 | 13.0 | 50 | 42 |
| 3 hafta -3 ay | 12.0 | 9.5 | 36 | 31 |
| 4-5 ay | 11.5 | 9.5 | 35 | 29 |
| 6ay-2 yaş | 12.5 | 11.0 | 37 | 33 |
| 2-4 yaş | 12.5 | 11.0 | 38 | 34 |
| 5-7 yaş | 13.0 | 11.5 | 39 | 35 |
| 8-11 yaş | 13.5 | 12.0 | 40 | 36 |
| 12-14 yaş | | | | |
| kız | 13.5 | 12.0 | 41 | 36 |
| erkek | 14.0 | 12.5 | 43 | 37 |
| 15-17yaş | | | | |
| Kız | 14.0 | 12.0 | 41 | 36 |
| Erkek | 15.0 | 13.0 | 46 | 37 |

Demir eksikliği anemisinde hemoglobin ve hematokrit yanısıra, ortalama eritrosit volümü (OEV), ortalama eritrosit hemoglobini(OEH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK) değerleri de yaşa uygun değerlerin altındadır.

Tablo VI: Yaşlara göre OEV değerleri

| Yaş | OEV(fl) | |
|----------|----------|-----------------|
| | Ortalama | Minimum-maximum |
| Doğum | 119 | 110-128 |
| 6-24 ay | 77 | 70-85 |
| 2-6 yaş | 81 | 75-90 |
| 6-12 yaş | 85 | 78-95 |
| >12 | 90 | 80-100 |

Anizositozun göstergesi olan eritrosit dağılım genişliği(RDW) ise artmış olarak bulunur (Tablo VII) Periferik yaymada hipokrom eritrositler, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz ve ek olarak normoblastlar görülebilir. Beyaz küre sayısı normaldir, ancak zaman zaman trombositoz olduğu ve aneminin tedavisiyle kaybolduğu bildirilmiştir. Kronik anemilerde retikülosit sayısında değişiklik beklenmez, ancak akut kanama veya hemoliz gibi olaylarda artış olabilir. Depo demirini gösteren en önemli parametre ferritin düzeyidir ve DEA'da düştüğü görülür. Serum demiri düşüktür ve demir bağlama kapasitesi artmış olarak görülür. Transferrin saturasyonunda azalma serum demir kompartmanındaki azlığı yansıtmaktadır. Eritrositlerle ilgili olarak OEV, OEH, RDW ve eritrosit protoforfirininin değerlendirilmesi de önerilmektedir. Kemik iliği aspirasyonunda ise eritroid hiperplaziye bağlı olarak hiperselüler kemik iliği görülür, Prusya mavisi ile demir boyaması yapıldığında hemosiderin görülmez(22,3248).

Tablo VII: Anemili bir hastada demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler

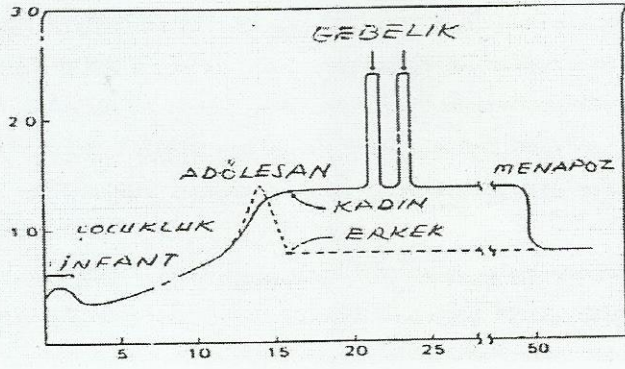
| |
|--|
| 1. Periferik kan yayması(hipokromi, anizositoz, poikilositoz) |
| 2. Hipokromi ve makrosituzu desteklenen eritrosit indeksleri a) OEV'de azalma b)OEH'nin <27pg c)OEHK < %30 |
| 3. Serum demir ve demir bağlama kapasitesi Serum demiri<30µg/dl Serum demir bağlama kapasitesinde artma(Normal: 250-400µg/dl) Transferrin saturasyonunda azalma<%16 |
| 4. Demir depoları a) Serum ferritini <10µg/dl b) Serbest eritrosit protoforfirininde artma(Normal:1.9±0.4) |
| 5. Demir tedavisine cevap a) Tedaviyi izleyen -3-7 günde retikülositoz b) Retiküloz sonrası Hb'de 0.25-0.4g/gün veya hematokritte %1/gün artma |
| 6. Kemik iliği a) Demir içeren eritroblastların demir boyası ile incelenmesinde yokluğu veya azalması |

Tüm bu testlerin yapılamadığı durumlarda hastaya hemogram parametrelerine göre demir eksikliği anemisi için tedavi cevabına göre de tanısı konabilir.

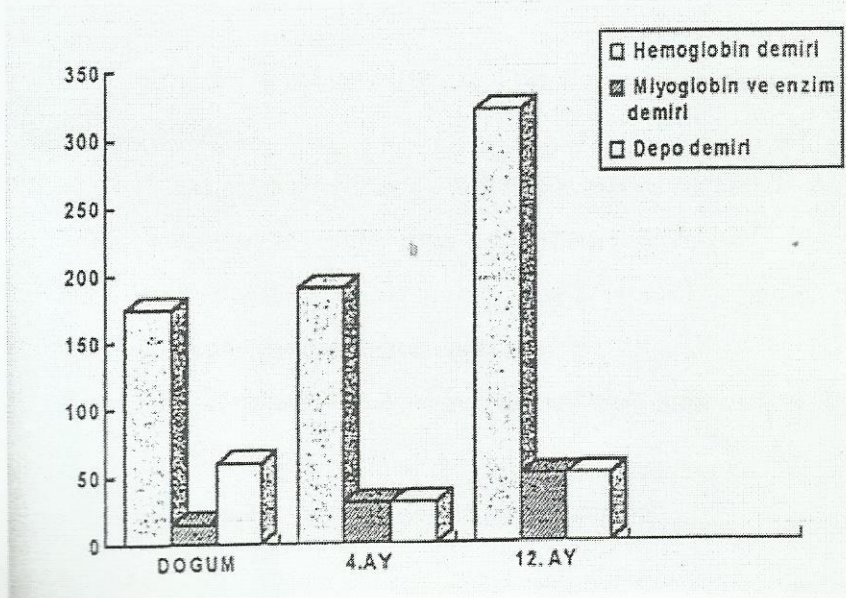
C) DEMİR İHTİYACI

Normal bir erişkin ihtiyacı olan demirin %95'ini eritrositlerin yıkımından, %5 kadarını ise diyetteki demirden elde eder. Sütçocuklarında ise demir gereksiniminin %70'i eritrosit yıkımı, %30'u ise diyetten karşılanır(48). Bu nedenle sütçocuğunun diyetindeki demir miktarı ve emilim kalitesi önemlidir. Miadında doğan yenidoğan bir bebeğin vücudunda ise 75mg/kg demir bulunur, ancak günlük demir atılımı 20mg/kg 'dır. İkinci aydan itibaren hemoglobinde düşme ve demir depolarında artış görülür. Bu depolar ilk dört ayda bebeği demir eksikliğinden korur (13,51). Daha sonra hızlı büyüme ve artan kan ihtiyacına bu

depolar yetersiz kalır ve altıncı aydan sonra diyetteki demire ihtiyaç artar. Vücuttaki demir gereksinimi ve dağılımı yaşa ve cinse göre değişmektedir(Şekil 3 ve 4)(22, 68).



Şekil 3: Yaşlara göre demir ihtiyacı



Şekil 4: İlk 12 aydaki vücut demir dağılımı

Diyet ve demir eksikliği anemisi

Anne sütünde ve inek sütünde birbirlerine yakın miktarda demir (0.5-1mg/L) bulunur, ancak anne sütündeki demirin emilimi daha yüksektir. Saarinen ve arkadaşları 1977 yılında radyoaktif demir kullanarak yaptıkları bir çalışmada anne sütündeki demirin en yüksek emilim oranına(%49), inek sütündeki demirin %10 ve demirle zenginleştirilmiş formulalarda ise %4 oranında emildiğini bildirmişlerdir(56). Bu hastaların altı aylıkken alınan serum ferritin örnekleri de bunu doğrulamıştır. Annesütü alanlarda ortalama ferritin düzeyi 57mg/dl, ineksütü alanlarda 35mg/kg bulunmuştur.

Anne sütündeki demir az miktarda olsa da yüksek biyoyararlanıma sahiptir, ancak demir depolarının boşalmasıyla artan demir ihtiyacına tek başına yetecek düzeyde değildir. Aynı zamanda ilk dört aydan sonra azaldığı düşünülmektedir.

Finlandiya'da Saarinen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anne sütü, inek sütü ve formula verilen sütçocukları bir yıl izlemişler ve ilk altı ayda anne sütü alan çocuklarda demir eksikliği anemisi gözlenmediğini, DEA'nın altıncı aydan sonra ortaya çıktığını ve bu nedenle sütçocuklarına altı aydan itibaren demir verilmesinin uygun olduğunu ileri sürmüşlerdir(56).

Anne sütü ve inek sütündeki demirin emilim farklılıkları birkaç nedenden oluşmaktadır. Birincisi inek sütünde Ca ve P miktarı yüksektir ve bunlar demirle çözülemeyen bileşikler oluştururlar, ikincisi inek sütünde olmayan ama anne sütünde bulunan laktoferrin demirin emilimini artırır, ayrıca inek sütünde whey proteinleri ve kazein miktarı fazladır ve demir emilimini engeller ve inek sütüne bağlı oluşan gizli gastrointestinal kanamalar oluşabilir(32).

Fomon ve arkadaşları pastörize inek sütü verilen 0-6 ay arasındaki çocuklarda, kaynatılmış inek sütü ve formula ile beslenen gruba göre daha yüksek oranda gizli

gastrointestinal kanama görüldüğünü ve bu yaş grubunda pastörize inek sütünün verilmemesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir(18).

Sütçocuğu formulalardaki demir miktarı ülkelere göre değişmektedir.Amerika Birleşik Devletleri'nde formulalarda demir 12mg/L iken Avrupa ülkelerinde 5-8mg/L bulunmaktadır, ancak anemi gelişme riski açısından fark bulunmamıştır(56,60).

D)DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ, GASTROİNTESTİNAL SİSTEM VE EKSUDATİF ENTEROPATİ

Kimber ve arkadaşları DEA olan ve olmayan çocuklarda demir emilimini araştırmak için radyoaktif demir kullanılarak yaptıkları bir çalışmada DEA'lı grupta demir emiliminin %28.5, olmayan grupta ise %41.8 olduğunu göstermiştir (30). Aynı araştırmacı orta ve ağır demir eksikliği anemisine bağlı olarak malabsorbsiyon geliştiğini ve bu nedenle demir emiliminin azaldığını, demir tedavisiyle bu durumun düzeldiğini bildirmiştir.

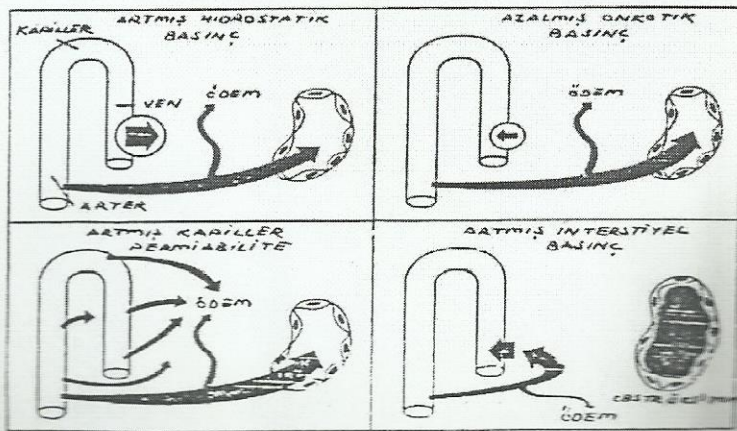
DEA'nın gastrointestinal etkileri sanılandan fazladır, bunlar arasında gastrik asiditede azalma, barsaklardan eritrosit, albümin, kalsiyum ve immunglobulinlerin kaybı,yağ, A vitamini ve ksiloz emiliminde bozukluk,disakkaridoz gibi bazı enzimlerin aktivitesinde ve laktoz toleransında azalma görülmüştür. Hayvan deneylerinde DEA'da barsaklarda demirle ilgili enzimlerden sitokrom-C, sitokrom oksidaz ve sitokrom P-450 aktivitelerinde azalma olduğu gösterilmiştir(30,33). Barsaklarda fonksiyon bozukluğu ve azalmış rejenerasyonun bu etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

DEA dışında protein kaybettirici enteropatiye neden olan pek çok etyoloji bulunmaktadır (Tablo VIII)(16,17,31,52,61,62,72).

Tablo VIII: Protein laybettirici enteropati etyolojileri

- 1- Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları(Chron hastalığı,ülseratif kolit)
- 2- Kronik ishaller
- 3-Kronik pankreas yetmezliği(kistik fibroz, Schwachman-Diamond sendromu,..)
- 4-Akut gastrointestinal kanama
- 5-Çöliak hastalığı
- 6-İntestinal lenfanjiektazi
- 7- Allerjik veya hipertrofik gastroenteropatiler
- 8- Tripsinojen veya enterokinaz eksikliği
- 9- Henoch-Schönlein vaskülit
- 10-Barsak parazitoları(giardiazis...)

Barsaklardan protein kaybında artmış hidrostatik basınç, azalmış onkotik basınç, artmış kapiller permeabilite ve artmış intestinal basınç rol oynar. Bu durum Şekil 5’de gösterilmiştir(61,62).



Şekil 5: Barsaktan protein kaybının mekanizmaları

E) DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANISI

Demir eksikliği anemisinin başlangıcında anemi bulunmayabilir ve demir eksikliği olarak tanımlanır, bu dönemde depo demiri azalmıştır, RDW yükselmiştir, hemoglobinde düşme ise daha sonraki dönemlerde görülür. DEA genellikle üç evrede gelişir (Tablo IX) (22).

Tablo IX: demir eksikliği anemisinin evreleri ve laboratuvar bulguları

| | Hb (g/dl) | OEV | RDW | Serum demiri | TDBK | Transferrin satürasyonu (%) | Ferritin |
|--------|--------------|--------|--------|-----------------|--------|-----------------------------------|----------|
| Evre 1 | Normal | Normal | Yüksek | Normal | Normal | Normal | Düşmüş |
| Evre 2 | Normal | Normal | Yüksek | Düşmüş | Yüksek | Düşmüş | Düşmüş |
| Evre 3 | Düşmüş | Düşmüş | Yüksek | Düşmüş | Yüksek | Düşmüş | Düşmüş |

Orta ve ağır demir eksikliği anemisinde hemoglobinde, ferritin ve serum demirinde düşme, total demir bağlama kapasitesindeki ve RDW'de artma nedeniyle tanı konması daha olasıdır, ancak hafif düzeyde demir eksikliği gözden kaçabilir. Bazı kaynaklarda kabaca DEA tanısı için serum demirinin <50 ($\mu\text{g/dl}$), TDBK >450 ($\mu\text{g/dl}$) ve transferrin satürasyonunun $<16\%$ olmasının yeterli olduğu bildirilmektedir (32,48). Her yaş ve cinse göre bu parametreler değişken olabilir. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II)'e göre bu parametrelerin normal değerleri Tablo X'da verilmiştir (1,40).

Tablo X: Demir eksikliği anemisi için çocuklarda kullanılan laboratuvar testlerinin sınır değerleri

| Laboratuvar testi | Yaş(yıl) | Sınır değerler NHANES II* | Sınır değerler AAP ⁺ |
|---------------------|----------|------------------------------|------------------------------------|
| Hemoglobin(g/dl) | 1-2 | <10.7 | <11 |
| | 3-12 | <10.9 | <11 |
| Hemotokrit(%) | 1-2 | <%32 | <%33 |
| | 3-12 | <%32 | <%34 |
| MCV(fl) | 1-2 | <67 | <70 |
| | 3-12 | <73 | <73 |
| MCH(pg) | 1-2 | <22 | |
| | 3-12 | <25 | |
| MCHC(g/dl) | 1-2 | <32 | |
| | 3-12 | <32 | |
| RDW(%) | 1-12 | >14.5 | |
| Serum demiri(ng/dl) | 1-12 | <30 | |
| TDBK(ng/dl) | 1-2 | >470 | |
| | 3-12 | >480 | |
| Tf satürasyonu(%) | 1-2 | <%8 | |
| | 3-12 | <%9 | |
| Ferritin(ng/dl) | 1-12 | 8-12 | |

*Second Health and Nutrition Examination Survey

+ American Academy of Pediatrics

NHANESII tarafından DEA tanısı için anemili bir hastada OEV, transferrin satürasyonu ve eritrosit protoforfirin değerlerinden ikisinin desteklemesi durumunda tanı konabileceği bildirilmiştir. Bunların bakılmadığı durumlarda RDW değeri yüksek olan hastalarda demir tedavisine hemoglobin cevabı bu tanıyı desteklemektedir.

RDW(Red-Cell Distribution Width)

Elektronik kan sayım cihazları MCV, MCHC gibi bu değer de ortaya çıkmasına izin vermektedir. Genel olarak RDW değerleri 11.5-14.5 arasında değişmektedir. DEA 'da ferritin gibi erken dönemde yükselen bir parametredir, serum demiri, demir baplama kapasitesi ve transferrin satürasyonundan önce etkilenmektedir(48). Anemiler basitçe OEV ve RDW değerlerine göre sınıflanmaktadır (TabloXI) (48,22,25).

Tablo XI: MCV ve RDW değerlerine göre anemilerin sınıflandırılması

| | MCV | | |
|--------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| RDW | Düşük | Normal | Yüksek |
| Normal | Heterozigot talasemi | Kanama | Aplastik anemi |
| | Kronik hastalık anemisi | Hereditör sferositoz | prelösemi |
| Yüksek | Demir eksikliği anemisi | Demir eksikliği erken dönem | Folat eksikliği |
| | Hb H hastalığı | Folat eksikliği | Vitamin B12 eksikliği anemisi |
| | Orak hücreli anemi | Myelofibroz | İmmunhemolitik anemi |
| | B talasemi | Kronik karaciğer hastalığı | |

Demir tedavisine cevabın değerlendirilmesi

Demir eksikliği anemisi tanısı için her merkezde tam teşekküllü laboratuvarlar bulunmayabilir ve bu tetkiklerin sonuçlanması zaman alabilir. Bu nedenle sadece tam kan sayımı yapılan hastalarda uygun dozda verilen demir tedavisinde sonra hemoglobindeki yükselme önemli bir tanı kriteri olarak düşünülmektedir(48). İlk ay içinde 3-5mg/kg/g dozunda demirin verilmesi ile hemoglobinde en az 1g/gl üzerinde artış beklenilir. Tedaviye cevap alındığında depo demirini tamamlamak için ek olarak üç ay daha tedavi önerilmektedir. Ancak beklenen düzelme olmadıysa tanı için başka tetkiklere ihtiyaç duyulmalıdır.

Demir tedavisine cevapsızlık durumunda aşağıdaki nedenler düşünülmelidir:

- 1- Demir tedavisinin düzensiz kullanımı(kusma, ishal, kabızlık..)
- 2- Yetersiz veya uygun olmayan doz
- 3- Uygun olmayan demir preparatı
- 4- Devam eden veya gizli kan kayıpları
- 5- Eşlik eden malignansi veya kronik karaciğer, böbrek hastalıkları
- 6- Barsak absorpsiyonunu bozan nedenler
- 7-Demir eksikliği anemisi tanısında hata olması(27,32).

F) AYIRICI TANI

Mikrositer hipokrom anemiye neden olabilecek en sık neden DEA olmakla beraber pek çok etyoloji demir eksikliği tanısının yanlışlıkla konmasına neden olabilir ve bu nedenle pek çok hastalıkla karışabilir. Kronik hastalık anemileri, talasemi taşıyıcılığı, kurşun intoksikasyonları ve sideroblastik anemilerle ayırıcı tanı

gerekbilir. Ayırıcı tanıda şu hastalıkları da düşünmek gerekmektedir(Tablo XII)(14,32).

Tablo XII: Demir eksikliği anemisi ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar(22,27,48)

1-hemoglobinopatiler

- Alfa ve Beta talassemiler
- Hemoglobin H, E ve Köln

2- Hem sentez bozuklukları

- Kurşun intoksikasyonu
- İlaçlar(izoniyazid, pirazinamid..)

3-Sideroblastik anemiler

- İdiyopatik
 - a) Herediter(X'e bağlı)
 - b) Familial hipokrom anemiler
 - c) Pridoksin cevaplılar
- Sekonder
 - a) İlaçlar(kurşun, sikloserin, izoniyazid)
 - b) Sistemik hastalıklar(Romatoid artrit, polarteritis nodoza)
 - c) Maligniteler(lösemi ve myeloproliferatif hastalıklar)

4- Kronik enfeksiyonlar(tüberküloz, osteomyelit..)

5- Metabolik bozukluklar(Herediter orotik asidüri,..)

6- Atransferrinemi, transferrin düşüklüğü

- Konjenital -
- Edinsel(karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom, protein enerji malnütrisyonu,..)

7- Bakır eksikliği

Kronik hastalık anemisinde serum demiri ve demir bağlama kapasitesi düşük olup ferritin düşüklüğü görülmez.RDW'nin normal olması yanısıra, kemik iliğinde demir miktarı normal veya yüksek bulunur.

Talassemi taşıyıcılığında ise Beta talassemi için hemogramda eritrosit sayısı ve Meintzer indeksi (MCV/eritrosit sayısı) yüksek bulunur ve hemohlobin elektroforezinde HbA yüksektir. Alfa talassemide serum demiri ve demir bağlama kapasitesi ek olarak bakılmaldır.

Tablo XIII: Mikrositer anemi ayırıcı tanısında laboratuvar değerleri

| | Demir eksikliği anemisi | B talasemi taşıyıcısı | Alfa talasemi taşıyıcı | Hb H | Kronik enfeksiyon anemisi | Sideroblastik anemi |
|------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|----------------|---------------------------|---------------------|
| Hb | Düşük | Düşük, Normal | Düşük, Normal | Düşük | Düşük | Düşük |
| Retikülosit | Düşük | Normal, Yüksek | Normal | Yüksek | Normal | Normal |
| OEV | Düşük | Düşük | Düşük | Düşük | Normal | Düşük, normal |
| RDW | Yüksek | Normal, Yüksek | Normal | Yüksek | Normal | Yüksek |
| KK | Düşük | Normal | Normal | Yüksek | Normal | Normal |
| FEP | Yüksek | Normal | Normal | Normal | Yüksek | Normal, Yüksek |
| Ferritin | Düşük | Normal, Yüksek | Normal, Yüksek | Normal, Yüksek | Normal, Yüksek | Normal, Yüksek |
| Serum demiri | Düşük | Normal | Normal | Normal, Yüksek | Düşük | Normal, Yüksek |
| TDBK | Yüksek | Normal | Normal | Normal | Düşük, Normal | Düşük, Normal |
| Kİ Fe durumu | Düşük | Normal | Normal | Yüksek | Normal, Yüksek | Yüksek |
| Hb elektroforezi | Normal, Hb A2 düşük | Hb A2 Yüksek, Hb F Normal | Normal | Hb H | Normal | Normal |

Kurşun intoksikasyonunda serum kurşun düzeyi, serbest eritrosit protoforfirini ve idrar koproforfirin düzeyleri yüksek bulunur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nedenler Tablo XIII'de gösterilmiştir (22).

G) TEDAVİ ve İZLEM

Oral demir tedavisi

DEA tedavisinde erişkinlerde ve çocuklarda sıklıkla kullanım kolaylığı nedeniyle oral demir preparatları kullanılmaktadır.

İlk kez 19.yüzyılda Blaud'un tabletleri adıyla demir tedavisi kullanılmıştır. Castle ve arkadaşlarının 1934 yılında eriyebilir bir bileşik olan ferröz sülfat preparatıyla başarı sağlamalarından sonra daha demir preparatları yaygın kullanım alanı bulmuştur. Daha sonraları gastrik irritasyonu azaltan enterik kaplı tabletler, yavaş salınan demir preparatları kullanılmaya başlanmıştır. DEA tedavisinde ferröz(++) tedavisinin ferrik(+++) demire göre daha etkili olduğu görüşü hakimdir. Demir preparatlarının içerdiği demir ve elementel demir miktarları Tablo XIV'de gösterilmiştir.

Tablo XIV: Demir eksikliği tedavisinde sık kullanılan demir preparatları

| Demir bileşiği | İçerdiği Demir miktarı(mg) | Elemental demir(mg) | Demir % |
|----------------------|----------------------------|---------------------|---------|
| Ferröz sülfat | 300 | 70 | 20 |
| Ferröz sülfat(likit) | 200 | 74 | 37 |
| Ferröz fumarat | 200 | 66 | 33 |
| Ferröz glukonat | 300 | 36 | 12 |

İki değerlikli ferröz demirin emilimi daha iyidir, ancak %10-20 olguda bulantı, kusma, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal sistem yan etkilerinin daha fazla olması tedaviye uyumu zorlaştırmaktadır. Bu durumda kullanılan farmasötik formun değiştirilmesi, yemeklerle beraber alınması, dozun bölünerek verilmesi

veya yan etkiler geçtikten sonra daha düşük dozdan başlanması tavsiye edilmektedir. İki değerlikli demir tüm bunlara rağmen tolere edilemezse ferrik formları kullanmak gerekebilir.

Demir bileşikleri genelde yemeklerden onbeş dakika kadar önce ve günde 2-4 doza bölünerek çocuklarda 4-6mg/kg/g olarak önerilir. Başka bir kullanım yolu da kahvaltıdan önce ve tek doz olarak 3mg/kg/g verilmesidir(32,48). Yan etkilerden biri de bu preparatların dişleri boyayarak renk bozukluğuna neden olmasıdır. İlacı aldıktan sonra üzerine bir şeyler içilmesi ve ağzın su ile çalkalanması bu etkiyi önleyebilir. Tedavi sırasında gaitada da siyah renk olabilir, bu durum için hasta ve ailesine de bilgi verilmelidir.

Besinlerde bulunan demir büyük oranda non-hem demiri şeklindedir, emilimi diğer beraber alınan besinlerden etkilenir. Süt ve süt ürünleri kalsiyum içerir ve demirle şelat yapar, demirin emilimini azaltır. Çay tanin içermesi, kola da bikarbonat içermesi nedeniyle demir emilimini bozarlar. Askorbik asit ise demirle en iyi alınabilecek bileşiktir, demirin emilimini artırır. Monsen ve arkadaşları günde 100mg askorbik asit(C vitamini) içeren diyetle demir emiliminin 4-5 kat arttığını, diyetteki C vitamininin 25 mg altında olduğunda ise etkisiz olduğunu göstermişlerdir(48). Son zamanlarda sütçocuğu formullarına demir emilimini arttırmak için eklenmiştir.

Parenteral demir tedavisi

Genellikle rişkinlerde uygulanmaktadır, çocuklarda nadiren uygulanır. Ancak son zamanlarda DEA ile mental gelişim bozukluğu arasındaki ilişkinin ortaya çıkmış olması, üç ve daha uzun süreli anemi durumlarında intellektüel fonksiyonlarda geri dönüşümsüz değişiklikler olması ve gastrointestinal bozukluklarda oral demir kullanımının yetersizliği nedeniyle uygulanması tartışılır olmuştur. Eksudatif enteropati ve malabsorbsiyon ile beraber demir eksikliği anemisi durumlarında uygulanması gerekebilir.

Parenteral demir tedavisi şu durumlarda verilebilir(32).

1. Farklı form ve dozlarda oral demir tedavisini tolere edememe
2. Demir eksikliği anemisi tanısına rağmen uygun dozda oral tedaviye yanıtızsızlık
3. Malabsorbsiyon ve eksudatif enteropati varlığı
4. Total parenteral beslenme yapılan hastalar
5. Kronik ve devam eden kanama nedeniyle demir gereksiniminin arttığı durumlar

Parenteral tedavide demir dekstran kullanılmaktadır, 50mg/ml elementer demir içerir. Bir kerede yapılacak maximum doz 100mg'dır. Parenteral demir tedavisi dozu şöyle hesaplanır:

(İstenen Hb-Hasta Hb)-100 x kanvolümü(80ml/kg)x3.4x1.5= verilecek parenteral demir miktarı

Uygulama sırasında en önemli yan etki anafilaksidir, özellikle intravenöz uygulamalardan kaçınılmalıdır. Intramusküler injeksiyonlarda da görülebilir, anafilaksi önlemleri alınabileceği ortamda ve ilaçlar hazır bulundurularak (kortizon, adrenalin, intravenöz yol) yapılması önerilir. Ek olarak demir injeksiyonları çok ağrı verici injeksiyonlardır, derin olarak kas içine özel Z plasti tekniği denen yöntemle yapılmalıdır. Parenteral demir tedavisi sonrası ateş, başağrısı, ürtikerial döküntü, artralji ve lenfadenopati görülebilir.

Son zamanlarda tedavide kullanılan sukrozlu sodyum ferrik glukonat kompleksinin anafilaksi riskinin düşük olduğu iddia edilmektedir (14).

Tedavi izlemi

Demir tedavisine cevap genellikle genelde 3-7 gün arasında görülen retikülositoz ve hastanın iştah artışı, etrafla ilgisinin artması gibi belirtilerle ortaya çıkar(43). Bu hastalarda tedavi sonrası nörolojik gelişimindüzeldiği bildirilmektedir (28). Hafif anemilerde bu cevap belirsizken ağır anemilerde bu cevap daha geç görülebilir. Hemoglobinde 0,2-0,4g/gün yükselme görülmesi beklenir. Demir

depolarını doldurmak için tedaviye anemi düzeldikten sonra da 3-4 ay devam edilmelidir.

Kan transfüzyonu

Ağır demir eksikliği anemisinde hastaya ek olarak kan transfüzyonu gerekebilir. Hemoglobün değeriñin 4g/dl altına düşmesi ile kalp yetmezliği gelişebilir. Bu durumda eritrosit süspansiyonu çok yavaş bir hızda ve diüretik kombinasyonuyla beraber verilebilir (32).

H) DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN ÖNLENMESİ

Demir eksikliği anemisi genellikle beslenme yetersizliği ve uygun beslenmemekten kaynaklanmaktadır ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde demir içeren besinlere erişimin yetersiz olması bunun en büyük nedenidir. Gelişmiş ülkelerde anne ve çocukların diyetlerinin demirden zengin olması, anne sütünün yaygınlaştırılması, ilk bir yaşta inek sütü kullanımının önlenmesi, demir içeren formülaların kullanılması bu durumu önlemeye büyük oranda yarar sağlamıştır.

DEA'nın mental gelişim üzerine etkisinin ortaya çıkarılmasından sonra özellikle besinlerini büyük ağırlıklı olarak süttten alan çocuklar için önleyici yöntemler öne çıkmıştır. Amerikan Pediatri akademisi demir eksikliği anemisinin ve onun sonuçlarının önlenmesi için şu önerilerde bulunmaktadır(1,69).

1. Sadece anne sütü ile beslenmenin ilk altı ay özendirilmesi, çocuk sadece anne sütü alıyorsa 4. aydan sonra önleyici olarak demir 1mg/kg/g verilmesi

2.İnek sütünün gizli gastrointestinal kanama yapma riski nedeniyle ilk bir yaşta verilmemesi

3. Anne sütü alamayan ilk bir yaştaki çocuklara 6-12mg/litre demir içeren bir formulanın veya 12 aydan önce anne sütünden ayrılan çocuklara inek sütü yerine demirden zengin bir formulanın verilmesi

4. Karışık beslenmeye geçildiğinde öncelikle demirden zengin gıdaların başlanması

5. Düşük doğum ağırlığı olan yenidoğanlara ilk bir aydan sonra demire gereksinimi artmış olduğundan doğum kilosu 1500-2000g arası yenidoğanlara 2g/kg/g, 1000-1500g arası yenidoğanlara 3mg/kg/g ve doğum ağırlığı <1000mg yenidoğanlara 4mg/kg/g ek demir verilmesi önerilmektedir.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sosyal Sigortalar Kurumu Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne 1.11.1998 ile 1.7.1999 tarihleri arasında başvuran, yaşları 6ay ile 13 yaş arasında değişen, yapılan laboratuvar tetkikleriyle demir eksikliği anemisi tanısı alan 27 olgu ile kontrol grubu olarak 22 olgu çalışmaya alındı. Çalışma grubu olarak, daha önce demir tedavisi almamış, kan transfüzyonu yapılmamış, ishal hikayesi vermeyen ve kronik bir hastalığı olmayan olgular çalışmaya alındı. Kontrol grubu da aynı özelliklere sahip, ancak anemisi olmayan olgulardı.

Olguların hepsine Coulter MAXM ile tam kan sayımı yapıldı. Tüm olgularda demir eksikliği anemisi tanısı için hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferrin saturasyonlarına başlangıçta bakıldı. Serumda Ferrimat ile demir ve demir bağlama kapasitesi, RIA ile ferritin çalışıldı. Total protein ve albümin değerleri kolometrik yöntemle çalışıldı. Gaitada parazit direkt yayma ile bakıldı ve benzidin testi ile gaitada gizli kan arandı. Taze, sulu olmayan gaita örnekleri Çapa Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Laboratuvarı'nda 1g gaita %0.9 NaCl ile 1/10 oranında sulandırılarak 2300 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra alınan örnekten 20 mikrolitre immunodifüzyon plağının içine yerleştirilip, 3 gün sonra bu plağın içindeki boşlukların etrafında oluşan presipitasyon halkalarının çapları milimetre olarak ölçülerek fekal alfa-1 antitripsin değerleri elde edildi.

Çalışmaya 35 demir eksikliği anemisi olgusu ile başlandı. Bu 35 olgunun 8 'i takipsiz olmaları nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan 27 olgunun 13'ü (%48.14) erkek ve 14'ü (%51.86) kız idi. Olguların ortalama yaşları 4.70 ± 3.55 yaş, kız çocukların yaş ortalaması 5.65 ± 2.9 yaş idi.

Ayrıca nonliyofilize sulu olmayan gaita örneğinde fecal alfa-1 antitripsin(FA1-AT) normal değerini bulmak amacıyla, demir eksikliği anemisi olmadığı laboratuvar testleriyle gösterilen 22 normal çocukta, 7 erkek (%31.81) ve 15 (%68.18) kız çocukta FA1-AT çalışıldı. Bu kontrol grubunun yaş ortalaması 5.54 ± 3.75 yaş idi. Erkeklerin yaş ortalaması 6.28 ± 3.65 yaş, kızların yaş ortalaması 5.33 ± 3.15 yaş idi.

Bu değerlerle demir eksikliği anemisi tespit edilen vakaların tedavi başlangıcında FA1-AT değerlerine bakıldı. Kontrol grubunda da FA1-AT bakıldı ve çalışma grubuyla karşılaştırıldı.

Çalışma kriterlerine sahip 27 olgunun ailelerine çalışma ile ilgili bilgiler verilerek tüm olgulara ferröz sülfat içeren demir preparatı 5mg/kg/g dozunda, sabah öğle ve akşam öğünlerinden bir saat önce olacak şekilde verilmesi tavsiye edildi. Olguların 12 ay altı olanlarına damla, 12 ayın üzerindekiilere de süspansiyon dozu verildi, tedavi başlanan 4 olguda bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal belirtiler olması nedeniyle bu olgulara ferrik protein süksinat verildi.

DEA tespit edilen olguların tedaviye verdiği yanıt bir ay sonra hemoglobin, hematokrit, MCV ve RDW değerleriyle kontrol edilerek demir eksikliği anemisi teyit edildi. Demir eksikliği tespit edilen tüm olgulara bir ay sonra tam kan sayımı yapıldı, hemoglobin değerlerinde yükselme saptandı ve üç aylık bir tedavi rejimi uygulandı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 35 demir eksikliği anemisi olgusu ile başlandı. Bu 35 olgunun 8 'i takipsiz olmaları nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan 27 olgunun 13'ü (%48.14) erkek ve 14'ü (%51.86) kız idi. Olguların ortalama yaşları 4.70 ± 3.55 yaş, kız çocukların yaş ortalaması 5.65 ± 2.9 yaş, erkek çocukların yaş ortalaması 3.53 ± 3.1 yaş idi. Olguların en küçüğü 6 aylık, en büyüğü 13 yaşında idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 5.54 ± 3.75 yaş idi. Erkeklerin yaş ortalaması 6.28 ± 3.65 yaş, kızların yaş ortalaması 5.33 ± 3.15 yaş idi.

Tablo XIV: Olguların başvuru nedenleri

| Temel başvuru şikayetleri | Olgu sayısı |
|---|-------------|
| Solukluk (aile veya hekimin farketmediği) | 15 |
| Gelişememe | 12 |
| İştahsızlık | 12 |
| Sık ateşli hastalık geçirme | 8 |
| Huzursuzluk | 6 |
| Başka hastalık nedeniyle başvurma | 16 |
| Kasılma-morarma nöbetleri | 1 |
| Toprak yeme (PİCA) | 1 |
| Kabızlık | 3 |
| Anemi tetkiki için hekimin gönderdiği | 3 |
| Çabuk yorulma | 4 |

Demir eksikliği anemisi için olguların şikayetleri değerlendirildi. Olguların başvuru nedenleri Tablo XIV'de gösterilmiştir. Olguların başvuru şikayetleri solukluk, iştahsızlık, zayıflık, halsizlik, kabızlık ve başka bir hekim tarafından anemi nedeni ile gönderilmesiydi. Başvuran olguların ek şikayetleri Tablo XIV'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan olgular, demir eksikliği anemisinin özellikleri, demir eksikliği ile eksudatif enteropati arasında ilişki olup olmadığı yönünden araştırıldı. Çalışmaya alınan 27 demir eksikliği anemisi olgusunun tedavi başlangıcında gaita örneklerinde FA1-AT değerleri çalışıldı. En düşük FA1-AT değeri 0 ve en yüksek Fa1-AT değeri 1.13mg /g gaita bulundu. Ortalama FA1-AT değeri 0.41 ± 0.37 mg/g gaita idi. Kontrol grubunun da en düşük FA1-AT değeri 0 ve en büyük FA1-AT değeri 3.5mg/g gaita idi. Ortalama FA1-AT 0.41 ± 0.76 mg/g gaita idi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı, kontrol grubunda en yüksek FA1-AT (3.5 mg/g gaita) değeri ise kontrol grubuna ait idi. ($p > 0.05$) (Tablo XV).

Tablo XV: Demir eksikliği anemisi ve kontrol grubunun ortalama FA1-AT değerlerinin karşılaştırılması

| | Demir eksikliği anemisi grubu | Kontrol grubu | p |
|--|-------------------------------|-----------------|-------|
| Ortalama FA1-AT (mg/g gaita) Mean±SD | 0.41 ± 0.38 | 0.41 ± 0.77 | 0.505 |

Çalışma grubunun 14 kız olgusunda ortalama FA1-AT değeri 0.31 ± 0.36 mg/g gaita, erkek olgularda ise ortalama 0.51 ± 0.38 mg/g gaita bulundu ($p = 0,16$). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kontrol grubunda ise kızlarda ortalama FA1-AT 0.39 ± 0.48 mg/g gaita, erkeklerde ortalama FA1-AT 0.43 ± 0.88 mg/g gaita bulundu. Hem kız ve erkekler arasında, hem de iki grubun aynı cins elemanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo XVI). Çalışma grubunda gaitada gizli kan testi %29, kontrol grubunda ise %12 olarak bulundu. Olguların ortalama serum protein ve albümin değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Tablo XVI: Cinsiyete göre hasta ve kontrol grubunun ortalama FA1-AT değerlerinin karşılaştırılması

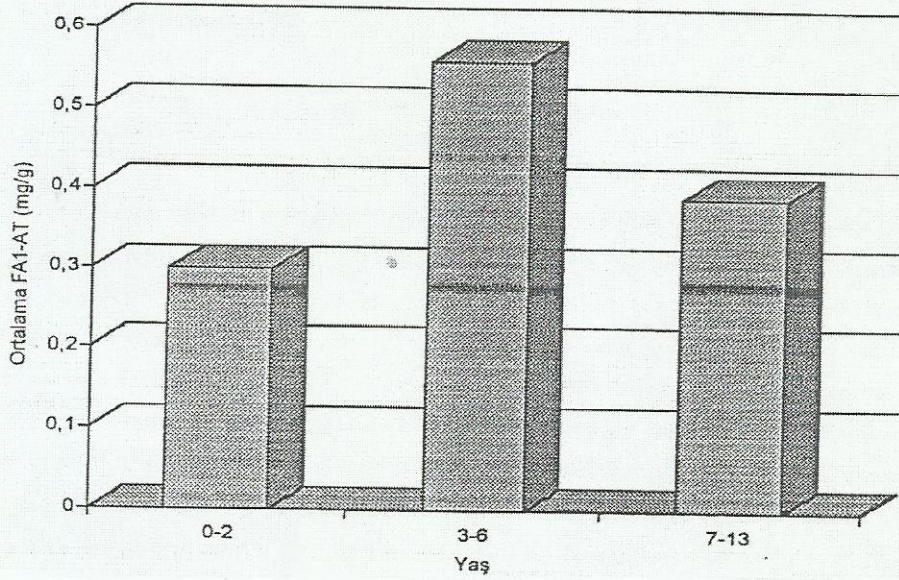
| Ortalama FA1-AT (mg/g gaita) Mean±SD | Demir eksikliği anemisi grubu | | Kontrol | |
|--|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | Kız | Erkek | Kız | Erkek |
| | 0.31±0.36 | 0.51±0.38 | 0.39±0.48 | 0.43±0.88 |

Yaş olarak hastalar 0-2 yaş, 3-6 yaş ve 7-13 yaş olarak gruplara ayrıldı. Bu ayırmada beslenme durumlarının bu farklı yaş gruplarında değişik sonuçlara neden olabileceği düşünüldü (Tablo XVII ve Şekil 6). Kontrol grubu da aynı yaş gruplarına ayrıldı ve ortalama FA1-AT değerleri bakıldı (Şekil 7).

Tablo XVII: Yaş gruplarına göre hasta ve kontrol gruplarının ortalama FA1-AT değerlerinin karşılaştırılması

| Ortalama FA1-AT (mg/g gaita) Mean±SD | Demir eksikliği anemisi grubu | | | Kontrol grubu | | |
|--|-------------------------------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|
| | 6ay-2 yaş | 3-6 yaş | 7-13 yaş | 0-2 yaş | 3-6 yaş | 7-13 yaş |
| | 0.30±0.31 | 0.56±0.47 | 0.39±0.34 | 0.44±03.4 | 0.70±1.26 | 0.18±0.35 |

FA1-AT değerinin 1mg/g gaita değerinin altında olması normal standartlarla uyumludur. Bu sonuçlara göre demir eksikliği anemisinde FA1-AT düzeyi normal olan olgu sayısı 26 idi. Biz sadece bir olguda yüksek bir değer elde edilebildi, ancak kontrol grubunda ise iki hastada yüksek bulundu.

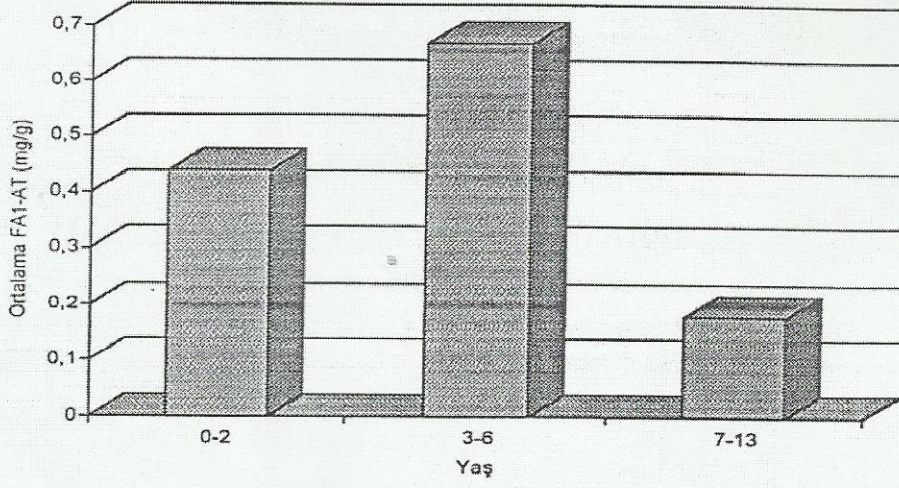


Şekil 6: Anemili hastaların yaş gruplarına göre FA1-AT dağılımı

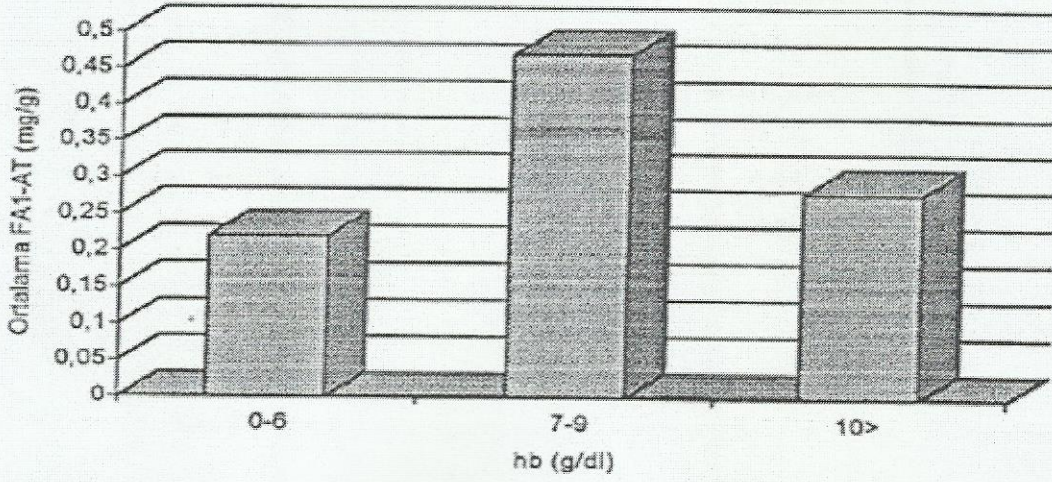
Ayrıca demir eksikliği anemisinin hemoglobin değerlerine göre yapılan ağırlık derecesine göre aneminin şiddeti ile FA1-AT değerlerine bakıldı. Bu değerlendirmede WHO'nun anemileri hemoglobin değerine göre sınıflaması yapıldı, Hb:<7g/dl ağır, Hb:7-10g/dl orta ve Hb:>10 ağır anemi olarak değerlendirildi (Tablo XVIII ve Şekil 8).

Tablo XVIII: Hemoglobin değerine göre FA1-AT değerleri

| | Olgu sayısı | Ortalama FA1-AT (mg/g) gaita |
|-------------|-------------|------------------------------|
| Hb:<7g/dl | 2 | 0.22 |
| Hb:7-10g/dl | 18 | 0.46 |
| Hb:>10g/dl | 7 | 0.26 |



Şekil 7: Kontrol grubunun yaş gruplarına göre FA1-AT değerleri



Şekil 8: Anemi gruplarına göre ortalama FA1-AT değerleri

V-TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi ile eksudatif enteropati arasındaki ilişki 19.yüzyılın başından beri bilinmesine rağmen, bu konudaki ilk çalışmalar 1960'lı yıllarda başlamıştır. Bu konuda yapılan en geniş çalışma Naiman⁴⁷ ve ark'nın 1964 yılında demir eksikliği anemisi ile gastrointestinal sistem arasındaki etkileşimi inceledikleri çalışmalarıdır. Onlar bu çalışmalarında demir eksikliği anemisi olan çocuklarda, gastrik asiditede azalma, xylose tolerans testlerinde bozulma, gaita ile atılan yağ miktarında artma, serum karoten ve a vitamini düzeylerinde azalma, yapılan ince barsak biyopsilerinde villuslarda kısalma ve küntleşme ile ince barsak mukoza hücrelerinde hücre infiltrasyonunda artış saptamışlardır.

Demir eksikliği anemisi ile gastrointestinal sistem arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar daha sonra da devam etmiştir. Demir eksikliği anemisinde barsaklar yoluyla protein kaybı, kan kaybı, generalize ödem, mide asiditesinde azalma, barsak enzim aktivitelerinde azalma, demir eksikliği anemisine sekonder demir eksikliği ve son olarak demirin gastrointestinal sistemden emilimi ile ilgili yeni çalışmalar bulunmaktadır (39).

Demir eksikliği anemisinde barsaklar yoluyla protein kaybı bilinmesine rağmen, eksudatif enteropatiyi en iyi gösteren kriterlerden biri olan FA1-AT ile ilgili çalışma kısıtlı sayıdadır. FA1-AT değerleri daha çok bir tarama testi olarak değil, barsak kanserleri, Chron hastalığı gibi kronik barsak hastalıklarının takibinde kullanılmıştır (18,35,44,45,46). Özellikle gaitada gizli kan aranması testleriyle karşılaştırılmıştır (33,46).

Çalışmaya alınan olguların FA1-AT değerleriyle kontrol grubunun FA1-AT değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda bulunmuş olan

sağlıklı çocukların FA1-AT değerleri 1mg/g gaita olarak bildirilmiştir (49). Biz çalışmamız sırasında ancak 1olguda yüksek değere rastlayabildik. Kontrol grubunda ise ortalama FA1-AT değeri 0,41mg/g gaita, çalışma grubumuzun FA1-AT değeri olan 0,41mg/g gaita ile büyük benzerlik göstermektedir. Belki bunun nedenini olgularımızın ağır demir eksikliği anemisi olmamaları açıklayabilir. Ancak literatürde demir eksikliği anemisinin şiddeti ile eksudatif enteropatinin körele olmadığı bildirilmiştir(47). Ya da belli bir hemoglobin değeri eşik oluşturduktan sonra korelasyon olmayabilir. Ama aneminin süresi hakkında da, olguların demir eksikliği anemisinden önceki FA1-AT değerleri hakkında bilgimiz olmadığı için bu konuda yorum yapmak zordur. Çünkü literatürde FA1-AT Chron hastalığı, barsak karsinomaları gibi önceden barsak hastalığı bulunan olgularda hastalığın gidişini takip etmek için yararlı bulunmuştur(44,45). Bu hastalarda da yapılan çalışmalarda tarama testi olarak spesifitesi %92 oranında bulunmuştur(62).

Demir eksikliği anemisinde eksudatif enteropati tablosu bilinmesine rağmen, literatürde eksudatif enteropatinin en iyi tanı kriterleri olan FA1-AT veya radyoaktif Cr-albümin ile yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Literatürde yapılan çalışmalar disakkaridaz yetersizliği, ksiloz testi, albümin eksresyonu tayini gibi daha spesifik ve radyoizotoplarla olan araştırmalara özgü planlanmıştır. Bunlarla aynı zamanda serumda Cu, albümin ve Ca seviyeleri de tetkik edilmiştir. Bu çalışmalarda da endoskopi ve biyopsi yapılanlarda ışık mikroskobunda normal mukozal yapı bulunmuştur(33).

Kontrol amacıyla aldığımız sağlıklı, anemisi olmayan çocukların örneklerinde ortalama FA1-AT değerlerinin dağılımı 0 ile 3,5mg/gaita arasında idi. Çalışma grubunda ise yine 0 ile 1,13mg/g gaita arasında değişiyordu. FA1-AT üst sınırını 1 mg/g gaita kabul ettiğimizde çalışmaya alınan 27 olgudan sadece birinin(%3.7) FA1-AT değeri normalin üzerinde, diğerleri ise normal sınırlar içerisindeydi. Kontrol grubunun ise 2(%8.7) 'sinde FA-1AT değeri normal sınırın üzerindeydi.

Aneminin şiddeti ile FA1-AT değerlerini yorumlayacak olursak, Hb<7g/dl olan (sırasıyla 4,8mg/dl ve 6,8mg/dl olan) hastalarda FA1-At sırasıyla 0.13 ve 0.3 mg/g gaita olarak normal sınırlar içerisindeydi. Tam tersine FA1-At değeri yüksek olan olgular, sırasıyla 3.5mg/g gaita, 1.13mg/g gaita ve değerlerinin tekabül ettiği Hemoglobindeğerleri sırasıyla Hb:11.7g/dl, Hb:7.6 g/dl ve Hb: 12.5g/dl bulunmuştur. Burada orta derecede anemi olan bir hastada yüksek bir değere rastlanmasının rastlantısal bir durum olup olmadığını araştırmak için daha fazla olgu içeren ve farklı parametrelerin de değerlendirildiği araştırmalara gereksinim vardır.

Demir eksikliği anemisindeki eksudatif enteropatinin kesin nedeni ve bu tablonun oluş mekanizması henüz bilinmemektedir. Demir eksikliği anemisinde barsaklar yoluyla kayba bağlı albümin, immunglobulin, kompleman gibi serum proteinlerinde düşme, bakır ve kalsiyum düzeylerinde düşme ve jeneralize ödem olduğu bilinmekteydi (11). Demir eksikliği anemisinde barsak fonksiyon ve nörolojik değişiklikleri ilk defa 1964 yılında Naiman ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Aynı araştırmacı o dönemde bu etkinin daha çok inek sütü proteinlerine karşı gelişen lokal inflamasyon ve yine inek sütü proteinlerine karşı oluşan antikorların etkisiyle oluştuğu düşüncesini tartışmalı buluyordu (47). O ve arkadaşları bu çalışmalarında demir eksikliği anemisinin şiddeti ile gastrointestinal anormallikler arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada 5 olgu izlemişler ve 4 'ünde gastrik aklorhidri, ksiloz absorpsiyon testinde bozukluk, tedaviyle serum karoten düzeyi, gaitadaki yağ atılımında ve ince barsaklardaki mikroskopik değişikliklerde düzelme olmasına rağmen, a vitamini absorpsiyon testinde düzelme olmadığını görmüşlerdir, ayrıca bu olgularda depo demirinin düşük olduğunu, depo demirinin normale gelmesiyle bu gastrointestinal anomalilerin düzelebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu durumun fizyopatolojisinde demir eksikliğine bağlı olarak gastrointestinal sistemde epitelyal dejenerasyon ve fonksiyonlarda bozulma olduğunu, bunun anormal gastrointestinal mukozaya yolaştığını, anormal

gastrointestinal mukozanın ise ya artmış permeabilite ya da fonksiyon bozukluğu(gastrik aklorhidri, malabsorbsiyon) olarak kendini gösterdiğini ileri sürmüştür.

Kimber ve arkadaşları 1968 yılında radyoaktif madde ile işaretledikleri demirin, demir eksikliği anemisi olan ve olmayan çocuklardaki emilimine bakmışlardır (30). Demir eksikliği anemisi olan grupta %28.5, olmayan grupta ise %41.8 oranında emilim olduğunu göstermişlerdir. Demir eksikliğinde barsak epitelindeki değişikliklere bağlı olarak emilim azaldığını ve sekonder bir demir eksikliği geliştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada demir eksikliği olan köpeklerin ince barsaklarında sitokrom oksidaz ve laktaz aktivitelerinde azalma olduğunu, demirle ilgili bu enzimlerin aktivitesindeki azalmanın hücre düzeyinde metabolik değişiklikler yaptığını, bunun da sekonder olarak bir malabsorbsiyona neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Lanzkowski ve arkadaşları 1981 yılında demir eksikliği anemisi olan 5 çocukta barsak biyopsisi yapmışlar ve hepsinde barsakta laktaz, sükröz, maltaz gibi disakkaridazların aktivitesinde azalma olduğunu ve demir tedavisi sonrası ise bu aktivitelerin normale döndüğünü göstermişlerdir(33). Fakat bu çalışmada ince barsakların ışık ve elektron mikroskobu ile incelendiğinde yapısının tamamıyla normal olduğu görülmüştür. Bu sonuca dayanarak, demir eksikliği anemisinde ilk önce fonksiyonel değişikliklerin olduğu, bu durumun devam etmesi halinde morfolojik değişikliklerin görülebileceği iddia edilmiştir.

Lanzkowski, orta ve ağır demir eksikliği anemisindeki barsak tutulumunu ikiye ayırmıştır. Birincisi sızıntılı barsak sendromudur (Leaky gut syndrome), bu durum da kendi içinde ikiye ayrılır, sadece eritrosit kaybı ile olan durum ya da eritrosit yanısıra plazma proteinleri, albümin, globülin, bakır ve kalsiyum kaybının olduğu eksudatif enteropati tablosudur. İkincisi malabsorbsiyon sendromlarıdır ve burada da sadece demir emilimi bozulmuş malabsorbsiyon tablosu ya da yağlar, ksiloz ve

A vitamini emiliminde bozulma ve duodenit şeklinde görülebilen geçici enteropatidir.

Lanzkowski sızıntılı barsak sendromu durumunda oral demir tedavisinin tabloyu düzeltmek için yeterli olduğunu, ancak malabsorbsiyon durumunda parenteral demir tedavisinin gerekli olduğunu belirtmiştir (32). Bizim çalışmamızda olguların daha sonra bakılan hemoglobin değerlerinde anlamlı yükselme saptandığı için böyle bir tedaviye ihtiyaç duyulmadı.

Bugün demir eksikliği anemisinde eksudatif enteropati varlığı kabul edilmekle beraber, bu olayların mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir. Demir eksikliği anemisinin süresine bağlı olarak, özellikle demir taşıyan veya demirle ilişkili sitokrom-C, sitokrom oksidaz, sitokrom P-450, süksinat dehidrogenaz, katalaz veya peroksidaz gibi enzimlerin aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak, önce barsak epitel hücresi düzeyinde fonksiyonel değişiklik olduğu ve aneminin devamı durumunda barsak hücrelerinde villuslarda kısalma, küntleşme, barsak hücrelerinde infiltrasyon artışı, yağ, ksiloz, A vitamini ve karoten emilimindeki bozulmayı da içeren morfolojik değişikliklerin daha sonra oluştuğu düşünülmektedir. Sistemik veya lokal demir eksikliğine bağlı, demir içeren veya demirle ilgili enzimlerin barsaklarda nasıl fonksiyonel değişiklik yaptığı, daha sonra nasıl morfolojik değişiklikler geliştiği bilinmemektedir.

Biz bu çalışmada demir eksikliği anemisi olan olgularla kontrol grubunu karşılaştırdık. Ancak eksudatif enteropti saptayacak düzeyde FA1-AT değerlerine ulaşamadık. Demir eksikliği anemisinde, eksudatif enteropati tanısında bu testle yapılmış bir tek çalışmada %70 sıklığında bulunmuştur (66). Belki de bunun nedeni olgularımızda giardia gibi parazitleri duodenal tubaj yoluyla daha spesifik aramamış olmamız, Çöliak hastalığına yönelik testleri yapmamamız ya da olguların daha önceki FA1-AT değerlerini bilmediğimizden veya serum protein ve albümin seviyelerinin kritik düzeylere ulaşmamış olmasıdır. Hasar oluşması için gereken

süre bizim hastalarımızda oluşmamış ve morfolojik değişiklikler de görülmemiş olabilir.

Jeneralize ödem tablosunda olan bir hastada serum proteinlerinde düşüklük beklenebilir, nitekim literatürde demir eksikliği anemisinin böyle tablolara yolaçtığı bilinmektedir. Bizim olgularımızın hiçbirinde sınır değerlerin altında albümin ve protein seviyesi saptamamış olmamız, az çok albümin kaybı olmadığını düşündürmektedir. Bu durum bizim olgularımızın nispeten iyi durumda olmasından kaynaklanabilir, çünkü literatürde generalize ödeme kadar giden protein kaybettirici enteropati olguları bulunmaktadır. Bunlar genellikle disakkaridaz enzim aktivitelerinde azalma, A vitamini ve yağ emilim bozukluğuyla beraber malabsorbsiyon sendromlarına yolaçan ve demir eksikliği anemisine neden olan durumlardır. Albümine molekül ağırlığı çok yakın olan FA1-AT ekspresyonunun ayrı seyri izleyeceğini düşünmek pek sürpriz değildir. Bizim ülkemizde aynı zamanda son yıllarda içinde demir bulunan multivitamin preparatlarının kullanılıyor olması belki de, tam tedavi olmasa da demir eksikliği anemisinin semptom ve bulgularının daha az görülmesine neden olabilir.

Ayrıca, FA1-AT değerlerinin demir eksikliği anemisinde çalışıldığına ve güvenli bir ölçüm olduğuna dair elimizde bilgi yoktur. Çünkü, literatürde FA1-AT daha önce bilinen barsak hastalığı olan olguların takibi için kullanılmıştır. FA1-AT literatürde eksudatif enteropatinin saptanması, Çöliak hastalığının saptanmasında kullanılan bir çalışmada %92 olarak saptanmıştır. Ayrıca FA1-AT değerleri gaitanın konsantrasyonu, intestinal klirens ve total günlük out-puta bağlıdır (40). Demir eksikliği anemisinde eksudatif enteropati varlığını aramak için bu testin kullanılmasının FA1-At değerlerinin pek çok değişkenden etkilenmesi nedeniyle güvenilirliğinin yetersiz olduğu kanaatindeyiz. Bu çalışmamızın sonuçları da bunu destekler gibi görünmektedir. Ancak daha kapsamlı ve hassas çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

VI. ÖZET

Demir eksikliği anemisinde barsaklardan protein kaybını tanımlayan eksudatif enteropati gelişip gelişmediğini, aneminin şiddeti ile ilişkili olup olmadığını, eksudatif enteropatinin göstergesi olan FA1-AT değerlerinin barsaklardaki protein kaybının belirlenmesinde anlamlı olup olmadığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Eylül 1998 ile temmuz 1999 tarihleri arasında, Okmeydanı Eğitim hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve demir eksikliği anemisi tanısı konmuş 27 olgu ile kontrol amaçlı 22 olgu çalışmaya alınarak FA1-AT değerleri karşılaştırıldı.

Demir eksikliği anemisi tanısı almış 27 olguda ortalama FA1-AT değeri 0.41 ± 0.38 mg/g gaita iken kontrol grubunda ortalama FA1-AT değeri ise 0.41 ± 0.77 mg/g gaita idi ($p > 0.05$).

Çalışmamızda ayrıca demir eksikliği anemisinde eksudatif enteropatiye ait FA1-AT ile tespit edebildiğimiz bir olgu saptayabildik, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı olmayabileceğini düşünüyoruz. Olguları yaş ve cinsiyetlerine göre ve hemogloblin değerlerine göre gruplandırdığımızda anlamlı bir sonuç elde edemedik. Bu durum olgu sayımızın az olmasından, hastalarımızın daha önceki FA1-AT değerlerini ve demir eksikliği anemisinin süresini bilmememizden veya serum proteinlerine yansiyacak kadar protein, özellikle albümin kaybının henüz oluşmamasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca literatürde FA1-AT'nin kronik barsak hastalıklarında izlem testi olarak değerli olduğundan bahsedilirken, tarama testi olarak spesifitesinin yeterliliği tartışmalıdır. Eksudatif enteropati varlığı, ksiloz

varlığı, ksiloz testi, gastrik asiditede azalma, gaita ile atılan yağ miktarında artma gibi özel nedenlere yönelik testlerle beraber yapılmıştır. Ancak Lanzkowski'nin sızıntılı barsak sendromu tanımlamasına göre belki de gerek hemoglobin seviyelerinde düşmenin yetersizliği, gerekse mukozal hasar oluşması için gereken süre bizim hastalarımızda oluşmamış ve morfolojik değişiklikler de görülmemiş olabilir.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisinin en önemli etkilerinden biri santral sinir sistemi üzerinde olup nörogelişimsel gelişim bozukluğu yapmasıdır. Ek olarak barsaklarda oluşan eksudatif enteropati ve malabsorbsiyon bozukluğu da nadir de olsa görülebilmektedir. Bu nedenle demir eksikliği anemisi gelişmeden önlenmesi tavsiye edilmektedir.

EK TABLO 1: Demir eksikliği anemisi olan olguların laboratuvar sonuçları

| Ad soyad | Yaş (yıl) | cins | Hb | Htc | MCV | RDW | Fe | FeBK | %Tf. sat | Ferritin | FA1-AT | GGK | T.protein | Albümin |
|----------|-----------|------|------|------|------|------|----|------|----------|----------|--------|-----|-----------|---------|
| C.D. | 1 | K | 9.7 | 29 | 73 | 18.7 | 23 | 562 | 4 | 2.7 | 0 | 0 | 6.9 | 3.8 |
| E.S. | 0.5 | K | 9.1 | 29.4 | 57.8 | 20.7 | 23 | 395 | 5 | 12 | 0.27 | 0 | 7.2 | 3.9 |
| K.T. | 1 | E | 8.3 | 30.6 | 60.7 | 18.3 | 45 | 488 | 9 | 8 | 0.98 | 1 | 7.1 | 3.6 |
| B.D. | 1 | E | 9.2 | 29.2 | 72.1 | 23.8 | 48 | 308 | 15 | 12 | 0 | 0 | 7.2 | 4.2 |
| A.K. | 2 | K | 10.1 | 31.2 | 72.6 | 16.4 | 60 | 450 | 13 | 2.6 | 0.45 | 0 | 7.3 | 3.8 |
| E.D. | 1 | E | 9.8 | 28.6 | 66 | 21.4 | 31 | 531 | 5 | 5 | 0.45 | 1 | 7.2 | 4.1 |
| F.O. | 2 | K | 10.1 | 31.4 | 74.4 | 17.5 | 48 | 516 | 9 | 11 | 0 | 0 | 7.2 | 5.1 |
| G.H. | 1 | E | 6.8 | 25.4 | 43 | 31.1 | 29 | 450 | 6 | 0.1 | 0.3 | 0 | 8.9 | 3.5 |
| E.T. | 1 | E | 9 | 28.6 | 62.1 | 17.4 | 41 | 589 | 6 | 4 | 0.3 | 1 | 6.9 | 3.9 |
| G.D. | 3 | K | 7.6 | 25.5 | 60 | 21.4 | 18 | 402 | 4 | 11 | 1.13 | 0 | 7.2 | 3.6 |
| A.D. | 3 | E | 10.7 | 32.3 | 67.9 | 16 | 48 | 500 | 9 | 3.3 | 0.98 | 1 | 6.8 | 4.1 |
| K.S. | 3 | E | 8.1 | 25.3 | 61.7 | 16.1 | 22 | 569 | 3 | 5 | 0.4 | 0 | 7.3 | 3.9 |
| I.T. | 3 | E | 9.6 | 30.1 | 69.6 | 15.8 | 11 | 400 | 2 | 9 | 0.8 | 0 | 7.2 | 4.1 |
| T.B. | 3 | K | 9.7 | 31 | 61.8 | 20.8 | 42 | 504 | 8 | 11 | 0 | 0 | 7.5 | 3 |
| A.S. | 4 | E | 4.8 | 17.5 | 68.5 | 34.2 | 32 | 426 | 7 | 3.8 | 0.13 | 1 | 7.8 | 3 |
| E.Y. | 5 | E | 8.6 | 24.4 | 70.9 | 17.8 | 25 | 556 | 4 | 11 | 0 | 0 | 6.7 | 4.7 |
| O.B. | 6 | K | 9.5 | 29.5 | 76 | 15.8 | 35 | 448 | 7 | 2.5 | 0.98 | 0 | 7.7 | 4.1 |
| F.Y. | 7 | K | 11 | 30.5 | 73.2 | 17.4 | 24 | 508 | 6 | 8.5 | 0.23 | 0 | 7.4 | 4.2 |
| G.Z. | 8 | K | 10.8 | 35.1 | 76.9 | 16.3 | 25 | 442 | 5 | 8.5 | 0 | 0 | 7.1 | 3.9 |
| A.Z. | 8 | E | 8.9 | 26.3 | 79 | 17.3 | 23 | 508 | 4 | 5.6 | 0.98 | 0 | 7 | 4.1 |
| B.S. | 8 | K | 8.9 | 26.3 | 79 | 17.3 | 22 | 509 | 4 | 4 | 0.22 | 0 | 7.6 | 3.8 |
| F.T. | 7 | E | 10.7 | 34.3 | 69.6 | 19.4 | 21 | 518 | 4 | 2.4 | 0.41 | 1 | 6.9 | 3.8 |
| M.C. | 8 | K | 8.3 | 26.2 | 67.6 | 15.1 | 27 | 264 | 10 | 6.2 | 0.34 | 0 | 7 | 3.5 |
| C.G. | 8 | E | 9.6 | 31.6 | 66.1 | 16.2 | 33 | 458 | 7 | 11 | 0.92 | 0 | 8.8 | 4.2 |
| E.T. | 9 | K | 9 | 29.4 | 65.1 | 21.4 | 27 | 516 | 5 | 0.1 | 0 | 0 | 7.8 | 3.9 |
| D.G | 11 | K | 9.4 | 31.2 | 71.1 | 15.2 | 28 | 299 | 9 | 4 | 0.57 | 0 | 7.4 | 4.2 |
| F.T. | 13 | K | 10.1 | 32.3 | 83.4 | 16.6 | 32 | 304 | 10 | 9 | 0.25 | 1 | 9 | 3.9 |

EK TABLO 2: Kontrol grubunun laboratuvar sonuçları

| Ad soyad | Yaş (yıl) | cins | Hb | Htc | MCV | RDW | Fe | Fe BK | % Tf sat | Ferritin | FAI -AT | GGK | T. prot | Alb |
|-------------|--------------|------|------|------|------|------|-----|----------|----------------|----------|------------|-----|------------|-----|
| G.T. | 0.5 | K | 10.9 | 33.2 | 81 | 13.8 | 49 | 266 | 18 | 17.1 | 0.23 | 1 | 7.3 | 3.6 |
| O.C. | 1 | K | 10.4 | 33.2 | 79.7 | 12.8 | 68 | 359 | 19 | 55 | 0.47 | 0 | 6.5 | 4.4 |
| F.T. | 0.5 | K | 10.9 | 32.5 | 77.1 | 14 | 67 | 378 | 17 | 49 | 0.6 | 0 | 6.8 | 3.7 |
| M.K. | 1 | E | 11.9 | 35.7 | 73.8 | 13.4 | 72 | 331 | 16 | 28 | 0.91 | 1 | 7.2 | 4.1 |
| C.Y. | 2 | K | 12.5 | 34.7 | 78.3 | 12.7 | 76 | 340 | 21 | 40 | 0 | 0 | 6.9 | 3.5 |
| Y.Z. | 3 | E | 11.3 | 34.6 | 76.3 | 13.6 | 70 | 316 | 22 | 22.3 | 0.76 | 0 | 7.2 | 3.5 |
| İ.A. | 3 | K | 11 | 34.6 | 76.8 | 14 | 69 | 390 | 17 | 21 | 0 | 0 | 7.1 | 3.8 |
| E.B. | 3 | K | 11.7 | 37.4 | 77.9 | 13.9 | 72 | 381 | 18 | 16 | 0 | 0 | 7.3 | 4 |
| F.K. | 3 | K | 11.7 | 33.4 | 77.9 | 13.8 | 69 | 390 | 17 | 21 | 0 | 0 | 7.2 | 3.9 |
| D.T. | 4 | E | 11.6 | 33.9 | 80.9 | 13.1 | 73 | 310 | 23 | 18 | 0.25 | 1 | 7.4 | 4.2 |
| F.M. | 5 | K | 11.7 | 36.6 | 80 | 11.5 | 62 | 373 | 16 | 16 | 3.5 | 0 | 6.9 | 3.6 |
| N.Y. | 5 | K | 11.6 | 36.2 | 81.4 | 12.7 | 61 | 382 | 16 | 25 | 0.43 | 0 | 7.3 | 4.1 |
| P.Z. | 8 | E | 12.5 | 35.9 | 81.6 | 13.4 | 65 | 381 | 17 | 25 | 1.13 | 1 | 6.8 | 3.6 |
| F.S. | 8 | K | 12.1 | 36.8 | 77.2 | 13.7 | 54 | 350 | 16 | 33 | 0 | 0 | 7.3 | 4.1 |
| B.K. | 9 | K | 12.6 | 36 | 80.7 | 13.8 | 62 | 385 | 16 | 28 | 0.23 | 0 | 7.4 | 3.6 |
| M.Y. | 9 | K | 12.5 | 36.4 | 89 | 14.1 | 105 | 368 | 28 | 41 | 0 | 0 | 7.2 | 4.1 |
| C.B. | 11 | E | 11.6 | 33.1 | 84.4 | 12.7 | 85 | 365 | 23 | 17 | 0 | 0 | 7.8 | 4 |
| Z.K. | 12 | K | 12.1 | 38.4 | 87.7 | 13.7 | 80 | 415 | 19 | 21 | 0 | 0 | 7.7 | 3.9 |
| S.T. | 8 | K | 12.9 | 38.9 | 84.3 | 13.3 | 69 | 380 | 18 | 25 | 0.22 | 0 | 7.8 | 4.5 |
| A.Y. | 9 | E | 13.4 | 42.8 | 85.4 | 13.7 | 62 | 273 | 22 | 42 | 0 | 0 | 7.3 | 4.8 |
| E.M. | 8 | E | 11.6 | 34.8 | 80.7 | 14.6 | 69 | 388 | 17 | 21 | 0 | 0 | 7.9 | 4.2 |
| T.K. | 10 | K | 11.5 | 33.4 | 89.5 | 14.9 | 105 | 368 | 28 | 20 | 0.29 | 0 | 7.8 | 4.9 |

VIII: KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Pediatrics: The Use of Whole Cow's Milk in Infancy. Pediatrics 1992;89(6):1005-8.
- 2- Bischof SC, Grabowsky J, Manns MP. Quantification of inflammatory mediators in stool samples of patients with inflammatory bowel disorders and controls. Dig Dis Sci 1997; 42 (2):394-403.
- 3- Bunge G. Weitere Untersuchungen über die Anfrahme des Eisens in den Organismas des Sauglings. Z physiol Chemie 1892;16:173-85.
- 4- Catassi C, cardinali E, Di Angelo G, Coppa GV, Giorgi PL. Reliability of random fecal alpha 1-antitrypsin determination on nondried stools. J Pediatr 1986;109(3):500-2.
- 5- Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorph in iron deficiency. Arch Dis Child 1973;48:864-5.
- 6- Condrad ME, Umbreit JN, Moore EG. A role for mucin in the absorption of inorganic iron and other metal cations. A study in rats. Gastroenterology 1991;100(1):129-36.
- 7- Condrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Rodning CR. Newly identified iron-binding protein in human duodenal mucosa. Blood 1992 1;79(1):244-7.
- 8- Condrad ME, Umbreit JN. A concise review: iron absorption--the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. Am J Hematol 1993;42(1):67-73.
- 9- Condrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Peterson RD, Jones MB. A newly identified iron binding protein in duodenal mucosa of rats. Purification and characterization of mobilferrin. J Biol Chem. 1990 25;265(9):5273-9.
- 10- Çavdar AO, Arcasoy A, Gözdaşoğlu S ve ark. Pediatrik Onkoloji ve Hematology, Ankara, Nuray Matbaası, 1976.
- 11- Dadasheva TS, Shamkhalova II. Loss of serum proteins through the intestines in children with iron deficiency anemia. Peditriia 1973;52(10):66-7.

- 12- Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemia. Nathan and Oski(eds):Hematology and Infancy and Childhood.4th ed.Philadelphia 1993 p.413.
- 13- Dallman PR. Progress in the prevention iron of iron deficiency in infants. Acta Paediatr Scand Suppl. 1990;365:28-37.
- 14- Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. Am J Kidney Dis 1999;33(3):464-70.
- 15- Ferguson A, Brydon WG, Brian H, Williams A, Mackie MJ. Use of whole gut perfusion to investigate gastrointestinal blood loss in patients with iron deficiency anaemia. Gut 1996; 38(1):120-4.
- 16- Fiscbach W, Deubel M, Boege F, Mössner J. [Initial clinical experiences with a simplified analytic method for fecal alpha-1-antitrypsin]. Z Gastroenterol 1991; 29(12):650- 4.
- 17- Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. Gastroenterology. 1997; 112(6):1830-8.
- 18- Fomon SJ, Ziegler EE, Nelson SE, Edwards BB. Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status. J Pediatr 1981;98(4):540-5.
- 19- Friedrich K, Henning H. [Kwashiorkor syndrome in exudative enteropathy]. Z Gastroenterol. 1988 Mar;26(3):174-8.
- 20- Gerber MR, Connor JR. Do oligodendrocytes mediate iron regulation in the human brain? Ann Neurol 1989; 26(1):95-8.
- 21- Goya N, Miyazaki S, Kodate S, Ushio B. A family of congenital Atransferrinemia. Blood 1972;40(2):239-45.

- 22- Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;16(3):265-87.
- 23- Hahn PF, Bale WF, Ross JF, Balfour WM, Whipple GH. Radioactive iron absorption by gastro-intestinal tract: Influence of anemia, anoxia, and antecedent feeding distribution in growing dogs. *J Exp Med* 1943 1;78(3): 169-88.
- 24- Halberg L. Bioavailability Of Dietary Iron In Man. *Ann Rev Nutr* 1981; (1): 123-47.
- 25- Hartman KR, Barker JA. Microcytic anemia with iron malabsorption: an inherited disorder of iron metabolism. *Am J Hematol* 1996;51(4):269-75.
- 26- Heath CW, Strauss MB, Castle WB. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia: (The parenteral administration of iron). *J Clin Invest* 1932; 11(6):1293-312.
- 27- Heyman MB, Stoker TW, C D Rudolph CD, Frick OL. Hypersensitivity reaction in an infant fed hydrolyzed lactalbumin contained in a semielemental formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10(2):253-6.
- 28- Idjradinata P, Pollit E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993;341(8836):1-4.
- 29- Keller KM, Knobel R, Ewe K. Fecal alpha 1-antitrypsin in newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 Mar;24(3):271-5.
- 30- Kimber C, Weintraub LR. Malabsorption of iron secondary to iron deficiency. *N Engl J* 1968;279(9):453-9.
- 31- Korman SH, Bar-Oz B, Mandelberg A, Matoth I. Giardiasis with protein-losing enteropathy: diagnosis by fecal alpha 1-antitrypsin determination. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10(2):249-52.
- 32- Lanzkowsky P. Iron deficiency anemia. *Manuel of pediatric Hematology and Oncology*, 2 ed, New York, Churchill Livingstone 1995, p.35.

- 33- Lanzkowsky P, Karayalçın G, Miller F, Lane BP. Disaccharidase values in iron- deficient infants. *J Pediatr* 1981;99(4):605-8.
- 34- Li D. Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in young rat brain tissues. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1998; 73(3):215-25.
- 35- Lisowska-Myjak B, Pachecka J, Sokrates O, Brzozowska-Binda A, Torbicka E. Fecal alpha-1-antitrypsin excretion in children with diarrhea. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(3):255-9.
- 36- Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, Jimenez R, Mora LA, Gomez I, Krauskoph D. Iron deficiency anemia and irontherapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79(6):981-95.
- 37- Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med.* 1991;325(10):687-94.
- 38- Lum JB, Infante AJ, Makker DM, Yang F, Bowman BH. Transferrin synthesis by inducer T T lymphocytes. *J Clin Invest* 1986;77(3):841-9.
- 39- Madina EH, Soliman AT, Morsi MR. Protein losing enteropathy in the different forms of protein- energy malnutrition. *J Trop Pediatr* 1987;33(5):254-6.
- 40- Majamaa H, Isolauri H. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;(2):179-85.
- 41- Mahaffey KR, Annest JL. Association of erythrocyte protoporphyrin with blood lead level and iron status in the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980. *Environ Res.* 1986; 41(1):327-38.
- 42- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition.* 1989;5(3):155-71.

- 43- McCollum EV. My early experiences in the study of foods and nutrition. *Annu Rev Biochem.* 1953;22:1-16.
- 44- Meyers S, Wolke A, Field SP, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD. Fecal alpha 1-antitrypsin measurement: an indicator of Crohn's disease activity. *Gastroenterology.* 1985;89(1):13-8.
- 45- Moran A, Robinson M, Lawson N, Stanley J, Jones AF, Hardcastle JD. Fecal alpha 1-antitrypsin detection of colorectal neoplasia. An evaluation using Hemo Quant. *Dig Dis Sci.* 1995;40(12):2522-5.
- 46- Moran A, Husband D, Jones AF, Asquith P. Diagnostic value of a guaiac occult blood test and faecal alpha 1-antitrypsin. *Gut* 1995; 36(1):87-9.
- 47- Naiman JL, Oski FA, Diamond LK, Vawter GF, Shwachman H. The gastrointestinal effects of iron-deficiency anemia. *Pediatrics* 1964;33:83-99.
- 48- Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993 5;329(3):190-3.
- 49- Oski FA. Protein losing enteropathy. *Principle of Practice of Pediatrics.* 1994;1458-62.
- 50- Ozturan O, Henley CM, Littman TA, Jenkins HA. Iron deficiency anemia and hearing. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1997;59(2):73-8.
- 51- Parmley RT, Barton JC, Conrad ME. Ultrastructural localization of transferrin, transferrin receptor, and iron-binding sites on human placental and duodenal microvilli. *Br J Haematol* 1985; 60(1):81-9.
- 52- Radet C, Ginies JL, Coirier F, Person B, Meunier M, Limal JM. [A rare cause of severe diarrhea in children: pseudomembranous colitis]. *Arch Pediatr.* 1995; 2(11):1081-5.
- 53- Rogers J, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 1990 25;265(24):14572-8.

- 54- Rancagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anemia at 6 mo: delayed maturation of auditory brainstem responses. *Am J Clin Nutr* 1998;68(3):683-90.
- 55-Rowland TW, Teisroth MB, Green GM, Kelleher JF. The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners. *Am J Dis Child* 1988; 142(2):165-9.
- 56- Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91(1) : 36-9.
- 57-Salinas -Pielago JE, Vega-Dienstmaier JM, Rojas-Oblitas M. [Effect of biscuits fortified with haem iron on the intellectual status of pre-school children]. *Rev Neurol* 1998;27(157): 400-4.
- 58-Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):464S-477S.
- 59- Siimes MA, Vuori, Kuitunen P. Breast milk iron--a declining concentration during the course of lactation. *Acta Paediatr Scand* 1979;68(1):29-31.
- 60- Siimes MA, Salmenperä L, Perheentupa J. Exclusive breast-feeding for 9 months: risk of iron deficiency. *J Pediatr* 1984;104(2):196-9.
- 61- Stack WA, Knifton A, Thirlwell D, Cockayne A, Jenkins D, Hawkey CJ, Atherton JC. Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis with or without peptic ulceration. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(10):1909-13.
- 62- Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, Fordtran JS. Alpha 1- antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1380-7.

- 63-Thomas DW, Sinatra FR, Merrit RJ. Random fecal alpha-1-antitrypsin concentration in children with gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1981; 80(4):776-82.
- 64- Thomas DW, McGilligan KM, Carlson M, Azen SP, Eisenberg LD, Lieberman HM, Rissman EM. Fecal alpha 1-antitrypsin and hemoglobin excretion in healthy human milk-, formula-, or cow's milk-fed infants *Pediatrics*. 1986; 78(2):305-12.
- 65- Torti SV, Kwak EL, Miller SC, Miller LL, Ringold GM, Myambo KB, Young AP, Torti FM. The molecular cloning and characterization of murine ferritin heavy chain, a tumor necrosis factor-inducible gene. *J Biol Chem* 1988 5;263(25):12638-44.
- 66- Uzpak H. Demir eksikliği ve eksudatif enteropati. Istanbul, Istanbul Üniversitesi, 1996
- 67-Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*. 1989;84(1):7-17.
- 68- Windrobe MM. Perspective in hematology. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc*. 1983;46(1):7-12.
- 69-World Health organization: preventing and controlling, iron deficiency anemia through primary health care. Geneva, 1989.
- 70- Yip R, Walsh KM, Goldfarb MG, Binkin NJ. Declining prevalence of anemia in childhood in a middle-class setting: a pediatric success story? *Pediatrics* 1987;80(3):330-4.
- 71- Youdim MBH, Ben-Shachar D. Minimal brain damage induced by early iron deficiency: modified dopaminergic neurotransmission. *Isr J Med Sci*.1987;23 (1):19-25.
- 72-Zuin G, Fortana M, Nicoli S, Scapellato L, Tamburini G, Gaboardi F. Persistence of protein loss in acute diarrhoea. A follow-up study by faecal alpha-1-antitrypsin measurement. *Acta Paediatr Scand* 1991;80(10):961-3.