



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

9 AY - 12 AY ARASI SAğLIKLI ÇOCUKLARDA PROFİLAKTİK
DEMİR DESTEğİNE UYUMUN DEğERLENDİRİLMESİ VE
PROFİLAKSİNİN ETKİNLİğİNİN GÖSTERİLMESİ

Dr. Taha Metin

Tıpta Uzmanlık Tezi
BURSA / 2021



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA
MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

9 AY - 12 AY ARASI SAğLIKLI ÇOCUKLARDA PROFİLAKTİK
DEMİR DESTEğİNE UYUMUN DEğERLENDİRİLMESİ VE
PROFİLAKSİNİN ETKİNLİğİNİN GÖSTERİLMESİ

Dr. Taha Metin

Tez Danışmanı : Uzm. Dr. Muharrem Bostancı

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

BURSA / 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
GRAFİK LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Demir	4
2.1.4. Demirin Vücutta Dağılımı	5
2.1.5. Diyetteki Demir	6
2.1.6. Vücutta Demir İçeren Bileşikler	7
2.1.6.1. Metabolik ve Enzimatik İşlevi Olan Proteinler	8
2.1.6.1.1. Hemoglobin	8
2.1.6.1.2. Miyoglobin	11
2.1.6.2. Demir Taşınması İle İlgili Proteinler	11
2.1.6.2.1. Transferrin(Tf)	11
2.1.6.2.2. Transferrin Reseptörü(TfR)	11
2.1.6.3. Demir Depolanması İle İlgili Proteinler	12
2.1.6.3.1.Ferritin	12
2.1.6.3.2. Hemosiderin	13

2.2. DEMİR EMİLİMİ	13
2.2.1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler	13
2.2.2. Demir Biyoyararlanımı	14
2.2.3. Demir Emilim Mekanizmaları	15
2.2.4. Demir Homeostazının Düzenlenmesi	16
2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN SEBEPLERİ	17
2.4. DEMİR EKSİKLİĞİNİN SONUÇLARI	20
2.4.1. Klinik Bulgular	20
2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TANISAL DEĞERLENDİRME	23
2.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE AYIRICI TANI	26
2.6.1. Beta Talasemi Taşıyıcılığı	27
2.6.2. Alfa Talasemi Taşıyıcılığı	27
2.6.3. Enfeksiyonlar ile Kronik Hastalık Anemisi	28
2.6.4. Kurşun Zehirlenmesi	28
2.6.5. Sideroblastik Anemi	29
2.7. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİ	29
2.7.1. Oral Demir Tedavisi	30
2.7.2. Parenteral Demir Tedavisi	31
2.7.3. Kan Transfüzyonu	32
2.8. DEMİR PROFİLAKSİSİ	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	53

7. KAYNAKLAR	55
8. ÖZGEÇMİŞ	62
9. EKLER	63



TEŞEKKÜR

Uzun ve meşakkatli uzmanlık eğitimi sürecinde; bilgi ve deneyimlerini her fırsatta bizlere aktararak, iyi bir uzman olarak yetişmemde büyük katkıları olan kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Betül ORHANER, Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN, Doç. Dr. Murat TUTANÇ, Doç. Dr. Arzu EKİCİ, Doç. Dr. Elif GÜLER KAZANCI, Doç. Dr. Özlem KARA, Doç. Dr. İpek GÜNEY VARAL, Doç. Dr. Pelin DOĞAN ve Doç. Dr. Eren ÇAĞAN, Doç. Dr. Nevzat ÇİZMECİ, Doç. Dr. Arzu AKDAĞ, Başasistan Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI, Başasistan Uzm. Dr. Nevin KILIÇ'a,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimime destek veren, bilgi ve deneyimiyle katkı sunan, tezimin konu seçiminden itibaren her aşamasında bana yardımcı olan her zaman sabır ve hoşgörülerini hissettiğim tez danışmanım sayın Uzm. Dr. Muharrem BOSTANCI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum, her zaman ulaşabildiğim, bilgi ve fikirleriyle desteklerini hissettiğim Uzm. Dr. Nevin KILIÇ, Uzm. Dr. Okan AKACI ve Uzm. Dr. Arzu OTO başta olmak üzere birlikte çalıştığımız tüm pediatri uzmanlarımıza,

Zorlu asistanlık sürecinde birçok anı paylaştığımız dostlarım; değerli asistan arkadaşlarıma, güzel bir ekip çalışması yürüttüğümüz tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğindeki hemşire arkadaşlarım ile sağlık personellerine,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman benimle olduklarını bildiğim hayatımın her anında bana maddi manevi destek olan canım aileme,

Yol arkadaşım; hayattaki en büyük şansım, kıymetli eşim Ayşenur METİN'e

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Pandemi sürecinde hayatını kaybeden tüm sağlık çalışanlarına minnetle...

Taha METİN

SİMGELER ve KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
ALA	: Amino Levulinik Asit
ALA – S	: Amino Levulinik Asit Sentetaz
CBC	: Hemogram
CI	: Güven Aralığı
D	: Dalton
DCytB	: Duodenal Sitokrom B1
DE	: Demir Eksikliği
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DMT 1	: Divalent Metal Transporter 1
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ (WHO)	: Dünya Sağlık Örgütü
ESPGAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
Fe	: Demir
FEP	: Serbest Eritrosit Protoporfirini
FPN	: Ferroportin
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HIF-2a	: Hipoksiye indüklenebilir faktör-2 alfa
IRE	: Demir yanıt elemanları
IRP	: Demir düzenleyici proteinleri
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
mRNA	: Haberci RNA
NAM (AIOM)	: Amerikan Ulusal Tıp Akademisi
NHANES-II	: Second Health and Nutrition Examination Survey
PANK 2	: Pantothenate Kinaz 2
RBC	: Eritrosit (Kırmızı Küre)
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
RDS	: Hyalen Membran Hastalığı, Respiratuvar Distres Sendromu

RES	: Retiküloendoteliyal Sistem
SD	: Serum Demiri
SDBK / TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
slgA	: Sekretuar IgA
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
sTfR	: Serum Transferrin Reseptör
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin Reseptörü
TS	: Transferrin Satürasyonu



TABLO LİSTESİ

Tablo-1	: Yaşa Göre Anemi Değerleri
Tablo-2	: Çeşitli Gıdalardaki Demir Miktarı
Tablo-3	: Yaşamın Farklı Evrelerinde Oluşan Hemoglobin Çeşitleri
Tablo-4	: Demir Emilimini Etkileyen Faktörler
Tablo-5	: Demir Eksikliği Nedenleri
Tablo-6	: Demir Eksikliği Bulguları
Tablo-7	: Demir Eksikliği Gelişim Evreleri
Tablo-8	: Demir Eksikliği Anemisinde Kullanılan Laboratuvar Testlerinin Cut Off Değerleri (1-5 yaş)
Tablo-9	: Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı
Tablo-10	: Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısının Özeti
Tablo-11	: Oral Demir Bileşimleri, Değerlik ve Elementer Demir Miktarları
Tablo-12	: Araştırmada Değerlendirilen Olguların Yaş Özellikleri
Tablo-13	: Olguların Anne Sütü ve Ek Gıda İle Beslenme Özellikleri
Tablo-14	: Olguların Kırmızı Et ve İnek Sütü Tüketim Özellikleri
Tablo-15	: Olguların Demir Kullanım Özellikleri
Tablo-16	: Kilogramına Göre Demir Kullanımı
Tablo-17	: Olguların Hematolojik Değerleri
Tablo-18	: Demir Profilaksisi Kullanan ve Kullanmayan Olgular Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması
Tablo-19	: DSÖ'ye göre Anemisi Olan ve Olmayan Olgular Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil-1** : Erişkin Bir Erkekde Ortalama Demir Dağılımı
Şekil-2 : Hem Biyosentez Yolağı
Şekil-3 : İnsan Globin Gen Lokusunun Sistemik Gösterimi
Şekil-4 : Tedavide Verilmesi Gereken Demir Miktarı Hesaplanması



GRAFİK LİSTESİ

- Grafik-1** : Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı
Grafik-2 : Olgularda Aylara Göre İnek Sütü Tüketim Miktarı
Grafik-3 : Demir Profilaksisi Kullanmama Nedenleri
Grafik-4 : Demir Profilaksisi Kullanımı



ÖZET

Giriş-Amaç: Demir eksikliği dünya genelinde en sık karşılaşılan mikro besin eksikliğidir. Demir desteğinin bu dönemdeki önemli etkileri nedeni ile demir eksikliği olmasa bile demir desteği sağlanması önerilmektedir. Ülkemizde "Demir gibi Türkiye" projesiyle demir profilaksisi 4 aydan itibaren tüm bebeklere başlanmakta ve aile sağlığı merkezlerince demir içeren preparatlar ücretsiz temin edilebilmektedir. Demir eksikliği anemisinde tedavi başarısızlığının en önemli sebebi tad, karın ağrısı, kabızlık, ishal gibi yan etkilerden dolayı ilaç kullanım devamlılığının sağlanamamasıdır. Ülke genelinde de demir desteğine uyumun düşük seviyelerde olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ülkemizde demir desteğine ailelerin uyumunu değerlendirmek ve ilaç kullanımını azaltan etkileri ortaya koyarak literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, 9 ay ile 12 ay arası olan, düzenli kontrolleri yapılan ve beslenme şekilleri bilinen, aktif şikâyetleri olmayan sağlıklı bebekler alındı. Çalışmada, hastalara başvuru esnasında kısa bir anket doldurularak bebeklerin kilo (kg), hemogram (CBC), hematokrit (HCT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), değerlerine bakıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 9 ay-12 ay 556 olgu dâhil edilmiştir. Ailelerin %98,6'sına demir profilaksisi önerildiği ancak %62,8'i demir profilaksisi kullandığını belirtmiştir. Demir profilaksisi kullanmayan ailelere sebepleri sorulduğunda; %24,6'sı karın ağrısı, kabızlık yapması, %22,7'si dişleri boyaması, %22,7'si tat bozukluğu, %22,2'si ihmal, %3,9'u gerekli olmadığını düşünmesi, %2,4'ü sağlık çalışanı tarafından bilgilendirilmediği için, %1,4'ü ise demir profilaksisi ile ilgili bilgisi olmadığı için kullanmadığını belirtmişlerdir.

Sonuç: Global bir halk sağlığı sorunu olan demir eksikliğinden, ilk 6 ay sadece anne sütü ve sonrasında demirden zengin tamamlayıcı gıdaların eklenmesi, koruyucu demir profilaksisinin uygun yöntemler ile uygun ayda ve dozda uygulanabilmesi ile korunmak mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, anemi, demir, tedaviye uyum

ABSTRACT

Introduction-Aim: Iron deficiency is the most common micronutrient deficiency worldwide. Due to iron supplementation's essential effects in this period, experts have recommended providing iron support even if there is no iron deficiency. Our country "*Demir Gibi Türkiye*" project is initiated with iron prophylaxis to all infants from 4 months. The most important reason for treatment failure in iron deficiency anemia is the inability to maintain drug use due to side effects such as taste, abdominal pain, constipation, and diarrhea. We think that compliance with iron support across the country is at low levels. Our study aimed to evaluate families' adaptation to iron supplementation in our country and contribute to the literature by revealing the effects that reduce drug use.

Materials and Methods: Healthy individuals who applied to Health Sciences University Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Child Health and Diseases outpatient clinic between January 2020 and December 2020 were between 9 months and 12 months, had normal controls and available diet. We accepted those who did not have active complaints and filled a questionnaire. In the study, we evaluated hemogram (CBC), hematocrit (HCT), mean erythrocyte volume (MCV), erythrocyte distribution width (RDW) values of the babies.

Results: Our study included 556 cases 9 months-12 months. 98.6% of the families stated that iron prophylaxis was recommended, but 62.8% used iron prophylaxis. When asked the reasons of the families who did not use iron prophylaxis; 24.6% of the families stated that they did not use because of abdominal pain, constipation, 22.7% of teeth staining, 22.7% of taste disturbance, 22.2% of neglect, 3.9% of them because they did not see it necessary.

Conclusion: It is possible to prevent iron deficiency, a global public health problem, by adding only breast milk for the first six months and supplementary foods rich in iron afterward and applying protective iron prophylaxis with appropriate methods at the proper month and dose.

Keywords: Iron deficiency, iron, compliance with treatment



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Demir dünyada bol bulunan bir element olmasına rağmen, çocuklarda demir eksikliği anemisi (DEA) özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmekle birlikte tüm dünyada yaygın bir beslenme sorunudur [1]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), aneminin dünya nüfusunun dörtte birini etkilediğini bildirmektedir [2]. Yenidoğanlar ve küçük çocuklarda, hızlı büyüme döneminde yüksek demir ihtiyaçları oldukları için demir eksikliği (DE) gelişme riski daha yüksektir. Bu durum diyetlerinde yetersiz demir alımı sebebiyle daha da kötüleşir [3]. 4-24 ay yaş grubunda düşük doğum ağırlığına veya prematüriteye bağlı demir depolarının yetersizliği, hızlı büyüme ve eritropoeze bağlı artmış demir gereksinimi, tamamlayıcı beslenmede demir içeriğinin yetersiz oluşu ve parazitik enfeksiyonlar demir eksikliğine yol açan sebeplerdir [4]. Büyüme gelişme çağındaki çocuklarda gelişen demir eksikliği, merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasını ve psikomotor gelişimi geciktirmektedir. Demir eksikliğinin yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde nörolojik gelişiminde kalıcı hasara yol açması nedeni ile demir eksikliğini pre-anemik dönemde tanınması ve önlenmesi önemlidir [5].

DE her yaş grubunda görülmekle beraber özellikle 6 ay–2 yaş arası süt çocuklarında ve ergenlik çağında aneminin en önemli nedenidir. Çocukluk döneminde anemi sıklığı gelişmiş ülkeler %4-20 arasında iken, gelişmekte olan ülkelere %70-80’lerde görülür [6]. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda bu oran %15,2-62,5 arasında olarak bildirilmiştir [7].

Çocukluk döneminde aneminin etkilerinin ağır olması sebebiyle, tarama programlarıyla aneminin takip edilmesi ve tedavisinin desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir. Özellikle 2 yaş ve altı çocuklarda anemi; büyüme, gelişme ve bilişsel fonksiyonları önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle aneminin erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. DEA’ni önlemek veya tedavi etmek için uygulanan herhangi bir strateji bölgenin yerel koşullarına, etiyolojiye ve prevalansa uygun olmalıdır. Sağlık Bakanlığı çocuklarda nutrisyonel demir eksikliği anemisi sıklığını azaltmak amacıyla 2004 yılından itibaren ‘Demir Gibi Türkiye’ programını başlatmıştır. Bu program içerisinde;

- Toplumun demir yetersizliği konusunda bilinçlendirilmesi
- Bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütüyle beslenmesi
- Altı ay sonunda uygun tamamlayıcı besinlere geçilerek emzirmeye iki yaşına kadar devam edilmesi

- 4-12 ay arasındaki her bebeğe profilaktik amaçlı en az 5 ay süre ile ücretsiz demir desteğinin sağlanması
- 13-24 ay arasındaki anemisi olan bebeklere demir tedavi önerilmesi amaçlanmıştır [8].

DE'ni önlemeye yönelik yapılan planların başarıya ulaşması bunların uygulanması ile mümkündür. Sosyoekonomik nedenler, demir ilaçların tat açısından kötü olması, kullanıldığı zaman ortaya çıkan olası yan etkiler demir ilacı kullanımını azaltan faktörlerdir. Bununla birlikte uzun süre ilaç kullanımı çok zor bir durum olup, demir desteğinin uzun süre kullanımı da düşük seviyelerde olabilir. Biz de bu noktadan hareket ederek, 'Demir Gibi Türkiye' programı dâhilinde sağlanan demir desteğinin başarısını değerlendirmek istedik. Bunun için, hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Sağlam Çocuk Takip Polikliniğine başvuran 9-12 ay arası bebeklerde profilaktik demir desteğine uyumun ve profilaksinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlayan bir çalışma hazırladık. Bu çalışmadaki amacımız, 9-12 ay arası çocuklarda demir desteğinin ne kadar sağlandığı, ilaca uyumsuzluk durumunun ne kadar olduğu ve ilaca uyumu azaltan etkenleri ortaya koymayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.1.1. Tanım

Anemi, eritrosit kitlesinin veya hemoglobin (Hb) düzeyinin yaş ve cinse göre ortalamadan eksi 2 standart sapmanın (-2SD) altında olması şeklinde tanımlanır [9]. Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri yaş ve cinsiyete göre değişiklik gösterir. Çocukluk döneminde yaşa göre -2 SD hemoglobin değerleri tablo 1’de verilmiştir [10]. Demir eksikliği vücuttaki normal fizyolojik görevleri yapabilmek için yeterli demirin olmadığı durumdur ve buna bağlı olarak eritropoezi etkilemeye başladığında gelişen anemi ise demir eksikliği anemisidir.

Klinik bulgulardan daha önce başlayan DE, vücuttan yetersiz emiliminin vücudun büyümesiyle birlikte artan ihtiyacını karşılayamamasına bağlı olarak oluşmaktadır. Demir Eksikliği Anemisi ise bu yolağın en son aşamasıdır [11].

Tablo 1. Yaşa Göre Anemi Değerleri (0-4 yaş)				
Referanslar	-2 SD hemoglobin (Hb) sınır değerleri			
	3-6 ay	7-12 ay	13-24 ay	25 ay-4 yaş
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)	9,5	11,0	11,0	11,0
Amerikan Pediatri Akademisi (AAP)	9,5	10,5	10,5	11,5
Dallman PR	9,5	9,5	10,5	11,5

2.1.2. Epidemiyoloji

Anemi, özellikle bebekler ve kadınlar olmak üzere dünya çapında yaklaşık 1,6 milyar insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır. DSÖ, küresel anemi prevalansının ~%24,8 olduğunu tahmin etmektedir [12]. Anemi sıklığı; yaş, cinsiyet, coğrafya, beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak değişkenlik gösterir [13]. Dünya çapında çocuklarda DEA sıklığı yapılan çalışmalara göre %3 ile %79 arasında değişmektedir. Dünyada DEA ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda; Nijerya'da 6-24 ayda anemi %79,1, Güneydoğu Asya ülkelerinde 0-5 yaş arasında anemi %65,5, Batı Pasifikte çocukluk yaş grubunda anemi %23,1, Doğu Akdeniz'de 5 yaşa kadar olan çocuklarda anemi %46,7, Yunanistan'da 6 ay-5 yaş arasında anemi %33,6, ABD'de bebeklerin yaklaşık %8'inde demir eksikliği vardır ve %2-3'ünde DEA saptanmıştır [14]. Estonya'da 9-12 ay infantlar arasında yapılan bir çalışmada DE %14 ve DEA %9,4 olarak saptanmıştır [15].

Düşük ve orta gelirli ülkelerde DE ve DEA prevalansı yüksek gelirli ülkelere göre çok daha yüksek oranlarda seyretmektedir. DSÖ anemiyi 69 ülkede beş yaş altındaki çocuklarda önemli bir sağlık sorunu olarak tanımlamıştır. DSÖ verilerine göre demir eksikliği anemisi prevalansı %40'a varan veya aşan toplumlarda tüm bebek ve çocukların demir profilaksisi alması gerekmektedir [2].

Sağlık Bakanlığı 2017 verilerine göre ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA sıklığı %15.2 ile %62.5 arasında bildirilmiştir [16]. DSÖ, 1993-2005 verilerine göre Türkiye'de okul öncesi anemi prevalansı %32.6 olarak belirlenmiş olup bu durum orta derecede halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmiştir [2]. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 kayıtlarına göre Demir gibi Türkiye Projesi ile DEA sıklığı çocuk yaş grubunda %30'lardan (%12-80), %6.3'e gerilemiştir [8].

2.1.3. Demir

Demir dünyada en sık bulunan elementlerden birisi olup, oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan yaşam için vazgeçilmez bir metaldir. Aynı zamanda enzimler ve proteinler tarafından önemli miktarlarda demir kullanılmaktadır [17].

Vücutta demir serbest halde bulunmayıp, iki stabil formda bulunur; bunlar inaktif ferrik(Fe+3) ve biyokimyasal olarak aktif ferröz(Fe+2) formdur [18]. Bu sayede demir,

kimyasal olarak elektron alıcısı ve vericisi olabilme özelliğine sahip olur ve elektron transportu ile oksidasyon-redoksion reaksiyonları için önemli rol oynar.

Vücuttaki demirin yeterli miktarda olması elektron transfer reaksiyonu, gen düzenlenmesi, oksijen bağlanması ve transferi, dokularda depolanması hücre büyüme ve farklılaşması ile oksidatif enerji metabolizması gibi biyokimyasal reaksiyonların gerçekleşmesi için zorunludur. Demir ayrıca, sitokrom a,b,c, süksinat dehidrogenaz, sitokrom c oksidaz, sitokrom p450, katalaz, myeloperoksidaz, triptofan pirolaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz gibi enzimlerin mekanizması için yaşamsal öneme sahiptir [19, 20]. Demir, myogloblin içerisinde de bulunarak kas içerisinde oksijen depolanmasını sağlar [21].

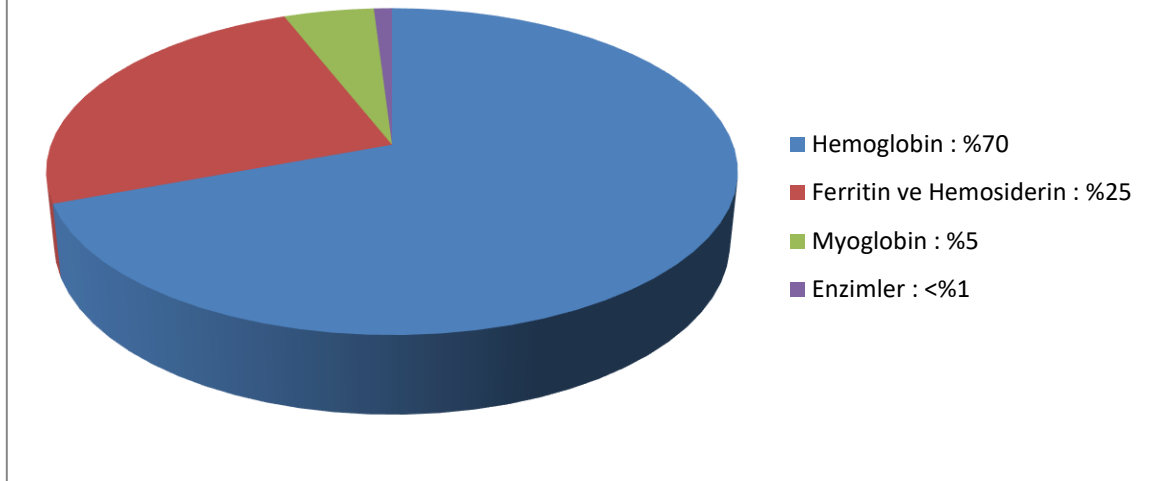
2.1.4. Demirin Vücutta Dağılımı

Erişkin bir erkeğin toplam vücut demiri 3000 ila 4000 mg (50 mg/kg)'dır [22]. Buna karşılık ortalama bir yetişkin kadının vücudunda sadece 2000-3000 mg (35-40 mg/kg) demir vardır. Bu fark, kadınların çok daha az demir rezervlerine, daha az hemogloblin konsantrasyonuna ve erkeklerden daha az bir vasküler hacime sahip olması ile açıklanabilir. Tüm vücuttaki demirin %60-70 kadarı hemogloblin yapısında, yaklaşık %10'u myogloblin yapısında, %20-30 kadarı ise depo demiri olarak karaciğer ve makrofajlarda bulunur [19]. Kalan %1 oranında demir ise enzim yapısındadır ve sadece %0,2'si plazma transport olarak transferrin yapısında bulunur. (Şekil 1)

Doğumdaki vücut demiri kan volümü ve hemogloblin konsantrasyonu ile ilişkilidir. Kordon klemplenmesinin geciktirilmesi ile oluşan plasental transfüzyona bağlı bebekte sekonder kırmızı küre miktarında artış görülebilir. Annenin demir depolarının fetal döneme etkisi çok azdır. Zamanında doğan bebeklerde yaklaşık 80 mg/kg demir bulunur. Yenidoğanın demir depoları büyüme için kullanılır ve yaklaşık 6 ay boyunca bu rezerv yeterli olur. Altı ay ile 2 yaş arasındaki infantlarda demir deposu yeterli değildir. Bu dönemden itibaren eritropoez ile diğer vücut ihtiyaçlarını desteklemek ve günlük demir ihtiyacı karşılamak için yeterli demir desteğinin sağlanması önemlidir. Daha ileriki çocukluk yaşlarında demir depoları yaklaşık 5 mg/kg olarak artacak şekilde doldurulur. Erkeklerde 15-30 yaş arasında yaklaşık 10-12 mg/kg'a kadar demir depo edilirken, kadınlarda demir depoları 5 mg/kg olarak menopoza kadar düşük seyretmeye devam eder (ortalama 300 mg) [23]. Demir deposu olarak en büyük pay hemoglobline aittir. Her gün yaklaşık 25 ml kırmızı kan hücresinin yerine konması gerekmekte ve bunun için yaklaşık 25 mg demire ihtiyaç olmaktadır. Oysa diyetle alınan demirin günde

yalnızca 1 mg'ı emilir, diğer 24 mg'lık kısım dokulardaki depolardan ve kırmızı kürelerinde yeniden dolaşıma kazandırılmasıyla elde edilmektedir [24].

Şekil 1. Erişkin bir erkekte ortalama demir dağılımı (~70 kg - ~3.5 gr demir)



2.1.5. Diyetteki Demir

Vücuttaki toplam demir miktarı, bağırsaktan demir Emilimini etkileyen en önemli faktördür. Yetişkin bir insanın günlük demir ihtiyacı 10-20 mg'dır. Diyetle alınan bu demirin yaklaşık %10'u (0.5-1 mg/gün) emilmektedir. Demir eksikliğinde bile bu oran en fazla 3.5 mg/gün'e çıkmaktadır [25]. Vegeteryan beslenmede emilim daha da azalır. Ayrıca hayvansal gıdalardan alınan demir, bitkisel gıdalara göre daha iyi emilmekte ve anne sütündeki demirin Emilimi de alınan gıdalardan olumsuz etkilenmektedir [19].

İnek sütündeki demir miktarı anne sütüne göre daha fazla miktarda olmasına rağmen, içeriğindeki kalsiyumun fazla olması sebebiyle emilen demir oranı yaklaşık %10 civarındadır. Oysa anne sütü ile beslenen bebeklerde laktoferrin sayesinde demir Emilimi %50'yi bulmaktadır [26]. Amerikan Ulusal Tıp Akademisi (NAM), zamanında doğan infantta ilk 6 ay boyunca anne sütündeki ortalama demir içeriğinin 0,27 mg/gün olduğunu ve yeterli miktarda demir alımının bu sayede sağlanabileceğini belirtmektedir. Anne sütündeki ortalama demir miktarı 0,35 mg/litre'dir. Anne sütü ile beslenme sonucunda günlük alınan ortalama anne sütü miktarı 570-900 ml'dir [27]. Bu rakamlarda göstermektedir ki; miad infantta ilk 6 ayda alınan 0,27 mg/gün demir günlük yeterli alımı sağlamaktadır. NAM raporuna göre bu miktarın yeterliliğinde infantın boyu ve anne sütünün içeriği arasında bir ilişki olmasına rağmen, infantın

ağırlığı ile ilgili bir bağlantı saptanmamıştır [28]. NAM raporuna göre altıncı aydan sonra 1 yaşa kadar olan infantta, diyetle alım miktarı 11 mg/gün'dür. Bu aylarda üriner sistem, gastrointestinal sistem ve derinin epitelyal hücrelerinden demir kaybı olmaktadır. Bununla birlikte artan kan hacmi, doku ve depo miktarı demir gereksinimini de arttırır. Bu nedenle ilk 6 ay sadece anne sütü, 6.aydan itibaren ise anne sütüne ilaveten ek gıdaların yeterli miktarda alınması mutlak gereklidir [9, 29]. Tablo 2'de, çeşitli gıdalardaki demir miktarı gösterilmektedir [4, 9, 28]. Besinler ile alınan demirin %90'ı non-hem (inorganik) demirdir. Non-hem demirin ancak %5'i emilir ve non-hem demir besinlerler Fe+3 kompleksler şeklinde bulunur, emilimi diyetteki faktörlerden ve bireyin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise hemoglobin ile miyoglobinden elde edilen organik şekildedir ve ette bulunarak, diyetteki faktörlerden daha az etkilenir. Yüksek emilim oranına sahip olan hem demiri, diyetle alınan demirin %10 kadarıdır ve yaklaşık %25-30'u emilir.

Tablo 2. Çeşitli Gıdalardaki Demir Miktarı			
Besin (75gr)	Demir (mg)	Besin / Ölçü	Demir (mg)
Dana eti	2.4	Kabak (60 ml) ¼ ölçü	8.6
Dana karaciğeri	4.9	Yeşil fasülye (175 ml)	3.1
Tavuk eti	0.7	Mercimek (175 ml)	4.9
Tavuk karaciğeri	8.7	Pekmez (175 ml)	3.6
Hindi	1.5	Bezelye (175 ml)	3.1
Balık (sardalya)	2.0	Patates (170 gr)	0.7
Yumurta sarısı	1.2	Ispanak (110 gr)	0.7
Beyaz peynir (30 gr)	0.1	Pirinç (1 tabak)	1.2
Ekmek (50 gr)	0.4		

2.1.6. Vücuttaki Demir İçeren Bileşikler

Vücutta demir içeren bileşikler üç ana grupta incelenebilir. Bunlar; metabolik ve enzimatik işlevi olanlar, demir taşınması ile ilgili proteinler ve demir depolanması ile ilgili proteinler olarak incelenebilir.

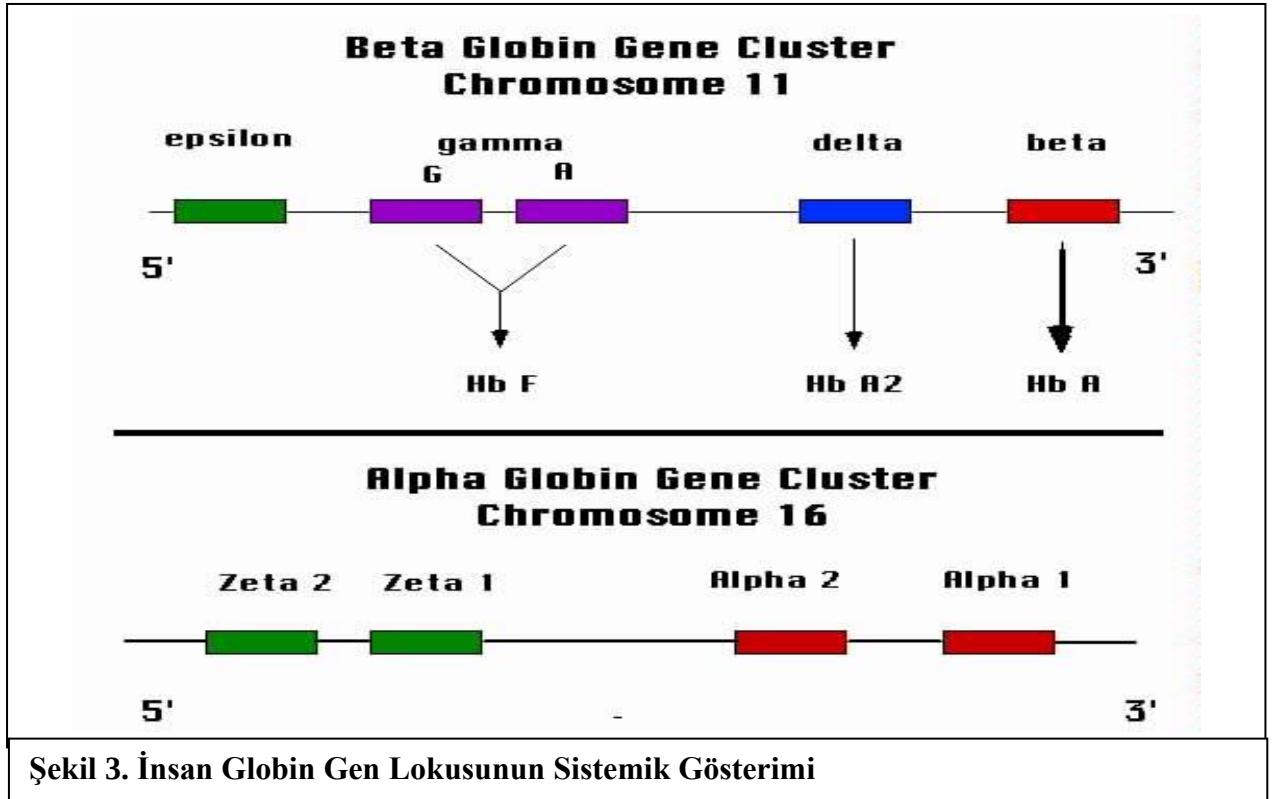
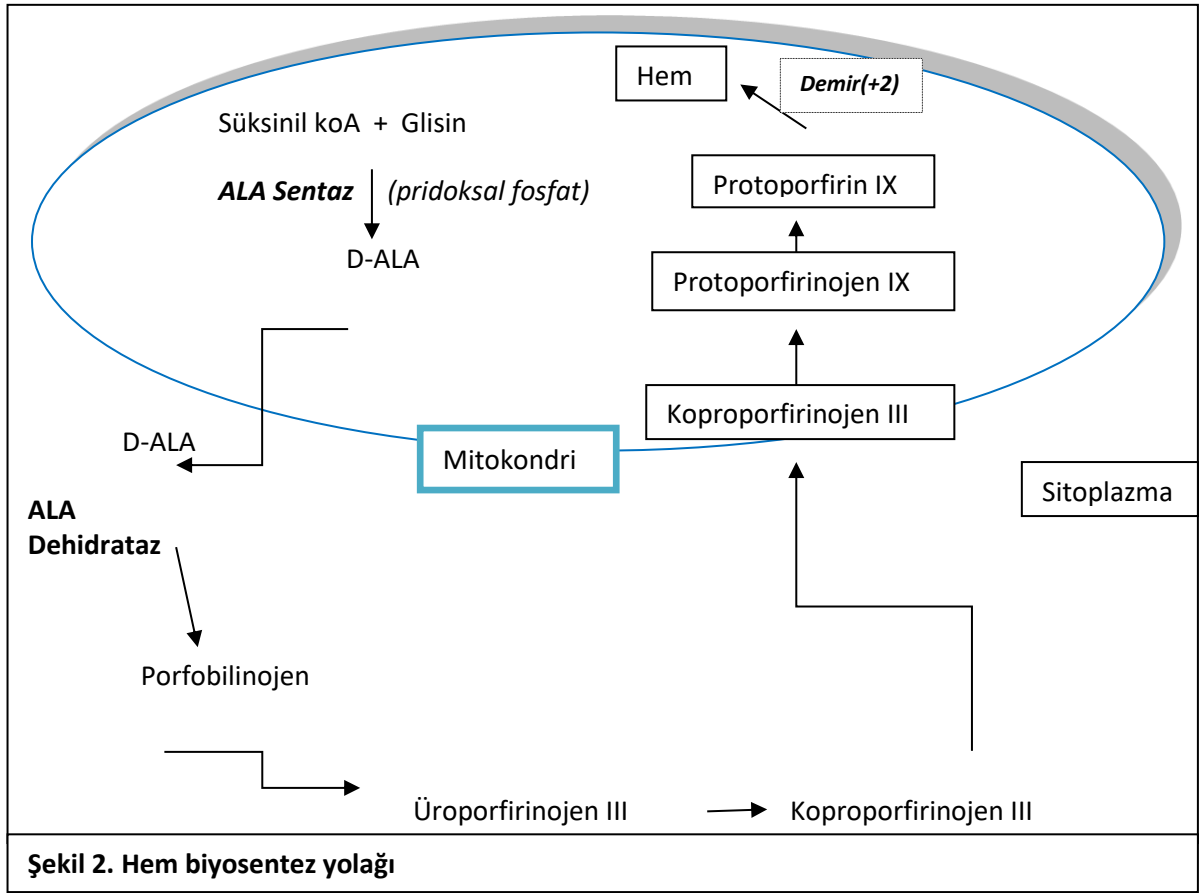
2.1.6.1. Metabolik ve Enzimatik İşlevi Olan Proteinler

2.1.6.1.1. Hemoglobin

Hemoglobin (Hb), moleköl ağırlığı 65400 D olan, dört globin zincirine bağılı, dört hem grubu ve dört moleköl oksijen içeren bir moleküldür [19]. Hb, demir içeren hem grupları ve protein içerikli globinden oluşan kompleks bir proteindir. Hem ve globin arasındaki dinamik etkileşim hemoglobine geri dönüşümlü olarak oksijen taşınması özelliğı sağlar. Normal erişkin hemoglobini (HbA), bir çift alfa (α) ve bir çift beta (β) polipeptit zincirinden ($\alpha_2\beta_2$) oluşur [30].

Hem sentezi, mitokondri ve sitoplazmada gerçekleşen birtakım basamaklar içerir. Glisin ve süksinil koA'dan hem sentezlenmesi, sekiz adet enzimatik basamak ile gerçekleşir. Hem sentezinde; ilk ve son üç tepkime mitokondride, diğeri sitoplazmada meydana gelir. Hem biyosentezi için ilk tepkime ALA Sentaz (5' – aminolevulinat sentaz) enzimi yardımı ile mitokondride, piridoksal fosfat ve süksinil koA'nın aktive ettiğı, glisinden D-aminolevülinat (ALA) oluşumudur. Bu hız sınırlayıcı enzim; ilaçlar, steroid ve çeşitli kimyasallar tarafından karaciğerde indüklenebilir. ALA Sentaz'ın kromozom 3p21.1 (ALAS1) ve Xp11.2 (ALAS2) üzerinde yerleşmiş farklı genler tarafından kodlanan eritroid türleri bulunmaktadır[31]. Şekil 2'de hem biyosentez yolağı şematize edilmiştir [24].

Hemoglobinin diğeri bir bileşeni olan globin gen lokusunun sistemik gösterimi şekil 3'te gösterilmiştir. Alt panel, kromozm 16 üzerinde bulunan alfa globin odağını gösterir. Dört alfa globin geninin her biri, alfa globin protein sentezine katkıda bulunur. Üst paneli beta globin odağı gösterir. İki gama globin genden oluşan ve fetal büyüme esnasında aktif olan Hb F ile doğumdan sonra oluşan yetişkin gen, beta ve delta şematize edilmiştir [32].



Embriyo, fetüs, çocuk ve yetişkin dönemde eritrositler içerisinde 6 farklı hemoglobin saptanabilir; embriyonik dönemdeki hemoglobinler, Gower – 1, Gower – 2 ve Portland, fetal hemoglobin HbF ve yetişkin hemoglobini HbA ve HbA2'dir [32]. Yaşamın farklı evrelerinde oluşan hemoglobin çeşitleri ontogenez şeklinde tablo 3'te gösterilmiştir [30].

Tablo 3. Yaşamın Farklı Evrelerinde Oluşan Hemoglobin Çeşitleri		
Embriyonik Hb	Fetal Hb	Erişkin Hb
Gower 1 - zeta (2), epsilon (2) Gower 2 - alfa(2), epsilon (2) Portland – zeta(2), gama(2)	Hb F – alfa(2), gama(2)	Hb A – alfa(2), beta(2) Hb A2 – alfa(2), delta(2)

Gebeliğin 5-7. haftasında embriyonun hemoglobin yapısı %42'si Gower 1, %24 Gower 2, %34 Hb F'den oluşur. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar Hb F baskındır. Altı aylık fetüsta total hemoglobinin %90-95'i Hb F'dir. Bu oran giderek azalarak doğumda ortalama %70'e iner. Doğumdan sonraki birkaç günde hemoglobin ve eritrosit yapımı hızı hızlıca düşer. Doğumda %55-85 oranında olan Hb F doğumdan sonra hızlıca azalarak yerine Hb A ve Hb A2'ye bırakır [33].

Eritrositlerin en önemli fonksiyonu akciğerden dokulara oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobin içeriğidir. 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 sağlayıcı düzeydedir [34].

Yenidoğanda ortalama Hb değeri 17 g/dl'dir. İntrauterin dönemdeki Hb F'nin artmış oksijen afinitesi ve düşük arteriyel oksijen basıncı nedeniyle yenidoğanlar polisitemiktir. Doğumla beraber arteriyel oksijenizasyon, ekstrauterin oksijenden zengin çevre sebebiyle artmakta ve eritropoetin konsantrasyonu azalmaktadır. Hem azalmış yapım hem de kısa ömür nedeniyle zamanında doğan bebeklerde Hb 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 içerisinde vücut ağırlığındaki ve kan volumundeki (yaklaşık 3 kat artış) artışa rağmen hemoglobin değeri 11-13 g/dl düzeyinde sabitlenmektedir. Eritrosit

membranında sülfidril, tokoferol düzeyleri azalmıştır ve bu sebeple yenidoğan eritrositleri kolay hemolize olur. Prematüre bebeklerde eritrosit yaşam süresi 35-50 gün civarındadır ve prematürelerde eritrosit kitlesinin her gün yaklaşık %1,5'ı yıkılır [33].

Doğumdan 2-6 saat sonra yenidoğanın kan volumu ortalama 85 ml/kg'dır. Prematürelerde bu değerler ortalama olarak 9 birim daha yüksektir ve 89-105 ml/kg olarak bildirilmiştir. Zamanında doğmuş bir yenidoğanda birinci ayın sonunda kan volümü 73-77 ml/kg'dır. Travay süresince asfiksi, kan volümünün artmasına, hyalen membran hastalığı (RDS) ve doğum sonrası oluşan asfiksi ise kan volümünün azalmasına sebep olur [35].

2.1.6.1.2. Miyogloblin

Miyogloblin, molekül ağırlığı yaklaşık 17800 D olan kompakt bir hem proteindir. Myoglobinin tek polipeptid zinciri 153 aminoasit ve molekül yaklaşık 1200 atom (hidrojen hariç) içerir. Primer olarak kalp ve iskelet kasında bulunur. Oksijen depolanmasında ve mitokondride, oksidatif fosforilasyonda oksijen transportunda rol oynar [36].

2.1.6.2. Demir Taşınması İle İlgili Proteinler

2.1.6.2.1. Transferrin (Tf)

Transferrin, demirin taşınmasında rol oynayan özelleşmiş bir proteindir. Tf, 679 aminoasitli tek bir polipeptid zincirinden oluşan ve hiçbir alt birim içermeyen glikoproteinlerdir [37]. Plazma yarılanma ömrü 8-10 gün kadardır. Protein yoğun olarak karaciğerde sentezlenmekte ve sentezi demir depoları ile ters orantılı seyretmektedir. Birkaç metal transferrine bağlanmakla beraber en yüksek afinite ferrik demir (Fe^{+3}) içindir, Fe^{+2} iyonu bağlayamaz [38, 39]. Her molekül iki atom ferrik demir bağlar. Tf, aynı anda vücut demirinin sadece 4 mg'ını barındırabilmesine rağmen günde 30 mg demirin taşınmasını sağladığı için demir transportunda önemli rol oynar [19, 39].

2.1.6.2.2. Transferrin Reseptörü (TfR)

Transferrin, proteinin içine alınmasına aracılık eden spesifik hücre yüzeyi reseptörlerine (TfR) bağlanarak hücrelere demir verir. Transferrinin hücre zarında bağlandığı iki reseptör bulunmaktadır. TfR 1 tüm hücre yüzeylerinde bulunur ve transferrinin hücre içine alınmasından

sorumludur. TfR 2 ise hepatositlerde bulunur ve transferrin saturasyonu için bir sensör görevi vardır. TfR 2 hepsidini kontrol ederek demir metabolizmasını düzenler [40].

TfR, disülfid bağ ile bağlı iki alt birimden oluşan transmembran glikoproteindir [19]. Hücre yüzeyindeki TfR'nin sayısı hücre içine demir alımının temel belirleyicisidir. Her bir reseptör, 2 adet transferrin molekülünü bağlayabilir. TfR'nin monoferrik Tf ile karşılaştırıldığında diferrik Tf için afinitesi daha yüksektir. İkinci reseptör TfR'de transferrin bağlayabilir [24]. Bir hücrenin yüzeyinde bulunan TfR sayısı, hücrenin demir kabul edebilme yeteneğini gösterir. Bu yüzden demir ihtiyacının yüksek olduğu eritroid prekürsörlerinde, retikülositlerde ve plasenta trofoblastlarında daha fazla miktarda bulunur.

Plazma serum transferrin reseptörlerinin (sTfR) miktarı, eritropoezin hızı ve demir düzeyi ile değişir. Demir eksikliği olan bireylerde sTfR'nin miktarı belirgin olarak artmıştır. Bu reseptörlerinin ölçümü, özellikle DEA ve kronik hastalık anemisinin ayırımında fayda sağlar [13]. Ferritin, inflamasyon ve karaciğer hastalıklarında demir depoları ile orantısız olarak yüksek bulunur. Ancak TfR bu durumdan etkilenmez ve demir eksikliğinin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabilir [13]. TfR, kronik inflamasyondan ve enfeksiyondan etkilenmediğinden ferritinden daha değerlidir [41].

2.1.6.3. Demir Depolanması İle İlgili Proteinler

2.1.6.3.1. Ferritin

Ferritin, demirin hücre içinde depolandığı, suda çözünebilen bir proteindir. Ferritin, 24 alt birimden oluşur ve yaklaşık 500 kD moleküler kütleye sahiptir [42]. İç kısmında çekirdeği, dış yüzünde kılıfı olan bir molekül olan 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 [43]. Ferritin sentezi, demir tarafından indüklenir.

Demir, ferritin ve hemosiderinde depolanır. Ferritin, hemen hemen bütün hücrelerde bulunur ve demirin toksik olmayan biçimde depolanmasını ve ihtiyaç olduğunda kolayca salınmasını sağlar. Örneğin, ani hemoraji durumunda demir kaybı ferritinden karşılanır [44]. Ferritin, eritroid öncülü hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında özel rolleri olan makrofaj ve hepatositlerde en yüksek miktarda bulunur. Normalde plazma ferritin düzeyi, hücre içi ferritin miktarıyla doğru orantılıdır. Bu nedenle plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir deposunu yansıtır.

2.1.6.3.2. Hemosiderin

Hemosiderin, suda erimeyen 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 [42]. 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 ve bu klinik duruma hemosideroz denir [45, 46].

2.2. DEMİR EMİLİMİ

2.2.1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler

Demir, doğada en yaygın bulunan elementlerden biri olmasına rağmen, emilimi düşük olması sebebiyle eksikliği en sık görülen besin maddesidir. Diyetteki demirin biyoyararlanımı için emilen demir miktarı önemlidir. Diyetteki demir iki formda bulunur. Bunlar, organik (hemoglobin ve miyoglobinden elde edilen hem demiri) ve inorganik (non-hem demiri) şeklindedir. Hem ve non-hem demirinin bağırsaktan emilim yolları da birbirinden farklıdır [24]. Hem demiri mukozal membrandaki spesifik reseptörlerden direkt alınır, değişmeden sitoplazmaya geçer ve non-hem demirin aksine intraluminal faktörlerden çok etkilenmez. Non-hem demiri insolubl ferrik tuzları şeklinde vardır. Ferrik tuzlarının emilimi için ferröz forma dönmesi ve bağırsaktaki demir taşıma proteini olan apoferritinine bağlanması gerekir. Demir, hücre içinde transferrinden ayrılır ve aynı hem demir havuzuna katılır [24].

Diyetle alınan demirin miktarı ve gastrointestinal faktörler demir emilimini etkiler. Tablo 4’da gösterildiği gibi yiyeceklerdeki demir emilimi absorpsiyonunu artıran ya da azaltan maddelerden etkilenebilir [47]. Diyetteki et, bağırsak lümeninden non-hem demir emilimini artırır. Diğer yandan çay ve kahvedeki tannat, yumurtadaki bazı maddeler de non-hem demir emilimine negatif etki eder [48][49].

Bebeklik döneminde tüketilen gıdalar içerisinde anne sütü, tek başına yeterli olduğu ilk 6 aylık dönemde, demir eksikliği anemisi açısından koruyucu olmaktadır. Anne sütünde bulunan laktoferrin adlı protein demir emilimini kolaylaştırmaktadır. Bu da anne sütündeki

demirin biyoyararlılığını arttırmaktadır. İnek sütü yeterli demir içermekle beraber, inek sütündeki demirin biyoyararlanımı anne sütüne göre düşüktür [26].

Tablo 4. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler	
Emilimini Artıranlar	Emilimini Azaltanlar
<i>Asitler</i>	<i>Alkaliler</i>
Askorbik asit Sitrik asit	Antiasitler Pankreas sekresyonları Hipoklorhidri
<i>Çözünen maddeler</i>	<i>Tetikleyici ajanlar (sebzelerde)</i>
Şeker Aminoasitler (etteki)	Fitat Fosfat Tannin Kalsiyum

2.2.2. Demir Biyoyararlanımı

Demir emiliminin tamamı, asidik pH'da duodenum proksimal kısmında villöz enterositler tarafından yapılmaktadır. Organik (hem) ve inorganik (non-hem) demirin bağırsaktan emilim yolları da birbirinden farklıdır. Hem demiri mukozal membrandaki spesifik reseptörlerden direkt alınır, değişmeden sitoplazmaya geçer ve non-hem demirin aksine intraluminal faktörlerden çok etkilenmez. Non-hem demiri, biyoyararlanım için uygun olmayan insolubl ferrik tuzları şeklinde bulunmaktadır.

Demir enterosit içine alındıktan sonra ya enterositin bazolateral membranına ulaşp dolaşım yoluyla vücuda alınır ya da enterosit içinde depolanır. Vücutta demire ihtiyaç olduğu durumda enterosit içindeki demir ferroportin proteini aracılığıyla ferrooksidaz enzim aktivitesi 'hephaestin' ile bu dönüşüm gerçekleşir. Oluşan okside Fe^{+3} transferrine bağlanarak dolaşıma geçer ve plazmada taşınır [19]. Demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyindeki transferrin reseptörü (TfR 1) aracılığıyla hücreye girer. TfR 1 tüm hücrelerden, TfR 2 ise sadece hepatosit, duodenal kript hücresi ve eritroid hücrelerden salgınır [50]. Diyetteki demir Fe^{+3} formuna indirgendikten sonra DMT-1 tarafından hücreye alınır. Transferrin döngüsüyle alınmış olan demir, ferrik redüktaz aktivitesi ile Fe^{+3} 'ten Fe^{+2} 'ye indirgenerek DMT 1 aracılığıyla endozomal membrandan sitoplazmaya taşınır. Apotransferrin ve TfR 1 yeniden demir bağlayıp alınmasını sağlayarak tekrar kullanılmak üzere hücre yüzeyine çıkıp döngüye girer.

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 plazmaya geri emilemez.

Bağırsaklardan demir Emilimi vücut demir ihtiyaçlarına bağlıdır ve sıkı bir şekilde kontrol edilen bir işlemdir. Son çalışmalar, bu işlemin DMT 1 (divalent metal transporter 1), DCytB (duodenal sitokrom B1) ve ferroportin ekspresyon seviyelerinin çoklu yollarla modüle edilmesiyle gerçekleştiğini göstermektedir [51, 52]. Demirin enterosit Emilimi, doku oksijen gerilimi, hücre içi demir depoları ve hepsidin'in aracılık ettiği sistemik demir ihtiyaçları olmak üzere 3 faktör aracılığıyla düzenlenir [52].

2.2.3. Demir Emilim Mekanizmaları

Mekanizma 1 :

Enterositik oksijen gerilimindeki azalma, transkripsiyon faktörünün hipoksiye indüklenebilir faktör-2 alfa (HIF-2a), DMT 1 ve ferroportini sentezini haberci RNA (mRNA) transkripsiyonu arttırarak sağlar. Enterositte ferroportinin rolü, ferröz demiri bazal yüzeyi boyunca interstisyuma taşımaktır [53].

Mekanizma 2 :

Hücrel demir içeriği, demir düzenleyici protein (IRP) olarak adlandırılan bir sitozolik proteinin bileşimi belirler. Azalmış hücre içi demir, demir düzenleyici proteinleri (IRP'ler) tip 1 ve tip 2'yi modüle eder [54]. Hücrel demir azaldığında, IRP'ler mRNA'ların 5' demir yanıt elemanlarına (IRE) bağlanmaz, bu da artan ferroportin ve HIF-2 alfa mRNA translasyonuna izin verir. Bununla birlikte, DMT 1 için mRNA, DMT 1 mRNA'nın 3' IRE'sine bağlanmış olan IRP ile stabilize edilir ve artan mRNA yoluya DMT 1 üretiminin artmasına neden olur. Yüksek demir seviyeleri bu değişiklikleri bastırır. Demir metabolizmasının düzenlenmesi transkripsiyonun değil translasyonun düzenlenmesi ile gerçekleşir. Transferrin ayrıca transkripsiyonel olarak düzenlenir [55, 56].

Mekanizma 3 :

Karaciğer düşük transferrin doygunluğunu algılar ve hepsidin salgılanmasını azaltır, ferröz demirin enterositlerden ve interstisyuma taşınması için artan ferroportin aktivitesini destekler [57]. Ferroportin, enterositler, sabit fagositler (örn. karaciğer Kupffer hücreleri ve dalak makrofajları) ve hepatositlerde eksprese edilir. Hepsidin ferroportine bağlanır, yıkılmasına ve bozulmasına neden olarak, hücreden demir çıkışının azalmasına sebep olur. Hücrel demir düşük olduğunda, IRP ferroportin mRNA'nın 3' IRE'sine bağlanır ve translasyonu artırır. Bu da ferroportini eksprese eden hücreler tarafından ferröz demirin salınmasına yol açar. Translasyonel düzenlemenin aksine, hepsidin; translasyon sonrası ferroportini düzenler [58].

2.2.4. Demir Homeostazının Düzenlenmesi

Demir homeostazı, intestinal demir emiliminin düzenlenmesini, hücrel demir taşınımını ve demir depolanmasını gerektirir. İnsanlarda fizyolojik bir demir atılım mekanizması yoktur. Bu yüzden demir dengesinin kontrolü intestinal emilim düzeyinde olmaktadır [24].

Karaciğer fizyolojik koşullar altında demir depolamanın ana bölgesidir, bu nedenle çeşitli mekanizmalar depolanan demirin ekstrahepatik dokulara mobilizasyonunu ve hücreden dışarıya taşınmasını düzenler. Normal fizyolojik koşullarda Kupffer hücreleri organlar arası demir transferlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Eritrosit döngüsünün birincil bölgelerinden biri olan Kupffer hücreleri, dalak ve kemik iliğinin retikuloendotelial hücreleri ile birlikte, yaşlanmış veya hasar görmüş kırmızı kan hücrelerini yutar, hemoglobini katabolize eder ve demiri serbest bırakır. Toplu olarak, makrofaj parçalaması yoluyla eritrositlerden günlük olarak geri dönüştürülen demir miktarı, bağırsaktan alınan miktardan birkaç kat daha fazladır. Bu nedenle, Kupffer hücrelerinin toplam vücut demir ekonomisine katkısı hem niteliksel hem de niceliksel olarak önemlidir. Bu nedenle Kupffer hücrelerinin yakın zamanda tarif edilen bir demir ihracatçısı olan FPN (ferroportin)'yi ifade eden başlıca karaciğer hücresi olması şaşırtıcı değildir [59]. Demir emilimindeki rolü ile tutarlı olarak FPN, duodenal villusun olgun enterositlerinde bazolateral membran boyunca yüksek seviyelerde eksprese edilir. Bağırsakta, FPN salınımı, demir eksikliği ve anemi ile artar. Ek olarak, FPN; karaciğer, dalak, böbrek ve planksenta da tespit edilir [60]. Hücrel demir alımı gibi, demirin hücrelerden dışarı salınımı ferooksidaz aktivitesi gerekir. Bakır içeren bir plazma ferooksidaz olan seruloplazminin demir homeostazisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [61].

Hepsidin, demir dengesinin düzenlenmesinde, intestinal demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımında negatif düzenleyici olarak santral rol oynayan küçük bir peptid hormon görevi görür [62]. Hepsidin, direkt ferroportin üzerinde onun hücre için alınmasını ve parçalanmasını böylece plazmadaki demir ugunluğunun sınırlanması yoluyla etki etmektedir [34].

Demir doygunluğu veya fazla yüklenme durumları artmış hepsidin salınımı ile sonuçlanır ki, demir eksikliğinde bu durumun tersi görülür. Artmış hepsidin salınımı; hücrel demir birikimi, azalmış serum demiri, demirden yetersiz eritropoez ve kalıcı olursa kronik inflamasyon anemisi gelişmesi sebep olur [34].

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN SEBEPLERİ

Demir eksikliği, yetersiz demir alımı, demir emiliminde azalma, demir kaybında azalma, demir kaybında artış ve artmış demir ihtiyacı gibi sebeplerden kaynaklanmaktadır [2]. Bunlar tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Demir Eksikliği Nedenleri
1) Alım azlığı Diyet (süt, 0.5 mg demir/l)
2) Yetersiz absorbsiyon Yetersiz demir biyoyararlanımı : <i>hem emilimi $Fe > Fe+2 > Fe+3$</i> : <i>anne sütünde demir > inek sütündeki demir</i> Antiasit tedavisi veya yüksek gastrik ph (<i>gastrik asit inorganik demirin solublitesini artmaya yardımcıdır</i>) Kepek, fitat, nişasta emilimi (<i>organik polifosfatlar içerir.</i>) Enterosit emiliminin disfonksiyonu ya da kaybı (<i>inflamatuvar barsak hastalıkları</i>)
3) Artan demir ihtiyacı Büyüme (<i>düşük doğum ağırlığı, prematürite, çoğul gebelik, adölesan, hamilelik</i>) Siyanotik konjenital kalp hastalığı
4) Kan kaybı <i>Prenatal</i> <i>Plasental</i> : Transplasental kanama, retroplasental kanama, intraplasental kanama, fetal kan kaybı (<i>plasenta previa</i>), monokromik ikizlerde feto-fetal kanama, plasental anormallikler <i>Umblikal</i> : Rüptüre umblikal kord(<i>vaza previa</i>) ve yetersiz kord klempi, transfüzyon sonrası

Postnatal

Gastrointestinal sistem : İnek sütü hipersensivitesi, barsağın anatomik lezyonlar, gastrit, intestinal parazitler, henöch-Schönlein Purpurası

Hepatobiliersistem : Hepatobilia

Akciğer hastalıkları : Tüberküloz, Bronşiektazi

Renal sistem : Nefritik sendrom, Berger hastalığı, goodpasture sendromu

Rekürren epistaksis, menstrual kayıp, intrakardiyak miksoma, valvüler yama, hemodiyaliz, travma

5) Absorbsiyon bozukluğu

Malabsorbsiyon sendromları, çölyak hastalığı, ciddi uzamış ishal, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik gastrit

6) Eritroid öncüllerine yetersiz demir iletimi

Atransferrinemi, anti transferrin reseptör antikoru

7) Anormal intrasellüler transport

Eritroid demir transfer defekti, hem biyosentez defekti

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 geçişi üçüncü trimestere kadar önemsiz düzeydedir. Ancak son trimesterde bebeğe günde 4 mg'a yakın demir aktarılır. Böylelikle gebeliğin son 3 ayında fetus, günlük olarak düzenli demir alır. Bu sayede yenidoğanın ilk 4 aylık gelişimi için depo demiri sağlanır. Demir aktarımı son trimesterde daha yoğun olduğu için erken doğan bebekler demir depoları eksik olarak doğmaktadır. Prematüre bebeklerde demir ihtiyacı zamanında doğanlara göre 2-4 kat daha fazladır. Bebekler büyüdükçe bebeğin aldığı her bir kilogram, kan hacmini ortalama 90 ml arttırmakta, bu da 35-45 mg ek demir ihtiyacına yol açmaktadır. Çoklu gebeliklerde ise anne deposu normal olsa bile toplam demir, kardeşler arasında bölüşüleceği için bebeklerin demir deposu eksik kalabilir [63].

Göbek kordonunun klemplenme zamanı da bebeğin eritrosit kitlesi ve demir depoları açısından önemlidir. Göbek kordonunun erken klemplenmesi yenidoğanın demir deposunun %15-30 oranında azalmasına neden olabilir. Bu nedenle bebek doğduktan sonra anne seviyesinde tutularak, göbek kordonunun 30 sn-1 dk kadar beklendikten sonra klemplenmesi önerilir [64, 65] (erken:<10sn, geç:30-60sn, uzamış:>1dk). DSÖ bu konuda, daha iyi bir anne

ve bebek sağlığı ile beslenme sonuçları açısından göbek kordonunun en az 30 sn olmak üzere gecikmiş olarak klempenmesi önermektedir [66].

Anne sütündeki demir miktarı ilk bir ayda en fazladır ancak laktasyonun ilerleyen günlerinde gittikçe düşer ve beşinci ayda yaklaşık 0,3 mg/l kadar iner. Anne sütüne ek olarak 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 ayrı 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 ise 7,8 mg/gün'dür [9].

Süt ocukluğu döneminde fazla miktarda inek sütü verilmemelidir, erken dönemde 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 [67]. Altıncı aydan sonra demir depolarını neredeyse tamamen tüketmiş süt çocukları demirden fakir gıdalarla beslenirse kolaylıkla demir eksikliği gelişir. Fark edilmeyen kan kayıpları çok daha nadir olarak kronik ishal, lyak hastalığı veya pulmoner hemosideroz gibi kanamalara bağlı olabilir; öykü ile ayırıcı tanı yapmak mümkündür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde parazitozlar da demir eksikliği yapabilir.

Ülkemizde sık rastlanan H.pylori enfeksiyonu ile hem gastrik irritasyona bağlı kanamaya yol açması, hem diyetle alınan demirin bir kısmını kullanması, hem de emilimi kötü yönde etkilemesi sebebiyle demir eksikliğine sebep olabilmektedir [68]. Demir ihtiyaını artırması sebebiyle obezite de son yıllarda demir eksikliği anemisi sıklığını artırıcı bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Kronik bağırsak hastalıkları ve gluten duyarlı enteropati başta olmak üzere malabsorbsiyon sendromları da demir emilimini azaltmaktadır.

Okul ncesi (4-7 yaş) ve okul çocukluğu (7-12 yaş) döneminde demir eksikliği anemisi az görülmekle birlikte okul çocukluğu döneminde çocuklarda daha çok beslenme hataları

dışındaki sebepler; mide-bağırsak hastalıkları (reflü özefajiti, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, peptik ülser vb.) sık görülmektedir. Bu çocuklarda inat eden demir eksikliği anemisi durumunda 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 âdet kanamalarının başlaması ile ortaya çıkar. İleriki yaşlarda beslenmeye bağlı gelişebilecek demir eksikliğinin engellenmesi için çocuklar, erken dönemde sağlıklı ve dengeli beslenmeye alıştırmalıdır [9].

2.4. DEMİR EKSİKLİĞİNİN SONUÇLARI

Demir eksikliği, mobilize demir depolarının azalması ve dokulara yeterli demirin sağlanamaması durumudur. Bu aşamada Hemoglobin (Hb) değeri ve eritrosit indeksleri normaldir [12].

Demir eksikliği bir hastalık değil, hastalığın klinik bir görünümüdür. Semptomların başlangıcı sessiz olup, gelişimi yavaştır. Bu nedenle hastalar anemiye uyum sağlar. Demirin insan organizmasında yaygın kullanılması sebebiyle eksiklik durumunda tüm sistemler etkilenir ve pek çok sistemik belirti ve bulgu ortaya çıkabilir. Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu Hb sentezi için kullanıldığından, demir eksikliğinin en belirgin işareti anemidir.

2.4.1. Klinik Bulgular

Çoklu sistemik bulgular tablo 6’da gösterilmiş olup; demir eksikliğine bağlı eritropoez etkilemeye başladığında, Hb düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerlerin altına düşer ve mikrositer bir anemi (DEA) gelişir [69]. Bu gelişim basamakları 3 evrede incelenebilir.

Tablo 6. Demir Eksikliği Bulguları	
Cilt : Solukluk	İmmünite Bozuklukları : Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç T lenfosit ve PNL işlev bozukluğu
Tırnak : Kaşık tırnak	Merkezi Sinir Sistemi : İrritabilite,halsizlik Bayılma Papil ödem Psödotümör serebri 6.kranial sinir felci Huzursuz bacak sendromu Katılma nöbeti Uyku bozukluğu Dikkat eksikliği Öğrenme güçlüğü Davranış bozukluğu Algılama işlevlerinde azalma Motor ve mental gelişme testlerinde gerilik
Kas ve İskelet Sistemi : Efor kapasitesinde azalma Egzersiz kısıtlılığı	
Kalp ve Damar Sistemi : Kalp debisinde artış Taşikardi Kardiyomegali Kalp yetersizliği	
Sindirim Sistemi : İştahsızlık Angüler stomatit Atrofik glossit Yutma güçlüğü Pika Glutene duyarlı enteropati Plummer-Vinson sendromu	
	Ağır metal emiliminde artış : Kurşun zehirlenmesi

Prelatent Demir Eksikliği :

Demir depoları tükenmiş ancak Hb, serum demir ve ferritin düzeyleri normaldir. Eritrositler normal büyüklük, görünüm ve sayıdadır. Organizmada negatif demir dengesi gelişmesi sonrası demir deposu boşalmaya başlar. Bu durumda demir emilimi artar ve serum demiri (SD) normal düzeyde tutulmaya çalışılır. Bu evrenin sonucunda ferritin düzeyi düşmüş, kemik iliğinde demir azalmıştır.

Latent Demir Eksikliği :

Eritropoezde demir eksikliği ortaya çıktığı için düşük ferritin düzeylerinin yanında eritrosit protoporfirin değerinde artış görülmektedir. Bu evrede SD azalmış, TDBK artmış, TS

%15'in altına inmiş olarak bulunur. Ayrıca sTfR düzeyi artmış, kemik iliğinde ise demir deposu tükenmiştir. Bu evrede; Hb, MCV, MCH gibi eritrosit indeksleri halen normaldir.

Aşikâr Demir Eksikliği Anemisi :

Latent dönemdeki bulgulara ek olarak Hb düzeyi düşmüş, eritrosit sayısı azalmış ve eritrosit indeksleri bozulmuştur. Eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi belirgin olup anizositoz göstergesi olan RDW artmıştır [13]. Demir eksikliği gelişim evreleri tablo 7'de özetlenmiştir [69]

Tablo 7. Demir Eksikliği Gelişim Evreleri			
	Evre 1 (prelatent)	Evre 2 (latent)	Evre 3 (aşikâr)
Hb	N	N	D
MCV	N	N	D
Retikülosit	N	D	D
sTfR	N	Y	Y
Serum eritrosit protoporfirin	N	Y	Y
TS	N	<%16	<%16
Ferritin	D	D(12 µg/L)	D(12 µg/L)
Kemik iliği demiri	D	(-)	(-)
Semptomlar	Halsizlik, yorgunluk		Solukluk, pika, epitelyum değişiklikleri
not *N : normal,D:düşük, Y:yüksek			

2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TANISAL DEĞERLENDİRME

Demir eksikliği en sık görülen eser element eksikliği, demir eksikliği anemisi de en sık görülen anemi türüdür [19]. Tüm dokularda gerekli bir eser element olması sebebiyle, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin tanısının koyulması özellikle büyümekte olan çocuklarda olmak üzere tüm yaş gruplarında önemlidir. İlerleyici demir eksikliğinde sırasıyla hematolojik ve biyokimyasal olaylar gelişir. Aşağıda, demir eksikliği anemisi tanısı için gerekli testler özetlenmiştir. Hastalığın tanısında, ayrıntılı öykü ve fizik muayene şarttır. Bir çalışmada, aneminin %71 duyarlılık ve %79 özgüllük ile ayrıntılı bir öykü ile tanımlanabildiği gösterilmiştir [70]. DE ve anemi tanısında; özellikle doğum öncesi dönem, beslenme, anne sütü,

katı gıdalara başlanma zamanı dahil diyet alışkanlıkları, formüle edilmemiş inek sütü kullanımı, kanama öyküsü bilgisi ve ebeveynlerin ayrıntılı geçmişi sorgulanmalıdır. Anemi belirtileri ve eşlik edebilecek diğer çeşitli sistemik hastalıklar araştırılmalıdır.

Öncelikle doku demir depolarını yansıtan kemik iliği hemosiderini kaybolur. İnflamatuvar bir hastalık olmadığında depo demir proteini olan ferritin serum seviyeleri vücut demir depolarını rölatif bir şekilde doğru şekilde gösterir. Normal değerleri yaşa göre değişir ve azalmış seviyeleri demir eksikliğine eşlik eder. Daha sonra yine yaşa göre değişen serum demir seviyesi azalır, serumdaki demir bağlama kapasitesi, serum transferrini artar ve satürasyon yüzdesi normalin altına iner. Demirin miktarı, hemoglobin sentezi için gerekli düzeyin altına düştüğünde ‘serbest eritrosit protoporfirin’ (FEP) düzeyi artar [71].

Eksiklik arttıkça eritrosit boyutu normale göre küçülür ve hemoglobin içeriği düşer. Eritrositlerdeki morfolojik özellikler en iyi ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) ile değerlendirilir. Artan eksiklikle beraber eritrositler deforme ve kötü şekilli hale gelirler ve mikrositoz, hipokromi, poikilositoz ve artmış eritrosit dağılım genişliği (RDW) gösterirler. Retikülosit yüzdesi normalveya orta derecede artmış olabilir ama mutlak retikülosit sayısı anemiye verilen cevabın yetersiz olduğunu gösterir. Beyaz küre sayıları genelde normaldir. Trombositoz (600.000 – 1 milyon /mm³) görülebilir. Çocukluktaki geçici eritroblastopeni vakalarında olduğu gibi trombositoz artmış eritropoetine bağlıdır, çünkü eritropoetin ile trombopoetinn arasında yapısal benzerliklerin olduğu bilinmektedir. Ancak çok şiddetli DEA’de bazen trombositopeni de görülebilir. Bu durumda diğer kemik iliği yetmezlikli hastalar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Kemik iliği, eritroid hiperplazi ile hiperselülerdir. Normoblastlar, fragmente hemoglobinden fakir ve yetersiz sitoplazmaya sahip olabilirler. Lökositler ve megakaryositler normaldir. Demir boyası ile kemik iliğinde retikulum hücrelerinde demirin olmadığı görülür. Vakaların üçte birinde gaitada gizli kan pozitifliği saptanabilir [71].

Demir tedavisine cevap alınması, demir kullanımından sonra aneminin düzelmesi önemli bir tanı yöntemidir. Tedaviye başladıktan sonra 5-7.gün retikülosit artışı, 2-4 hafta sonra 1-2 g/dl Hb artışı, 4-6 hafta sonra RDW’nin normale dönmesi ve 3 ay sonra MCV’nin normal değerlere dönmesi demir tedavisine yanıt alındığını gösteren belirteçlerdir [7].

Tablo 8. Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testlerinin Cut Off Değerleri (1-5 yaş)

Test	Yaş (yıl)	Cut Off Değeri	
Biyokimyasal Testler			
SD	1 – 2 yaş	<30 g/dl	
	3 – 5 yaş	<30 g/dl	
SDBK	1 – 2 yaş	>480 g/dl (86 mol/l)	
	3 – 5 yaş	>470 g/dl (84.2 mol/l)	
TS	1 – 2 yaş	<%16	
	3 – 5 yaş	<%16	
FEP	1 – 2 yaş	>35 g/dl (tam kanda mol/l)	
Serum Ferritin	3 – 5 yaş	8 – 12 g/l	
Hematolojik Testler		NHANES II	AAP
Hb	1 – 2 yaş	<10.7 g/dl	<11 g/dl
	3 – 5 yaş	<10.9 g/dl	<11 g/dl
Hct	1 – 2 yaş	<%32	<%33
	3 – 5 yaş	<%32	<%34
MCV	1 – 2 yaş	<67 fl	<70 fl
	3 – 5 yaş	<73 fl	<73 fl
MCH	1 – 2 yaş	<22 pg	--
	3 – 5 yaş	<25 pg	--
MCHC	1 – 2 yaş	<32 g/dl	--
	3 – 5 yaş	<32 g/dl	--
RDW	1 - 5 yaş	>%14,5	--

Özetle demir eksikliği anemisinde laboratuvar bulguları:

- * Yaş gruplarına göre hemoglobin değerin düşük olması
- * Hipokromi ve mikrositozun eritrosit indeksleri ile desteklenmesi
 - a) MCV'de azalma (12-24 ay <70 fl, 24-48 ay <73 fl, 2-12 yaş <76 fl)
 - b) MCH'nin 27 pg'nın altında olması
 - c) MCHC'nin 30 g/dl'nin altına düşmesi
 - d) RDW'nin artmış olması
- * Periferik yayma: Eritrosit morfolojisi (hipokromi, anizositoz, poikilositoz, kalem hücresi)
- * Serum ferritinde azalma <12 ng/ml (İnfeksiyon ve inflamasyon durumlarında güvenilir değildir, beraberinde CRP/eritrosit sedimentasyon hızı bakılmalıdır.)
- * 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)
- * 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
- * Serum transferrin reseptör düzeyinde artış [72]
- * Serbest eritrosit protoporfirinde artma (FEP: Hem sentezinde protoporfirin demirden bir önceki basamakta yer alır. Demir eksikliğinde protoporfirin kullanılamaz ve normoblastlar içerisinde birikerek miktarı artar.)
- * Retikülosit hemoglobin içeriğinde azalma
- * Kemik iliği incelemesi
 - a) Eritroblastlarda sitoplazmik maturasyonda gecikme
 - b) Demir içeren eritroblast sayısının azalması

2.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE AYIRICI TANI

Demir eksikliğini diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırmak önemlidir. Ayırıcı tanıda en çok karışan hastalıkları tek tek ele alırsak ilk sırayı talasemiler alır. En sık demir eksikliğini alfa ve beta talasemilerden ve özellikle Hb E ile diğer hemoglobinopatilerden ayırt etmek önemlidir. Bu durumların ayırıcı tanısında ilk bakılacak eritrosit sayısıdır. Demir eksikliğinde, MCV ve hemoglobinle birlikte eritrosit sayısı düşüken, talasemi ve diğer hemoglobinopatilerde sayı normalin üstündedir. Alfa ve beta talasemi taşıyıcılığı ile demir eksikliği arasındaki diğer önemli fark; demir eksikliğinde RDW artarken talasemi taşıyıcılığında RDW normaldir. Tablo 9’da DEA ayırıcı tanısındaki hastalıkları ve Tablo 10’da ayırıcı tanı özeti gösterilmektedir [73].

Tablo 9. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı
1) Hemoglobinopatiler • Alfa ve beta talasemiler • Hemoglobin H • Hemoglobin E • Hemoglobin Köln • Hemoglobin Lepore
2) Hem Sentez Bozukluğuna Sebep Olan Hastalıklar • Kurşun İntoksikasyonu • Pirozinamid ve İzoniazid Kullanımı
3) Sideroblastik Anemiler • İdiyotik Hereditör X’e bağlı Ailesel Hipokrom Anemiler Piridoksine Cevap Veren Tip • Sekonder İlaçlar (İzoniazid, Kurşun, Sikloserin) Sistemik Hastalıklar (Romatoid Artrit, Poliarteritis Nodosa)
4) Kronik Enfeksiyonlar ve Diğer İnflamatuvar Durumlar
5) Hereditör Orotik Asidüri
6) Hipotransferrinemi, atransferrinemi • Konjenital • Edinsel : Karaciğer hastalıkları, malign hastalıklar, protein enerji malnutrisyonu, nefrotik sendrom
7) Bakır Eksikliği
8) Demir Metabolizmasına Ait Bozukluklar • Konjenital Eritrosit Demir Transportu Defekti

Tablo 10. Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısının Özeti

	Demir eksikliği	Talasemi		Kurşun zehirlenmesi	Kronik hastalık anemisi	Sideroblastik anemi
		beta	alfa			
Hemoglobin	3-18	9-11	10-12	7-10	8-11	5-10
Serum ferritin	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/yüksek	Düşük/yüksek	yüksek
Serum demir	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük/yüksek	Düşük	yüksek
TDBK	Yüksek	Normal/düşük	Normal	Düşük/yüksek	Düşük	normal
TS	Düşük	Yüksek	Yüksek/normal	Normal/yüksek	Düşük	Artmış
FEP(serbest eritrosit içi protoporfirini)	Hafif yüksek	Normal	Normal	Çok yüksek	Yüksek	Yüksek
Hemoglobin a2	Düşük/normal	Yüksek	Normal	Normal	Normal	Normal
Kemik iliğinde sideroblast %30-50	Azalmış	Normal	Normal	Artmış %50	Azalmış %5-20	Artmış %50

2.6.1. Beta Talasemi Taşıyıcılığı

Akdeniz kuşağı, Asya ve Afrika sık görüldüğü yerler olup hafif mikrositer anemisi vardır. Hb A2 ve/veya fetal Hb konsantrasyonları artmış, SD, SDBK, ferritin normaldir ve elektroforezde hemoglobin anormallliği görülmez. Eritrosit sitogramına bakıldığında, demir eksikliği anemisinde hipokrom hücrelerinin oranı, mikrositer hücrelerin oranına göre daha fazladır. Talasemi ve talasemi taşıyıcılığında ise bunun tam tersi geçerlidir. Demir tedavisi verilmesine rağmen düzelme olmaması talasemi taşıyıcılığı için uyarıcı olmalıdır [74, 75]. Homozigot beta talasemi (veya talasemi major) belirgin eritroblastosiz ve ciddi hemolitik komponentleri ile tanı karışıklığına yol açmadığından ayırıcı tanıda yer almaz [71].

Eritrosit indeksleri kullanılarak elde edilen bazo oranlar talasemi taşıyıcılığı ile demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanılır. ‘Mentzer İndeksi’ bunlardan biri olup MCV’nin kırmızı küreye bölünmesi ile bulunur. Bu indeksin 12’den küçük olması talasemi taşıyıcılığını, 13’ten büyük olması ise demir eksikliği anemisini düşündürür [74].

2.6.2. Alfa Talasemi Taşıyıcılığı

Çinlilerde, Güneydoğu Asyada ve siyah ırkta daha sık görülür. Alfa globulin üretimini düzenleyen dört genden ikisinin delesyonu hafif mikrositer anemiye sebep olur. Klinikte eğer

hastada ailesel hipokrom mikrositer anemi öyküsü var ise demir parametreleri (ferritin dahil, Hb F ile Hb A2 düzeyleri ve Hb elektroforezi) normal ise alfa talasemi taşıyıcılığı düşünülebilir. Yenidoğan döneminde, alfa talasemi taşıyıcıları %3-10 hemoglobin Barts'a sahiptir (dört gama zincirine sahip). Alfa talasemi sendromları için spesifik tanı yöntemi genetik yöntemlerdir, bunlar prenatal tanı için de önemlidir.

Alfa talasemilerin diğer formu da Hb H hastalığı, dört alfa globulin geninin üçünün silinmesi ile oluşur. Hipokromi ve mikrositoz ile karakterizedir, ama bunlara ek olarak alfa globulin zincirlerinin eksik olmasından dolayı oluşan unstable beta zincir tetramerlerinden dolayı hafif hemolitik komponenti de vardır. Hb H, elektroforez ile tanınır. Yenidoğan döneminde orta derecede şiddetli alfa globin eksikliği daha fazla gama zincirlerinin birikmesine izin verir ve Hb Barts konsantrasyonu %20'nin üzerindedir [71].

2.6.3. Enfeksiyonlar ile Kronik Hastalık Anemisi

Bazen hafif mikrositer olmasına rağmen, enfeksiyonlar ile kronik hastalık anemisi de normositerdir. DEA'nin aksine bu inflamatuvar durumlarda SD, SDBK ve TS düşmüş, ferritin seviyeleri normal ya da artmıştır. STfR, DEA ile kronik hastalık anemisini ayırmada kullanılır. Serum transferrin reseptör düzeyi enfeksiyondan etkilenmez iken, demir eksikliği anemisinde artmıştır. TfR/log ferritin oranındaki artış, özellikle demir eksikliği anemisini saptamada duyarlıdır [71].

2.6.4. Kurşun Zehirlenmesi

Kurşun, toprakta doğal olarak bulunan ve vücutta hiçbir fonksiyonu olmayan ancak dokularda biriken toksik bir elementtir. Kurşunun toksik etkisine altı yaşın altındaki çocuklar (özellikle 12-36 ay arası) daha duyarlıdır. Buna henüz olgunlaşmamış kan beyin bariyerinin sebep olduğu düşünülmektedir [76]. Klasik kurşun zehirlenmesinde mikrositer anemi tipik bulgudur. Hem sentez basamaklarından çeşitli basamakları (ALA D, ferroşelataz basamakları) kurşun tarafından inhibe edilerek hemoglobin sentezi engellenir. FEP artışıyla görülmesiyle demir eksikliği anemisiyle ilişkilendirilen kurşun zehirlenmesinde eritrositlerde bazofilik noktalanma sıkça belgindir [77]. Mikrositer anemiye sebep olan kurşun zehirlenmesinde, kan kurşun, FEP ve idrar koproporfin seviyelerinde artış görülür.

2.6.5. Sideroblastik Anemi

Hem sentezinin akkiz ve herediter hastalıkları sonucu gelişir. Hipokromik mikrositer eritrosit ve normal eritrositlerde karışık olarak iki tip eritrosit popülasyonu oluşur ve çok yüksek eritrosit dağılım genişliği (RDW) gözlenir. Serum demir konsantrasyonu ve transferin satürasyonu artmıştır. Bozulmuş hem sentezi sonucu hastalığın bütün tiplerinde demir mitokondrilerde birikir. Kemik iliğinde perinükleer dağılım gösteren demir granülleri içeren çekirdekli eritrositler gözlenir. Ring sideroblast olarak adlandırılan bu hücreler diffüz sitoplazmik ferritin granülleri içeren ve kemik iliğinin normal elemanları olan sideroblastlardan farklıdır. Tanı için ring sideroblastlar, eritroid prekürsörlerinin >10'unu oluşturmaktadır. Sideroblastik anemiye sıklıkla erişkin çağlarda rastlanırken, çocukluk döneminde sideroblastik anemilerinin az tipi görülmektedir [78].

2.7. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TEDAVİSİ

Demir eksikliği anemisi tedavisinde, öncelikle etiyoloji araştırılarak demir eksikliğinin nedeni ortadan kaldırılır. Özellikle süt çocukluğu ve adölesan dönemde demir eksikliği anemisine en sık yol açan neden, hızlı büyümeyle artan demir ihtiyacının beslenme ile karşılanamamasıdır. Özellikle adölesan dönemde demir eksikliği anemisi saptandığında, altta yatan kanama, paraziter hastalıklar ve çölyak hastalığı gibi emilim bozuklukları araştırılmalıdır [79].

Tedavi seçimi, hastanın klinik durumu ile yakından ilişkilidir. Hastada hemodinamik bozukluk yoksa anemiyi düzeltmek için tercih edilen yol, demir preparatları ile tedavidir. Anemiye bağlı hemodinamik bozukluk var ise acil olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılarak sonrasında demir tedavisi başlanır. Demir tedavisi oral yada parenteral olarak yapılabilir [80].

Demir preparatlarını ağızdan almayı engelleyen bir durum yoksa demir tedavisi mutlaka ağızdan verilir. Demirin +2 formunu (ferröz tuz) içeren ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz glisin; etkili, ucuz ve yeterli tedavi sağlar. Ferröz demirin (ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz askorbat, ferröz laktat, ferröz süksinat, ferröz fumarat ve ferröz glisin sülfat) emilimi daha iyidir. Oral olarak hastalar ferröz demiri tolere edemezler ise, emilimi daha olan ferrik (+3 formu) da tercih edilebilir [7, 73]. Tablo 11'de demir bileşimi, değerleri ve elementer demir miktarları gösterilmiştir [7].

Tablo 11. Oral Demir Bileşimleri, Değerlik ve Elementer Demir Miktarları			
Demir Bileşimi	Preparat	Değerlik	Elementer Demir (mg)
Ferröz sülfat (yavaş salınım)	Oroferon draje	++	80
	Tardyferon draje	++	
Ferröz glukonat	Ferröz vital	++	200
	Lösferron draje	++	80
Ferröz glisin sülfat	Ferrosanol süsp.	++	20 (5 ml)
	Ferrosanol damla	++	1 damla = 1.1 mg
	Ferrosanol draje	++	40
	Ferrosanol duo.	++	100
Ferrum protein süksinat	Ferpleks oral sol.	+++	40 = 1 flakon(15ml)
Demir (III) hidroksit polimaltoz	Ferrum Hau. susp.	+++	50 (5ml)
	Ferrum Hau. damla	+++	1 damla = 2.5 mg

2.7.1. Oral Demir Tedavisi

Akut veya kronik enfeksiyonu olmayan sağlıklı bir bebekte demir profilaksisi almamış ise, inek sütü ile besleniyor, et tüketimi yetersiz (<15 gr/gün) ve pikası yoksa, kan sayımında mikrositer anemi saptandığında 3 mg/kg/gün ferröz sülfat 1-3 dozda başlanarak 1 ay sonra kontrole çağrılır. Kontroldeki Hb değerinde en az 1 gr/dl yükselme varsa hasta demir eksikliği anemisi olarak kabul edilip, demir tedavisine Hb normal aralığa geldikten sonra depoları doldurmak amacıyla 2-3 ay daha devam edilir.

Daha büyük çocuklarda ise anemi tanısı ve nedeni kesinleştikten sonra tedaviye başlanması önerilir. DEA'lı bebek ve çocuklar için oral takviye için önerilen doz 3-6 mg/kg/gün elementer demirdir. Ferröz sülfat genellikle günde bir olmak üzere iki-üç dozda uygulanabilir. (maksimum günlük total doz 150 mg elementer demirdir.) İlaçların emiliminin yüksek olması için aç karnına alınması (yemekten 1 saat önce veya 2 saat sonra) gerekmektedir. İlacın, c vitamini içeren meyvelerle birlikte alınması önerilir iken, inek sütü tüketimi 500 ml/gün olarak sınırlandırılmalıdır [34].

Demir desteğine başlandıktan sonraki 5-10.günde retikülosit pik yapar. Retikülosit pikini takiben ilk 7-10 gün içinde hemoglobin ortalama 0.25-0.4 g/dl/gün ve hematokrit seviyesi %1/gün artar. Daha sonraki günlerde hemoglobinin artış hızı biraz azalır. (0.1 – 0.15 gr/dl/gün) Ortalama ilk 4 hafta içinde Hb değerinde 1-2 gr/dl şeklinde artma beklenirken, başlangıç Hb değeri ne olursa olsun normal Hb'ye 2 ay sonunda ulaşılması beklenir. Hemoglobin normale geldikten sonra depoların dolması ile tedavi 3 aya uzatılır. Tedavi süresi en az 3, en fazla 5 aydır [7, 9].

Oral demir ilacı kullanımına tahammülsüzlük sık görülür. Böyle bir durumlar karşılaşırsa ilaç 1-2 gün kesilir. Daha sonra düşük bir dozdan başlanarak, hasta tolere ettikçe dozu arttırılarak 4-5 gün içinde ideal doza çıkılır. Oral demir ilacının yan etkileri (bulantı, kusma, konstipasyon, ishal, dispepsi, gaz, dışkının siyah renkli olması, dişlerin siyaha boyanması) hakkında 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.

Demir tedavisine yetersiz yanıt alındığında hastanın ilacı uygun bir şekilde alıp almadığı sorgulanır. Gastrointestinal emilim bozukluğu veya başka bir mikrositer anemi varlığı araştırılır. Emilim bozukluğu olduğunda veya oral tedaviye kesin olarak intolerans var ise parenteral uygulama yapılabilir.

2.7.1. Parenteral Demir Tedavisi

Parenteral demir tedavisi, oral preparatlara toleransı olmayan, oral takviyeye zayıf yanıt veren veya yanıt vermeyen, zayıf uyum veya malabsorbsiyona sahip şiddetli anemi formları olan hastalar için düşünülebilir. Parenteral tedaviye alınan yanıt, oral tedaviye alınan yanıttan daha hızlı değildir. Son zamanlarda, bir test dozu olmadan kısa bir intravenöz infüzyon olarak uygulanan ferrik karboksimaltozun, DEA'nın oral demir tedavisine dirençli çocuklarda ve ergenlerde güvenli ve oldukça etkili gösteren çalışmalar mevcuttur. Tedavide gereken demir tedavisi aşağıda şekil 4'te gösterilmiştir [81].

$\frac{(\text{Normal Hb} - \text{Başlangıç Hb})}{100} \times \text{Kan volümü(ml)} \times 3.4 \times 1.5$
Şekil 4. Tedavide Verilmesi Gereken Demir Miktarı Hesaplanması
Notlar : * Kan volümü : 80 ml/kg * 3.4 : Hb'nin gram cinsinden mg'a çevrilmesi için * 1.5 : Dokulardaki depo demiri dahil etmek için

2.7.3. Kan Transfüzyonu

Demir eksikliği anemisi tanılı çocuklarda kan transfüzyonu nadiren gereklidir. Çocuk diğer sistemler açısından iyiye, 4-5 gr/dl hemoglobin düzeylerinde bile transfüzyon gerekli değildir. Kan nakli, sadece oksijen taşıma kapasitesini, yani şiddetli dekompanse anemiyi iyileştirmek için acil bir ihtiyaç olduğunda uygulanmalıdır. DEA, telafi edici mekanizmaların intravasküler hacmi sürdürmesine izin verecek kadar yavaş yavaş ve uzun süreler boyunca gelişir. Sonuç olarak, transfüzyonla sıvı yükünde gerçek bir risk vardır ve bu hastalar dikkatle transfüzyon almalıdırlar [82].

2.8. DEMİR PROFİLAKSİSİ

Demir takviyesi, gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliğini kontrol edebilmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Destek belirli bir hedef gruba yüksek dozda mikronutrient verilmesi için yapılan uygulamadır. Bu uygulama ile gerekli tüm mikronutrientlerin verilmesi zordur. Ayrıca hedef nüfusta olmayanlar ihmal edilir. Desteğin sık ve uzun süre alınması gerektiğinde buna uyum genellikle kötüdür [2].

Anemi prevalansının %40'tan fazla olduğu veya demirden zenginleştirilmiş besinlerin bulunmadığı ülkelerde 6-23 aylık tüm bebeklerde DSÖ tarafından 2 mg/kg/gün demir desteği önerilmektedir.

Anne sütünde demir miktarı fazla olmakla birlikte, bu demirin emilme oranının %50'nin üstünde olduğunu belirtmiştir. En az 6 ay anne sütü verilmeli ve 6 aydan sonra demir ihtiyacının

demirden zengin ek besinler ve demir ilaveli çocuk besinleri ile karşılanması önemlidir. Demirle zenginleştirilmiş formüla mamalar bu dönemde kullanılabilir ve zenginleştirilmiş tahıllar 6 ay – 1 yaş arasında verilebilir. İnek sütünden 1 yaşa kadar uzak kalınmalıdır. Çünkü inek sütündeki demirin biyoyararlanımı zayıftır. İnek sütündeki protein gastrointestinal sistemde kanamaya neden olabilir.

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 1 Nisan 2004 tarihinden itibaren yürütülen ‘Demir Gibi Türkiye’ projesi kapsamında anne sütü ve/veya ek gıda ile beslenen term bebeklere 4.aydan itibaren 1 mk/kg/gün dozunda demir desteği başlanması önerilmektedir. Anne sütü ve/veya ek gıda ile beslenen preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere 2.ayda 2 mg/kg/gün demir desteği başlanmalı, bu profilaksiye en az 1 yaşına kadar tercihen 24.aya kadar devam edilmelidir. 1-3 yaş arasında DE’yi önlemek için demirden zengin diyet önerilerinde bulunulmalıdır. İnek sütü tüketimi günlük 500-700 ml’yi geçmemelidir [8]. Vitamin C içeren gıdalar, et balık, tavuk gibi yiyeceklerin diyetle katılmasıyla demir emilimi artırılabilir. Çay, fosfat, fitat gibi gıdalar ise demir emilimini azalttığı için diyetten uzaklaştırılmalıdır [73].

Diyetteki demir büyüme için gerekli bileşenlerin (çinko gibi) absorpsiyonunu inhibe edebilir. Fazladan verilen demir desteği; diyet alımında azalma, zayıf besin emilimi ve negatif enerji dengesi sonucu morbiditede artışa sebep olur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Demir Desteği Önerileri [2].

- 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’ın üzerinde olduğu ülkelerde 24 aydan 59 aya kadar olan çocuklar, 2 mg/kg/gün veya 20-30 mg/gün demir desteği almalıdır.
- Aneminin %40’ın üzerinde olduğu yerlerde okul çağı çocukları (6-11 yaş) 30-60 mg/gün demir, 250 mikrogram folik asit almalıdır.
- Aneminin %40’ın üzerinde olduğu yerlerde adölesanlar 60 mg/gün demir, 400 mikrogram/gün folik asit almalıdırlar.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Grubu

‘9-12 Ay Arası Sağlıklı Çocuklarda Profilaktik Demir Desteğine Uyumun Değerlendirilmesi ve Profilaksinin Etkinliğinin Gösterilmesi’ adlı çalışmaya Ocak 2020–Aralık 2020 tarihleri arasında Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran 9-12 ay arası, düzenli kontrolleri yapılan sağlıklı çocuklar dahil edildi. Aktif şikayetleri olmayan, kronik veya ciddi sistemik hastalığı olmayan, beslenme şekilleri bilinen çocuklar üzerinden, T.C. Sağlık Bakanlığı’nın 2004 yılında ‘Demir Gibi Türkiye’ programı kapsamında başlattığı, aile sağlığı merkezleri tarafından 4-12 ay arası her bebeğe profilaktik amaçlı ücretsiz olarak verilen demir desteğinin uyumu araştırılarak profilaksinin etkinliğinin gösterilmesi amaçlandı. Çalışmaya ilişkin S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan, 13.11.2019 tarihinde 2011-KAEK-25 2019/11-03 protokol numarasıyla onay alındı.

Hasta Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1) Hastalık harici, kontrol amacıyla polikliniğimize başvuran
- 2) Düzenli kontrollerini yaptıran
- 3) Term doğum olan
- 4) 9 – 12 ay arasında olan
- 5) Kronik hastalık veya sürekli ilaç kullanımı olmayan
- 6) Demir eksikliği nedeniyle demir tedavisi almayan
- 7) Gönüllü olur formunu dolduran ebeveynler

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1) 9 ay altı ve 12 ay üstündeki hastalar
- 2) Kontrole geldiğinde akut enfeksiyon bulgusu olanlar
- 3) Altta yatan sistemik ve kronik hastalığı olanlar (kronik böbrek yetmezliği, diabet, çölyak gibi)
- 4) Bilinen metabolik hastalığı olanlar
- 5) Bilinen konjenital anomalisi olanlar

- 6) Demir Eksikliği Anemisi sebebiyle tedavi alıyor olması
- 7) Nutrisyonel anemi dışında bir anemi tanısı olması (talasemi taşıyıcısı olduğu tespit edilmiş hastalar)
- 8) Dvit 3 damla veya demir profilaksisi dışında multivitamin veya herhangi bir ilaç kullanımı olanlar

Sağlam çocuk polikliniğine başvuran 9-12 ay arasındaki hastalara başvuru esnasında kısa bir anket formu doldurulmuş ve tarama amaçlı istenen tam kan sayımı sonuçları değerlendirilmiştir. Anket formunda gönüllü olur formu doldurularak; yaş, cinsiyet, demir profilaksisini ne kadar süre kullanmış/kullanmamış, kullanmama sebebi nedir, beslenme şekli (anne sütü/formül mama/ek besin) ile ilgili sorular sorulmuştur. Anket formu ek olarak sunulmuştur.

Demir Eksikliği Anemisi tanısı aile sağlığı merkezlerinde tarama amaçlı istenen tam kan sayımı değerlendirilerek koyulmuştur. Hemoglobin, MCV (ortalama eritrosit hacmi), RDW (eritrosit dağılım genişliği), RBC (eritrosit sayısı), MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) laboratuvar parametreleri ile konulmuştur.

Metod

Tam Kan Sayımı : EDTA'lı tüpe 0.5 cc kan örneği alınmış, Beckman Coulter LH 780 cihazı kullanılarak kalorimetrik cihazla ölçülmüştür. Hastaların Hb, RBC, MCV, RDW, MCHC değerleri elde edilmiştir. Hemoglobin, MCV (ortalama eritrosit hacmi), RDW (eritrosit dağılım genişliği), RBC (eritrosit sayısı), MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) laboratuvar parametreleri veri analizinde kullanılmıştır.

İstatiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular istatistiksel analiz için SPSS 21.0 (Statistical Package Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken vakaların demografik ve klinik özellikler, tanımlayıcı istatistiksel verilerden sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve %95 güven aralığı (alt ve üst sınır) kullanılmıştır.

Demir profilaksisi kullanan ve kullanmayan çocuklar arasında, anemisi olan ve olmayan çocuklar arasında; sayısal veriler ve hematolojik değer ortalamaları, normal dağılım gösteren verilerde Bağımsız Gruplar t testi kullanılır iken, normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde Mann-Wittney U testi kullanılmıştır. Nominal veriler, iki grup

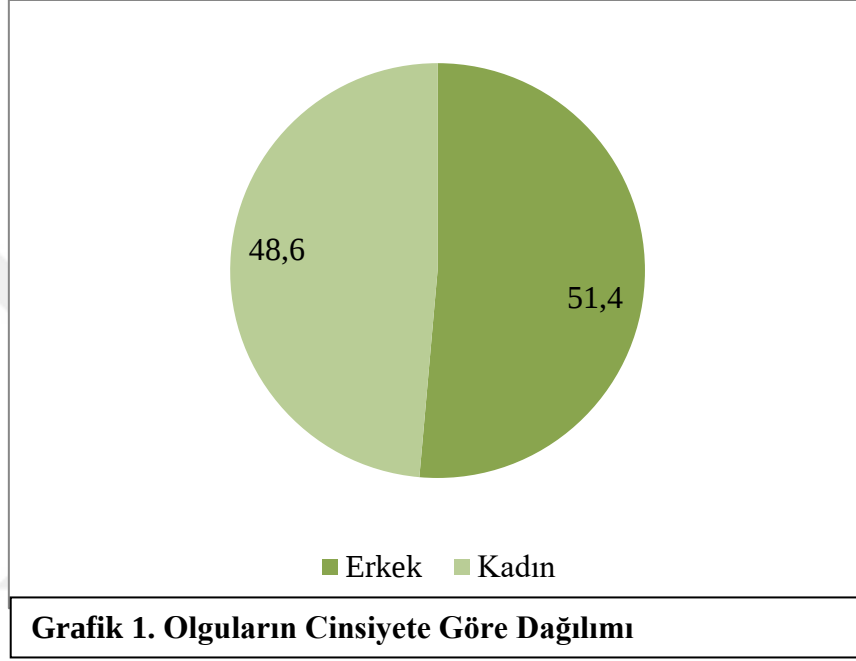
arasındaki oranların karşılaştırılması ki-kare & Fischer test ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerlerinin $\pm 1,5$ aralığında olup olmaması ile kontrol edildi. Tüm analizler için p değeri $<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1. Hasta Sayısı ve Cinsiyete Göre Dağılım

Toplam 556 çocuğun dahil edildiği bu çalışmada, çocukların 286'sını (%51,4) erkek, 270'ini (%48,6) kız çocukları oluşturmaktaydı (Grafik 1).



Çalışmaya katılan çocukların yaşları 9 ile 12 ay arasında değişmekte olup, yaş ortalama değeri $10,47 \pm 1,18$ olarak saptandı. Buna ek olarak çocukların 164'ü (%29,5) 9 aylık, 125'i (%22,5) 10 aylık, 113'ü (%20,3) 11 aylık ve 154'ü (%27,7) 12 aylıktı (Tablo 12).

Tablo 12. Araştırmada Değerlendirilen Olguların Yaş Özellikleri				
	Ort.	SS.	Minimum	Maksimum
Yaş (ay)	10,47	1,18	9,00	12,00
Not : Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma				

4.2. Çocukların Beslenme Özellikleri

Araştırmada değerlendirilen çocukların sadece anne sütü kullanım ortalamalarının $4,17 \pm 1,82$ ay olarak görülür iken, tamamlayıcı beslenmeye başlama yaş ortalamalarının $5,92 \pm 0,51$ olduğu bulundu. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen 216 (%38,8) çocuk olduğu görülürken, 36 (%6,4) çocuğun doğumundan itibaren mama aldığı saptandı. Mama başlama ay ortalaması $3 \pm 1,29$ olduğu görüldü (Tablo 13).

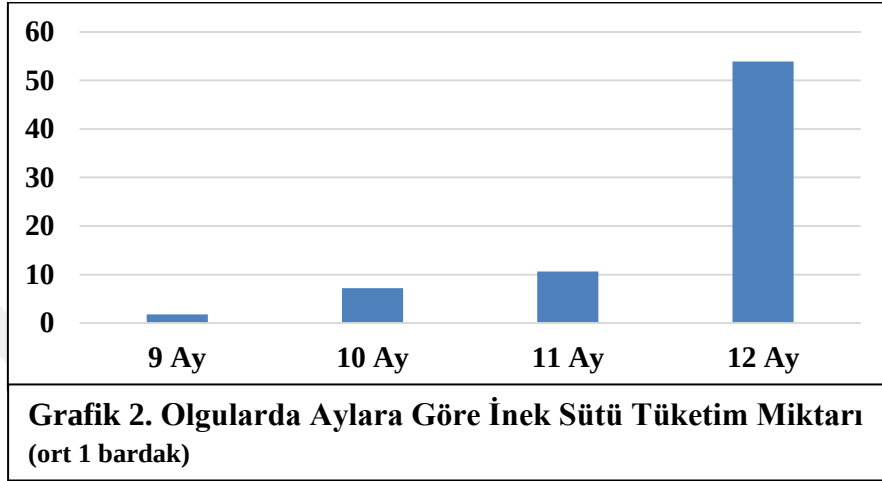
Tablo 13. Olguların Anne Sütü ve Ek Gıda İle Beslenme Özellikleri		
	Ort.	SS.
Anne sütü kullanım süresi (ay)	4,17	1,75
Ek gıda başlama zamanı (ay)	5,92	0,51
Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma		

Araştırmada değerlendirilen çocuklarda kırmızı et tüketimini değerlendirdiğimizde, olguların 46'sında (%7,8) et tüketiminin haftada birden az olduğu veya hiç olmadığı, 113'ünün (%20,3) haftada bir kez, 309'unda (%55,6) haftada iki kez, 73'ünde (%13,1) haftada üç kez ve 15'inde (%2,7) haftanın her günü et tüketiminin olduğu bulundu (Tablo 14). Çalışma grubumuzda yeterli miktar olarak değerlendirilen haftada 3-5 gün, en az bir öğün kırmızı et tüketimi yalnızca 88 (%15,8) çocukta bildirildi.

Çocukların 107'sinin (%19,2) beslenmesinde inek sütü varken, 450'sinin (%80,9) beslenmesinde inek sütü yoktu.

Tablo 14. Olguların Kırmızı Et ve İnek Sütü Tüketim Özellikleri			
		n	%
Kırmızı et	Haftada birden az / yok	46	7,8
	Haftada bir	113	20,3
	Haftada iki	309	55,6
	Haftada üç	73	13,1
	Her gün	15	2,7
İnek sütü	Yok	450	80,9
	Var	107	19,2

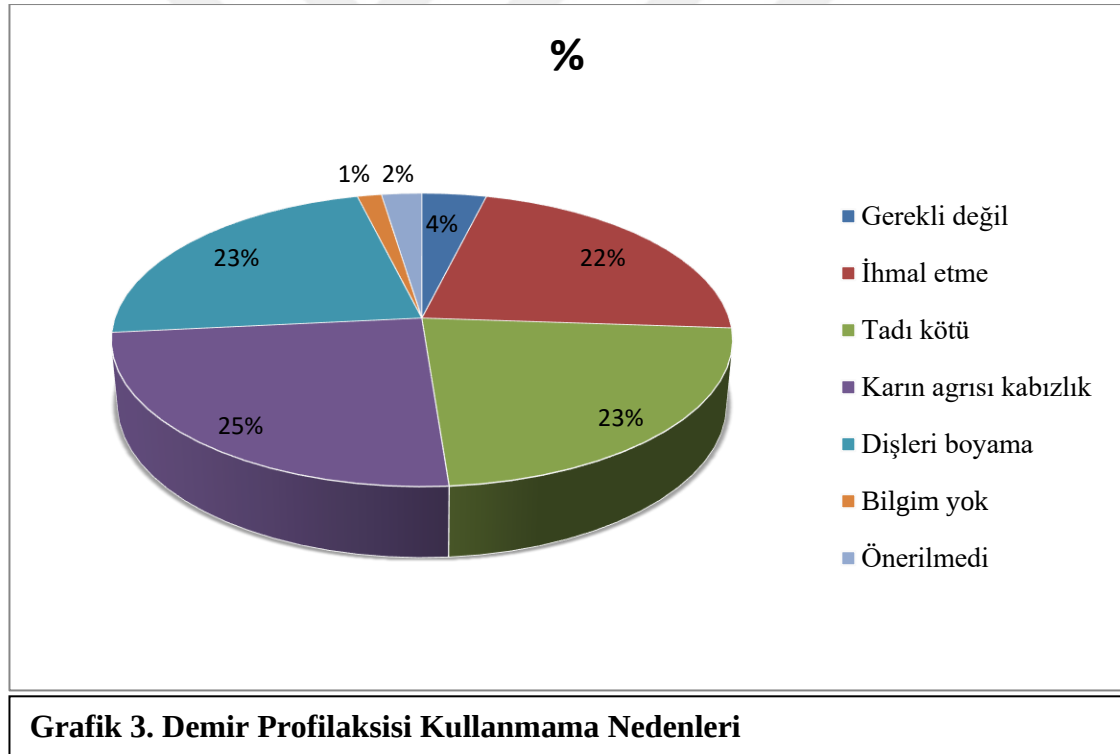
Olguların, aylara göre inek sütü kullanıp kullanmadığı değerlendirildiğinde, ortalama 1 bardak süt olarak kabul edilen miktarı 9 aylık çocuklardan 3'ünün (%1,8), 10 aylık çocuklardan 9'unun (%7,2), 11 aylık çocuklardan 12'sinin (%10,6) ve 12 aylık çocuklardan ise 53'ünün (%53,9) tükettiği saptanmıştır (Grafik 2).



4.3. Çocukların Demir Profilaksisi Kullanım Özellikleri

Araştırmamızda 548 (%98,6) çocuğa demir profilaksisinin önerildiğini tespit ettik. Ayrıca çocukların demir profilaksisi alma süre ortalamalarının $5,74 \pm 1,94$ ay, kullanılan demir dozu ortalama $3,78 \pm 2,87$ damla/gün olarak tespit ettik. Çocuklarında demir profilaksisi kullanmayan ailelerin demir profilaksisi kullanmama nedenlerini araştırdığımızda 8'inde (%3,9) demir kullanmanın gerekli olmadığını düşündüklerini belirttiler. 46'sı (%22,2) demir kullanımını ihmal ettiklerini, 47'si (%22,7) tadının kötü olması nedeniyle demiri kullanamadıklarını, 47'si (%22,7) dişleri boyadığı için demir kullanmadıklarını, 3'ü (%1,4) bilgi eksikliği nedeniyle demir kullanmadığını ve 5'i (%2,4) önerilmediği için demir kullanmadığını ifade etmiştir (Tablo 15) (Grafik 3).

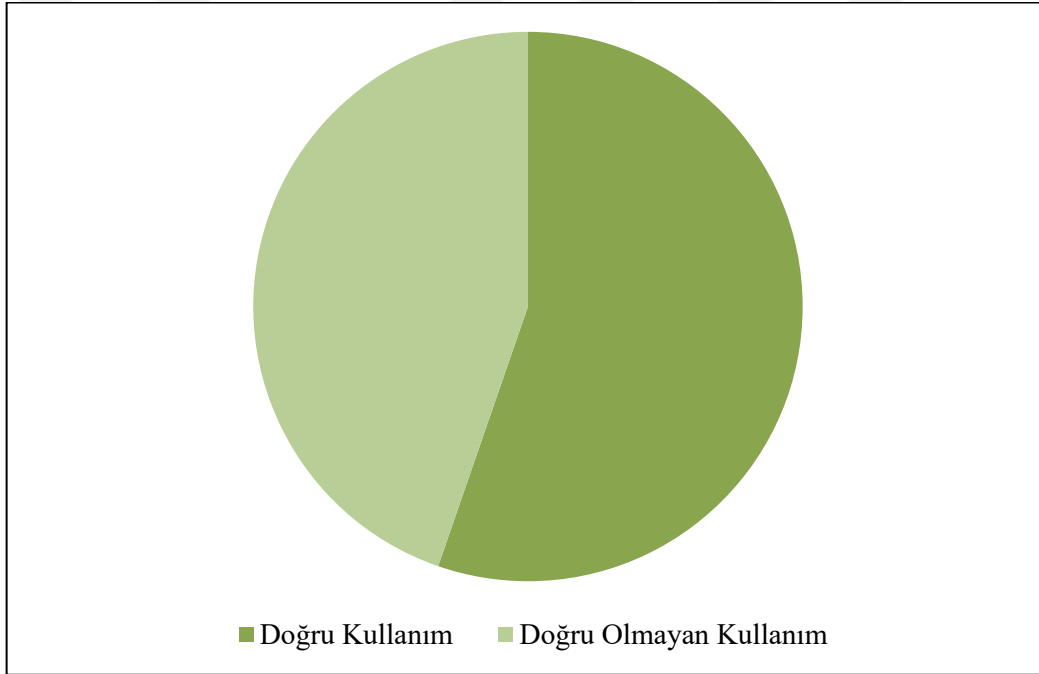
Tablo 15. Olguların Demir Kullanım Özellikleri			
		Ort./n	SS./%
Demir profilaksisi önerme	Evet	548	98,6
	Hayır	8	1,4
Demir kullanım süresi (ay)		5,74	1,94
Demir kullanım miktarı (doz)		3,78	2,87
Kullanmama durumu	Kullanıyor	349	62,8
	Kullanmıyor	207	37,2
Kullanmama nedenleri	Gerekli değil	8	3,9
	İhmal etme	46	22,2
	Tadı kötü	47	22,7
	Karın ağrısı/ kabızlık	51	24,6
	Dişleri boyama	47	22,7
	Bilgim yok	3	1,4
	Önerilmedi	5	2,4



Doğru profilaktik oral demir preparatı kullanımı; uygun dozda (1-2 mg/kg/gün) ve düzenli kullanım olarak tanımlandı. Bu kritere göre, düzenli kullanım ancak yetersiz dozda olanlar doğru olmayan kullanım olarak nitelendirildi. Demir profilaksisini düzenli şekilde alan 349 çocuğun 278'inin (%79,6) aileleriyle yapılan görüşmeler sonucu çocukların kilogram bilgileri alınarak değerlendirildi. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından dağıtılan +3 değerlikli ferrik demirden en az 1 mg/kg/gün alım yeterli olarak nitelendirilerek, doğru kullanımın sadece 154

(%55,3) çocukta sağlandığını tespit ettik. Düzenli kullanan 124 (%44,1) aile ise düzenli kullandığı halde doğru dozda kullanmamaktadır (Tablo 16) (Grafik 4).

Tablo 16. Kilograma Göre Demir Kullanımı		
mg/kg	n	%
<1 mg	124	44,7
≥1 mg, <2 mg	98	35,2
≥2 mg	56	20,1



Grafik 4. Demir Profilaksisi Kullanımı (Doğru / Doğru Olmayan)

4.4. Olguların Hematolojik Parametreleri

Araştırmada tüm vakaların ortalama RBC değeri $4,44 \pm 0,35$ (GA=4,41-4,47), ortalama Hgb değeri $11,11 \pm 1,30$ (GA=11,01-11,23) olarak bulduk. Ek olarak ortalama MCV değeri $75,02 \pm 5,14$ (GA=74,61-75,45), ortalama RDW değeri $14,71 \pm 1,41$ (GA=14,59-14,84) ve ortalama MCHC değeri $33,15 \pm 1,28$ (GA=32,03-33,25) olarak tespit ettik (Tablo 17). Bunlarla

birlikte demir profilaksisi kullanan ve kullanmayan çocuklara ilgili kan parametrelerinin ortalama değerleri tablo 17’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 17. Olguların Hematolojik Değerleri							
	Tüm Olgular		Demir Profilaksisi alıyor (n=349)		Demir Profilaksisi almıyor (n=207)		
	Ort.±SS	%95 GA**	Ort.	Med./SS.	Ort.	Med./Ss.	p
RBC	4,44±0,35	4,41-4,47	4,46	4,50	4,40	4,40	0,018 ^a
HB	11,11±1,30	11,01-11,23	11,52	1,07	10,42	1,36	<0,001 ^b
MCV	75,02±5,14	74,61-75,45	76,09	75,40	73,22	72,10	<0,001 ^a
RDW	14,71±1,41	14,59-14,84	14,44	14,30	15,17	14,90	<0,001 ^a
MCHC	33,15±1,28	32,03-33,25	33,36	1,22	32,96	1,35	0,008 ^b
Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Med.=Medyan							
a=Mann Whitney U testi sonucu (Med.), b=Bağımsız Gruplar t testi sonucu (SS.)							
**=%95 Güven Aralığı, Alt Sınır/Üst Sınır							

Anne sütün kullanım sürelerini değerlendirdiğimizde, demir profilaksisi kullanan çocukların daha uzun süre sadece anne sütün ile beslendiklerini gördük ($p<0,001$). Demir profilaksisi kullananlar ortalama 4,76 ay anne sütün ile beslenirken, demir profilaksisi kullanmayanlar ortalama 3,16 ay anne sütün ile beslenmektedirler. Buna benzer şekilde formül mama kullanım süresi, demir profilaksisi kullananlarda daha düşük olarak tespit ettik ($p<0,001$)(Tablo 18).

Tablo 18. Demir Profilaksisi Kullanan ve Kullanmayan Olgular Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

		Demir Profilaksisi Kullanıyor		Demir Profilaksisi Kullanmıyor		
		Ort./n	SS./%	Ort./n	SS./%	p
Yaş		10,37	1,18	10,64	1,15	0,010 ^a
Cinsiyet	Erkek	184	52,7	102	49,3	0,432 ^b
	Kadın	165	47,3	105	50,7	
Sadece anne sütü kaç ay aldı ?		4,76	1,53	3,16	1,62	<0,001 ^a
Mama ne zaman başlandı ?		1,59	1,94	2,30	1,49	<0,001 ^a
Ek gıdaya ne zaman geçildi ?		5,92	0,43	5,91	0,62	0,812 ^a
Kırmızıyet	Yok	2	0,6	7	3,4	<0,001 ^c
	Haftada bir	55	15,8	58	28,0	
	Haftada iki	214	61,3	95	45,9	
	Haftada üç	57	16,3	16	7,7	
	Her gün	14	4,0	1	0,5	
	Haftada birden az	7	2,0	30	14,5	
İneksütü	Yok	284	81,4	165	79,7	0,630 ^b
	Var	65	18,6	42	20,3	
Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma						
a=Bağımsız Gruplar t testi, b=Ki-Kare Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi						

DSÖ'nün 7 ile 12 ay arasında anemi sınırı olarak kabul ettiği Hb 11 mg/dl değeri baz alınarak, hastalar bulunduğu yaş aralığı içerisindeki normal kabul edilen alt sınırları ile karşılaştırıldığında DSÖ kriterlerine göre %39,4 anemi olarak değerlendirildi. Anemisi olan ve olmayan vakalar arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması tablo 19'da yapılmıştır.

Tablo 19. DSÖ'ye Göre Anemisi olan ve Olmayan Olgular Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması						
		HGB $\geq$ 11 (n=337) (%60,6)		HGB<11 (N=219) (%39,4)		p
		Ort./n	SS/%	Ort./n	SS/%	
Yas		10,45	1,19	10,50	1,15	0,664 ^a
Cinsiyet	Erkek	175	51,9	111	50,7	0,774 ^b
	Kadın	162	48,1	108	49,3	
Demir süre		5,93	1,81	5,44	2,10	0,004 ^a
Demir doz		4,59	2,48	2,53	2,98	<0,001 ^a
Demir profilaksisi kullanımı	Var	265	78,6	84	38,4	<0,001 ^b
	Yok	72	21,4	135	61,6	
Sadece anne sütü ne kadar süre kullandı		4,52	1,68	3,62	1,71	<0,001 ^a
Formül mamaya ne zaman geçildi		1,66	1,88	2,15	1,67	0,001 ^a
Tamamlayıcı ek gıdaya ne zaman geçildi		5,90	0,60	5,95	0,31	0,223 ^a
Kırmızı et kullanımı	Yok	9	2,7	0	0,0	<0,001 ^c
	Haftada bir	47	13,9	66	30,1	
	Haftada iki	189	56,1	120	54,8	
	Haftada üç	65	19,3	8	3,7	
	Her gün	13	3,9	2	0,9	
	Haftada birden az	14	4,2	23	10,5	
İnek sütü	Yok	266	78,9	183	83,6	0,176 ^b
	Var	71	21,1	36	16,4	
RBC		4,52	0,31	4,32	0,38	<0,001 ^a
MCV		76,83	4,74	72,24	4,46	<0,001 ^a
RDW		14,33	1,20	15,30	1,50	<0,001 ^a
MCHC		33,40	1,10	32,76	1,42	<0,001 ^a
a=Bağımsız Gruplar t testi, b=Ki-Kare Analizi, c=Fisher Kesin Ki-Kare Analizi						

Anemisi olan ve olmayan çocuklar arasında yaş ortalamalarının ($p=0,664$), cinsiyet oranlarının ($p=0,774$), ek gıdaya başlama ay ortalamalarının ($p=0,223$) ve inek sütü kullanım oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olmadığı bulundu. Demir profilaksisi kullanan ve kullanmayan gruplarda anemi varlığı değerlendirildiğinde, demir profilaksisi

kullanan grupta anemi daha düşük oranda bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca, anemisi olmayan çocukların, anemik olan çocuklara göre daha uzun süre anne sütü kullandığını tespit ettik ($p<0,001$). Ek olarak, anemisi olan çocukların formül mamaya başlangıç ay ortalaması, anemisi olan çocuklara göre daha düşüktü. Erken ayda formül mamaya başlayan bebeklerde anemi oranını daha yüksek tespit ettik. Fisher Kesin Ki-Kare Analizine göre anemisi olan ve olmayan çocuklar arasında et tüketim oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı derecede farklı olduğunu bulduk ($p<0,001$). Bağımsız Gruplar t testine göre anemisi olmayan çocukların RBC ($p<0,001$), MCV ($p<0,001$) ve MCHC ($p<0,001$) skor ortalamalarının anemisi olmayan çocukların skor ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Bağımsız Gruplar t testine göre anemisi olmayan çocukların RDW ortalamalarının ($p<0,001$) anemisi olan çocukların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu (Tablo 19).

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağında en sık görülen anemi demir eksikliği anemisi ve gelişmekte olan ülkelerde başta olmak üzere tüm dünyada DEA önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir [2, 19]. DSÖ verilerine göre demir eksikliği prevalansı %8 ile %58 arasında değişmekle dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin etkilendiği tahmin edilmektedir [83, 84]. Ülkemizde çocuklarda yapılan çeşitli çalışmalarda farklı yaş grupları, bölgeler ve topluluklarda fazla oranlarda bulunsa da genelde DEA sıklığı oldukça yüksek bulunmuştur. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir [7, 85, 86]. Dünya Sağlık Örgütü 1993-2005 verilerine göre Türkiye’de okul öncesi dönemde anemi prevalansı %32,6 olarak belirtilmiştir. Bu durumu ‘orta dereceli halk sağlığı problemi’ olarak değerlendirmiştir [2]. T.C. Sağlık Bakanlığı DEA’yi önleme ile ilgili olarak 2004 yılında ‘Demir Gibi Türkiye’ programıyla demir profilaksi projesi başlatmış ve bakanlık 2017 kayıtlarına göre demir eksikliği anemisi sıklığı çocuk yaş grubunda %30’lardan (%12-80), %6,3’e gerilemiştir [8].

Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı prevalanslar olduğu görülmektedir [69, 85, 87, 88]. Çetinkaya ve arkadaşlarının 2005’te İstanbul ilinde yaptıkları bir çalışmada yaşları 7-24 ay arasındaki 3.117 hastanede yatan çocukta demir eksikliği prevalansı %61,6 oranında saptamışlardır [89]. Bir diğer çalışmada anemi, İstanbul’daki çalışmalarda en sık 6 ay ile 2 yaş arasında görülmekte olup, prevalansı %39 ile %44 arasında değişmiştir. Bursa bölgesinde yapılan çalışmalar incelendiğinde; 1989 yılında Günay ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada anemi prevalansı, 6 – 12 yaş grubunda %16,6 olarak bulmuştur [90]. Bu çalışmada anemi açısından hemoglobin eşik değeri tüm gruplar için hemoglobin 11,5 g/dl altında olması kabul edilmiştir. Kılıçbay ve arkadaşları tarafından 2006 yılında Bursa ilindeki 500 çocukta yapılan araştırmada demir eksikliği anemisi prevalansı, tüm yaş gruplarında %31, ilk 2 yaş grubunda ise %40 olarak saptanmıştır [91]. Ülkemizin diğer bölgelerinde de benzer çalışmalar yapılmış ve anemi prevalansı en sık 2-5 yaş arasında olup, sıklık %18,3 ile %34,5 arasında değişmektedir [92, 93].

Dokuz – on iki ay arası 556 çocukta gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda yaş ortanca değeri 10 ay ve %51,4’ü erkekti. Çalışmamızda anemi oranı DSÖ kriterlerine göre %39,4 olarak bulundu. Çalışma grubumuzu hastanemizin sosyokültürel olarak düşük ve orta düzeyde ailelerin yoğun olarak bulunduğu Bursa ili Yıldırım ilçesinde yaptığımızdan dolayı anemi prevalansını Türkiye ortalamasından daha yüksek olarak bulduğumuzu düşünmekteyiz.

Demir eksikliğine bağlı anemi, özellikle 6-24 aylık çocuklarda, doğurganlık çağındaki kadınlarda, okul çağındaki çocuklarda ve adölesan çağında daha sık görülmektedir. DEA prevalansı; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye eklendiği ay ve demirden zengin gıdalar ile beslenme sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Demir eksikliği özellikle 6-24 ay arasındaki çocuklarda ileri yaşamda kognitif fonksiyonları bozması ile okul başarısında düşme, enfeksiyonlara eğilimde artış, iştahsızlık ve beslenme sorunlarına neden olarak büyüme gelişme geriliği yapabilmektedir. Bu nedenle DSÖ, anemi prevalansının yüksek olduğu ülkelerde oral demir profilaksisi önermektedir [2]. Çalışmamızda ailelerin %98,6'sına herhangi bir sağlık kuruluşundan demir desteğinin önerildiği saptanırken, tüm vakaların %62,8'i profilaksi amacıyla demir desteğini kullandığını belirtmiştir. Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında başlatılan 'Demir Gibi Türkiye' programına göre miadında doğan bebeklere 4.aydan itibaren 1 mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 gr altında doğan bebeklere 2. aydan 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir desteği sağlanması önerilmektedir. Rehberde demir profilaksisine en az 5 ay veya 1 yaşına kadar devam edilmesi önerilmektedir [8]. Çalışma grubumuzda da, bakanlık rehberine benzer şekilde çocukların demir profilaksisi alma süresi ortalamalarının $5,74 \pm 1,94$ ay ve kullanılan demir profilaksisi dozu ortalamalarının kilodan bağımsız olarak $3,78 \pm 2,87$ damla olduğunu tespit ettik. Sonuçları değerlendirdiğimizde, ilgili sağlık ocakları tarafından ailelere demir desteği çok yüksek oranda önerildiği görülmektedir. Ancak, demir profilaksisine devam etmeme oranları %37,2 gibi yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda demir profilaksisi alan 349 bebeğin 278'inin ağırlık bilgilerine ulaşılmış olup, bunlardan ancak %55,3'ünün kilosuna göre uygun dozda demir desteği aldığı görülmüştür. Ulaşılabilen ailelerden alınan bilgilerle, çocuğun büyümesi ve kilo almasıyla artırılması gereken damla miktarının takipte artırmadan devam ettiği saptanmıştır. Bu sonuçlar ile birlikte araştırma katılanların %98,6'sına demir desteği önerilir iken, bunların %37,2'si demir desteğine devam etmemekte ve ek olarak devam edenlerinde de %45,2'si bebeğine uygun dozda demir desteği vermemektedir. Bu sonuçlar ile birlikte her ne kadar yüksek oranda demir profilaksisi önerilse de uygun dozda ve düzenli olarak kullanım çok düşük orandadır. Demir profilaksisi ile ilgili literatür tarandığında, profilaksi programlarının başarısız olduğunu belirten uluslararası yayınlar bulunmakta ve ülkelerin kültürel sosyoekonomik özelliklerine bağlı olarak infantlarda demir eksikliği yaygın olarak görülmeye devam etmektedir [94, 95].

Yalçın ve arkadaşları profilaktik demir desteği kullanmayanların oranının %31,2, İlarslan ve arkadaşları %44,3 olarak bulmuşlardır [96, 97]. İlarslan ve arkadaşlarının

alışmasında profilaksiyi bırakma nedenleri; %31,1 ailenin gereksiz bularak kullanmak istememesi, %26,6 ihmal, %16,6 yan etkiler, %15,3 tat bozukluğu, %6,3 sağlık çalışanı tarafından bilgilendirilmediği için, %4,1 ortaya çıkabilmesi muhtemel yan etkilerden korktuğu için olarak aileler tarafından belirtilmiştir [97]. Çalışmamızda tüm vakaların %37,2'si demir desteğini kullanmadığını belirtmiştir. Profilaksi bırakma/kullanmama nedenleri ise; %24,6 karın ağrısı, kabızlık yapması, %22,7 dişleri boyaması, %22,7 tat bozukluğu, %22,2 ihmal, %3,9 gerekli olmadığını düşünmesi, %2,4 sağlık çalışanı tarafından bilgilendirilmediği için, %1,4 ise demir profilaksisi ile ilgili bilgisi olmadığı için kullanmadığını belirtmişlerdir.

Çalışmamıza dahil edilen çocukların beslenme şekilleri incelendiğinde, sadece anne sütü kullanım süresi ortalaması $4,17 \pm 1,82$ ay idi. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme oranının %38,8 olduğu görülürken, %6,4 çocuğun doğumundan itibaren mama aldığı saptandı. Formül mamaya başlama ay ortalaması $3 \pm 1,29$ ay olduğu görüldü. DSÖ; bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesini, 6. aydan sonra, anne sütüne ek olarak demirden zengin içerikli ek gıdalarla tamamlayıcı beslenmeye geçilmesini önermektedir [7]. Anne sütünün hem anne hem bebek açısından bilinen yararlarına rağmen, ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme ve sonrasında emzirmeye devam etme süresi dünyada ve ülkemizde istenilen düzeyde değildir. ESPGAN ve DSÖ ocuklarda 6. aydan sonra tamamlayıcı beslenmeye başlanmasını ve anne sütüne 2 yaşına kadar devam edilmesini, inek sütünün 1 yaşından sonra beslenmeye eklenmesini önermektedir [2, 98]. Çalışmamızda ocukların yaklaşık beşte birinin (%19,2) beslenmesinde ortalama 1 bardağın ölçüt olarak kabul edildiği günlük inek sütü vardı. İnek sütü kullanımı, 12 aylık çocuklarda %53,9 iken, 11 aylık çocuklarda %10,6, 10 aylıklarda %7,2 ve 9 aylıklarda %1,8 idi. Tamamlayıcı beslenmeye başlama ay ortalamalarının $5,92 \pm 0,51$ olduğu görüldü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 verilerine göre, 6.aydan itibaren çocuklara tamamlayıcı beslenmede en sık verilen gıdalar, peynir, yoğurt ve diğer sütü ürünleri ve çeşitli meyve ve sebzeler olarak saptanmış; et, balık ve kümes hayvanları ise daha az verilen gıdalar olarak tespit edilmiştir [99].

İyi bir demir kaynağı olan kırmızı et ile ilgili çeşitli çalışmalarda, çocukların kırmızı et tüketimi ile demir durumları arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır [100]. Koręalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kırmızı et tüketimi ile demir eksikliği arasında pozitif bir ilişki saptanmış ve haftada 3 öğünden az öğün kırmızı et tüketimi olan çocuklarda demir eksikliği anemisi olma olasılığı 4.73 kat daha yüksek bulunmuştur [101]. Çalışmamızda değerlendirilen çocuklarda haftada en az bir defa kırmızı et tüketim oranı %91,7 idi. Ancak literatür tarandığında yeterli tüketim olarak değerlendirilen haftada 3-5 gün, en az bir öğün kırmızı et

tüketimine, %15,8 çocuğun ulaşabildiği saptandı [102]. Değerlendirilen çocuklardan anemisi olanlar ve olmayanlar arasında kırmızı et tüketim oranları ise anlamlı derecede farklı olduğu ($p<0,001$) bulundu. Çalışmamıza benzer bir araştırmada 500 bebek üzerinde yapılan değerlendirmede yeterli miktar olarak değerlendirilen tüketim sadece 38 olguda (%12,7) gözlenmiştir [103]. Olaya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sık kırmızı et tüketen çocukların (>3 /hafta) 6-12 ay arasında daha yüksek Hb, Htc ve MCV değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir [104]. Tüm dünya geneline bakıldığında kırmızı et tüketimi yüksek olan bölgelerde anemi prevalansı düşüktür [105]. Çalışmamızda ve benzer çalışmalarda görüldüğü gibi, önemli bir demir kaynağı olan kırmızı et tüketiminin yetersiz olması ile demir eksikliği arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır.

Demir ve diğer mikrobelerin karşılanmasında en ideal yol besin niteliğinin iyileştirilmesidir. Besinlerin zenginleştirilmesi yaklaşımı orta ve uzun dönemde oldukça etkin ve kalıcı bir uygulamadır. Özellikle hayvansal besinlerin tüketiminin artırılması sonucu başta demir olmak üzere pek çok gereksinim karşılanacaktır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde et tüketimi oldukça azdır. Çalışmamızda hasta grubumuz ve gelişmekte olan ülke olmamız sebebiyle et tüketiminin az olması, tamamlayıcı beslenmede et tüketiminin yetersiz olmasının da demir eksikliği anemisini arttıran bir faktör olduğunu düşündürmektedir [106].

Çalışmamızda cinsiyete göre demir profilaksisi kullanımında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,635$). Profilaksi alan olguların tetkiklerinde Hb, MCV değerlerinin profilaksi kullanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). Ortalama RDW değeri demir profilaksisi kullananlarda, demir profilaksisi kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p<0,001$). Demir profilaksisi kullanan olguların RDW skor ortalamalarının demir kullanmayanların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p<0,001$).

İlk altı ayda sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde demir profilaksisi kullanım oranları daha yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Bu durum hem anne sütünün demir desteğinin daha iyi olduğunu hem de anne sütü ile beslenmeye özen gösteren ailelerin demir profilaksisine de daha iyi uyum sağladıklarını göstermektedir. Çalışmamızda anemisi olmayan çocukların sadece anne sütü kullanım ay ortalamalarının anemisi olanlardan (4,52/3,62) anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,001$). DSÖ bebeklerin ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesini önerirken, sadece anne sütüyle beslenen bebeklerin demir eksikliğinden korunması için annenin gebelik ve doğum sonrası beslenme durumunun ve demir desteği almasının çok önemli

olduğunu belirtmektedir. Ayrıca DE sıklığının yüksek olduğu yerlerde bebeklerin de 4. aydan itibaren demir profilaksisi alarak ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmeleri sağlanmalıdır [2]. 6. aydan sonra anne sütünün tek başına verilmesi, bebeğin artan demir gereksinimine yetmediği için bu dönemde de tek başına anne sütü ile beslenme durumunda DE/DEA kolayca ortaya çıkmaktadır. Eksiklik oluşmaması ve gereksinimin karşılanabilmesi için 6 ay sonrasında demirden zengin ek gıdalara başlanmalıdır. Çalışmamızda anemisi olan ve olmayan olgular arasında tamamlayıcı beslenmeye başlama ay ortalamalarının ($p=0,812$) (5,90/5,95) arasında anlamlı derecede fark olmadığı bulundu. Tamamlayıcı beslenmede, gıdaların başında içeriğindeki Hem demiri nedeniyle biyoyararlanımı yüksek olan kırmızı et gelmektedir. Bu sebeple erken çocukluk çağında anemi oranlarını düşürmenin en etkili yollarından biri de demir profilaksisi yanında tamamlayıcı beslenme döneminden başlayarak demirden zengin besinlerin ve kırmızı etin çocuğun menüsüne dahil edilmesidir [106]. Yunanistan'da 12-24 ay arasındaki 938 çocuk ile yapılan bir çalışmada, inek sütü kullanımı ile et ve ete alternatif gıda tüketiminin azalmasının anemi gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir [107]. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, tamamlayıcı beslenmede et tüketimindeki yetersizlik demir eksikliği anemi sıklığını arttıran önemli bir faktördür [105, 108].

DSÖ'nün 7 ile 12 ay arasında anemi sınırı Hb 11 mg/dl değeri baz alınarak, hastalar bulunduğu yaş aralığı içerisindeki normal kabul edilen alt sınırları ile karşılaştırıldığında, çalışmamızda DSÖ kriterlerine göre anemi prevalansı %39,4 olarak kabul edildi. Çalışmamızda erkeklerde anemi oranı sıklığı kızlara göre daha yüksek bulundu, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,774$). Dünya genelinde yapılan benzer taramalarda da erkek cinsiyetin daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir [97, 109, 110].

Anemisi olmayan çocukların demir profilaksisi kullanım süresinin (ay cinsinden) ve miktarının (doz cinsinden) ortalamalarının anemisi olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Yine anemisi olmayan çocuklarda demir profilaksisi kullanım oranlarının anemisi olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu. Bu bize, DSÖ'nün demir eksikliği yüksek olan bölgelerde 4-12 ay arasında önerdiği demir profilaksisinin gerekliliğini göstermektedir.

Çalışmamızda demir profilaksisi kullanan çocuklarda anemi oranı %24,0 (84/349) olarak bulunmuştur. Bu durum kullandığını beyan eden ailelerin yetersiz doz kullanması veya düzenli kullanmaması ile açıklanabilir. Yurdakök ve arkadaşları çalışmalarında 4.-7. aylar arasında demir desteğinin çocuklarda demir eksikliğini önleyemediğini daha uzun süreli destek

verilen çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [111]. Çalışmamızda profilaksi verilen çocuklarda da DEA oranının (%24) yüksek olması, profilaksi çalışmalarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu konuda daha uzun süreli demir desteğinin verildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aynı zamanda demir profilaksisi kullanmayan çocukların %34,7'si (72/207) anemi alt sınırı olan Hb<11 mg/dl eşik değerinden yüksek Hb değerine sahipti. ESPGHAN'ın önerileri ile hazırlanan bir çalışmada normal doğum ağırlıklı, sağlıklı, Avrupalı bebeklerin demir desteğine ihtiyacının olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada bebeklerin ilk 6 ay anne sütü beslenmesi, eğer anne sütü yok ise demir içeriği yüksek formül mama ile beslenmesi önerilmekte, 6.aydan sonra da beslenmenin demir açısından zengin tamamlayıcı gıdalar ile desteklenmesi önerilmektedir [106]. Demir takviyesi ise düşük doğum ağırlıklı bebeklere önerilmektedir, ancak bu çalışmanın sosyoekonomik seviyesinin yüksek olduğu Avrupa ülkelerinde yapılmış olması sebebiyle ülkemiz adına kullanımı tartışmalıdır. Ayrıca demir profilaksisi kullanmayanların %34,7'sinde aneminin tespit edilememesi belki sosyoekonomik etkilerden dolayı yeterli beslenme sağlıyor olmalarından kaynaklanabilir. Çünkü çalışma yaptığımız bölgede genel olarak sosyoekonomik açıdan yetersiz aileler yoğunlukta olsa da çok çeşitli sosyoekonomik farklılıklara sahip bir bölgedir.

Anemisi olmayan vakaların mamaya başlama ay ortalamalarının anemisi olmayan çocukların ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşük olduğu ($p=0,001$) bulundu. Bu durum anne sütü ile beslenmenin sağlanamadığı durumlarda demir içeriğinden zengin formül mama ile beslenmenin devam edildiğini göstermektedir. Ancak bir açıdan da formül mamalar ne kadar demir açısından zengin olsalar da anne sütü içeriğindeki demir kadar biyoyararlanımının olmadığını da düşündürmektedir.

Son yıllarda intermittan demir profilaksisi olarak adlandırılan haftada bir veya iki kez demir kullanımının da etkin olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmaktadır [112]. Brezilya'da beş yaş altındaki 100 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, çocuklar günlük ve haftalık olarak verilen demir desteğine göre rastgele ayrılmıştır. 10 aylık bir inceleme sonucunda her iki grupta da anemi oranlarının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır [113]. Bu çalışmada günlük doz yerine kullanımı daha kolay olduğu için haftada 1-2 kez demir desteği verilebileceği belirtilmiştir. Haftalık desteğin günlük destek kadar başarılı olmasının nedeni mukozal blok olarak açıklanmıştır. Bir kişiye ilk kez oral yoldan demir verildiğinde %30-40 kadarı emilirken, tekrarlayan günlük dozlarda bu oran mukozal blok nedeniyle %3-4'e inmektedir. Gün aşırı veya

daha fazla aralıklarla demir alanlarda her alımda %30-40 demir emiliminin gerçekleştiği ve bunun günlük kullanımda %3-4'e inen emilimle eşit miktarda demir sağladığı bildirilmiştir [114, 115].

Sonuç olarak, DSÖ'ye göre demir eksikliği dünyadaki en sık rastlanan beslenme sorunudur. Demir eksikliği anemisi; azalmış fizik ve öğrenme kapasitesi, konsantrasyon azalması, unutkanlık, enfeksiyonlara yatkınlık, zekâ ve motor gelişim geriliği, davranış bozukluğu ve psikolojik gelişim geriliği gibi çok önemli klinik sonuçlara yol açmaktadır. Çalışma grubumuzun neredeyse tamamına (%98,6) profilaksi önerilmesine rağmen, yaklaşık yarısı (%37,2) demir profilaksisini kullanmamaktadırlar. Bu sonuca ek olarak demir profilaksisini kullandığını belirttenlerinde önemli bir kısmı uygun dozda kullanmamaktadır. Bunun bir sonucu olarak grubumuzda anemi oranları oldukça yüksek saptanmıştır. Bu nedenle kırmızı et tüketiminin düşük olduğu ülkemizde başlatılan demir desteği programının etkili olarak uygulandığını düşünmemekteyiz. Demir profilaksisinin uygun şekilde doğru dozda verilmesi gerekmektedir. Düzenli aralıklarla yapılan takiplerle bebeklerin aldığı kilolara göre doz ayarlaması yapılmalı ve demir desteği teşvik edilmeli, ailelere yan etkiler konusunda bilgi verilmelidir. Yan etki oluşabileceği söylenerek gerekirse preparat değişikliği yapılmalı ve gereğinde demir eksikliğinin yol açabileceği klinik sonuçlar ailelere anlatılmalıdır. Önemli bir halk sorunu olması sebebiyle demir eksikliği ile ilgili toplum, aile ve sağlık çalışanları bir bütün olmalı ve bilinçlendirilmelidir.

6.SONUÇ

- Çalışma grubumuzu oluşturan, hastanemize 01.01.2020-31.12.2020 tarihleri arasında başvuran 556 sağlıklı çocuğun 286'sını (%51,4) erkek, 270'ini (%48,6) kız çocuk oluşturmaktaydı.
- Araştırmada değerlendirilen çocukların sadece anne sütü kullanım ortalamalarının $4,17 \pm 1,82$ ay olarak saptanırken, tamamlayıcı beslenmeye başlama yaş ortalamalarının $5,92 \pm 0,51$ ay olduğu bulundu.
- Araştırmada ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenen 216 (%38,8) çocuk olduğu saptandı. 36 (%6,4) çocuğun doğumundan itibaren mama aldığı saptandı.
- Araştırmada kırmızı et tüketiminde yeterli miktar olarak değerlendirilen haftada en az 3 gün en az 1 öğün kırmızı et tüketimine sadece 88 (%15,8) çocuğun ulaşabildiği bulundu.
- Araştırmada çocukların inek sütü tüketimleri incelendiğinde, 1 bardağın ortalama miktar olarak edilmesiyle, 9 aylık iken %1,8'inin aldığı görülürken 12 aylık olduklarında bu oranın %53,9'a çıktığı bulundu.
- Araştırmaya dahil edilen tüm çocuklar sorgulandığında, ailelerin %98,6'sına demir profilaksisi önerildiği ancak %62,8'i demir profilaksisi kullandığını belirtmiştir.
- Demir profilaksisi kullanmayan ailelere sebepleri sorulduğunda; %24,6'sı karın ağrısı, kabızlık yapması, %22,7'si dişleri boyaması, %22,7'si tat bozukluğu, %22,2'si ihmal, %3,9'u gerekli olmadığını düşünmesi, %2,4'ü sağlık çalışanı tarafından bilgilendirilmediği için, %1,4'ü ise demir profilaksisi ile ilgili bilgisi olmadığı için kullanmadığını belirtmişlerdir.
- Araştırmada demir profilaksisi alan çocukların profilaksi alma süre ortalamalarının $5,74 \pm 1,94$ ay olduğu bulundu.
- Araştırmada demir profilaksisi alan 349 çocuğun düzenli olarak profilaksiyi kullanan 278'inin incelenmesiyle DSÖ ve Sağlık Bakanlığı verilerine göre yeterli olan en az miktar olan 1 mg/kg/gün demir'e sadece 154 (%55,3) çocuğun ulaşabildiği saptandı.
- Araştırmada bakılan hematolojik değerlendirmelere göre, çalışma grubumuzda demir eksikliği anemisi oranı DSÖ kriterlerine göre %39,4 olarak bulundu.
- Araştırmada erkeklerde anemi oranı sıklığı, kızlara göre daha yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Araştırmada demir profilaksisi alan çocukların profilaksi almayanlara göre daha yüksek Hb, MCV ve daha düşük RDW değerlerine anlamlı derecede sahip olduğu bulundu.

- Araştırmada anemisi olmayan çocukların anemisi olanlara göre daha yüksek demir profilaksisi kullanım oranları olduğu bulundu.
- Araştırmada demir profilaksisi alan çocukların anemi oranı %24 (84/349) olarak bulundu.
- Araştırmada demir profilaksisi almayan çocukların %34,7'si (72/207) anemi alt sınırı olan Hb <11 mg/dl eşik değerinden yüksek Hb değerine sahip olduğu bulundu.



7.KAYNAKLAR

1. Cook, J.D., B.S. Skikne, and R.D. Baynes, *Iron deficiency: the global perspective*. Adv Exp Med Biol, 1994. **356**: p. 219-28.
2. WHO, W.H.O., *Iron Deficiency Anemia Assessment, Prevention And Control. A Guide For Programme Managers*. Geneva(Switzerland), 2008. **World Health Organization**.
3. Aggett, P.J., et al., *Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough?: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. **34**(4): p. 337-45.
4. Pasricha, S.-R., et al., *Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4–23 months: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet Global Health, 2013. **1**: p. e77.
5. Lutter, C.K., *Iron deficiency in young children in low-income countries and new approaches for its prevention*. J Nutr, 2008. **138**(12): p. 2523-8.
6. Sirdah, M.M., A. Yaghi, and A.R. Yaghi, *Iron deficiency anemia among kindergarten children living in the marginalized areas of Gaza Strip, Palestine*. Rev Bras Hematol Hemoter, 2014. **36**(2): p. 132-8.
7. Özdemir, N., *Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi*. 2015.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı, A.C.S.v.A.P.G.M., *Demir Gibi Türkiye Projesi Genelgesi*. 2004.
9. Baker, R.D. and F.R. Greer, *Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0–3 Years of Age)*. 2010. **126**(5): p. 1040-1050.
10. Karaman, S. and Z.J.Ç.D. Karakaş, *Anemik Çocuğa Yaklaşım*. 2013. **13**(4): p. 131-137.
11. Hopkins, D., et al., *Infant feeding in the second 6 months of life related to iron status: an observational study*. Arch Dis Child, 2007. **92**(10): p. 850-4.
12. McLean, E., et al., *Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005*. Public Health Nutr, 2009. **12**(4): p. 444-54.
13. Yıldız, I., *Iron deficiency anemia*. 2009. **44**(0): p. 14-18.
14. Brotanek, J.M., et al., *Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities*. Pediatrics, 2007. **120**(3): p. 568-75.
15. Vendt, N., et al., *Prevalence and causes of iron deficiency anemias in infants aged 9 to 12 months in Estonia*. Medicina (Kaunas), 2007. **43**(12): p. 947-52.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı, B.C.E.I.P., *Bebek Çocuk Ergen İzlem Protokolleri*. 2018. **2018**.
17. Bülbül, S.H., *Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi*.

18. Bradeen, H., S. Shehab, and M. Recht, *Iron Metabolism and Iron Deficiency Anemia*, in *Textbook of Clinical Pediatrics*, A.Y. Elzouki, et al., Editors. 2012, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 2963-2968.
19. A., H., *Iron Metabolism, Iron Deficiency and Disorders of Haem Synthesis*, in *Postgraduate Haematology*. 2015. p. 21-39.
20. Saito, H., *METABOLISM OF IRON STORES*. Nagoya J Med Sci, 2014. **76**(3-4): p. 235-254.
21. Will, A.M.J.P.h.r.e.M.B.P., *Disorders of iron metabolism: iron deficiency, iron overload and the sideroblastic anemia*. 2006: p. 79-84.
22. Gursel, O., I. Eker, and E. Kürekçi, *Iron Metabolism and Its Disorders*. Turkish Journal of Pediatric Disease, 2014.
23. ÜNÜSAN, N.J.M.Ü.A.E.F.E.B.D., *The Importance of Iron on Preschool Children and Effect on Cognitive Development*. **17**(17): p. 87-98.
24. Arceci, R.J., I.M. Hann, and O.P. Smith, *Disorders of iron metabolism*. *Pediatric hematology*. 2007: John Wiley and Sons.
25. Anderson, G., D. Frazer, and G. McLaren, *Iron absorption and metabolism*. Current opinion in gastroenterology, 2009. **25**: p. 129-35.
26. Saarinen, U.M. and M.A. Siimes, *Iron absorption from breast milk, cow's milk, and iron-supplemented formula: an opportunistic use of changes in total body iron determined by hemoglobin, ferritin, and body weight in 132 infants*. *Pediatr Res*, 1979. **13**(3): p. 143-7.
27. Bzikowska, A., et al., *Nutrition during breastfeeding - impact on human milk composition*. *Pol Merkur Lekarski*, 2017. **43**(258): p. 276-280.
28. Institute of Medicine Panel on Dietary, A. and C. Related, in *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. 2000, National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.: Washington (DC).
29. Mills, A.J.A.o.d.i.c., *Surveillance for anaemia: risk factors in patterns of milk intake*. 1990. **65**(4): p. 428-431.
30. Ahmed, M.H., M.S. Ghatge, and M.K. Safo, *Hemoglobin: Structure, Function and Allostery*. *Subcell Biochem*, 2020. **94**: p. 345-382.
31. Heinemann, I.U., M. Jahn, and D. Jahn, *The biochemistry of heme biosynthesis*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2008. **474**(2): p. 238-251.
32. Bunn, H.F. and B.G. Forget, *Hemoglobin--molecular, Genetic, and Clinical Aspects*. 1986: W.B. Saunders Company.
33. Dzierzak, E. and S. Philipsen, *Erythropoiesis: development and differentiation*. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013. **3**(4): p. a011601.
34. Rudolph, C.D., *Rudolph's pediatrics*. 2013. 1535-48.

35. Kalteren, W.S., et al., *Perinatal anemia is associated with neonatal and neurodevelopmental outcomes in infants with moderate to severe perinatal asphyxia*. 2018. **114**(4): p. 315-322.
36. J B Wittenberg, a. and B.A. Wittenberg, *Mechanisms of Cytoplasmic Hemoglobin and Myoglobin Function*. 1990. **19**(1): p. 217-241.
37. Dewey, K.G., *Nutrition, Growth, and Complementary Feeding of The Brestfed Infant*. Pediatric Clinics of North America, 2001. **48**(1): p. 87-104.
38. Oski, F.A., *The Nonhematologic Manifestations of Iron Deficiency*. American Journal of Diseases of Children, 1979. **133**(3): p. 315-322.
39. Ballin, A., et al., *Iron State in Female Adolescents*. American Journal of Diseases of Children, 1992. **146**(7): p. 803-805.
40. Gammella, E., et al., *The transferrin receptor: the cellular iron gate*. Metallomics, 2017. **9**(10): p. 1367-1375.
41. Cook, J.D., *Defining optimal body iron*. Proc Nutr Soc, 1999. **58**(2): p. 489-95.
42. Joint World Health Organization/Centers for Disease, C. and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, *Assessing the iron status of populations: including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6-8 April 2004*. 2nd ed ed. 2007, Geneva: World Health Organization.
43. Theil, E.C., *Ferritin: the protein nanocage and iron biomineral in health and in disease*. Inorg Chem, 2013. **52**(21): p. 12223-33.
44. Joynton, D.H., et al., *Defect of cell-mediated immunity in patients with iron-deficiency anaemia*. Lancet, 1972. **2**(7786): p. 1058-9.
45. Weir, M.P., J.F. Gibson, and T.J. Peters, *Haemosiderin and tissue damage*. 1984. **2**(4): p. 186-194.
46. De Domenico, I., et al., *Ferroportin-mediated mobilization of ferritin iron precedes ferritin degradation by the proteasome*. 2006. **25**(22): p. 5396-5404.
47. Bothwell, T.H., et al., *Iron absorption: I. Factors influencing absorption*. 1958. **51**(1): p. 24-36.
48. Disler, P.B., et al., *The effect of tea on iron absorption*. 1975. **16**(3): p. 193-200.
49. Callender, S.T., S. Marney Jr, and G.J.B.J.o.H. Warner, *Eggs and iron absorption*. 1970. **19**(6): p. 657-666.
50. Kawabata, H., et al., *Molecular cloning of transferrin receptor 2 A new member of the transferrin receptor-like family*. 1999. **274**(30): p. 20826-20832.
51. Ems, T. and M.R.J.S. Huecker, *Biochemistry, iron absorption*. 2020.

52. Muñoz, P. and A. Humeres, *Iron deficiency on neuronal function*. BioMetals, 2012. **25**(4): p. 825-835.
53. Harris, Z.L., et al., *Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux*. 1999. **96**(19): p. 10812-10817.
54. Cherukuri, S., et al., *Unexpected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption*. 2005. **2**(5): p. 309-319.
55. Sanchez, M., et al., *Iron-regulatory proteins limit hypoxia-inducible factor-2 α expression in iron deficiency*. 2007. **14**(5): p. 420-426.
56. Zimmer, M., et al., *Small-molecule inhibitors of HIF-2 α translation link its 5' UTR iron-responsive element to oxygen sensing*. 2008. **32**(6): p. 838-848.
57. Ward, D.M. and J. Kaplan, *Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation*. Biochim Biophys Acta, 2012. **1823**(9): p. 1426-33.
58. Devuyst, O. and A. Luciani, *Chloride transporters and receptor-mediated endocytosis in the renal proximal tubule*. J Physiol, 2015. **593**(18): p. 4151-64.
59. Shayeghi, M., et al., *Identification of an intestinal heme transporter*. 2005. **122**(5): p. 789-801.
60. Pan, Y., et al., *Structural basis of iron transport and inhibition in ferroportin*. 2020. **11**(1): p. 1-11.
61. Hellman, N.E. and J.D.J.A.r.o.n. Gitlin, *Ceruloplasmin metabolism and function*. 2002. **22**(1): p. 439-458.
62. Kawabata, H., et al., *Transferrin receptor 2- α supports cell growth both in iron-chelated cultured cells and in vivo*. 2000. **275**(22): p. 16618-16625.
63. O'Brien, K.O., et al., *Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy*. 2003. **77**(4): p. 924-930.
64. Andersson, O., et al., *Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial*. 2011. **343**: p. d7157.
65. Sundararajan, S. and H.J.P.R. Rabe, *Prevention of iron-deficiency anemia in infants and toddlers*. 2020: p. 1-12.
66. Organization, W.H., *Guideline: delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes*. 2014: World Health Organization.
67. Fomon, S.J., et al., *Cow milk feeding in infancy: gastrointestinal blood loss and iron nutritional status*. 1981. **98**(4): p. 540-545.
68. Nahon, S., et al., *Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: a reliable association?* 2003. **8**(6): p. 573-577.
69. Sipahi, T.J.T.H.D.I.M.S.E.K., *Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler*. **9**.

70. Boutry, M. and R.J.P. Needlman, *Use of diet history in the screening of iron deficiency*. 1996. **98**(6): p. 1138-1142.
71. Marcdante, K. and R.M. Kliegman, *Nelson essentials of pediatrics E-book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
72. Hastka, J., et al., *Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency*. 1994. **40**(5): p. 768-773.
73. Lanzkowsky, P., *Iron-deficiency anemia*, in *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016, Elsevier. p. 69-83.
74. Wharton, B.A.J.B.j.o.h., *Iron deficiency in children: detection and prevention*. 1999. **106**(2): p. 270-280.
75. d'Onofrio, G., et al., *Automated measurement of red blood cell microcytosis and hypochromia in iron deficiency and beta-thalassemia trait*. 1992. **116**(1): p. 84-89.
76. Grandjean, P.J.P.h. and L. preventive medicine. Prentice-Hall International Inc, UK, *Health significance of metals*. 1992.
77. DE, T.J.K.a.S., *Tedavi ne zaman gereklidir*. 1996. **9**: p. 70-76.
78. GÜRSEL, O., E. İbrahim, and A.E.J.T.Ç.H.D. KÜREKÇİ, *Demir metabolizması ve bozuklukları*. 2015. **9**(1): p. 71-77.
79. Hay, W., et al., *Current pediatria: diagnóstico e tratamento*. 2015: McGraw Hill Brasil.
80. Gross, S., V. Keefer, and A.J.J.P. Newman, *The platelets in iron-deficiency anemia. I. The response to oral and parenteral iron*. 1964. **34**(3): p. 315-323.
81. Mantadakis, E.J.P.b. and cancer, *Advances in pediatric intravenous iron therapy*. 2016. **63**(1): p. 11-16.
82. Sharma, S., P. Sharma, and L.N.J.A.f.p. Tyler, *Transfusion of blood and blood products: indications and complications*. 2011. **83**(6): p. 719-724.
83. Looker, A.C., et al., *Prevalence of iron deficiency in the United States*. 1997. **277**(12): p. 973-976.
84. MAYER, D., et al., *EM; et al. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care*. Geneva. 1989.
85. TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, A., *Türkiye, 12-23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu*. 2009.
86. Gür, E., et al., *Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul*. 2005. **51**(6): p. 346-350.
87. Erduran, E.J.T.H.d., *TÜRKİYE'DE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE GÜNCEL YAKLAŞIM*. 2010.
88. Vatandaş, N., et al., *Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi*. 2007. **50**(1): p. 12-5.

89. Cetinkaya, F., et al., *Severe iron-deficiency anemia among hospitalized young children in an urban hospital*. 2005. **22**(1): p. 77-81.
90. Günay, Ü. and N.J.U.Ü.T.F.D. Sapan, *Bursa bölgesindeki 6-12 yaş grubu çocuklardaki anemi ve beslenme bozukluğu ile anemi arasındaki ilişkinin belirlenmesi*. 1989. **2**: p. 321-329.
91. Kılıçbay, F., *Bursa ilinde 1-16 yaş çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği prevalansı*. 2006.
92. Kiliç, M., G.T. Yüregir, and H.J.E.j.o.h. Ekerbiçer, *Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia*. 2002. **69**(5-6): p. 280-283.
93. Koçak, R., et al., *The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey*. 1995. **11**(2): p. 181-184.
94. Belachew, A. and T.J.S.r. Tewabe, *Under-five anemia and its associated factors with dietary diversity, food security, stunted, and deworming in Ethiopia: systematic review and meta-analysis*. 2020. **9**(1): p. 31.
95. Sandoval, C., S. Jayabose, and A.N.J.H.o.c.o.N.A. Eden, *Trends in diagnosis and management of iron deficiency during infancy and early childhood*. 2004. **18**(6): p. 1423-38, x.
96. Yalçın, S.S., et al., *A community-based iron supplementation program, "Iron-Like Turkey", and the following prevalence of anemia among infants aged 12-23 months*. 2013. **55**(1): p. 16.
97. Çullas-İlarslan, N.E., et al., *Investigation of the frequency of iron insufficiency among infants in a population in which routine iron supplementation is implemented*. 2018. **60**(1).
98. Fewtrell, M., et al., *Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition*. 2017. **64**(1): p. 119-132.
99. Enstitüsü, H.Ü.N.E., *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (2018)*. 2018.
100. Eussen, S., et al., *Iron Intake and Status of Children Aged 6-36 Months in Europe: A Systematic Review*. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015. **66**(2-3): p. 80-92.
101. KORĞALI, E.Ü. and M.K. CİHAN, *Altı Ay-5 Yaş Arası Çocuklarda Demir Eksikliği ve Beslenme İlişkisinin Değerlendirilmesi*. 2019.
102. Hambidge, K.M., et al., *Evaluation of meat as a first complementary food for breastfed infants: impact on iron intake*. 2011. **69**(suppl_1): p. S57-S63.
103. G., A., *Iron supplementation in 4-24 months of children effect on development of anemia*. Sağlık Bilimleri Üniversitesi / İzmir Tepecik Eğt. ve Arş. Hast. / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2020. **2020**, **Yök**.
104. Olaya, G.A., M. Lawson, and M.S.J.T.A.j.o.c.n. Fewtrell, *Efficacy and safety of new complementary feeding guidelines with an emphasis on red meat consumption: a randomized trial in Bogota, Colombia*. 2013. **98**(4): p. 983-993.

105. McNeill, S. and M.E.J.M.s. Van Elswyk, *Red meat in global nutrition*. 2012. **92**(3): p. 166-173.
106. Rey, J., P. Aggett, and B. Koletzko, *Thirty years of the ESPGAN/ESPGHAN Committee on Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004. **39**(5): p. 474-9.
107. Tympa-Psirropoulou, E., et al., *Nutritional risk factors for iron-deficiency anaemia in children 12–24 months old in the area of Thessalia in Greece*. 2005. **56**(1): p. 1-12.
108. C Savva, S. and A.J.C.p.r. Kafatos, *Is red meat required for the prevention of iron deficiency among children and adolescents?* 2014. **10**(3): p. 177-183.
109. Domellöf, M., et al., *Iron requirements of infants and toddlers*. 2014. **58**(1): p. 119-129.
110. Hadler, M.-C.C., F.A. Colugnati, and D.M.J.P.m. Sigulem, *Risks of anemia in infants according to dietary iron density and weight gain rate*. 2004. **39**(4): p. 713-721.
111. Yurdakök, K., et al., *Efficacy of daily and weekly iron supplementation on iron status in exclusively breast-fed infants*. 2004. **26**(5): p. 284-288.
112. De-Regil, L.M., et al., *Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age*. 2011(12).
113. Coutinho, G.G., P.M. Cury, and J.A.J.B.p.h. Cordeiro, *Cyclical iron supplementation to reduce anemia among Brazilian preschoolers: a randomized controlled trial*. 2013. **13**(1): p. 1-5.
114. O'Neil-Cutting, M.A. and W.H.J.A.o.I.M. Crosby, *Blocking of iron absorption by a preliminary oral dose of iron*. 1987. **147**(3): p. 489-491.
115. Baumgartner, J., T.J.C.o.i.c.n. Barth-Jaeggi, and m. care, *Iron interventions in children from low-income and middle-income populations: benefits and risks*. 2015. **18**(3): p. 289-294.

9.EKLER

EK-1 – OLGU RAPOR FORMU

Tarih:

9-12 AY ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA PROFİLAKTİK DEMİR DESTEĞİNE UYUMUN VE PROFİLAKSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Hastanın Yaşı: Hastanın Cinsiyeti: ERKEK / KIZ
2. Demir Profilaksisi önerildi mi?
EVET HAYIR
3. Demir profilaksisini ne kadar süredir alıyor?
.....ay/gün/damla
4. Demir profilaksisi kullanmıyor ise sebepleri nelerdir?
 - a) Gerekli görmüyorum/ önemsemiyorum
 - b) İlacı vermeyi unutuyorum
 - c) Tadından dolayı çocuğum kabul etmiyor
 - d) Karın ağrısı, kabızlık gibi yan etkilerden dolayı kullanmıyorum
 - e) Dişlerini boyar ya da boyadığı için kullanmak istemiyorum
 - f) Bu konu hakkında bir bilgim yok
 - g) Demir desteğini öneren olmadı
5. Bebeğinize kaç ay sadece anne sütü verdiniz?Ay
6. Mama kullanmaya ne zaman başladınız?Ay
7. Ek gıdaya ne zaman başladınız? Aylık
8. Kıyma, küçük et parçacıkları gibi çocuğunuza kırmızı et desteği sağlıyor musunuz?
EVET (Haftada) HAYIR
9. Günlük inek sütü tüketimi ne kadar?bardak (biberon)/ gün
10. Hastanın tam kan sayımı değerleri?
 - a. RBC ()
 - b. HGB ()
 - c. MCV ()
 - d. RDW ()
 - e. MCHC ()