



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI
ÜMRANIYE EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ

Koordinatör
Prof. Dr. Ahmet GÖÇMEN

6 – 72 AY ARASINDAKİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN
ÇOCUKLARIN PSİKOMOTOR GELİŞİMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emin PALA

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Uz. Dr. Müferet ERGÜVEN

İSTANBUL 2009

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR	iii
2. KISALTMALAR	iv
3. ÖZET	v
4. GİRİŞ VE AMAÇ	1
5. GENEL BİLGİLER	3
6. MATERYAL VE METOD	54
7. BULGULAR	56
8. TARTIŞMA VE SONUÇ	72
9. KAYNAKLAR	76

TEŞEKKÜR

Hastanemizde huzurlu bir çalışma ve eğitim ortamı sağlayan hastanemiz başhekimini **Doç.Dr. Eyüp GÜMÜŞ'e** teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerilerimi geliştirmemde katkıda bulunan Aile Hekimliği Koordinatörü ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi **Prof.Dr. Ahmet GÖÇMEN'E** müteşekkirim.

Tez konumun belirlenmesi, planlanması ve tamamlanması aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi **Uz. Dr. Müferet ERGÜVEN'E** minnet borçluyum.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği şefi **Prof.Dr. Ahmet GÖÇMEN'E**, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi **Uz. Dr.Müferet ERGÜVEN'E**, Genel Cerrahi Kliniği Eski Şefi **Doç. Dr. Ömer Faruk AKINCI'YA**, İç Hastalıkları Kliniği Şefi **Prof. Dr. M. Ziya MOCAN'A**, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Başhekimini **Doç. Dr. Mustafa BİLİCİ'YE** teşekkürü borç bilirim

Katkılarından dolayı **Uz. Dr.Şirin GÜVEN'e** minnettarım.

İhtisasım süresince beraber çalıştığım uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma ve bir an bile desteğini esirgemeyen fedakâr eşime ve çocuklarıma da ayrıca müteşekkirim.

KISALTMALAR

DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DGTT	: Denver Gelişimsel Tarama Testi
EPO	: Eritropoetin
HB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HDW	: Hemoglobin Dağılım Genişliği
MCV	: Ortalama Eritrosit Volümü
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Miktarı
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
OEH	: Ortalama Eritrosit Hacmi
RBC	: Eritrosit Sayımı
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TKS	: Tam Kan Sayımı
TS	: Trasferrin Saturasyonu
sTfR	: Transferin Reseptörü
znPP	: Çinko Protoporfini

ÖZET

Bu çalışma da Ocak 2008- Ocak 2009 arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniği'ne başvuran, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda demir eksikliği anemisi tanısı alan, 6-72 ay arasındaki 90 hasta çocuk ile kontrol grubunu oluşturan 90 sağlam çocuğun psikomotor gelişimlerini Denver Gelişimsel Tarama Testi II kullanarak değerlendirmeyi amaçladık

Hastaların ebeveynleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Bu çalışmayla ilgili bir anket form hazırlandı ve olgularla ilgili tüm detaylar formlara işlendi.. Tüm hastaların sistemik muayenesi, boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri yapıldı.

Hiperbilirubinemi, asfiksi, yeni doğan döneminde konvülsiyon, gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), hipotiroidi ve epilepsi gibi risk faktörleri olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Son bir ay içinde enfeksiyon geçirenler, kronik hastalığı olanlar, son bir yıl içinde demir tedavisi alanlar, hemoglobin elektroforezi ile hemoglobinopatisi olduğu saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Hematolojik parametreleri normal saptanan hastalar kontrol grubuna dâhil edildi.

Hastaların ebeveynleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Bu çalışmayla ilgili bir anket form hazırlandı ve olgularla ilgili tüm detaylar formlara işlendi. Olgular yaşlarına göre 6-12 ay, 12-36 ay ve 36-72 ay şeklinde 3 gruba ayrıldı. Her bir grubun demografik, biyokimyasal ve hematolojik özellikleri değerlendirildi. Ayrıca DEA olan ve kontrol grubuna Türk çocukları için standardize edilmiş ilk ve tek gelişim testi olan DGTT II uygulandı.

Anemik süt çocukları, özellikle dil yetenekleri ve vücut denge - koordinasyon becerileri bakımından kontrol gurubuna göre başarısız oldular(19, 20, 21). 1.grupta (6-12 ay) vakaların %40,9 u anormal test sonuçlarına sahipti. Kişisel - sosyal, ince motor ve dil gelişim becerileri de gecikme saptadık.%18,2 si şüpheli olarak belirlendi ve kişisel-sosyal ve ince motor gelişim kabiliyetleri gecikmişti. 2.grup da(13-36 ay) vakaların % 87,5 anormal Denver test sonuçlarına sahipti. Yüzde 50 si şüpheli olarak değerlendirildi.

3. grupta anormal Denver test sonuçlu olguların % 45,5 inde ince motor fonksiyonlarda, dil becerilerinde ve daha belirgin olarak kişisel-sosyal durumlarında gecikme saptandı

Çalışmamızda ki tüm olgular aşağı-orta sınıf sosyoekonomik düzeyde ki ailelerdendi. DDST demir eksikliği anemisi olan vakaların %10,2 sinde şüpheli, %57,1 in de anormal olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi olan olguların %8,7 si anormal test sonuçlarına , %17,4 ü ise şüpheli test sonuçlarına sahipti. Kontrol grubuna göre belirgin derecede farklılık vardı(%4).

Sonuç olarak, DEA çocukluk çağında psikomotor gelişimi zayıflatır. Uygulaması kolay ve pratik olan Denver Gelişimsel Tarama Testi II yardımıyla psikomotor gerilik kolayca tespit edilebilir. Tüm DEA lı çocuklara erken dönemde DGTT II uygulanmalı ve bu gelişimsel gerilik için demir desteği ve diğer önleyici tedbirler alınmalıdır.

ABSTRACT

This study was conducted between January 2008 and January 2009 in Ümraniye Education and Research Hospital Pediatric Outpatient Clinic. We aimed to evaluate the psychomotor development of 90 children aged 6-72 months with iron deficiency and 90 children in the control group using the Denver Developmental Screening Test 2.

The parents of the patients were informed about the study and their consent was obtained. A questionnaire about the study was prepared and all details about the cases were entered into the forms. Systemic examination, height, weight and head circumference measurements of all patients were made. Hyperbilirubinemia, asphyxia, convulsions in the newborn period, patients with risk factors such as low birth weight (SGA), hypothyroidism, and epilepsy was not included in the study. Those who have had an infection in the last month, have a chronic disease, those who received iron therapy in the past year and had hemoglobinopathy those were excluded from the study. Patients with normal hematological parameters was included in the control group.

The cases were divided into 3 groups according to their ages: 6-12 months, 12-36 months and 36-72 months. Each the demographic, biochemical and hematological characteristics of the groups were evaluated. DGTT II, the first and only developmental test standardized for Turkish children, applied to DEA and and the control group. Anemic infants failed compared to the control group in terms of skills, especially language skills and body balance-coordination. In the 1st group (6-12 months) 40.9% of the cases had abnormal test results. We also found a delay personal - social, fine motor and language development skills. 18.2% were identified as suspicious and personal-social and fine their motor development abilities were delayed. In the second group (13-36 months) 87.5% of the cases had abnormal Denver test results. 50 percent were evaluated as suspicious.

In the 3rd group; delay fine motor functions, language skills and more specifically in personal-social situations was detected in %45,5 of cases with abnormal Denver test results. All cases in our study were from families with lower-middle class socioeconomic status. DDST is suspected in 10.2% and abnormal in 57.1% of cases with iron deficiency anemia. 8.7% of the cases with iron deficiency anemia had abnormal test results, 17.4% had questionable test results. There was significant difference compared to the control group (4%).

As a result, IDA weakens psychomotor development in childhood. With the help of the easy-to-apply and practical Denver Developmental Screening Test II, psychomotor retardation can be easily detected. DGTT II should be applied to all children with IDA during the period of time and this Iron support and other preventive measures should be taken for developmental retardation.

GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi (DEA), vücuda giren demirin hemoglobin yapımı için yetersiz olması şeklinde tanımlanabilir. Hastalık, yurdumuzda ve dünyada en sık görülen anemi tipidir. Bazı çalışmalara göre, dünya nüfusunun % 30'unun anemik olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran çocukluk çağında % 50-80'lere kadar çıkmaktadır (1). Benzer şekilde ülkemizde de demir eksikliği anemisi prevalansı çok yüksektir. İzmir'de 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı % 30,1 olarak bulunmuştur (2). İstanbul'da ise 5-36 ay arası çocukların % 72,3'ünde demir eksikliği ve bunların % 47,6'sında DEA saptanmıştır. Sosyoekonomik durum, cinsiyet ve beslenme alışkanlıklarının (ilk 6 ay anne sütü ile beslenme hariç) prevalansa etki etmediği de gözlenmiştir(3).

Hastalık yaşamın her döneminde görülmekle birlikte küçük çocuklarda ve kadınlarda daha sıktır. Genellikle alınan demir miktarı ile gereksinim arasındaki dengesizlik esas nedendir. Çocuklarda hızlı büyüme, gebelikte artan demir gereksinimi, menstrüasyon demir eksikliğini ortaya çıkaran fizyolojik nedenlerdir. Dünyanın her ülkesinde demir eksikliği bildirilmekle birlikte, sıklık oranı toplumdan topluma değişmektedir(4).

Diyetin demirden fakir olması sonucu nütrisyonel eksiklik, demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir. Sütçocuklarında demir eksikliği anemisi özellikle ek besinler verilmeden uzun süre yalnız inek sütü ile beslenme sonucunda görülür. Oysaki ilk 6 ay yalnız anne sütü ile beslenen sütçocuklarında DEA daha az görülmektedir(4).

Santral sinir sistemi (SSS) anormallikleri (apati, irritabilite, konsantrasyon zayıflığı), mental skorlarda gerilik, büyüme gelişme geriliği demir eksikliğine bağlanmıştır. Kas dayanıklılığında zayıflama, gastrointestinal işlev bozukluğu, beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur. Bebeklik döneminde hafif demir eksikliğinin daha sonraki bilişsel yetersizliklerle ilişkili olabileceği hakkında artan miktarda kanıt bulunmaktadır(4).

Bazı çalışmalar aneminin yol açtığı mental geriliğin aneminin tedavisi ile düzeltilemediğini belirtmişlerdir (5-7). Ayrıca fareler üzerinde yapılan bir araştırmada çocuklardaki demir eksikliğinin kalıcı dopamin reseptör eksilmesine neden olabileceği de

gösterilmiştir (8). Seyrek görülüyor da olsa çocuklarda DEA'nin serebral sinovenöz tromboza yol açtığı da kanıtlanmıştır(9).

Demir eksikliği anemisi yurdumuzda sık rastlanılan önemli sorunlardan biridir. Özellikle yaşamın ilk aylarında demir eksikliği anemisi komplikasyonları, büyüme gelişme geriliğine sebep olması ve okul başarısını azaltması vb. nedenlerle çocuğun ileriki hayatında da etkili olmaktadır. Kaldı ki DEA'li çocuklarda sinir sistemi fonksiyonlarında ve mental skorlarda tedavi ile beklenen düzeyde iyileşmenin oluşmadığı bildirilmiştir (10).Bu durum demir eksikliğinin erken tanısı ve önlenmesine önem kazandırmaktadır. Bu, konuyla ilgili yaygın beslenme eğitimi, demir destek programlarının düzenlenmesi ve hızlı konuyla ilgili yaygın beslenme eğitimi, demir destek programlarının düzenlenmesi ve hızlı tarama yöntemleri kullanılarak hastalığın erken tanısı ile mümkün olabilecektir.

Böylece erken başlanacak bir demir replasmanı yüksek maliyetli tedavileri de önleyebilecektir. Ayrıca, demir eksikliğine bağlı komplikasyonların da önüne geçilebilecektir. Bu çalışmada, bölgemizde Fe eksikliği anemisi tespit edilmiş 6-72 ay arasında ki çocuklarda psikomotor gelişimin Denver II gelişimsel tarama testi yardımıyla değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1.GELİŞİMSEL HEMATOPOEZ

2.1.1.Embriyonal-Fetal Kan Yapımı

Embriyo ve fetusta kan yapımı mezoblastik, hepatik ve miyeloid olmak üzere üç ayrı evreye ayrılır. Mezoblastik evre, gebeliğin 14. gününde embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin vitellus kesesinde görülmesiyle başlar. Kan adacıklarının dış kısımlarında damarlar oluşurken, bu adacıklarının ortasında ilk kan hücreleri olan hemasiyoblastlar ortaya çıkar. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri kırmızı seri hücreleridir. Bunlar primitif megaloblastik hücrelerdir. Bu primitif hücreler iri çekirdeklidirler ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hematopoez yaklaşık olarak 6 hafta sürer. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez ile olur. Onuncu gebelik haftasında kan yapımının % 90'ı normoblastiktir(4).

Gebeliğin ikinci ayının sonunda kan yapımı karaciğere geçer. Üçüncü ve dördüncü aylarda karaciğer kan yapımının ana organıdır ve % 50 oranında eritroid serinin yapıldığı yerdir. Fetusta kan yapımı dalak, timus ve lenf bezlerinde de görülür. Beşinci fetal aydan sonra karaciğerde eritrosit yapımı giderek azalır, ancak doğuma kadar tamamıyla kaybolmayabilir(4).

Miyeloid evre dördüncü ve beşinci gebelik aylarında başlar. Doğuma kadar miyeloid ilik dokusu artmaya devam eder. Gebeliğin son 3 ayında kemik iliği kan yapımının ana organıdır. Gebeliğin son günlerinde fetusta kan yapımı erişkine kıyasla üç veya beş kez daha hızlıdır ve kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur. Doğum sonrasında da ilik artması en çok baş kemiklerinde olmak üzere bir süre devam eder.

Beş yaşına kadar bütün kemiklerin iliğinde eritrosit üretimi olmaktadır. Fakat yaklaşık 20 yaşından sonra, humerus ve tibiyanın proksimal bölümleri dışında, uzun kemiklerin iliği yağlı ilik durumuna geçer ve artık eritrosit üretimi yapmaz. Bu yaştan sonra alyuvarlar sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemiklerin iliğinde gelişir. Hatta bu kemiklerde bile yaş ilerledikçe üretim azalır (11).

Bazen çeşitli faktörler kemik iliğini uyararak, çok fazla miktarda eritrosit yapımına neden olur. Bu koşullarda, üretimi durdurmuş olan iliklerde yeniden hücre yapımı olduğu gibi, aktif ilik de hiperplaziye olarak normalden çok daha fazla eritrosit üretir(11).

Erken gebelik dönemlerinde, mezoblastik evrede, eritropoetin kan yapımı üzerine etkili değildir. Hepatik ve miyeloid evrelerde hematopoeze etkisi belirgin olarak ortaya çıkar. Fetal eritropoez üzerine maternal faktörlerin etkisi azdır. Eritropoez fetusun kontrolü altındadır(4).

2.1.2. Alyuvarların Gelişmesi

Kemik iliğinde bulunan pek çok plüripotent hemopoetik stem hücreden (çok yönlü potansiyele sahip hemopoetik kök hücre), her tip kan hücresi gelişebilir: Bu hücreler kişinin yaşamı boyunca kan hücresi üretirler, fakat sayıları yaşla azalır. Kök hücreler tek yönlü, ünipotent stem hücreye dönüşerek alyuvar ya da akyuvar gibi belirli tip hücrelerin gelişmesine neden olurlar. Bu hücrelere çoğu kez yönlendirilmiş hücre adı verilir. Bununla beraber bu ünipotent hücreler morfolojik görünümleri bakımından ayırt edilemezler. Gerçekte, plüripotent hücreler gibi geniş lenfositlere benzeyen bir görünümüleri vardır(11).

Eritrositer seriye ait belirlenebilen ilk hücre proeritroblasttır. Uzun süreli uyarı ile stem hücrelerden çok sayıda bu hücreler oluşur. Proeritroblastlar bir kere oluşuktan sonra, birçok kez bölünerek 8–16 tane olgun alyuvar meydana getirirler. Proeritroblastlardan oluşan ilk kuşak, bazik boyalarla boyandığı için bazofil eritroblast adını alır; bu evredeki hücrede çok az hemoglobin sentezi olur. Bundan sonraki evre olan polikromatofil eritroblastlar, yeteri kadar kırmızı hemoglobin oluştuğu için polikromatofilik görünümüldür. Daha sonraki bölünmelerde büyük miktarda hemoglobin sentezinden dolayı kırmızıya boyanan hücrelere ortokromatik eritroblast denir(11).

Sonunda bu hücrelerin sitoplazması % 34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları çok küçük bir hacme yoğunlaşır ve hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikülüm reabsorbe olur. Bu evredeki hücrelere, golgi organı kalıntısı, mitokondri ve pek az öteki endoplazmik organelleri içeren az miktarda bazofilik materyel taşıdığı için retikülosit adı verilir. Retikülosit döneminde hücreler (membran porlarından sıkışarak) diyapedez ile kan kapillerlerine geçerler(11).

Retiküositlerde kalmış olan bazofilik materyel normal olarak bir iki gün içinde kaybolur, böylece olgun eritrositler meydana gelir. Retiküositlerin ömürleri çok kısa olduğundan kanın bütün alyuvarları içindeki konsantrasyonları % 1'den daha azdır(11).

Olgun eritrosit, çekirdeksiz, diskoid şekilli ve mikro dolaşımında başarıyla bir taraftan diğer tarafa geçebilmek için oldukça esnek, katlanabilir yapıdadır; eritrositte membran bütünlüğü hücre içi ATP yapımıyla devam ettirilir. Ortalama eritrosit yaşam süresi 100–120 gündür(12).

Eritrosit Gelişiminde Eritropoetin Etkisi

Eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi glikoprotein yapısında bir hormon olan EPO (eritropoetin), böbrekte peritübüler kapillerde örtücü hücreler tarafından salgınır. Normal şahıslarda, tüm eritropoetin % 90-95'i böbrekte yapılır. Çok az miktarda EPO hepatositler tarafından yapılır(12).

Dolaşımında EPO 6–9 saatlik yarı ömre sahiptir. EPO ilik eritroid prekürsörleri düzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterir (12). Eritropoetin kemik iliğinde hemopoetik kök hücrelerden proeritroblastların üretimini stimüle ettiğibelirlenmiştir. Hızlı hücre üretimi, şahıs düşük oksijen basıncında kaldığı sürece ya da yeteri kadar eritrosit yapıp, dokulara yeterli miktarda oksijen taşınuncaya kadar devam eder; bu değere ulaşıldığında eritropoetin yapım hızı, gerekli sayıda fakat fazla olmamak üzere, eritrosit üretimini sürdüreceğ düzeyine iner(11).

Eritropoetin tümüyle kaybolması halinde kemik iliğinde çok az sayıda alyuvar yapılır. Diğer bir ekstrem durum da, aşırı miktarda eritropoetin yapıldığı zaman ortaya çıkar. Bu koşullarda eritrosit üretimi normalin on katı ya da daha fazla artabilir(11).

Bir şahsın her iki böbreği de alınır ya da hastalıkla haraplanırsa, şahıs sürekli anemik duruma düşer. Çünkü ancak % 5–10 kadar eritropoetin böbrekten başka dokuda (başlıca karaciğer ve belki makrofajlarda) yapılır. Fakat bu, vücut gereksiniminin ancak üçte biri ya da yarısı kadar eritrosit yapımını gerçekleştirmeye yeter(11).

Eritrositlerin Yapımı İçin Gerekli Vitaminle

Olgunlaşma Faktörü - Vitamin B12 (siyanokobalamin): B12 vitamini bütün vücut hücreleri için esaslı bir besin maddesidir. Bu vitaminin eksikliğinde dokuların büyümesi genel olarak ağır bir şekilde deprese olur. Bu, B12 vitamininin DNA sentezi için gerekli olmasından kaynaklanır. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar (11).

Bu vitaminin eksikliğinde kemik iliğindeki eritroblastik hücreler hızlı proliferasyon göstermedikleri gibi, normalden daha büyük megaloblastik hücrelere dönüşürler. Makrosit adı verilen olgun eritrositler geniştir ve ince, düzensiz bir membrana sahip olup, normal disk şekilleri yerine oval biçimde görülürler (11).

Anormal şekilli hücrelerin nedeni şöyle açıklanmaktadır: DNA sentezindeki yetersizlik hücrelerin bölünme hızını yavaşlatırken, RNA yapımını engellemez. Böylece, normalden daha fazla RNA oluşarak, öteki bütün sitoplazmik içeriğin, hemoglobin dâhil, aşırı miktarda gelişmesine neden olur, bunlar da hücreyi büyütür(11).

Pernisiyöz Anemi, Vitamin B12 absorpsiyon bozukluğunun neden olduğu olgunlaşma kusurudur. Olgunlaşma kusurunun en genel nedeni, diyetle B12 vitaminin bulunmaması değil, vitaminin gastrointestinal sistemden absorpsiyonunun yetersizliğidir. Temel nedeni, atrofik gastrik mukozanın normal mide salgılarını sekrete edememesidir. Mide bezlerinin paryetal hücreleri interensek faktör denen bir glikoprotein salgırlar. Bu faktör besinlerle alınan B12 vitamini bağlanarak ince barsakta absorpsiyonunu sağlar. İntrensek faktörün yokluğunda hem enzim etkisi hem de absorpsiyon yetersizliği ile vitamin kaybı olur(11).

B12 vitamini absorbe olduktan sonra büyük miktarda karaciğerde depo edilir. B12 vitamini absorpsiyon bozukluğu 4-5 yıl gibi uzun bir süre sonra olgunlaşma kusuruna bağlı anemiye neden olur(11).

Folik Asit (Pteroilglutamik Asit): Folik asit de B12 gibi, fakat farklı yoldan DNA yapımı için gereklidir. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotidlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiurodilatin metilasyonunu hızlandırır(11).

2.1.3. Hemoglobin ve Eritrositler

Her hemoglobin molekülü birbirinin aynı olan iki globin zincirini içerir. Globin zincirleri değişik hemoglobinlerde farklıdır ve bu farklılıklar alfa, beta, epsilon, gamma, zeta olarak ifade edilir. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılır. Gower 1 hemoglobini, 2 zeta ve 2 epsilon zinciri içerir. Daha sonra Portland hemoglobini (zeta2 gamma2) ortaya çıkar. 37. gebelik gününde embriyonun hemoglobin yapısı Gower 1 (%42), Gower 2 (% 24), hemoglobin F (% 34)'den oluşur. 30 mm'lik bir embriyoda hemoglobin F % 50, hemoglobin Portland % 20 oranındadır. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar hemoglobin F (alfa2 gamma2) hâkim hemoglobindir. 6 aylık fetusta total hemoglobinin % 90-95'i hemoglobin F'dir. Bundan sonra bu oran giderek azalarak doğumda ortalama % 70'e iner. Doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde hemoglobin ve eritrosit yapım hızı süratle düşer. Doğumda % 55-85 oranlarında olan hemoglobin F doğumdan sonra hızla düşmeye başlar(4).

Yapım hızının düşük ve eritrositlerin yaşam süresinin nisbeten kısa oluşu sonucu, yaklaşık 2. ayda hemoglobin değerleri en düşük düzeye ulaşır (ortalama 11 g/dl). Bundan sonra yapım hızı artarak üçüncü ayda en yüksek değerlere yükselir(4).

Prematüre doğanlarda eritrosit yaşam süresi 35-50 gün civarındadır ve prematürelere eritrosit kitlesinin her gün % 1,5'i yıkılır. Morfolojik olarak erişkinde eritrositlerin % 70'i bikonkav, % 27'si konkav ve vakuolsüzdür. Yenidoğan eritrositleri morfolojik olarak da erişkinden farklılık gösterir. Membranda sülfidril, tokoferol düzeyleri azalmıştır ve bu nedenle yenidoğan eritrositleri kolay hemoliz olur(4).

Hyalin membran hastalığı ve doğum sonrası oluşan asfiksi kan volümünün azalmasına, travay süresinde asfiksi ise kan volümünün artmasına yol açar. Doğumdan 2-6 saat sonra yenidoğan kan volümü ortalama 85 ml/kg'dır. Prematürelere bu değerler daha yüksektir ve 89-105 ml/kg olarak bildirilmiştir. Miadında doğmuş bir yenidoğanda birinci ayın sonunda kan volümü 73 - 77 ml/kg'dır(4).

Hemoglobinin Oksijenle Birleşmesi: Hemoglobinin vücuttaki temel fonksiyonu, akciğerlerde oksijenle birleşme yeteneği ve oksijen gaz basıncının akciğerlerden çok daha düşük olduğu doku kapillerlerinde oksijeni hemen bırakmasına bağlıdır. Dahası, oksijen iyonik duruma gelmez, dokulara moleküler oksijen olarak taşınıp, gevşek ve çözülmeye hazır

bir şekilde ve iyonik olmaktan çok erimiş oksijen molekülü halinde doku sıvılarına bırakılır(11).

2.2. DEMİR METABOLİZMASI

Demir, hemoglobin ve miyoglobin yapımı ile öteki sitokrom, sitokrom oksidaz, peroksidaz ve katalaz gibi maddeler için önemlidir. Demirin ana görevi aynı zamanda hemoglobinin bir parçası olan Hem'i oluşturarak oksijen taşınmasını sağlamaktır. Oksijen ayrıca kastaki diğer bir hem proteini olan miyoglobulin ile bağlanır. Demir ayrıca mitokondrideki sitokrom sisteminde demir içeren enzimler açısından da kritik bir elementtir(13).

Demir, hemoglobin, miyoglobin, sitokromlar gibi oksijen taşıma, depolama gibi işlevleri olan proteinlerin ve enzimlerin yapısında bulunur. Miadında doğan bebeklerin organizmasında yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. Erişkinlerde bu miktarlar daha düşüktür(erkeklerde 50 mg/kg, kadınlarda 35 mg/kg). Vücuttaki total demirin % 60-91'i hemoglobin ve miyoglobin şeklinde, % 15-20'si depolanmış demir olarak (ferritin, hemosiderin) karaciğer, dalak ve kemik iliği hücrelerinde bulunur. Demirin % 1'inden azı da demire bağımlı enzim sistemlerinde işlev görür. Besin maddeleri ile alınan demir gastrointestinal sistemden emilir. Demirin başlıca emilim yeri duodenumdur, daha az miktarlarda mide ve jejunumdan da emilebilir. İnorganik demir tuzları % 5-16 oranında organik demir tuzları ise % 30-70 oranında emilir.

C vitamini, kalsiyum ve asit pH, demir emilimini kolaylaştırır. Antiasitler, fosfatlar ve fitatlar ise emilimi azaltır. Ayrıca hayvansal besinlerdeki demir (hem demiri), bitkisel besinlerdekinden daha kolay emilir. Başlıca demir içeren besinler et, yumurta sarısı, karaciğer, böbrek, dalak, yeşil sebze ve meyvelerdir(14).

Günlük demir gereksinimi çocuklarda ilk 6 ayda günde 10 mg, ikinci 6 ayda 15 mg'dır. 1-11 yaş arasında 10 mg/gün demir yeterli olurken, bu yaştan sonra 18 mg/gün demir ihtiyacı vardır(14).

2.2.1. Demirin Taşınması ve Depolanması

Demir ince barsaktan absorbe edildiği zaman derhal bir beta globulin olan, apotransferrine bağlanarak transferrini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır(11).

Demiri taşıyan transferrin iki formda bulunur; monoferrik (bir demir atomu içerir), diferrik (iki demir atomu içerir). Demirle bağlı transferrinin yarılanma zamanı tipik olarak 60–90 dakikadır ve oldukça hızlıdır. Tüm hücreler gelişimlerinin bir döneminde transferrin reseptörü tanımlarlar en çok transferrin reseptörüne sahip hücreler (hücre başına 300.000–400.000) gelişen eritroblastlardır(13).

Kandaki fazla demir vücudun bütün hücrelerinde, özellikle karaciğer hücrelerinde depo edilir. Karaciğerde fazla demirin % 60 kadarı depo edilir. Depo demir başlıca bir protein, apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir. Ferritin içinde depolanan bu demire depo demiri denir(11).

Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimiyen hemosiderin şeklinde depo edilir. Bu bağlanma, özellikle vücuttaki total demir miktarı apoferritin havuzunun kapasitesini aştığı zaman olur. Plazma demir düzeyi çok düşük değere indiği zaman demir ferritinden çok kolay ayrılır, fakat hemosiderinden ayrılması o kadar kolay olmaz. Demir plazmada transferrin içinde taşınarak gereksinimi olan dokuya verilir(11).

Belirgin sitüme edilmiş eritropoez ile demir ihtiyacı 6–8 kat kadar artar. Hemolitik anemilerde kırmızı hücre yıkılım oranı artmıştır, fakat kırmızı hücrelerden toplanan demir hemoglobin sentezi için çok etkili şekilde tekrar işlenir. Tersine, kan kaybı olan anemide kırmızı hücre üretimi ferritin ve hemosiderin depolarından mobilize olan demir miktarı ile sınırlıdır. Tipik olarak bu koşullardaki mobilizasyon oranı kırmızı hücre üretimini 2,5–3 kattan fazla arttıramaz. Eğer stimüle olmuş iliğe demirin dağılımı suboptimal ise, iliğin proliferatif cevabı azalmıştır ve normal hemoglobin sentezi hasarlanır. Sonuç mikrositik hipokromik anemi birlikteliğindeki hipoproliferatif iliktir(13).

Kan kaybı ve hemoliz eritroid iliğin demir açısından desteklenmesi için sebep oluştururken, inflamasyon gibi diğer nedenler depolardan demir salınımına etki ederler ve bu serum demirinde hızlı bir düşme ile sonlanabilir(13).

Alyuvarlar yaşam sürelerini tamamladıktan sonra yıkılırlar; hemoglobin hücreden serbestlenir ve makrofaj-monosit sistemi hücreleri tarafından sindirilir. Bu hücrelerden açığa çıkan demir ya ferritin havuzunda depo edilir ya da tekrar homoglobin sentezinde kullanılır(11).

Günlük Demir Kaybı: Başlıca feçesle olmak üzere erkeklerde günde 1 mg kadar demir kaybı olur. Kanama olduğu zaman demir kaybı artar. Böylece kadında menstrüasyon ile kan kaybı demir kaybını günde yaklaşık 2 mg'a yükseltir(11).

Demirin Gastrointestinal Kanaldan Emilimi: Aldığımız besinlerin içindeki demirin çoğu ette hemoglobin ve miyogloblin şeklinde (hem demiri) bulunur. Demir ince barsağın bütün bölümlerinden aktif absorpsiyonla emilir.

Emici hücrelerin fırçamsı kenarında, ferrik demir ferrik redüktaz tarafından ferröz forma çevrilir. Membran boyunca transportu ise divalent metal transporter-1 tarafından (DMT-1, aynı zamanda Nramp-2 ya da DCT-1 olarak bilinir) sağlanır. DMT-1 genel bir katyon taşıyıcıdır. Benzer şekilde başka bir ferrokسيدaz olan hefaestin burada diğer bir taşıyıcı ile hareket eder. Hefaestin bakır taşıyan protein olan seruloplazmine benzerdir(13).

Demir absorpsiyonunun kontrolünde diğer bir faktör de demir taşıyan protein, apotransferrin'dir. Apotransferrin kanda demiri taşımakla kalmaz, aynı zamanda hücre içine girerek bu hücrelerin sitozolünde de demiri taşır(13).

Demir absorpsiyonunun bu feed-back kontrol sistemine karşın, bir şahıs çok fazla miktarda demirli bileşikler yediği zaman kana fazla miktarda demir girer ve bütün vücuttaki makrofajlarda aşırı hemosiderin birikimine yol açar(11).

Hemoglobinin Yıkımı: Eritrositler, vücudun birçok bölgelerinde, özellikle karaciğer (Kupffer hücreleri), dalak ve kemik iliğindeki makrofajlar tarafından fagosite edildiğinden, hemoglobin derhal hücrelerden salınır. Bundan sonraki birkaç saat ya da gün içinde makrofajlar demiri hemoglobinden geriye, kana serbestletirler. Demir de kanda transferrinle taşınarak ya yeni eritrosit yapımı için kemik iliğine ya da ferritin olarak depo edilmek üzere karaciğer ve öteki dokulara götürülür. Hemoglobin molekülünün porfirin bölümü makrofajlar

tarafından bir safra pigmentine, bilirubine çevrilir. Bilirubin kana geçtikten sonra, karaciğerden safraya salgılanır(11).

Besinsel Demir Dengesi: Demiri dışarı atacak bir yol yoktur ve demir kaybına neden olan mekanizmalar kan kaybı (gastrointestinal kanama, mens ya da diğer kanama tipleri üzerinden) ya da deri ve barsaktan epidermal hücre kaybıdır. Normalde demirin vücuda girdiği tek yol besinlerden emilim (diyetle demir alımı) ya da tıbbi olarak oral ya da parenteral alımıdır. Demir ayrıca kırmızı hücre transfüzyonları ile de vücuda girebilir(13).

Eritroid hiperplazi, normal ya da artmış demir deposu varlığında bile demir emilimini stimüle eder. Yüksek düzeyde inefektif eritropoez birlikteliğindeki anemili hastalar aşırı düzeyde diyet demiri absorbe ederler. Zamanla bu demir birikimine ve doku hasarına neden olabilir. Demir eksikliğinde diyetten demir çok daha etkin emilir, demir birikimi varlığında tersi geçerlidir. Bu muhtemelen jejunal kript hücrelerinin villus üzerine absorbtif hücre olmak üzere göçlerinden önce sabitleşen sinyaller ile yönlendirilmektedir(13).

2.3.ANEMİLER

Anemi, eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin sağlıklı kişilerdeki normal değerlerin altına inmesidir. Çocukların ortalama eritrosit ve hemoglobin değerleri yaşa göre değişiklik gösterir (Tablo 1). Çocuklarda yaşa göre normal Hb değerlerinin 2 SD altı anemi kabul edilir. Irklar arasında da farklılıklar saptanmıştır(4).

Bazı patolojik durumlarda, siyanozlu kalp ya da pulmoner hastalıkta olduğu gibi veya oksijene yüksek affinitesi olan hemoglobin nedeniyle "normal sınırlar" içindeki Hb değerinde anemi bulunabilir. Bu durumlarda fizyolojik tanımlama daha uygundur. Anemi bir hastalıktan çok başka birincil olayların belirtisidir. Aneminin en kolay nicel tanımlaması hemoglobin ve hematokrit değerlerinin o yaş ve cins için ortalamadan iki standart sapma (% 95 güvenilirlik sınırı içinde) aşağıda olmasıdır. Normal hemoglobin konsantrasyonu yüksek rakımlarda (solunan oksijen içeriği daha düşüktür) deniz yüzeyine göre daha yüksektir. Erkeklerde puberteden sonra yüksek androjen düzeyleri eritrosit yapımını arttırdığı için hemoglobin düzeyleri daha yüksek bulunur(15).

Hemogloblin düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değerin altında ise deri ve mukozaların solukluğu belirgindir(4).

Taşikardi, kalp atım hacminde artış, dokulara daha kolayca oksijen sağlamak üzere disosiasyon eğrisinde sağa kayış ve kan akımında vital organlara yönelik anemiye uyum sağlayan fizyolojik değişikliklerdir. Anemi, eritrosit metabolizmasını da etkiler ve eritrosit içi 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) artar. Hemogloblin düzeyindeki azalışın yanısıra 2,3 DPG artışı oksijen disosiasyon eğrisinin sağa kaymasına neden olur. Böylece oksijen hemoglobinden daha kolay ayrılarak dokulara geçebilir.

Nedeni ne olursa olsun uzun süre devam eden ağır anemi taşipne, taşikardi, kalp büyümesi ve konjestif kalp yetersizliği ile sonuçlanır (1). Akut gelişen anemi sıklıkla iyi kompanse edilemez ve nabzın hızlanması, kan akım üfürümü, azalmış egzersiz toleransı, baş ağrısı, aşırı uyku (özellikle bebeklerde), kötü beslenme ve senkop ile kendini gösterebilir. Transfüzyon kararını verirken kardiyovasküler ya da fonksiyonel bozulmanın boyutları değerlendirilmelidir(15).

Tablo 1: Çocuklarda Yaşa Göre Normal Ortalama Hematolojik Değerler.⁴

Yaş	Hemoglobin (g/dl)	Eritrosit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hematokrit (%)	OEH (fl)	OEHb (Pg)	OEHK (%)
Kordon kanı	16.8	5.3	55.0,	107	34	32
1.gün	18.4	5.7	58.0	108	35	32.5
1. hafta	17.0	5.3	53.0	99	33	33
2. hafta	16.8	5.1	50.0	96	32	33
2 ay	13.3	4.5	38.9	85	30	34
3 ay	12.5	4.5	37.0	84	29	34
4 ay	12.4	4.5	36.5	79	27	34
6 ay	12.3	4.6	36.2	78	27	34
8 ay	12.1	4.6	35.8	77	26	34
10 ay	11.9	4.6	35.5	77	26	34
1 yaş	11.6	4.6	35.2	77	25	33
2 yaş	11.7	4.7	35.5	77	25	33
4 yaş	12.6	4.7	37.1	80	27	34
6 yaş	12.7	4.7	37.9	80	27	33
8 yaş	12.9	4.7	38.9	80	27	33
10-12 yaş	13.0	4.8	39.0	80	27	33
Erişkin						
Erkek	16.0	5.4	47.0	87	29	34
Kadın	14.0	4.8	42.0	87	29	34

OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi

OEHb: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

OEHK: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

Tablo 2: Çocukluk Yaşlarında Anemi Nedenleri

ERİTROSİTLERİN VEYA HEMOGLOBİNİN YETERSİZ YAPIMINA BAĞLI ANEMİLER

Kemik iliğinde eritroid seri ana hücrelerinin sayısal yetersizliği

Saf eritrositer anemiler

Kongenital saf eritrositer anemi (Diamond-Blackfan anemisi)

Edinsel saf eritrositer anemiler

Aplastik anemiler

Kongenital aplastik anemi (Fanconi anemisi)

Edinsel aplastik anemiler

Normal sayıda eritroid seri ana hücresi olmasına karşın yetersiz yapım

İnfeksiyon ve bağ dokusu hastalıkları ile yaygın neoplazmalarda görülen anemiler

Kronik böbrek hastalıkları anemileri

Kongenital diseritropoetik anemiler

Sütçocuğunun fizyolojik anemisi

Spesifik faktörlerin yetersizliği

Megaloblastik anemiler

Folik asit eksikliği

B12 vitamini eksikliği

Mikrositer anemiler

Demir eksikliği

B6 vitamini eksikliği

Kurşun zehirlenmesi

Kemik iliği infiltrasyonu (lösemiler, lenfomalar, nöroblastom)

ERİTROSİTLERİN AŞIRI YIKIMINA BAĞLI ANEMİLER (HEMOLİTİK ANEMİLER)

Eritrosite özgü (intrensek) bozukluklar

Yapısal bozukluklar

- Hereditör sferositoz
- Hemolitik eliptositoz
- Paroksizmal gece hemoglobinürisi
- Piropoikilositoz

Enzim bozuklukları

- Glükoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (favizm)
- Piruvat kinaz ve heksokinaz eksiklikleri

Hemoglobin sentezinde bozukluk

- Hemoglobin S, C, D, E hastalıkları (hemoglobinopatiler)
- Talasemiler

Eritrosit dışı (ekstrensek) etmenler

İmmün nedenler

- Pasif olarak kazanılmış antikorlar (yenidoğanın hemolitik hastalığı)
 - Rh uyumsuzluğu
 - ABO uyumsuzluğu
 - Alt grup uyumsuzlukları
- Aktif olarak antikor yapımı
 - İdiopatik otoimmün hemolitik anemi
 - Semptomatik (lupus, lenfoma)
 - İlaca bağlı (penisilin, metil dopa)

İmmün olmayan nedenler

- Toksik maddeler (arsenik, kurşun)
- İnfeksiyonlar (malarya, bakteri toksinleri)

KAN KAYBINA BAĞLI ANEMİLER

Akut kanamalar

Kronik kanamalar

Tablo 3. Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) Göre Anemilerin Sınıflandırılması

A. Hipokrom mikrositik anemiler

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

B. Makrositik anemiler

1. Megaloblastik kemik iliği
 - B12 vitamini eksikliği
 - Folik asit eksikliği
 - Hereditör orotik asidüri
 - Thiamine yanıtı anemi
 - Miyelodisplastik sendrom
2. Aplastik anemi
3. Diamond-Blackfan sendromu
4. Hipotiroidi
5. Karaciğer hastalığı
6. Normal yenidoğan
7. Artmış eritropoez
8. Obstrüktif ikter
9. Down sendromu
10. Diseritropoetik anemiler

C. Normositik anemiler

1. Konjenital hemolitik anemiler

- Hemoglobin mutantları
- Eritrosit enzim defektleri
- Eritrosit membran defektleri

2. Edinsel hemolitik anemiler

- İmmün hemolitik anemiler
- Mikroanjiopatik hemolitik anemiler

3. Akut kan kaybı

4. Kronik böbrek hastalığı

5. Kemik iliği infiltrasyonu

Çocukluk çağında anemi nedenleri üç büyük grupta toplanabilir:

- 1) Eritrositlerin veya hemoglobinin yetersiz yapımına bağlı anemiler;
- 2) Eritrositlerin aşırı yıkımına bağlı anemiler (hemolitik anemiler);
- 3) Kan kaybına bağlı anemiler (Tablo 2). Ayrıca anemileri ortalama eritrosit hacmine (OEH) göre mikrositer, makrositer veya normositer olarak da sınıflamak mümkündür (Tablo 3)(4).

Anemide en uygun tedavi yönteminin seçimi için nedenin kesin olarak belirlenmesi gerekir. Bir çocukta anemi nedeni araştırılırken, çeşitli yaşlarda sık görülen anemi şekillerinin farklı olduğu göz önüne alınmalıdır(4).

2.3.1. Anemilerde Öykü

Dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile anemi nedenlerinden sıklıkla şüphelenilebilir. Sıklıkla öykünün odaklanacağı noktayı hastanın yaşı belirler. Küçük bebekte dikkatli alınan bir beslenme öyküsü çok önemlidir. Sarılık, kan kaybı, ilaç injeksiyonu ya da kronik hastalık da aneminin olası nedenlerini gösterebilir. Çocuğun ileri dönemlerinde ve ergenlikte yapısal semptomların, düzensiz beslenmenin, ilaç alımının ya da özellikle menstrüel kanamaya bağlı

kan kaybının varlığı sıklıkla tanıya işaret eder. Doğumsal eritrosit bozuklukları (ör. Enzim eksiklikleri ve membran problemleri) sıklıkla yaşamın ilk 6 ayında ortaya çıkar ve genellikle tanı konamamasına karşın, sıklıkla yenidoğan sarılığı ile ilişkilidir. Dikkatli alınan bir ilaç öyküsü ilaca bağlı sorunların (G6PD eksikliğinde hemoliz, kemik iliği baskılanması, antikora bağlı hemoliz) belirlenmesinde önemlidir. Yalın besinsel demir eksikliği, inek sütü protein intoleransının gastrointestinal kan kaybına neden olduğu ve yetersiz demir alınmasını komplike ettiği bebeklik dönemi dışında ender görülür. Dikkatli alınan bir öykü kan kaybı için geniş bir araştırma yapmaksızın replasman tedavisi verilmesi için yeterli olabilir(15).

2.3.2. Anemilerde Klinik Belirtiler ve Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene aynı zamanda aneminin varlığını ve aneminin olası nedenlerini akla getirir. Sarılık olası hemolizi düşündürür. Peteşi ve purpura kanama eğilimini gösterir. Hepatosplenomegali ve adenopati infiltratif hastalığı akla getirir. Büyüme geriliği ve az kilo alımı organ yetersizliği ya da kronik hastalık anemisini düşündürür. Anemik bir hastada fizik muayenenin en önemli unsurlarından birisi, dışkıda gizli kan araştırılmasıdır. (Tablo 4)(15).

Akut anemi hemen hemen daima kan kaybı veya hemolize bağlıdır. Gerçekten, akut kan kaybı ile hipovolemi bulguları klinik tabloya hâkimdir ve hematokrit ve hemoglobin düzeyleri kan kaybı hacmini yansıtmaz. Bu hastalarda, asıl sorun anemi değil, hipotansiyon ve azalmış organ perfüzyonudur. Kan kaybı % 40'ı aşarsa hipovolemik şok belirtileri olan konfüzyon, hava açlığı, terleme artışı, hipotansiyon ve taşikardi belirginleşir(12).

Akut hemolitik hastalıkla oluşan işaret ve semptomlar eritrosit yıkımına yol açan mekanizmaya bağlıdır. Serbest hemoglobinin salımıyla birlikte intravasküler hemoliz akut sırt ağrısı, plazma ve idrarda serbest hemoglobin ve renal yetmezlikle birlikte olabilir. Daha kronik ve ilerleyici anemiyle birlikte semptomlar hastanın yaşına ve kritik organlara kan desteğinin yetersizliğine bağlıdır. Orta derecede anemiyle birlikte semptomlar yorgunluk, konuşma yeteneğinin kaybı, nefes darlığı ve taşikardidir (özellikle fiziki egzersizle)(12).

Tablo 4: Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımda Fizik Muayene

- A. Vital bulgular:** Nabız, arter kan basıncı (taşikardi, sıçrayıcı nabız, nabız basıncında artma, ortostatik hipotansiyon)
- B. Deri ve eklemleri:** Solukluk, ikter, purpura, telanjiektaziler, ayak ülserleri, kaşık tırnak
- C. Konjunktiva-sklera:** Solukluk, ikter, kanama, mavi sklera
- D. Gözdibi:** Papilla ödemi, kanama
- E. Ağız ve dudaklar:** Cheilitis, dişeti hipertrofisi, kanama, solukluk, stomatit, glossit, üremik/hepatik koku
- F. Kemikler:** Duyarlılık, tümör
- G. Lenf bezleri:** Büyüme, ek bulgu
- H. Kalp-akciğer-damarlar:** Üfürüm, galo, kardiyomegali, dispne, taşipne, ral, ödem
- I. Karın:** Hepatomegali, splenomegali, kitle, assit
- İ. Nörolojik muayene:** Titreşim-pozisyon duyusu, Romberg testi, Periferik nöropati
- J. Pelvik-rektal muayene:** Kanama, kitle, hemoroid

2.3.3. Anemilerde Laboratuvar Bulguları

Aneminin ilk laboratuvar değerlendirmesi aneminin derinliğini göstermek için hemoglobin ya da hematokrit değerlerine bakılmasını içerir. Anemiler sıklıkla tarama laboratuvar testlerinin anormalliği ile tanınır. Anemi tanısı bir kez doğrulandığında, formül, trombosit sayısı, indeksler ve retikülosit sayısı ile birlikte tam kan sayımı yapılmalıdır (Tablo 5). Kan yayması morfolojik anormallikler yönünden incelenmelidir. İndeksler ve retikülosit sayımından elde edilen veriler kullanılarak, araştırma yeterli ya da yetersiz eritrosit yapımına göre ya da hücrelerin mikrositik, normositik ya da makrositik olmalarına göre yönlendirilir. Periferik kan yaymasının incelenmesi eritrosit, beyaz küre ve morfolojinin ve trombosit sayısının belirlenmesinde önemlidir. Bu hücre incelemeleri aneminin eritroid dizide sınırlı bir olayla mı yoksa diğer kemik elemanlarını etkileyen bir işlev bozukluğuna mı bağlı olduğunu saptamak açısından dikkatle yapılmalıdır(15).

Tablo 5'de anemi tanısı ve ayırıcı tanısında kullanılan laboratuvar testleri özetlenmiştir.

Tablo 5: Anemili Hastaya Tanısal Yaklaşımda Laboratuvar İncelemeleri

Rutin incelemeler

- Tam kan sayımı: lökosit, trombosit ve eritrosit sayıları, Hb, Hct, MCV, MCHC, RDW
- Periferik kan yayması
- Retikülosit sayımı

Hemoliz doğrulama testleri

- Serum haptoglobin, bilirubin, LDH

Ayırıcı-gruplayıcı incelemeler

- Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi)
- Hemoglobin elektroforezi (talasemi, orak hücre sendromları, anormal hemoglobinler)
- Renal, hepatik biyokimyasal paneller (kronik böbrek/karaciğer hastalığı)
- Hormon profilleri (hipo/hipertiroidi, hipofizer/sürenal yetersizlik, hipoparatiroidi)
- B12 vitamini, folat düzeyleri (B12/folik asit eksikliği durumları)
- Coombs testleri (otoimmün hemolitik anemiler)
- Kemik iliği aspirasyonu + biyopsisi (infiltrasyon, metastaz, fibrozis, aplazi)

Hemolitik durumlar için özel incelemeler

- Enzim düzeyleri (glikoz 6-fosfat dehidrojenaz, pirüvat kinaz eksiklikleri)
- Ozmotik fragilite testi (herediter sferositoz)
- Oraklaşma testi (orak hücre sendromları)
- Sükroz lizis, asit Ham testleri, hemosiderinüri (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)
- Koagülasyon profili (yaygın damar içi pıhtılaşması durumları)
- Lipid profili (mahmuz hücreli anemi)
- Ekokardiyografi (protez kapak, endokardit)

Tarayıcı incelemeler

- Görüntüleme tetkikleri: Direkt/kontrastlı filmler, USG, BT, MR, sintigrafi, anjiyografi
- Mikroskopik kanama arama: İdrarda, dışkıda, balgamda

Tam Kan Sayımı (TKS)

Rutin tam kan sayımı (TKS) değerlendirmenin parçası olarak gereklidir ve hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri; ortalama eritrosit volümü MCV (fl), ortalama eritrosit hemoglobin miktarı MCH (pg), eritrosit volümü başına ortalama hemoglobin konsantrasyonu MCHC (gr/dl) olarak verilir. Yaş, cins, gebelik, sigara içimive rakım gibi bir takım fizyolojik faktörler normal TKS değerlerini etkilerler. Yüksek rakımda yaşayan veya ağır sigara tiryakilerinde erkek veya kadınlarda yüksek-normal hemoglobin değerleri alınabilir(12).

Eritrosit İndeksleri

TKS günümüzde çoğunlukla otomatik hücre sayım cihazlarıyla yapılmaktadır. Bu cihazların verdiği eritrosit indeksleri anemi tanısında ilk basamağı oluşturur.

RBC (Eritrosit Sayımı): En az 10.000 eritrosit sayılarak manuel sayıma oranla daha güvenilir sonuçlara ulaşılır. Sayımların yanı sıra verilen histogramlar da yararlı olabilir. Örneğin RBC normal dağılımının sol tarafında görülen bir tepecik skizositlerin varlığına işaret olabilir. Tersine RBC histogramının sağında kuyruk tarafında bir kümelenme soğuk aglütinine bağlı eritrosit aglütinasyonunu düşündürür. RBC histogramının tümüyle sola kayması mikrositoza, sağa kayması da makrositoza işaretir. Bimodal RBC histogramı farklı morfolojili 2 eritrosit popülasyonuna, kan transfüzyonu sonrasında veya mikrositer ya da makrositer anemide tedaviye yanıtın başladığına ya da miyelodisplaziye erken bir işaret olabilir(18).

MCV (Mean Corpuscular Volume: Ortalama Eritrosit Hacmi): Direk olarak empedans veya ışık saçılması yöntemiyle ölçülmektedir. Eritrositlerin ortalama hacimleri femtalitre (fl) olarak gösterilir. Normal eritrositlerin hacimleri 80-100 fl'dir. 80 fl altındaki eritrositler mikrositik, 100 fl üzerindeki değerlerde ise makrositik olarak kabul edilir. Anemilerin sınıflamasında en faydalı olan parametredir. Anemi ve MCV düşüklüğündehipokrom ve mikrositer anemiler akla gelir. Bunlardan da en sık olarak demir eksikliği, talasemiler, kronik hastalık anemileri görülür. Anemi ve MCV yüksekliğinde megaloblastik anemiler ve miyelodisplastik sendromlar düşünülmelidir(19).

Hb (Hemoglobin): Siyanmethemoglobin yöntemi ile fotometrik olarak okunur. Kanda Hb miktarı çoğunlukla g/dl olarak verilir. Normal değerler çocuklarda yaşa göre farklılık göstermektedir(18).

Hct (Hematokrit): Kan sayımı cihazlarında hematokrit ölçülmemekte, MCV ve eritrosit sayımından faydalanarak hesaplanmaktadır. Değerler % olarak verilir. Mikrohematokrit santrifüj yöntemi ile ölçülen hematokrit, kan sayımı cihazıyla bulunanlardan biraz daha düşüktür. Çünkü santrifüje edilen eritrosit sütunu ne denli hızlı çevrilse de bir miktar plazma içermektedir. Buna rağmen mikrohematokrit santrifüj yöntemi, manuel yöntemler içinde en güvenilir olanıdır(18).

MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin: Ortalama Eritrosit Hemoglobini): Eritrosit içindeki ortalama Hb miktarını gösterir. Normal değeri 30-34 pikogramdır (pg). Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) eritrositlerin ortalama hemoglobini gösterir. Anemi sınıflamasında MCV ile paralellik gösterir. Mikrositik anemilerde hacmi küçük olan eritrositlerin içerdiği hemoglobin az olduğundan MCH de düşüktür(18).

MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu): Eritrosit içindeki hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir. Normal değeri % 30-36 arasındadır. Kan sayımı aletinin sağlıklı çalışıp çalışmadığını kontrol etmeye yarayan bir parametredir. Herediter sferositozda MCHC yükselir(18).

HDW (Hemoglobin Distribution Width: Hemoglobin Dağılım Genişliği): HDW anizokromiyi gösterir. Talasemi minorda, normal RDW, yüksek HDW bulunurken, demir eksikliğinde hem RDW hem de HDW yüksektir. Hemolitik anemilerde de MCV, RDW ve HDW yüksektir(18).

RDW (Red Cell Distribution Width: Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliği): Eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değerdir. Eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. Başka bir deyişle anizositozun objektif bir göstergesidir. Eritrosit büyüklüğünün dağılımını incelemek için "Red cell distribution width-coefficient variation" (RDW-CV) ve "Red cell distribution width- standard deviation" (RDW-SD) olmak üzere iki istatistiksel yöntem kullanılır. RDW-CV bir standart deviasyondaki (eritrositlerin % 68.26'sının) histogram genişliğinin MCV'ye bölünüp, 100 ile

çarpımıyla hesaplanır. RDW-SD ise eritrositlerin % 20'sinin bulunduğu bölgedeki genişliği göstermektedir. RDW-CV'nin normal değeri % 14, RDW-SD'nin değeri ise 45 fl'dir. RDW-SD demir eksikliği anemisinin erken dönemi ile talasemi taşıyıcılarını ayırt etmede kullanılır. Talasemi taşıyıcılarında eritrositler mikrositiktir, yani anizositoz demir eksikliğindeki kadar belirgin değildir (RDW normaldir). RDW-SD çok küçük mikrositik veya makrositik bir eritrosit duyarlıktadır. RDW'nin % 17'den fazla oluşuna mikrositoz eşlik ederse demir eksikliği düşünülmelidir. Anemi belirmeden önce en erken belirtinin RDW yüksekliği olduğu belirtilmektedir(18).

Retikülosit Sayısı (Ret): Retikülosit sitoplazmasında RNA kalıntıları bulunmaktadır. Krezil mavisi ile vital boyama yapılarak RNA artıkları mikroskopta belirlenebilir. Mikroskopta 1.000 eritrosit sayarak retikülositleri belirleriz; oysa elektronik sayıcılarda en az 30.000 hücre sayılmaktadır. Retikülositlerin normal değeri % 1-2'dir. Fakat hematokriti düşük hastalarda sağlıklı değere ulaşmak için düzeltilmiş retikülosit sayısını vermek daha doğrudur(18).

Anemilerin başlangıç sınıflandırılmasında doğru retikülosit sayımı anahtar rolü oynar. Normalde, retikülositler kemik iliğinden yakın zamanda salınmış olan eritrositlerdir. Rezidüel ribozomal RNA'yı presipite ettiren supravital boyayla boyanarak tanınırlar. Bu presipitatlar mavi veya siyah delikli boncuklar halinde görünürler (Şekil 2). Bu rezidüel RNA retikülositin yaşamında dolaşımında ilk 24-36 saatinden sonra metabolize olur. Normalde retikülosit sayısı % 1-2 arasındadır ve dolaşımdaki eritrosit popülasyonunun günlük % 0,8-1,0'inin yerine konduğunu gösterir. Doğru yorumlanan retikülosit sayısı eritrosit popülasyonunun güvenilir bir ölçütüdür(12).

Anemilerin başlangıç sınıflandırılmasında, hastanın retikülositi beklenen retikülosit sayısı ile karşılaştırılır. Genelde eğer EPO ve eritroid ilik orta derecede anemiye yanıtı ise (Hb<10gr/dl), eritrosit yapım hızı anemi çıkışını izleyen 10 gün içinde normalin 2-3 katına çıkar. Aneminin yerleşmesi durumunda retikülosit yanıtının normale göre 2-3 katından az olması ilik yanıtının yetersiz olduğunu belirtir(12).

İlik yanıtının hesaplanmasında retikülosit sayısının kullanılması için, iki düzeltme yapmak gerekir. İki kez düzeltilmiş retikülosit sayısına retikülosit yapım indeksi denir ve normale kıyasla kemik iliği üretimini gösterir. Retikülositler rutin olarak 1000 eritrosite

oranlanarak sayılır; bu nedenle anemide görülen paydadaki bir azalma retikülosit sayısını yanlış şekilde arttıracaktır. RPI'nin hesaplanması için formül:

$$\text{RPI} = \text{Retikülosit Sayısı} \times \frac{\text{Gözlemlenen Hb değeri} \times 0,5}{\text{Normal Hb değeri}}$$

RPI'nin üçten büyük olması artmış yapımı düşürür ve akla hemoliz ya da kan kaybı getirilmelidir; 2'nin altındaki indeks azalan yapımı ya da aneminin derinliğine göre etkisiz kalan yapımı akla getirir. Retikülositopeni şu anlamlara gelir:

1. Anemi o kadar akut gelişmiştir ki, iliğin yanıt vermek için yeterli zamanı olmamıştır,
2. Retikülositler yıkılmaktadır (antikora bağlı),
3. İntrinsek kemik iliği hastalığı vardır(15).

Eritrosit indekslerindeki belirgin değişiklikler, olgunlaşma bozuklukları veya demir eksikliğini yansıtır. Klinik laboratuvarlarda hem eritrosit, hem lökositlerin tanımı, ayırdedici lökosit sayımı, trombosit sayısı hepsi birden verilir. Şiddetli anemisi ve eritrosit morfolojik anormalliği olan hastalarda, kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi tanının kararlaştırılmasında önemli olabilir(19).

TKS komponentleri aynı zamanda aneminin sınıflandırılmasına yardım eder. Normalden daha düşük MCV mikrositozu, yüksek MCV makrositozu yansıtır. MCH ve MCHC hemoglobin sentez bozukluklarını yansıtır. Otomatik hücre sayıcılarında eritrosit volüm dağılım genişliği (RDW) tanımlanır. MCV küçük popülasyonlarda makrosit ve mikrositlerin görünümüne duyarsızdır(19).

Anemi Ayırıcı Tanısı Açısından Eritrosit İndislerinin Yorumlanması

Her zaman olduğu gibi hastanın anemnezi ve kliniği kan sayım sonuçlarından daha kıymetlidir. Hastanın anemi bulguları yoksa düşük hemoglobin, hematokrit ve diğer eritrosit parametrelerinin cihaz hatası veya başka bir hastaya ait olabileceğini muhakkak düşünmeliyiz. Bu durumun tam tersi de olabilir. Anemisi ve kanaması olan bir hastada normal

kan sayım sonuçları geldiğinde yine başka bir hasta veya cihaz hatası olabileceğini aklımızdan çıkarmamız gerekir(19).

Solukluğu olan bir hastada sadece eritrosit ile ilgili parametrelerde anormallik varsa anemi sınıflamasında bize yol gösterici olan parametre MCV'dir. MCV düşükse mikrositik, normale normositik, yüksekse makrositik anemileri düşünmeliyiz. Hastanın MCV'si düşükse RDW'ye bakılması gerekir. Eğer RDW yüksekse demir eksikliği, RDW normale talasemi taşıyıcılığı olabilir. Kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisinde ılımlı lökositoz ve trombositoz olabilir. Talasemi taşıyıcılığında hastanın RBC değeri daima yüksektir. Yine MCV düşük, RDW normal ve MCHC artmış bir hastada herediter sferositoz olabilir. Anemisi ve MCV yüksekliği olan bir hastada megaloblastik anemi olabilir. B12 ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerde lökopeni ve trombositopeni olabileceği hiç unutulmamalıdır. Genellikle bu hastalar yanlışlıkla aplastik anemi, akut lösemi veya miyelodisplastik sendrom tanısı alabilmektedirler(19).

Tablo 8'de eritrosit indekslerinden yola çıkarak anemi tanısına yaklaşım özetlenmiştir.

Mentzer indeksi

$$MI = [MCV (\text{Ortalama eritrosit hacmi}) / RBC (\text{eritrosit sayısı})]$$

Talasemi taşıyıcılarında elektroforez öncesi ipucu verir. Mentzer indeksinin 13'ün altında olması, periferik yaymada 'target' hücrelerinin görülmesi, RDW'nin normal olması talasemi taşıyıcılığı lehinedir(20).

Periferik Kan Yayması

Periferik kan yayması eritrosit yapım defektleri hakkında önemli bilgi sağlar. Eritrosit indekslerini tamamlayıcı olarak, kan yayması aynı zamanda hücre boyutları (anizositoz) ve şekil değişiklikleri (poikilositoz)'ndeki farklılıkları belirtir. Anizositoz derecesi genellikle RDW veya hücre boyutları dağılımı ile koreledir. Poikilositoz kemik iliğinde eritrosit öncülerinde olgunlaşma defektini veya dolaşımdaki eritrositlerdeki fragmantasyonu düşündürür. Kan yayması aynı zamanda polikromazi gösterebilir; eritrositler normalden hafifçe daha büyüktürler ve Wright-Giemsa boyasıyla grimsi mavi renkte görülürler. Bu hücreler kemik iliğinden olgunlaşmadan erken salınan retikülositlerdir ve renkleri rezidüel

miktarlarda ribozomal RNA'yı belirtir (Şekil 2). Bu hücrelerin dolaşımında bulunmaları, EPO uyarısına yanıt olarak veya kemik iliğinin hasarlanması (fibrozis, kemik iliğinin malign hücrelerle infiltrasyonu, vs) sonucunda kemik iliğinden bozuk salımı sonucudur.

Dimorfik tablo (sideroblastik anemide), oraklaşmış hücreler, çekirdekli eritrositler (orak hücreli anemide), kalem veya puro hücreleri (demir eksikliği anemisinde), bazofilik stippling (kurşun zehirlenmesi veya talasemi taşıyıcılığında), target hücreleri, irregüler küçük eritrositler (hemoglobino patilerde) ve diğerlerinin görünmesi spesifik bozukluklar için veriler sağlar(12).

Demir Desteği ve Depolarının İncelenmesi

Diğer önemli bilgi demir profilinin ölçümü ile elde edilebilir. Bunlar serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), indirekt olarak transferrin düzeylerinin ölçümü ve serum ferritindir. Hemoglobin sentezi için geçerli demiri yansıtan laboratuvar ölçümleri serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin satürasyon yüzdesidir(TS). Transferrin satürasyon yüzdesi aşağıdaki formülden hesaplanır(12).

$$\text{Transferrin satürasyon yüzdesi} = \frac{\text{Serum demiri} \times 100}{\text{TDBK}}$$

Plazma Demir Düzeyi: Serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve transferin satürasyonu değerleriyle belirlenebilmektedir. Serum demirinin tamamına yakın bölümü transferrine bağlı olarak taşınmakta olup gün içinde değişiklikler göstermektedir. Demir eksikliği anemisinde ise düşük düzeylerde bulunmaktadır. Sabahları daha yüksek akşamları daha düşük değerlerde olması nedeniyle kan örneklerinin sabah ya da öğleden önce alınması önerilmektedir(20).

Total demir bağlama kapasitesi (TDBK): Serum demirinden daha az değişiklikler göstermekte demir eksikliğinde artmaktadır(20).

Transferrin saturasyonu ise serum demirinin TDBK'ne oranını göstermekte demir eksikliğinde ve enfeksiyonlarda azalmış düzeylerde bulunmaktadır(20).

Serum Ferritin Düzeyi: Normal koşullar altında depo demirini yansıtmaktadır. Çocuklarda normal değerleri yaşla değişkenlik göstermekte yenidoğanda yüksek olan değerler bebeklik ve çocukluk çağında azalmaktadır. Düşük ferritin değerleri demir depolarının azalmış olduğunu gösterirken hafif üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenteritler gibi çocuklarda yaygın olarak görülen enfeksiyonlarda ve inflamasyonda normal ya da yüksek düzeyler elde edilebilmektedir (20). Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve akut veya kronik inflamasyon varlığında temel düzeylerin defalarca üstüne çıkar (Tablo 7). Tablo 6'da çocuklarda yaşa göre serum demiri, TDBK, TS, serum ferritini eşik değerleri verilmiştir(12).

Kemik İliği Muayenesi

Kemik iliği aspirat ve yayması veya iğne biyopsisi kemik iliği bozukluklarında örneğin miyelofibrozis, eritrosit olgunlaşma defekti, veya infiltratif hastalıkların tanısında faydalıdır. Bir hücre serisinin (miyeloide karşı eritroid) azalması veya çoğalması, diğeriyle karşılaştırılması, kemik iliği yaymasında çekirdekli hücrelerin ayırdettirici sayımı(eritroid/granülositik [E/G] oranı) ile yapılır. Hipoproliferatif anemili bir hastada retikülosit yapım indeksinin < 2 oluşu E/G oranının 1:2 veya 1:3 olduğunu gösterir. Tersine bir hastada hemolitik hastalık ve yapım indeksi > 3 ise E/G oranı en az 1:1 olacaktır. Matürasyon bozuklukları, yüksek E/G oranı ve düşük retikülosit yapım indeksi arasındaki farklılıklardan tanımlanır. Demir depolarının varlığı veya gelişmekte olan eritrositlerde demirin gösterilmesi için ya ilik yayması veya biyopsisi boyanabilir. Depo demiri ferritin veya hemosiderin formundadır. Dikkatle hazırlanmış kemik iliği yaymalarında küçük ferritin granülleri gelişmekte olan eritroblastların % 10 - % 20'sinde görülebilir. Bu hücrelere sideroblast adı verilir (12).

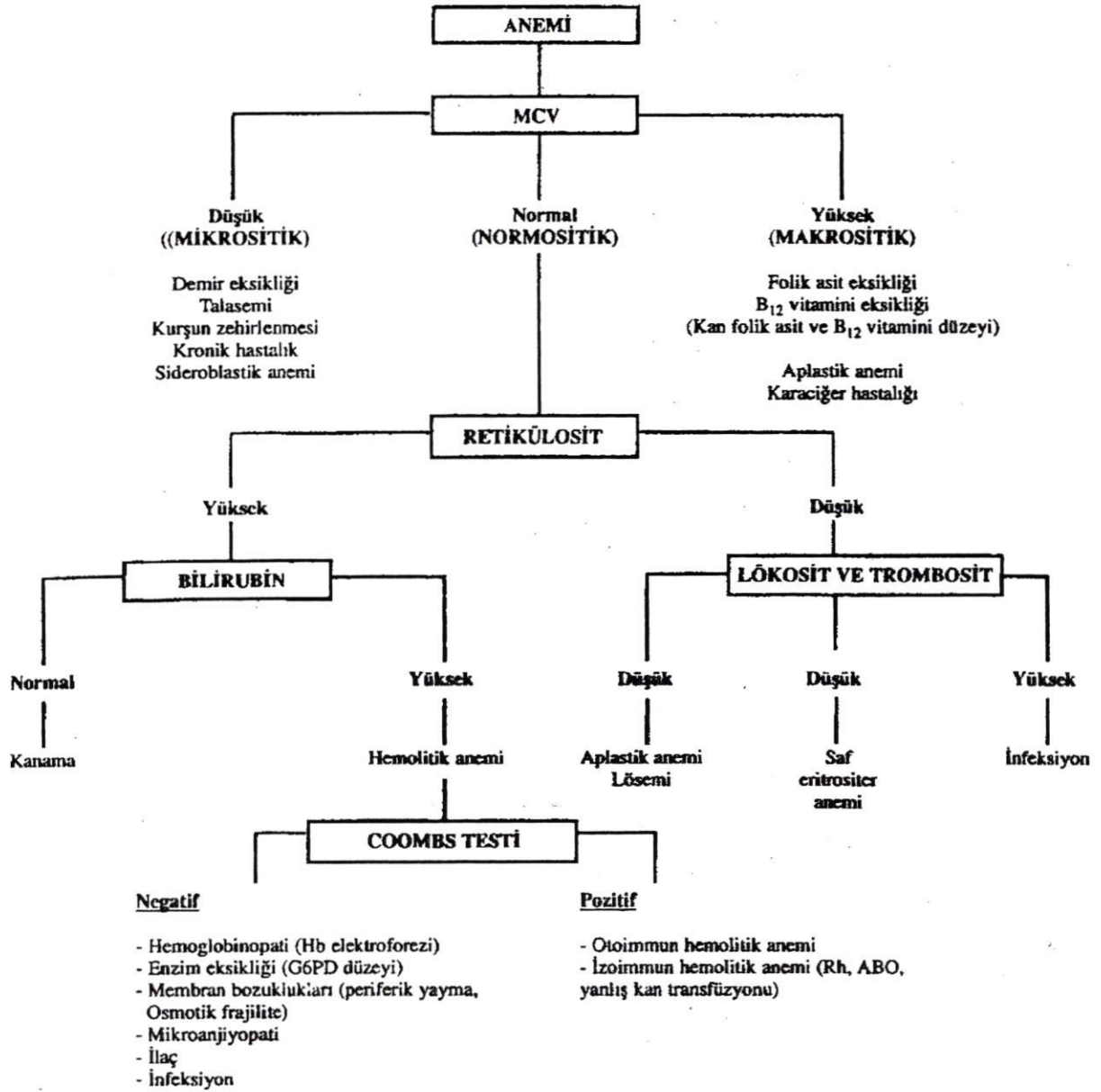
Tablo 6: Çocuklarda Demir Eksikliği Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri ve Eşik Değerleri.²¹

Hematolojik testler	Yaş (yıl)	Eşik değer
Hb	1-2	< 10. 7 g/dl
	3-5	< 10. 9 g/dl
Hct	1-5	< %32
MCV	1-2	< 70 fl
	3-5	< 73 fl
MCH	1-2	< 22 pg
	3-5	< 25 pg
MCHC	1-5	< 32 g/dl
RDW	1-5	>% 14. 5
Biyokimyasal Testler	Yaş (yıl)	Eşik değer
Serum demiri	1-5	< 30 µg/dl
TDBK	1-3	>480 µg/dl
	3-5	>470 µg/dl
Transferrin Satürasyonu	1-2	< % 8
	3-5	< % 9
Eritrosit protoporfirini	1-5	≥35 µg/dl tamkan
Serum ferritin	1-5	8-12 µg/L (ng/ml)

Tablo 7: Demir ile İlgili Biyokimyasal Testleri Etkileyen Durumlar.²⁰

Test	Yükselten Nedenler	Düşüren Nedenler
Serum demiri	Günün geç saatlerinde örnek alınması Diyetteki demir Demir tedavisi	Enfeksiyon İnflamasyon
Transferrin	Oral kontraseptif	Enfeksiyon ve inflamasyon
Ferritin	Enfeksiyon ve inflamasyon Hepatosellüler hastalık	Hipotroidi Vitamin C eksikliği
Eritrosit	Kurşun zehirlenmesi	
Protoporfirini	Hemolitik anemi Enfeksiyon ve inflamasyon	

Tablo 8: Anemi Tanısına Yaklaşım



Diğer Laboratuvar Tetkikleri

Hemoglobin elektroforezi: Selüloz asetat, agar jel, mikrokolon kromatografi ve HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi) gibi çeşitli yöntemlerle yapılır. Bunlar arasında HPLC en hassas ve hızlı yöntem olup 7 dakikada normal ve anormal hemoglobinlerin (Hb A, A₂, F, D, S, C) profilini çıkarır. Normalde de Hb F yapımı 48. haftaya kadar sürdüğünden Hb elektroforezinde sağlıklı değerlendirme bir yaşından sonra yapılabilir ve değişik hemoglobinler saptanabilir(22).

Serbest Eritrosit Protoporfirin Düzeyleri: Demir eksikliği ve enfeksiyonlardan birkaç gün sonra orta derecede yükselirken kurşun zehirlenmesi olgularında çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir(20).

Serum Transferrin Reseptör Düzeyleri (sTRI): Kronik enfeksiyonların ayırıcı tanısında önem taşımakta demir eksikliğinde, hemolitik anemi, talasemi ve hemolitik anemilerde artmış bulunabilmektedir. Bazı araştırmacılar sTRI/log fer değerlerinin demir eksikliği anemisinin tanısında yararlı olabileceğini ileri sürmektedirler(20).

Direk Coombs Testi: Hemolitik anemiden şüphelenildiğinde mutlaka yapılmalıdır. Pozitif olması otoimmün veya izoimmün hemolitik anemi lehinedir(23).

G6PD Düzeyi: G6PD eksikliğinde düşük değerler elde edilir(23).

Ozmatik Fragilite Testi: Herediter Sferositoz için değerlidir(23).

2.4. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği anemisi, vücuda giren demirin hemoglobin yapımı için yetersiz olması şeklinde tanımlanabilir. Demir eksikliği dünyada aneminin en sık görülen nedenidir. Hastalık yaşamın her döneminde görülmekle birlikte küçük çocuklarda ve kadınlarda daha sıktır. Genellikle alınan demir miktarı ile gereksinim arasındaki dengesizlik esas nedendir. Çocuklarda hızlı büyüme, gebelikte artan demir gereksinimi, menstrüasyon, demir eksikliğini ortaya çıkaran fizyolojik nedenlerdir. Dünyanın her ülkesinde demir eksikliği bildirilmekle birlikte, sıklık oranı toplumdan topluma değişmektedir(4).

2.4.1. Demir Eksikliğin Aşamaları

Vücutta demir yetersiz olduğunda önce demir kemik iliğinde azalır ve RDW artar. Sonra demir transportu azalır ve bu durum serum demir düzeyinin azalmasıyla kendini gösterir. Sonra da eritropoez etkilenecek MCV'nin düştüğü ve kırmızı hücre protoporfirin yoğunluğunun arttığı hipokrom mikrositer anemi gelişir(21).

Demir kaybı sırasıyla bazı değişikliklere veya belli evrelere yol açar (Tablo 9).

Evre I: Demir kaybı, alımını aşarsa bu negatif demir dengesi ile demir deposu (kemik iliği demir içeriği ile temsil edilir) giderek boşalır. Hb ve serum demiri normal kalmasına karşın serum ferritin yoğunluğu düşer. Demir deposu azalırken, diyetle alınan demirin emiliminde ve demir bağlama kapasitesinde kompensatuvar artış olur.

Evre II: Harcanan demir depoları eritroid ilik tarafından karşılanamaz. Plazma transferrin düzeyi artarken serum demir yoğunluğu düşer, eritrosit yapımı için gerekli hazır demir giderek azalır. Serum demiri < 50 µg/dl ve transferrin satürasyonu < % 16 olduğunda eritropoez bozulmuştur. Serum ferritin reseptör yoğunluğu yükselir.

Evre III: Eritrositleri ve eritrosit indeksleri normal görünömlü bir anemi tarif edilir.

Evre IV: Mikrositöz ve sonra hipokromi bulunur.

Evre V: Demir eksikliği dokuları etkileyerek semptom ve belirtilere yol açar(24).

Tablo 9: Demir Eksikliğinin Gelişim Evreleri. ²⁵

	Normal dönem	Prelatent Dönem	Latent Dönem	Demir Eksikliği Erken dönem	Anemisi Geç dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum ferritini	N	↓	< 12	< 12	< 12
Transferrin Sat.	N	N	< 16	< 16	< 16
FEP	N	N	↑	↑↑	↑↑
Hb	N	N	N	8-14	< 8
MCV	N	N	N	N, ↓	↓
Epitelyal değişim	N	-	-	-	+

FEP: Eritrosit serbest protoporfün, N: Normal

Demir eksikliği anemisi, aneminin ve demir eksikliğinin belirgin kanıtlarının bulunduğu durumdur. Bununla beraber, demir eksikliğinin oluşum basamaklarını belirlemek faydalıdır. Bunlar üç aşamaya ayrılabilir. İlk basamak vücudun demir ihtiyacının (ya da kaybının diyetten emilim kabiliyetinin aştığı negatif demir balansıdır. Bu aşama kan kaybı, gebelik (fetusun kırmızı hücre üretimi için demir ihtiyacının annenin sağlama kapasitesini

geçtiği durumlar), adelösanlardaki hızlı büyüme atakları, ya da yetersiz diyet demir alımı gibi birkaç fizyolojik mekanizmanın sonucu gerçekleşebilir. En sık neden fetusun ya da hızla büyüyen çocuğun ihtiyaçlarını, bireyin hemoglobin sentezi için gerekli demiri diyetten emebilme yeteneğini aşmasıdır. Günlük 10–20 ml. Eritrositi aşan kan kaybı, barsağın normal diyetten emebileceği demir miktarından fazladır. Bu koşullar altında, demir açığı redopolama bölgelerinden demirin mobilizasyonu ile kapatılmalıdır. Bu dönemde demir depo değerleri, ferritin düzeyi ya da ilik aspirasyonlarında boyanabilir demirin görünmesi düşecektir. Demir depoları var olduğu ve mobilize olduğu sürece, serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve kırmızı hücre protoporfirin düzeyi normal sınırlarda kalır. Bu aşamada kırmızı hücre morfoloji ve ölçütleri normaldir(23).

Demir depoları tükendiğinde, serum demiri düşmeye başlar. Yavaş yavaş, TDBK kırmızı hücre protoporfirin düzeyi gibi artmaya başlar. Serum ferritin düzeyi < 15 ng/ml olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Serum demiri normal sınırdaki kaldığı sürece; hemoglobin sentezi, azalan demir depolarına rağmen etkilenmez. Transferrin saturasyonu %15-20'ye düştüğünde, hemoglobin sentezi bozulur. Bu, demir eksikliğinde eritropoezaşamasıdır. Periferik yaymanın dikkatli evaluasyonu mikrositik hücrelerin ilk görünümünü ortaya çıkarır ve eğer laboratuvar teknolojisi uygun ise, dolaşımda hipokromik retikülositler görülür. Yavaş yavaş, demir eksikliğini gösterecek şekilde, hemoglobin ve hematokrit düşmeye başlar. Bu noktada TS % 10-15'tir(13).

Aneminin henüz eşlik etmediği demir eksikliğinde serum ferritini <10 ng/dl, eritrosit protoporfirini >2,5 µg/g haemoglobin ve MCV <72 fl'dir(26).

Hafif anemi (hemoglobin 10-13 g/dl) varlığında kemik iliği hipoproliferatiftir. Bazı ciddi anemilerde (hemoglobin 7-8 g/dl) hipokromi ve mikrositoz (Şekil 1-A) daha belirgin olur, periferik yaymada pro ya da kalem şekilli formlar ve target hücreler (Şekil 1-C) şeklinde farklı şekilli eritrositler (poikülositoz) görülür ve eritroid ilik artarak inefektif olur. Sonuç olarak, aşırı uzamış demir eksikliği anemisi ile birlikte hipoproliferasyondan çok eritroid hiperplazi gelişir(13).

2.4.2. Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı

Demir eksikliği anemisinin en sıklıkla görüldüğü yaş grubu 6 ay ile 2 yaş arasındadır. Ülkemizde çocukluk yaşlarında demir eksikliği anemisi oranı dikkati çekecek kadar yüksektir. Demir eksikliği anemisi erişkin erkeklerde ve postmenstrüel dönemdeki kadınlarda çok daha az görülür(4)

Yurdumuzda İzmir'de 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı % 30,1 olarak bulunmuştur. DEA en sık 13-24 ay yaş grubunda ve % 44,4 olarak tespit edilmiş olup bu grubun içinde de % 60 oranıyla 13 aylık çocuklarda pik yaptığı belirlenmiştir. DEA saptanan olguların % 55,2'si orta ($8 \leq \text{Hb} < 10$ gr/dl), % 15,6'sı ise ağır ($\text{Hb} < 8$ gr/dl) anemi olarak saptanmıştır(2).

İstanbul'da 5-36 ay arası 166 olgu ile yapılan bir çalışmada ise olguların % 72,3'ünde demir eksikliği ve bunların % 47,6'sında DEA saptanmıştır. Sosyoekonomik durum, cinsiyet ve beslenme alışkanlıklarının (ilk 6 ay anne sütü ile beslenme hariç) prevalansa etki etmediği de gözlenmiştir(3).

Yurdumuzda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan başka bir çalışmada 2-6 yaş arasında % 32 çocukta, 7-12 yaş arasında % 29,3 çocukta DEA saptanmıştır. Cinsiyetin demir eksikliği anemisi sıklığı üzerine etki etmediği gözlenmiştir(27).

Manisa ilinde yapılan bir çalışmada % 44 çocukta anemi olduğu; bunların % 18'inde ise demir eksikliği anemisi olduğu saptanmıştır. Olgular anemi yönünden incelendiğinde, 0-2 yaş ile 2-14 yaş grupları arasında ve ayrıca kızlar ile erkekler arasında istatistiksel yönden anlamlı fark saptanmamıştır(28).

Yine Manisa'da Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD'da 1656 olgu ile yapılan bir çalışmada, hastaneye başvuran ve yaşları 2 ay-15 yıl arasında değişen (ortalama 33,8 ay) çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı % 17,8 olarak bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi en sık 7-24 ay arasında olup (% 31,7), bunu 3-5 yaş grubu (% 20,3), 6-11 yaş grubu (% 8,3) ve 2-6 aylık grup (% 7,5) izlemektedir. En düşük DEA sıklığı 12-15 yaş grubunda (% 6,8) bulunmuştur. Altı yaş altındaki çocuklarda DEA prevalansı % 22,6, 6-15 yaş arası çocuklarda % 7,8 olarak bulunmuştur(29).

Sivas'ta 12-18 yaş grubu adölesanlarda ise demir eksikliği prevalansı tüm grupta % 30,7 iken, kızlarda % 35,4, erkeklerde % 26,1 olarak bulunmuş ($p < 0.05$); demir eksikliği anemisi prevalansı tüm grupta % 5,5 iken, kızlarda % 6,7, erkeklerde % 4,2 olarak gözlenmiştir ($p < 0.05$)(30).

DEA prevalansı; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye katıldığı yaş ve demirden zengin formül sütlerin kullanım sıklığı gibi nedenlere

bağlı olarak ülkelerarası ve ülke içinde bölgeler arasında değişik olarak saptanabilir.²¹ Ancak yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi DEA yurdumuzda dikkat çekecek kadar sık ve yaygın görülmektedir.

2.4.3. Etyoloji

Çocuklarda 4. aydan sonra neonatal demir stokları yarıya iner ve dışarıdan demir alımı ihtiyacı doğar. Bu, 4-12. aylar arasındaki hızlı büyüme için gereklidir. Günlük ortalama 0,8 mg mg demir alımı gereklidir. 0.6 mg demir büyümenin devamını sağlamak, 0,2 mg miktarı ise kayıpların yerine konması için gereklidir. Diyetle alınması önerilen günlük demir 4-6 aylık çocuklar için 4,3 mg/gün, 7-12 aylık çocuklar için 7,8 mg/gün'dür(26).

DEA büyümenin hızlandığı dönemlerde daha sık görülmekte, beslenme biçimi, sosyoekonomik durum ve geçirilmiş enfeksiyonlar oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Diyetin demirden fakir olması sonucu nutrisyonel eksiklik, demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir. Sütçocuklarında demir eksikliği anemisi özellikle ek besinler verilmeden uzun süre yalnız inek sütü ile beslenme sonucunda görülür. Bunun yanısıra büyümenin hızlı olduğu çocukluk dönemlerinde ve özellikle ilk aylarda, bir taraftan gereksinim artması, öte yandan volüm artmasına bağlı dilüsyon, çocukluk yaşlarında demir eksikliği anemisinin oluşmasında rol oynar. Emilim ve asimilasyon kusurları, barsağın anatomik anomalileri de eksiklik nedenleri arasındadır. Ayrıca mide-barsak ameliyatlarını ve akut ve kronik kanamaları izleyerek demir eksikliği anemisi gelişebilir. Herediter hemosideroz, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, divertiküller ve polipler demir eksikliğine yol açan hastalıklardır. Tüberkülozlu hastalarda, üriner sistemin ve sindirim sisteminin kronik enfeksiyonlarında demir eksikliği anemisine sık rastlanır. Özellikle çengelli kurtlar ve amipler ile barsak infestasyonu, demir metabolizmasına ilişkin nadir bozukluklar, demir eksikliği anemisine yol açan diğer nedenlerdir. Tablo 10'da demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri özetlenmiştir(4).

Çocuklarda demir eksikliği anemisinin oral veya parenteral demir tedavisine yanıtının izlenmesi gerekir. On günlük bir aradan sonra Hb düzeyi, on günde bir yaklaşık 1 g/dl hızla artmalıdır. Eğer bu artış sağlanamazsa devam etmekte olan bir kan kaybı, malabsorpsiyon enfeksiyon, folik asid eksikliği, talasemi, çölyak hastalığı olasılıkları anımsanmalıdır(31).

Tedaviye yanıt alınamayan anemili bir hastanın etyolojik tanısında, çölyak hastalığı da değerlendirilmelidir. Gliadin antikorları gibi serolojik tarama testleri, serbestçe kullanılıp intestinal mukoza biyopsisinden kaçınılmamalı, klasik özellikleri göstermeyen, monosemptomatik çölyak olguları olabileceği anımsanmalıdır. Çölyak hastalığı, çocuklukta en fazla görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir. Hastalığın etyolojisinde genetik, çevresel ve immün sistem ile ilgili faktörler rol oynamaktadır. Çölyak hastalığı olan çocuklarda demir preparatları verilmeksizin yalnızca glutensiz diyetle demir eksikliğinin düzeltilebildiği bildirilmiştir(32).

Tablo 10: Demir Eksikliği Anemisinde Etiyoloji (4)

PRENATAL NEDENLER

- Prematürelilik (gebeliğin son haftalarında transplasenter alınması gereken demirin anneden alınamayıışı)
- İkizlik veya daha fazla sayıda çocuk (anneden alınan demir bebekler arasında bölüşülür)
- Annede ağır demir eksikliği anemisi (anne hemoglobin düzeyi % 9 g altında)
- Fetustan anneye kanama (feto-maternal transfüzyon)
- Retroplasenter kanama
- Fetal damar yırtılması sonucu kanama

POSTNATAL NEDENLER

- Yetersiz demir alımı
- Emilme kusurları
 - Kronik ishaller
 - Kronik infeksiyonlar
 - Sindirim sistemi anomalileri
 - Malabsorpsiyon

Demir gereksiniminin fazla olduğu durumlar

- Akut veya kronik kan kaybı
- Paraziter infeksiyonlar
- Hızlı büyüme dönemleri

Gliadin antikorlarının çölyak hastalığı için bir gösterge olamayacağı, normal insanlarda da yaşla artış gösterdiği ileri sürülmüştür. Bu durum anemi etyolojik ayırıcı tanısında gliadin antikorlarının kullanışlı olamayacağını düşündürebilir. Serolojik tarama testi olarak endomysium antikor ve retikülin antikor seçeneği olabilir(31).

Erkan ve Ark.'larının yaptıkları çalışmada da Türk toplumundaki çölyaklı çocuklarda HLA-B8, -DR1 B(3)- -A25(10) ve -DQ2 sıklığının hastalık ile anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur. Erkan ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada doku grupları ile transaminazlar ve anti gliadin düzeyleri arasında bir ilişki saptamışlardır(34).

Son epidemiyolojik çalışmalar, Hp enfeksiyonu ile demir eksikliği anemisi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Helikobakter pilorinin hem vücuda giren demiri kendi yaşamı için kullanması, hem de demirin hasta tarafından absorpsiyonunu engellemesi nedeniyle demir eksikliği anemisine neden olduğu düşünülmektedir. Hp sıklığı gelişmiş ülkelerde % 5-15 iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde % 70 ve üzerindedir(35).

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada pernisiyöz anemili 40 hasta, demir eksikliği yönünden de araştırılmış ve 19 hastada (% 47,5) başlangıçta veya vitamin B12 tedavisi sırasında demir eksikliği de olduğu saptanmıştır. Pernisiyöz anemide % 100 gastrik aşili söz konusudur. Hidroklorik asit gıdalardaki demirin emilimi için de gereklidir. Bu nedenle pernisiyöz anemili hastalarda sıklıkla demir eksikliği de bulunabilir.

Ayrıca pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sırasında artan eritropoezis, zaten emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir. Kısacası, pernisiyöz anemili hastaların demir eksikliği yönünden de mutlaka araştırılması ve tedavilerinin yapılması gereklidir(36).

Otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenteritlerde hafif anemi prevalansı, 2 hatta 3 katına çıkabilmektedir. Genellikle üç günden uzun süren ateşin, anemi oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Son aşılardan özellikle kızamık aşısından sonra Hb'de 0,3 g/dl düşüş görülmektedir(20).

İnflamatuvar hastalıklara bağlı anemide demirin, hemoglobin yapımı için depolardan kullanımı ve intestinal emilimi bozulmakta, demir karaciğer, dalak, kemik iliği gibi depo yerine taşınmakta, intravasküler hemoglobin yapımı azalmaktadır. Bu durumda sıklıkla

normokrom normositer bir anemi görülmekle birlikte çocukların 1/3'ünde hipokrom ve normositer bir anemi de oluşabilmektedir. Ateş ve enfeksiyon demir emilimini baskılamaktadır. Özellikle aktive olmuş bağışıklık sisteminden salgılanan TNF ve gama interferonun eritropoezi baskıladığı düşünülmektedir(20).

Yapılan çalışmalarda Hb'i 11.5 g/dl altında olan çocukların % 20'sinde enfeksiyon varken yalnızca %7'sinin üç ay içinde hiç enfeksiyon geçirmediği saptanmıştır. Bu enfeksiyonlara eşlik eden anemide inflamatuvar yanıtın, demir metabolizmasında oluşturduğu değişikliğin bir ay kadar sürdürebileceği belirtilmektedir. Akut enfeksiyonda serum demiri, depolara kaymakta ve serum demir düzeyinde hızlı azalma, ferritinde ise artma görülmektedir. Bu nedenle enfeksiyonlar, serum demirinin kullanılabilirliğini engelleyerek anemiye yol açmaktadır(20).

2.4.4. Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisinde semptomlar spesifik değildir ve yavaş yavaş gelişir. Hafif eksiklik durumları genellikle semptomsuzdur, ancak tarama veya başka amaçlarla yapılan hematolojik incelemelerle ortaya çıkarılır. Ağır vakalarda deri ve mukozalar soluktur huzursuzluk, anoreksi, gastrointestinal belirtiler, sık tekrarlayan enfeksiyonlar dikkati çeker. Mavi sklera, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk, uğultu da görülebilir (4). Anemi tedavisi öncesi görülen kulakta dolgunluk, uğultu, çınlama (tinnitus) ve tolerans şikâyetlerinde tedavi sonrası belirgin derecede azalma olduğu tespit edilmiştir(37).

Deri ve Mukozalar: Deri, tırnak yatağı ve mukozalarda solukluk; koilonişya (kaşık tırnak), keliyozis (cheilitis), bulgular arasındadır(4).

Gastrointestinal Sistem: Gastrointestinal işlev bozukluğu, atrofik glossit, disfaji, anoreksi, angular stomatit, pika görülebilir(4).

Kronik, ağır demir eksikliğinde kişinin canı çamur, boya (pika) veya buz (pagofaji) çekebilir, glossit bulunabilir. Glossit ve keliyozis demir eksikliği anemisi için özellikli olmamakla birlikte sadece ağır anemilerde görülür(24).

Pikalı çocuklarla ilgili yapılan bir çalışmada, en sık yenilen maddeler; toprak (% 85,9), duvar sıvaları (% 15,9), kömür (% 9.3), taş parçaları - kum (% 7.5) ve kül (% 5.6) olarak bulunmuştur. Vakaların % 21'inin, birden fazla madde yediği tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada pikalı çocukların % 57'sinde anemi, % 76,6'sında demir eksikliği bulunurken, demir eksikliği ve aneminin ağırlığı ile pika süresi ve poliparazitizm arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir(38).

Dolaşım Sistemi: Ağır anemilerde kalp büyümüş olabilir, sistolik üfürüm, taşikardi dispne, galo ritmi bulunabilir. Kalp yetmezliğine bağlı hepatomegali gelişebilir(4).

Gözler: Konjunktival solukluk, mavi sklera görülebilir(15).

Bağışıklık Sistemi: Demir eksikliği anemisi vakalarında hücrel bağışıklık bozuklukları bildirilmiştir. Araya giren infeksiyonlar sonucu splenomegali ve yaygın lenfadenopati olabilir(4).

Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur.15 Ancak, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, demir eksikliği olan çocukların nötrofil işlevleri açısından enfeksiyonlara eğilimli olmadıkları gösterilmiştir(39).

Santral Sinir Sistemi (SSS) ve Lokomotor Sistem: Apati, irritabilite, yoğunlaşma zayıflığı, mental skorlarda gerilik demir eksikliğine bağlanmıştır; bu durum muhtemelen demir içeren enzimlerdeki (monoamin oksidaz) ve sitokromlardaki değişikliklerin sonucudur. Bebeklik döneminde hafif demir eksikliğini daha sonraki bilişsel yetersizliklerle ilişkili olabileceği hakkında artan miktarda kanıt bulunmaktadır. Kas dayanıklılığında zayıflama da demir eksikliği ile ilişkilidir(15). Son olarak dokular üzerine ayrı bir etki ile halsizlik ve kuvvet kaybı görülür (belki de demir içeren enzimlerle ilişkili hücrel enzim disfonksiyonu gelişir)(24). Demir eksikliği süt çocuklarında kognitif fonksiyonları etkiler, büyüklerde ise okul başarısı azalır.22 Seyrek görülüyor da olsa çocuklarda DEA'nin serebral sinovenöz tromboza yol açtığı da kanıtlanmıştır(9).

Demir eksikliği anemisinde doku hipoksisi ve enzimlerin yapısındaki demirin yetersizliği sinir sistemi fonksiyonlarının azalmasına sebep olmaktadır. Normal düzeye

dönmese bile mental skorların tedavi ile düzeldiği bilinmektedir. Sinir sisteminin gelişimi için önemli olan postnatal ilk iki yılda, DEA'li çocuklarda uyarılmış potansiyel incelemelerinde merkezi ileti zamanının uzamış olduğu gösterilmiştir. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, yaşları 3-15 arasında değişen 30 DEA'li çocukta mental skorlar ve uyarılmış potansiyellere demir tedavinin etkisi araştırılmıştır. Tedavi sonrasında mental skorlarda anlamlı artış görülmesine rağmen, görsel uyarılmış potansiyeller ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel değerlerinde anlamlı düzelme gözlenmemiştir(10). Ayrıca fareler üzerinde yapılan bir araştırmada çocuklardaki demir eksikliğinin kalıcı dopamin reseptör eksilmesine neden olabileceği de gösterilmiştir(8).

Bu sonuçlar DEA'li çocuklarda sinir sistemi fonksiyonlarında tedavi ile beklenen düzeyde iyileşmenin oluşmadığını ve koruyucu tedavinin önemsenmesi gerektiğine işaret etmektedir(10).

DEA'nin kalıcı büyüme-gelişme geriliğine yol açtığına dair artan sayıda çalışmalar vardır. Bu çalışmaların bazılarında uzun dönem demir tedavisiyle büyüme-gelişme geriliğinin düzeltilebildiği vurgulanmıştır(26).

Katılma nöbetleri, çocukluk çağında oldukça sık karşılaşılan, dramatik ve korkutucu bir hal alabilen tablolardır. Katılma nöbetleri ile demir eksikliği anemisi arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. 40,41 Katılma nöbetli çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir. Katılma nöbetlerinde, altta yatan fizyopatolojik mekanizma, otonomik sinir sistemi disregülasyonudur. Ciddi nöbetlerdeki bilinç değişikliklerinden serebral anoksi sorumlu tutulmaktadır. Demir eksikliği bulunan çocuklarda çinko eksikliği de bulunabileceği için bu çocuklarda çinko düzeyleri de araştırılmalıdır(40).

2.4.5. Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği anemisinde periferik kan, kemik iliği ve plazmada demir statüsünü gösteren bulgular diagnostiktir. Periferik kanda hipokromi, mikrositoz vardır (Şekil 1-A). MCV düşük, OEHB <27 pg, OEHC <% 30'dur. Eritrosit yapımı, hemoglobin yapımıyla aynı derecede bozulmuştur. Hematokrit düşüktür. Serum demiri 88 µg/dl altındadır. Serum demiri düşmüş, demir bağlama kapasitesi artmıştır. Satürasyon yüzdesi % 16 civarında, serum

ferritin değerleri azalmış, eritrosit içi serbest protoporfirin 9 artmıştır. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi vardır, mikronormoblastlar artmıştır. İlık demir depoları azalmıştır. Miyeloid ve megakaryositer seriler normaldir(4).

Tablo 6'da ocuklarda DEA tanısı için kullanılan eşik laboratuvar değerleri verilmiştir.

Kırmızı Hücre Protoporfirin Düzeyleri: Protoporfirin, hem sentez yolağının bir ara maddesidir. Hem sentezinin bozulduğu durumlarda protoporfirin kırmızı hücrelerde birikir. Bu, eritroid öncüllerine hemoglobin sentezi için yetersiz demir sağlandığını gösterir. Kırmızı hücrelerde normal değer 30 $\mu\text{g/dl}$ 'nin altındadır. Demir eksikliğinde 100 $\mu\text{g/dl}$ 'yi aşan değerler grlmştir. Artmış kırmızı hücre protoporfirin düzeylerinin en sık nedenleri mutlak veya relatif demir eksikliği ve kurşun zehirlenmesidir(13).

Transferrin Reseptör Proteininin Serum Düzeyleri: Eritroid hücrelerinin diğer bütün hücrelerden daha çok sayıda transferrin reseptörüne sahip olmasından ve transferin reseptör proteininin (TRP) dolaşıma hücreler tarafından salınmasından dolayı, TRP'nin serum düzeyleri total eritroid ilik kitlesini gösterir. İmmnoassey ile ölçüldüğünde normal değerler 4–9 $\mu\text{g/L}$ 'dir. Bu laboratuvar testi giderek daha kullanılır hale gelmektedir ve rekombinant eritropoietin tedavisinde cevaptaki eritroid iliğin ardı ardına yayılımının ölçümünde önerilmiştir(13).

2.4.6. Tanı

Demirden fakir besinler ile beslenme, hemoglobin ve hematokrit değerlerinde düşüklük, mikrositer hipokrom eritrositlerin görülmesi ve hasta yaşının 6–24 aylar arasında bulunması tanıya götüren kriterler arasındadır. Özellikle hafif vakalarda demir tedavisine başlandıktan 1-2 hafta sonra retikülositoz görülmesi tanıyı kesinleştiren bir bulgudur(4).

Eğer besin öyküsü demir eksikliğini düşündürürse, laboratuvar doğrulaması yapılarak ya da yapılmadan demir tedavisi denenebilir. Diğer yönlerden sağlıklı bir çocukta deneme tedavisi, eğer ocuk tekrar muayene edilir ve yanıt saptanırsa, demir eksikliği için en iyi tanımsal çalışmadır. Oral demir tedavisine yanıt, özellikle nörolojik işlevlerde olmak üzere hızlı sübjektif düzelmeyi (24–48 saat), retiklositozu (48–72 saat), hemoglobinde artışı (4- 30 gün) ve demir depolarının dolmasını (1–3 ay) içerir(15).

Düşük sosyoekonomik koşullarda, hızlı büyüme döneminde olan çocuklarda demir eksikliği anemisi tanısı kolaydır ve yanılma oranı düşüktür. Ancak erişkinde ve çocukluk yaşlarında da birçok durumlarda tanıya ancak dikkatli bir inceleme ve 3 – 4 ayrı parametrenin bir arada değerlendirilmesi ile varılabilir. Rutin hematolojik incelemenin yanısıra, artmış serum demir bağlama kapasitesi, artmış eritrosit içi serbest protoporfirin 9, düşük serum demir düzeyi, % 15 altında bir satürasyon yüzdesi ve 12 ng/ml'den düşük bir serum ferritin düzeyi, tanıya götüren önemli bulgulardır. Bu laboratuvar bulguları bir arada değerlendirildiğinde yanılma payı oldukça azdır(4).

Demir eksikliği tanısı kan parametrelerinden en az üç veya dördü bir arada değerlendirilerek konulmalıdır. Genellikle kullanılan parametreler hemoglobin, hematokrit değerleri, satürasyon yüzdesi ve serum demir düzeyleridir. Serum ferritin düzeyleri vücut demir depolarını yansıtan bir indekstir. Demir eksikliği anemisi yavaş gelişen bir süreç olduğundan, erken dönemde hipokromi ve mikrositoz görülmeyebilir(4).

Son zamanlarda; DEA'ye tanısal yaklaşımda transferin reseptörü (sTfR) düzeyinin klasik hematolojik parametrelere göre daha üstün olduğu bildirilmektedir. DEA düşünülen kişilerde TfR-ferritin indeksinin, anemik olmayan demir eksikliğini göstermesi açısından önemli bir kriter olmasının yanı sıra, depo demir düzeyinin giderek azaldığı durumlar ile demir eksikliğindeki eritropoezin varlığının ayırımında da değerli bilgiler verebileceği üzerinde durulmuştur.

STfR'nin, DEA olan hastaların tedaviye yanıtlarında da ilk değişen parametre olarak, demir depolarının dolmasını beklemeksizin doku demir düzeyi hakkında bilgi verebileceği ve absolute fonksiyonel demir depolarını yansıttığı, ferritinin ise sadece depo demirini gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle subklinik demir eksikliğinde de tüm parametreler normal görülürken ilk eksiklik sinyalleri sTfR tarafından verilmektedir.

STfR düzeyindeki bu yüksekliğin subklinik bir demir eksikliği anemisinin erken habercisi olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak TfR'nin enfeksiyon, enflamasyon, karaciğer hastalıkları ve malignensi gibi durumlarda ferritin gibi yalancı pozitiflik göstermeden doku demir düzeyini yansıtması, daha stabil ve hassas olması(42), kronik hastalık anemilerinin ayırıcı tanısında gerekli bilgileri verebilmesi(43) ve DEA'li hastaların

tedavi takiplerinde daha güvenilir bir parametre olması gibi özelliklerinin bulunmasından dolayı, kullanılmasının oldukça yararlı bilgiler verebileceği kanısına varılmıştır(42).

DEA'nin tanısı için altın standart olarak kullanılan kemik iliği aspirasyon materyalinde demir depolarının gösterilmesi (skorlama) yoluna gidilmektedir. Fakat bu yönteme, invazif olması nedeniyle her zaman başvurulamamaktadır(44).

Tek tüp ozmotik frajilite testi hipokrom mikrositer eritrositlerin hipotonik solusyonlara ozmotik direncinin arttığını gösteren bir testtir. Talasemi tanısında birinci basamak tarama testi olarak önerilmektedir. Tanyer ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, tek tüp ozmotik frajilite testi'nin demir eksikliği taramalarında kullanılacak ekonomik, güvenilir bir birinci basamak testi olduğu kanısına varılmıştır(44).

Son zamanlarda, geniş tabanlı tarama çalışmalarında ZnPP (çinko protoporfirin) düzeyine bakılmasının, demir eksikliğinin ortaya konulmasında Hb, serum demiri, ferritin gibi parametrelere göre daha basit, güvenilir ve kolay uygulanabilen bir test olduğu düşünülmektedir. Eritropoez için yeterli demir bulunmadığında protoporfirindeki demirin yerine çinko girer. Yüksek ZnPP düzeyleri sadece demir eksikliği eritropoezini tanımaya yardım etmekle kalmaz onun ağırlığını ve klinik görünümünü de ortaya koyar. ZnPP'nin 60-80 µmol/molhem bulunması hafif düzeyde demir eksikliğini akla getirir. Klinik semptomlar ve anemi genellikle ZnPP>80 µmol/molhem üzerindeyken belirir. Ağır demir eksikliklerinde ZnPP genellikle 100 µmol/molhem'in üzerindedir. ZnPP yüksekliği, kurşun intoksikasyonu (daima 100 µmol/molhem'den fazladır), inflamatuvar hastalıklar, miyelodisplastik sendrom, talasemi taşıyıcılığı ve hemoglobin E hastalığında da görülebilmektedir. Periferik kanda ZnPP yüksek ise artık eritropoez için yeterli demir bulunamıyor demektir. ZnPP bakılması ile tek başına orta derecede demir eksikliği tanınabilir. ZnPP ile ferritin düzeyleri arasında orta derecedeki eksikliklerde iyi bir korelasyon vardır, daha ağır eksikliklerde bu korelasyon kaybolur. ZnPP sadece mutlak demir eksikliğinin bir bulgusu olmayıp, aynı zamanda demir eksikliğindeki yetersiz eritropoezin de önemli bir işaretidir. Bu nedenle ZnPP düzeyinin ölçümü fonksiyonel demir eksikliğinin tanısında serum ferritin ve TS ölçümlerine göre, demir eksikliğini anemi oluşturmadan tespit edebilme özelliğiyle daha çok yol göstericidir. Bu testin diğer avantajı da serum demir düzeyinden ve demir tedavisinden etkilenmemesidir(45).

Ortalama Eritrosit Hacmi Genişliği (RDW): Demir eksikliğinin en erken bulgusu olarak RDW'deki artış kabul edilmekte heterozigot α ve β talasemide ise normal düzeyler görülmektedir. Ancak çok ender görülen Hemoglobin H ve S Beta Talasemide de yüksek değerler görülebilmektedir(20). RDW'nin DEA erken tanısında değerli olduğu konusunda artan sayıda yayınlar vardır (46–49).

Keskin ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, henüz aneminin gelişmediği latent demir eksikliği döneminde anizositozun bir göstergesi olan RDW artışının demir eksikliğinin erken teşhisindeki rolü araştırılmıştır. RDW değerlerinin DEA tanısı açısından spesifitesi % 77,8 sensitivitesi % 85,7 olarak bulunmuştur. Bulgular, anemisi olmayan ancak RDW'si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağını, RDW yüksekliğinin demir eksikliğinin erken teşhisinde diğer tetkiklerle birlikte kullanılabilir bir parametre olabileceğini göstermektedir.

Başka bir çalışmada, hemogram parametrelerinden $MCV < 75$ fl, $RDW > \%17$ ve $MCH < 20$ pg olması halinde DEA'de tanısal değerlerinin olduğu; MCHC, MPV ve PLT sayısının tanısal değerinin olmadığı görülmüştür(50).

2.4.7. Ayırıcı Tanı

Demir eksikliğinin dışında, hipokromik mikrositik aneminin ayırıcı tanısında üç durum göz önüne alınmalıdır. İlki, globin zincir sentezindeki kalıtsal defektler olan talasemilerdir. Bunlar demir eksikliğinden en çok serum demir değerleri ile ayrılırlar, karakteristik olarak talasemilerde normal veya artmış serum demir değerleri ve transferin saturasyonu vardır. İkinci durum ise eritroid iliğe yetersiz demir desteğinin olduğu kronik inflamatuvar hastalıklardır. Gerçek demir eksikliği anemisi ile kronik inflamatuvar durum birlikteliğindeki aneminin ayırımı klinisyenlerin karşılaştığı diagnostik problemlerin başında gelir. Genelde kronik hastalık anemileri normositik ve normokromiktir. Tekrar demir değerleri genellikle ayırıcı tanıyı açığa kavuşturur, ferritin düzeyi normal veya artmıştır ve TDBK tipik olarak normalin altındadır(13).

Sonuçta, myelodisplastik sendromlar üçüncü durumu oluşturur. Myelodisplastik bazı hastalar, heme demirin katılımının bozulması ile sonuçlanan mitokondriyal disfonksiyonlu

bozulmuş hemoglobin sentezine sahiptir. Mikrositoz ve hipokromiye rağmen demir değerleri normal depo ve iliğe yeterli olandan fazla takviye olduğunu ortaya çıkarır(13).

Kronik Hastalık Anemisi: İnflamatuvar sitokinlerin salınımı, eritropoetine kemik iliği yanıtının azalması, eritrosit ömrünün kısalması, demirin RES'de blokajı gibi birçok etkene bağlı olarak gelişir(52).

Kronik hastalık anemisine infeksiyonlar (tüberküloz, osteomyelit, akciğer apsesi gibi), inflamatuvar durumlar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, hepatitis, Crohn hastalığı v.s.), hematolojik ve solid malignansiler (lenfoma, karsinoma) yol açar. Ancak son yıllarda konjestif kalp yetmezliği, kronik obstruktif akciğer hastalığı, Diabetes Mellitus da non-inflamatuvar nedenler olarak kronik hastalık anemisi yapan nedenlere dâhil edilmişlerdir(52).

Anemiye özgün semptomlar ve kronik hastalık bulguları vardır. Hemoglobin düzeyi genellikle 9-10 g/dl düzeyindedir ve nadiren 9 g/dl'nin altına düşer. Hemoglobin düzeyi 8 g/dl'nin altında ise hastada kronik hastalık anemisi dışında ilave bir neden daha vardır. Kronik hastalık anemisi % 70 olguda normokrom normositer iken % 30 olguda hipokrom mikrositerdir(52).

Serum ferritini 100 ng/ml'nin üzerindedir. Serum demiri, TDBK, demir satürasyonu düşüktür. Kemik iliği demir boyasında hemosiderin pozitifdir. Hemoglobin düzeyinde düşme ile birlikte serum eritropoetin düzeyi artar. Kronik hastalık anemisinde anemiye karşın serum eritropoetin düzeyi düşüktür(52).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda eritrosit ferritininin, serum ferritininin etkilendiği kronik hastalık durumlarından etkilenmeyerek demir depolarının düzeyini gösterebildiği bildirilmektedir. Türk ve ark. yaptıkları bir çalışmada, Kronik hastalık anemisi olan olgularda demir eksikliğini belirlemede serum ve eritrosit ferritininin klinik geçerliliklerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, eritrosit ferritininin kronik hastalık anemisi ile birlikte olan DEA'ni belirlemede serum ferritininden daha güvenilir ve tek başına tanı koymada yeterli olduğu gösterilmektedir(53).

Hemoglobinopatiler: Globin zincir sentezindeki azalma nedeniyle hemoglobinin defektif yapımı hipokrom mikrositer anemiye yol açar.

En çok görülen şekilleri: Beta talasemi, alfa talasemi, hemoglobin E'dir.

Beta Talasemi: Talasemi Major'da anemi çok ağır, minörde anemi hafiftir. Genellikle Hb 9,5 g/dl'nin altına düşmez. Pratikde sorun olan beta talasemi minördür ve yanlışlıkla demir eksikliği gibi tedavi edilmesidir. Beta talasemi minörde hafif anemi vardır. Hemoglobin ve hematokrit azalmasına karşın kırmızı küre sayısı 5 milyonun üzerindedir. Periferik yaymada target hücreleri (Şekil 1-C) ve bazofilik stippling görülür.

Serum demir, TDBK, satürasyon, ferritin düzeyleri normaldir. Hb elektroforezinde HbA2 artar (% 3,5'in üzeri), HbF normal ya da hafif artmıştır. Talasemi minör düşünülen hastalarda önce demir düzeyi ya da ferritin düzeyi bakılmalı demir eksikliği anemisi de mevcutsa hemoglobin elektroforezi demir eksikliği düzeldikten sonra istenmelidir. Demir eksikliğinde HbA2 düzeyi azalır bu nedenle beta talasemi hastada olmasına karşın hemoglobin elektroforezi normal bulunur(52).

Alfa Talasemi: Mikrositoz ile kendini gösterir anemi olmayabilir ya da hafiftir ve hemoglobin elektroforezi normaldir. Tanı, diğer mikrositer anemi yapan nedenlerin olmadığını göstermek ve de aile taraması ile aynı anormalliğin ailede olduğunu göstermekle konur. Kesin tanı ise hemoglobinin DNA analizi ile konur(52).

Özetle, demir eksikliğinde MCV, MCH, MCHC düşük, Mentzer indeksi 13'ün üstü, ferritin (12-25 yaşa göre) 25 ng/ml'nin altı bulunmuş; Talasemi taşıyıcısında eritrositoz, MCV, MCH daha düşük, Mentzer indeksi 13'ün altı bulunmuş, MCV < 80 fl, MCH < 27 pg ise talasemi taşıyıcılığı açısından dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir. RDW'nin artmış olması DEA'nin ilk bulgusu olabilir. Anizositoz göstergesi olan RDW, talasemi taşıyıcılarında genelde normaldir. Tam kan sayımında trombositoz olması DEA'ni, periferik yaymada bazofilik noktalanma, "target" hücre (Şekil 1-C) görülmesi talasemi taşıyıcılığını destekleyici bulgulardır. Gelişmekte olan ülkelerde diğer önemli sorun 1/3-1/4 oranında DEA ile talasemi taşıyıcılığının birlikte görülmesidir. Bu birliktelik 5 yaş altında 1/2 oranındadır. DEA, talasemi taşıyıcılığı ile birlikte ise anemi daha fazla, Hb, MCV, MCH daha düşüktür. DEA birlikteliğinde de vakaların çoğunda, Hb A2 yüksek olmakla birlikte, bazı vakalarda Hb A2 normal veya düşük bulunabilir. DEA ve talasemi taşıyıcılığının sık olduğu toplumlarda Mentzer indeksi tarama testi olarak kullanılabilir. Hipokrom mikrositer anemi ile birlikte eritrositoz varsa ileri çalışma (hemoglobin elektroforezi) gerekebilir(22).

Dünya Sağlık Örgütü otomatik aletlerle yapılan tam kan sayımında, MCH <27 pg ise talasemi olabileceğini bildirmekte ve hemoglobinopati taraması önermektedir. HbA2 >% 3.5 olarak bulunursa hasta β talasemi taşıyıcısıdır. HbA2 < % 3 ise hasta demir eksikliği veya β talasemi olabilir. Tanı konulamayan vakada MCV <75 fl ise aileye bakılmalı, ailede mutasyon analizi (α talasemi açısından) yapılmalıdır. Alfa talasemi'de Hb A2 çok düşüktür, Hb H inklüzyon cisimciği ve Hb elektroforezinde Hb H bandı vardır, globin zincir analizi ve mutasyon analizi yapılmalıdır(22).

Sideroblastik Anemi: Protoporfirin sentezindeki azalma nedeni ile hem molekülünün defektif yapımı bu hastalığın temelidir. Konjenital olabilir ya da alkol, kurşun, isoniazid gibi toksik maddelere bağlı ya da malignansilerin seyrinde veya idiyopatik olarak ortaya çıkabilir. Herediter formu daha çok genç erkeklerde hepatosplenomegali, karaciğer hastalığı ve deride pigmentasyon artışı ile kendini gösterir.

Anemi orta-ağır derecelerde olabilir. Periferik yaymada makrositer ve çoğunluğu mikrositer dimorfik tablo görülür. Basofilik stippling ve target hücreleri görülebilir. Serum demiri ve transferrin saturasyonu artmıştır. Kemik iliği değerlendirmesinde diseritropoez gösteren eritroid hiperplazi görülür. Kemik iliği demir boyası ile kemik iliğinde ringed (halka) sideroblastlar (>%10) görülerek tanı kesinleştirir(52). DEA, talasemi, kronik hastalık anemisi ve sideroblastik anemilerin ayırıcı tanı özellikleri Tablo 11'de verilmiştir.

Mikrositozun en sık nedeni % 58 ile demir eksikliği anemisi olup diğerleri % 35 talasemi minör, % 6 infeksiyon, % 1 kronik böbrek hastalığına ikincil gelişen anemi olarak bildirilmiştir. Ülkemiz de dâhil olmak üzere en sık karşılaşıacağımız anemi hipokrom mikrositer anemi, bunun da en sık nedenleri demir eksikliği anemisi ve talasemidir(54).

Kurşun Zehirlenmesi: Kurşun zehirlenmesi de hipokrom, mikrositer bir anemi yapar. Kurşun zehirlenmesi, öykü, belirti ve bulgular ile düşünülür. Periferik yaymada bazofilik noktalanma vardır ve artmıştır. Serbest eritrosit protoporfirini ve kan kurşun düzeyi artar. Serum ferritin ve TS yüzdesi değerleri normaldir(4).

Demir Transport Yetersizliği Anemisi (Atransferrinemi): Seyrek görülen bir anemi olup, demirin depo edildiği yerlerden eritrona (gelişen eritrositler) gidemediğinde ortaya çıkar. Tahminen mekanizması demir transport proteini olan transferrin eksikliği veya

transferrin molekülünün hatalı olmasıdır. Anemiye ek olarak lenfoid dokuda hemosideroz özellikle gastrointestinal yol boyunca dikkat çekicidir(24).

Nütrisyonel demir eksikliği beklenilmeyen durumlarda ve demir tedavisine iyi yanıt alınmayan vakalarda başta emilme kusurları ve kan kaybına bağlı anemi olmak üzere, DEA'ne yol açan endojen nedenler düşünülmelidir. Özellikle kronik kanamalarda adaptasyonla birlikte hipokromi ve mikrositoz ile demir eksikliği anemisi gelişir(4).

Tablo 11: Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı.⁵⁵

Bulgu	Demir eksikliği	Kronik Hastalıklar	Talasemi	Sideroblastik anemi
MCV	↓	N,↓	↓↓	N, ↓, ↑
Serum ferritin	↓	N,↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Serum demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin sat.	↓	N,↓	N	N, ↑
İlik demiri	—	+	+	+
FEP	↑	↑	N	N
HbA2, HbF	N	N	N, ↑ (beta)	N
Hb	↓	↓	N, ↓	↓
Ret	↓	N	N, ↑	N

*N: Normal, TDBK: Tam demir bağlama kapasitesi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi
FEP: Serbest Eritrosit Protoporfirini*

2.4.8. Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisi anemiye düzeltmek ve boş olan demir depolarını normal düzeye getirmek gibi iki amaca yöneliktir. Vakaların hemen hepsinde ağız yoluyla verilen demir tedavisine iyi yanıt alınır. İki değerli demir tuzları, üç değerli demir tuzlarına göre çok daha iyi emilirler. Demir eksikliği anemisi, demirin sülfat, glukonat ve fumarat tuzları ile tedavi edilir. Piyasada demir preparatları değişik miktarlarda demir içerirler(4).

Yapılan çalışmalarda +2 değerlikli demir tedavisi ile +3 değerlikli tipte demir arasında toksisite açısından fark olmadığı izlenmiştir. Hızlı etkinlik sağlaması ve ucuzluğunun yanı sıra klinik ve laboratuvar düzeyde toksisitenin saptanmaması nedeniyle çocuklarda DEA tedavisinde +2 değerlikli demir kullanılması daha rasyonel görünmektedir.^{56,57} Yapılan bir

çalışmada ferros sülfat tedavisinin, ferrik polimaltoza göre hemoglobini daha kısa sürede yükselttiği görülmüştür(58).

Vakaların çoğunluğunda 3 mg/kg/gün yeterli bir dozdur. Maksimal doz 6 mg/kg/gün'dür. Oral demir preparatlarının 3 veya 4 doza bölünerek verilmesi ile emilim daha iyi olur ve gastrointestinal tahammülsüzlük büyük ölçüde önlenir. Demirin ağızdan günlük verilmesi sonucu emilimin her gün istenilen düzeyde olmadığı bildirilmektedir. Bir gün önce alınan yüksek miktardaki demirin ertesi gün alınan demirin emilimini azalttığı ve mukozal blok etkisine yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle haftada bir ya da iki kez yüksek demir dozlarıyla tedavi denenmiş ortaya çıkan net etkinin günlük tedaviden farklı olmadığı ve uyumun daha iyi olduğu ve yan etkilerin de daha az olduğu görülmüştür. Ayrıca demir tuzlarıyla tedaviye uyumsuzluk ya da yan etkiler oluştuğunda demir emilimini bozmayan yiyeceklerle birlikte verilmesi ya da miktarının azaltılması önerilmektedir(20). Tezel ve ark. yaptıkları bir çalışmada aralıklı demir tedavisinin günlük tedavi kadar olmasa da anemi tedavisinde etkili olduğunu görmüşlerdir. Hastaların haftada bir günlük tedaviye uyumları daha kolay olmaktadır. Ancak hemoglobin yükselişi günlük tedaviye oranla daha yavaş olduğundan, tedavi süresi daha uzun (en az 4 ay) olmalıdır(59). Bazı besinler demir emilmesini % 50-65 oranında azaltır. Bu nedenle demir preparatlarının öğünler dışında alınması önerilir(4).

Çocuklarda demir eksikliğinin tedavisinde, verilecek total dozun hesaplanması da önemlidir. İlk 6 ayda 100 mg, 6-12. aylarda 200 mg ve 2 yaştan sonra 300 mg total demir genellikle yeterlidir.

Verilecek total demirin hesaplanmasında aşağıda bildirilen formül de kullanılabilir.

$$\text{Gerekli total demir} = \frac{\text{Normal Hb-Hasta Hb}}{100} \times 3,4 \times 1,2 \times \text{kan volümü}$$

3.4 = 1 g Hb'e eşdeğer mg demir

1.2 = depoların doldurulmasını gösteren sabite(4)

Ticari demir preparatlarının büyük bir kısmında vitaminler bulunur. Folik asit, B12 ve B kompleks grubundan diğer vitaminler demir eksikliğinin tedavisinde etkisizdir. Ancak C

vitamini, demir emilimini % 30 – 40 oranında artırabilir(4). Anemi tedavisinde, demirin vitamin A ile birlikte verilmesi ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Ancak yapılan bir çalışmada, demir eksikliği anemisi tedavisinde vitamin A'nın, 15 gün içinde demir üzerine sinerjistik etkiye sahip olmadığı sonucuna varılmıştır(60). Benzer şekilde Özdemir ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan çocuklarda intravenöz demir tedavisi sırasında ağızdan A vitamini desteğinin, aneminin düzelmesine bir katkısının olmadığı tespit edilmiş, bunun olasılıkla çocuklarda vitamin A eksikliğinin olmamasına ve/veya demirin intravenöz kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür(61)

Demir eksikliği anemisinin tedavisi uzun sürer. Tedavi sonuçlarının dikkatle izlenmesi gerek tanının doğrulanması, gerekse aneminin düzeltilmesi yönünden önem taşır. Anemi düzeltildikten sonra demir depolarının doldurulması için tedavi 6 ay daha sürdürülmelidir. Ancak bundan daha uzun süre demir tedavisinden ve aşırı dozlardan kaçınılmalıdır(4).

İlk 3 hafta içinde Hb düzeyinin 2g/dl'den daha az yükselmesi veya ilk üç ay içinde aneminin düzelmemiş olması vakayı tekrar gözden geçirmeyi gerektirir. Demir tedavisine karşın ferritin düzeylerinin değişmemesi durumunda hasta kan kaybı, emilme kusurları yönünden değerlendirilmelidir. Demir sülfat olarak ve elementer demir hesabıyla 1 mg/kg dozda oral demir verilmesinden 2 saat sonra kan serum demir düzeyinde belirgin bir yükselme olmaması demirin barsaktan emiliminin kusurlu olduğunu gösterir. Emilme kusurlarında ve oral tedavinin sorun olduğu koşullarda, parenteral tedavi denenebilir. Sindirim sisteminin ülser, kolit gibi hastalıklarında bile oral demir tedavisi çok zaman sorun yaratmaz. Bu gibi vakalarda çoğu kez oral demir tedavisi ile parenteral demir tedavisi arasında etkinlik farkı saptanmaz(4).

Barsak hastalıkları, emilme kusurları ve akut kan kayıpları parenteral demir tedavisini en sıklıkla gerektiren durumlardır. Parenteral demir tedavisi uygulanacak vakalarda anafilâksiye karşı bütün önlemler alınmalıdır. Anafilâksi hem intramusküler, hem de intravenöz uygulamada ortaya çıkabilir(4).

Parenteral tedavide demir dekstran kullanılır. Bu ilaç demir hidroksidin koloidal solüsyonu şeklindedir ve 1 ml'de 50 mg demir içerir. İntramusküler yoldan demir dekstran, total doz yukarıda bildirildiği şekilde hesaplanarak, önce hekim gözetiminde ve mümkünse hastanede ilk dozlar uygulandıktan sonra hastane dışı uygulama için önerilebilir. Demir

enjeksiyonlarından sonra ateş, artralji, lokal apse görülebilir. İlacın kas içine derin zerk edilmesi lokal reaksiyonları azaltır(4).

Demir eksikliği anemisi genellikle uzun bir sürede geliştiğinden eksiklik durumuna fizyolojik bir adaptasyon oluşmuştur ve tedavide kan transfüzyonu ancak nadiren gerekir. Ağır anemi ile gelen çocuklarda, özellikle hemoglobin düzeyi 6 g/dl'nin altında ise anemiye acilen düzeltmek için kan transfüzyonu endikasyonu vardır. Ancak kan transfüzyonu hematolojik parametreleri etkileyeceğinden tanının kesinleşmesinden sonra yapılmalıdır. Bu hastalara, dolaşım yüklenmesine yol açmamak için 5–10 ml/kg dozda çöktürülmüş eritrosit süspansiyonunun verilmesi uygundur. Dolaşım yüklenmesini önlemek için, verilen eritrosit süspansiyonunun hacmi kadar kanın hastadan alınması şeklinde uygulanması önerilmektedir. Hemoglobin değerleri 8 g/dl'ye çıkıncaya dek transfüzyonlar 1 veya 2 gün aralıklarla tekrarlanır(4).

Demir tedavisinin nadir de olsa yan etkileri vardır. Bunlar hemen yalnız sindirim sisteminde görülür. Demirli preparatlar vakaların % 25'inde gastrik ağrı, halsizlik, ishal, karında şişlik gibi tahammülsüzlük yakınmalarına yol açabilir. Çocuklarda en sık rastlanan tahammülsüzlük belirtisi ishaldir. Bu durumda dozu azaltmak ve günlük dozu 3-4'e bölerek yemeklerde vermekle genellikle dışkı normalleşir. Büyük çocuklarda bazen demirli ilacın değiştirilmesi ile psişik olarak ishal düzelir(4).

Demir tedavisi ile dişlerde renk değişikliği oluşabilir. Lokal demir etkisine bağlı olan bu koyu renk ilacın dil köküne verilmesi ile kısmen önlenir(4). Çocukların yanlışlıkla yüksek dozda demir alması çok tehlikelidir ve zehirlenme belirtilerine yol açar. Anneler önceden uyarılmalı ve demir preparatları çocukların ulaşamayacağı özel yerlerde saklanmalıdır. Özellikle küçük dozlarda demir tedavisinde dikkatli olmak gerekir. Kaza ile çocuğun yüksek doz demir almasıyla zehirlenme görülebilir. Akut demir zehirlenmesinde mortalite % 50 civarındadır. İlk semptomlar kusma, ishal, karın ağrısı ve dehidratasyondur. Daha sonraları irreversibl kardiyovasküler kollaps, şok ve koma ortaya çıkar. Serum demiri çok yüksektir. Zehirlenme tedavisinde hasta hemen kusturulmalıdır. Mide boşaltıldıktan sonra karbonatlı su ile yıkanır. BAL "British Anti Levisite" veya benzeri iyon değiştiriciler kullanılmalıdır. Şok oluşmuş ise uygun tedavi yapılır(4).

Demir yüklemesi kısa süreli bir uygulama da olsa, aşırı konsantrasyonlarda lipid peroksidasyonunun arttığı kanıtlanmıştır. Demir, fenton reaksiyonu yoluyla en güçlü serbest radikal olan hidroksil (OH^-) radikallerinin oluşmasını sağlarken, stabil lipid hidroperoksitlerinin peroksi ve alkoksi radikallerine dönüşümünü hızlandırır. Benzer etki bakırın (Cu^{+2}) girdiği indirgen transizyon metallerinin otooksidasyonu reaksiyonlarında da görülmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri membran lipidlerinde bulunur ve peroksidasyona duyarlıdır(62).

Demir plazmada yüksek konsantrasyonda bulunduğunda, çeşitli dokularda birikim yapabilir. Bu birikim, dokuların fizyolojik fonksiyonlarında bozulmalara neden olur. Bunun yanında, plazmadaki serbest demirin hücre membranları üzerinde doğrudan ya da dolaylı olarak oksidan stres etkisi de bulunmaktadır. Oksidan stress reaksiyonlarının şiddeti, son ürün olan malondi aldehitin plazmadaki konsantrasyonu ile belirlenmektedir(62).

Yüksek dozda verilen demir, kalp dokusu, dalak, iskelet kası ve karaciğer gibi çeşitli doku ve organlarda farklı düzeylerde birikime uğramakta, demir depolama kapasitesi en fazla karaciğer dokusunda olmaktadır(63).

Son yıllarda hipertansiyon risk faktörü olarak demirin zararlı oksidan özelliğiyle ilişkisi üzerinde durulmuştur. Finlandiya'da yapılan bir araştırmada yüksek demir alan kişilerde hipertansiyon riskinin artmış olduğu bildirilmektedir(64).

Demir eksikliği anemisinin yeniden gelişmemesi için nedene yönelik önlemler alınmalı, demirden zengin besinlerin kullanılması, demir emilimini bozan süt, çay ve kepekli gıdaların demir preparatları ile birlikte alınmaması, C vitamininden zengin portakal suyu gibi emilimi artırıcı besinlerle verilmesi sağlanmalıdır. Yapılan çalışmalar, demir tedavisiyle Hb düzeyindeki artışın son 3 ayda enfeksiyon geçiren çocuklarda daha yavaş olduğunu göstermektedir.

Oral demir tedavisine yanıt alınmadığı durumlarda şu olasılıklar düşünülmelidir:

1. Tedaviye uyumsuzluk ya da ilacın yanlış kullanımı,
2. Kan kaybının devam etmesi,
3. Tedavinin yeterince sürdürülmemesi,
4. Mide pH'sını yükselten ilaçların kullanımı,
5. Yanlış tanı (20).

2.4.9. Korunma

Demir eksikliği anemisinin önlenmesi için miadında doğmuş sağlıklı çocukların ilk 4-6 ay hiçbir ek besi verilmeden anne sütü ile beslenmeleri en iyi yöntemdir. Anne sütünde demir miktarı fazla olmamakla birlikte, bu demirin emilme oranının % 50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir. 4-6 aylıktan sonra demirden zengin besinler ve demir ilaveli çocuk besinleri ile gereksinim karşılanır. Koruyucu doz 1 mg/kg/gün'dür. Küçük prematüre bebeklerin demir gereksinimi fazla olduğundan E vitamininin birlikte verilmesi koşulu ile 15 günlükten başlayarak 1 mg/kg/gün demir verilir. Anne sütü almayan süt çocukları 2-3 aylıktan başlayarak demir ilaveli sütlerle beslenmeli, buna olanak yoksa günlük demir gereksinimleri demirden zengin besinler ya da demir preparatları verilerek karşılanmalıdır. Demir ilaveli sütlerle gastrik irritasyon, ishal, karın ağrısı gibi yan etkiler görülmez ve kaza ile oluşabilecek demir zehirlenmesi tehlikesi de yoktur(4).

Son zamanlarda, gelişmiş ülkelerde DEA'ni önlemek amacıyla demir içeren multivitamin tabletlerinin halka ücretsiz dağıtılması konusu gündeme gelmiştir(65).

Demir eksikliği anemisi tanısı konan çocuklarda çinko eksikliği oldukça yüksek prevalansda saptanmıştır (% 82,8). Bu durum, çinko eksikliğini tanımlayacak duyarlı ve basit tanı testleri rutine girene kadar, çocukluk çağı gibi yüksek risk grubunda erken dönem suplementasyon programları düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktadır(66).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan çocukların serum demir ve Hb konsantrasyonlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, D vitamini profilaksisinin demir profilaksisi ile birlikte yapılmasına işaret edilmiştir(67).

Yaşamın ilk altı ayında demir eksikliğinin önemli nedenlerinden biri demir depolarının yetersiz olmasıdır. Fetüsün ağırlığı ve gebelik yaşı ile serum demiri arasında doğru bir orantı bulunur. Gebelikte gelişen hafif-orta derecedeki anemide, fetal demir düzeyi etkilenmez(68). Ancak ağır anemide (Hb'nin 7 g/dl'nin altında ise) yenidoğanın demir düzeyleri etkilenmektedir. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin demir depoları term doğan bebeklerden daha düşük, büyümeleri ise daha hızlıdır. Demir depoları erken tükeneceği için

bu bebeklerde anne sütüyle beslenmeye 2. ya da 3. ayda demir eklenmelidir. Ek gıdalara başlandığında ise kesinlikle demir yönünden zengin besinler de verilmelidir(20).

Yaşamın ikinci altı ayında demir eksikliğinin temel nedeni hızlı büyümeyle birlikte diyetle demirin yetersiz bulunmasıdır. Bu dönemde bebeğin demir gereksinimleri, çocuğun gelişimine uygun olarak yiyebileceği demirden zengin besinlerin verilmesiyle karşılanabilir(20).

Oyun çocukluğu döneminde (1-3 yaş) ana sorun aşırı süt tüketimidir. "Milkakolik sendrom" da denilen bu durumda sütün çocuğun açlığını oldukça kolay bir biçimde bastırması nedeniyle şişenin sonuna kadar içilmesiyle karakterizedir. Diyetin büyük bir kısmını oluşturması nedeniyle de diğer demirden zengin besinlerin alımını da engellemektedir. Bütün süt çeşitleri (keçi sütü ve soya sütü de dâhil), çok az demir içermeleri yanında, demir emilimlerinin yetersiz olmaları nedeniyle de günde 500 ml'den fazla tüketilmemelidir(20).

Okul öncesi (4-7 yaş) ve okul çocukluğu (7-12 yaş) döneminde demir eksikliği anemisi az görülmekle birlikte okul çocukluğu dönemindeki çocuklarda daha çok beslenme hataları dışındaki nedenler; mide barsak hastalıkları (peptik ülser, kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, reflü ösefajiti vb.) sık görülmektedir. Bu çocuklarda ısrar eden demir eksikliği anemisi durumlarında ayrıntılı araştırma gerekmektedir(20).

Ergenlik döneminde (12-18 yaş) hızlı büyümenin yanında özellikle genç kızlarda menstrüasyonla kan kaybı, vejeteryan ve semivejeteryan beslenme biçimi, yetersiz besin alımı, zayıflama rejimleri, yeme bozuklukları (anoreksia nervosa vb.) demir eksikliğinin sık görülmesine neden olmaktadır(20).

Bu bilgilerin ışığı altında birkaç basit kuralın uygulamaya konulmasıyla çocuklarda demir eksikliği ve yol açtığı komplikasyonlar büyük ölçüde önlenir.

MATERYAL –METOD

Araştırmamızda, Ocak 2008- Ocak 2009 arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Polikliniği'ne başvuran ve yapılan muayene, tetkikler sonucunda demir eksikliği anemisi tanısı alan, 6–72 ay arasındaki (6–12 ay, 12–36 ay ve 36–72 ay olmak üzere 3 grup) 90 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 90 çocuk çalışmaya dâhil edildi.

Hiperbilirubinemi, asfiksi, yeni doğan döneminde konvülsiyon, gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), hipotiroidi ve epilepsi gibi risk faktörleri olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Son bir ay içinde enfeksiyon geçirenler, kronik hastalığı olanlar, son bir yıl içinde demir tedavisi alanlar, hemoglobin elektroforezi ile hemoglobinopatisi olduğu saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Hematolojik parametreleri normal saptanan hastalar kontrol grubuna dâhil edildi.

Hastaların ebeveynleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Bu çalışmayla ilgili bir anket form hazırlandı ve olgularla ilgili tüm detaylar formlara işlendi.. Tüm hastaların sistemik muayenesi, boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Laboratuar incelemede tam kan sayımı, serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin düzeylerinin ölçümleri yapıldı. MCV<70 altında olan hastalardan talasemi taşıyıcılığını dışlamak için hemoglobin elektroforezi istendi. Hemoglobin değerinin yaş grubuna göre belirlenmiş normal değerinin altında olması (Hb<10.9g/dl) anemi olarak kabul edildi. Serum Demiri'nin 30 µg/dL'nin altında, bulunması demir eksikliği olarak kabul edildi. Transferrin saturasyonu için sınır %14 olarak alındı. Hemoglobin, Hb elektroforezi EDTA'lı tüplere 1 ml, SD için düz tüplere 2 ml venöz kan örneği alındı. Tam kan sayımı ve kırmızı hücre indeksleri otomatik hücre sayıcı ile tespit edildi (Coulter LH750). Serum demir ve demir bağlama kapasiteleri Ferrozone kullanan spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (Aeroset C 8000, Abbott). Serum ferritin düzeyi kemiluminesent mikropartikül immunoassay yöntemiyle değerlendirildi (Architect system B7K 590, Abbott). Hb≥11,0 g/dl, Serum demiri≥30µg/dl, Ferritin ≥12µg/L, Transferin saturasyonu (Tr sat)≥14% kabul edildi. Anemik vakalar Hb≤10.9g/dl ve 2 veya daha fazla anormal biyokimyasal parametresi (Serum demir ≤30µg/dl, ferritin ≤12µg/L, Tr Sat≤14%) olanlar olarak belirlendi(15,16).

Çalışma iki aşamada yapıldı.

1.aşama Tüm olgular demografik, biyokimyasal ve hematolojik verilerine göre değerlendirildi ve yaş gruplarına göre karşılaştırıldılar.

2.aşama Tüm olgulara psikomotor gelişimi değerlendirmek amacı ile Çocuk Gelişim Uzmanı tarafından Denver Gelişim Tarama Testi II (DGTT II) uygulandı.

Çocukların 25.50.75 ve 90 persentillere tekabül edenleri belirlenmiş. 90. persentilin üzeri gecikmiş, 75-90.persentil arası ise dikkatli olarak skorlandı. Test sonuçları "normal", "şüpheli" ve "anormal" şeklinde 3 gruba ayrılarak değerlendirildi.

Denver II aşağıdaki gibi yorumlanır:

Normal:

*Gecikme yok ve en fazla bir uyarı var

*Bir sonraki sağlam çocuk vizitinde rutin olarak tekrar tarama yapın

Anormal:

*2 veya daha fazla gecikme

*Tanısal değerlendirme için bir merkeze gönderin

Şüpheli:

*Bir gecikme, 1 gecikme ve 1 uyarı veya 2 veya daha fazla uyarı

*Çocuğun bilgi ve yeteneklerinde gecikme ya da uyarı olan sahalarda anne/babaya önerilerde bulunun, 3 ay sonra veya bir sonraki sağlam çocuk muayenesinde (hangisi daha önce gelirse) o zaman tekrar test yapın. Eğer çocuk yine şüpheli olarak değerlendirilir ya da anormal bulunursa tanısal değerlendirme için gönderin.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 01.01.2008- 31.12.2008 tarihleri arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde toplam 149 çocuk üzerinde yapılmıştır. Çocukların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.

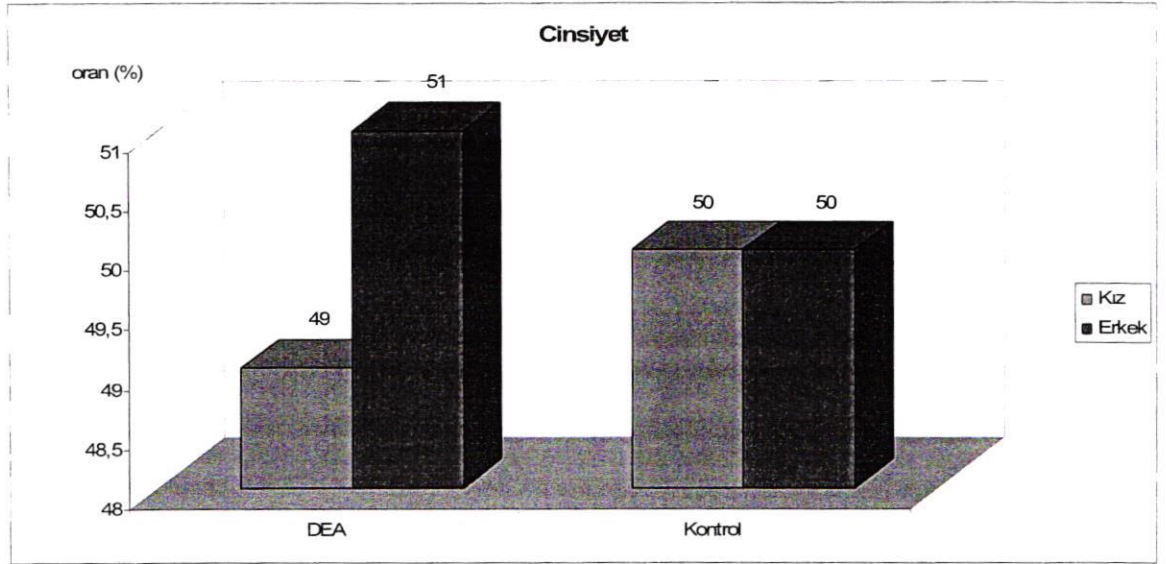
A). Çocukların demografik, hematolojik ve biyokimyasal, özelliklerinin değerlendirilmesi

Tablo 1: Demografik özelliklere göre dağılım

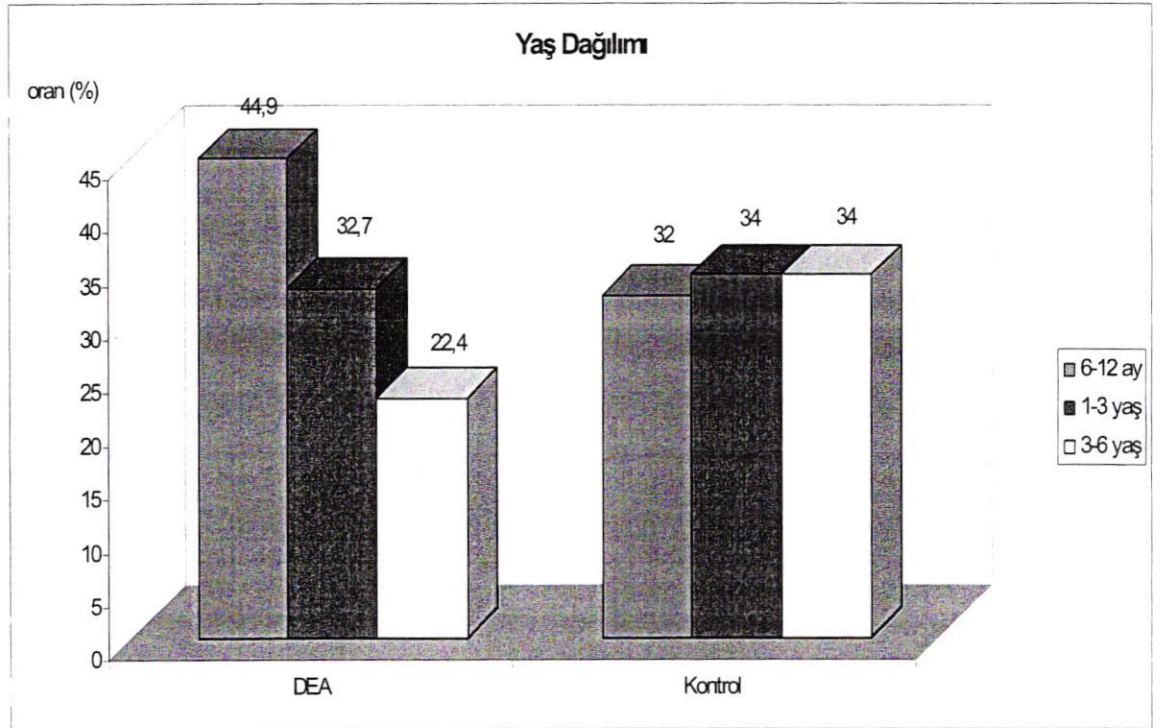
		DEA (n=49)	Kontrol (n=100)	•p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	24 (%49,0)	50 (%50)	0,980
	Erkek	25 (%51,0)	50 (%50)	
Yaş	6–12 ay	22 (%44,9)	32 (%32,0)	0,217
	1–3 yaş	16 (%32,7)	34 (%34,0)	
	3–6 yaş	11 (%22,4)	34 (%34,0)	

• : ki kare test

Grupların grubunun cinsiyet ve yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Gruplar homojen dağılım göstermektedir.



Şekil 1: Cinsiyetlere göre grupların dağılımı



Şekil 2: Yaş sınıflamasına göre grupların dağılımı

Tablo 2: 6–12 ay arası çocukların gruplara göre biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirilmesi

	DEA (n=22)	Kontrol (n=32)	<i>p</i>
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
⁺ Hb	9,74±0,63	11,98±0,54	0,001**
⁺ MCV	63,00±5,11	74,70±3,49	0,001**
⁺ MCH	21,47±2,53	24,12±1,43	0,001**
⁺⁺ Fe	23,59±17,58 (26)	62,53±8,77 (62,5)	0,001**
⁺ TIBC	375,54±68,52	300,37±53,68	0,001**
⁺⁺ Ferritin	11,42±10,24 (9,4)	48,68±10,02 (47)	0,001**
⁺⁺ Htc	30,83±3,67 (30,1)	35,47±1,45 (35,5)	0,001**
⁺⁺ RDV	16,95±1,40 (16,9)	14,52±0,38 (14,5)	0,001**
⁺⁺ TS	6,32±4,36 (5,9)	21,33±4,34 (20,6)	0,001**

⁺: Student t test

⁺⁺: Mann Whitney U test

***p*<0,01

Gruplara göre olguların Hb düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*<0.01). Demir eksikliği anemisi görülen olguların Hb düzeyleri kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı düşüktür.

Gruplara göre olguların MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*<0.01). Kontrol grubunun MCV düzeyleri Demir eksikliği anemisi görülen olgulardan ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MCH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*<0.01). Demir eksikliği anemisi görülen olguların MCH düzeyleri Kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı düşüktür.

Gruplara göre olguların Fe düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (*p*<0.01). Kontrol grubunun Fe düzeyleri, Demir eksikliği anemisi grubundan anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların TIBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Demir eksikliği anemisi görülen olguların TIBC düzeyleri Kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun ferritin düzeyleri Demir eksikliği anemisi grubundan anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların Htc düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Demir eksikliği anemisi görülen olguların Htc düzeyleri Kontrol grubundan düşük olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların RDV düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun RDV düzeyleri Demir eksikliği anemisi olgularından anlamlı düşük olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların TS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun TS düzeyleri Demir eksikliği anemisi olan olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 3: 1-3 yaş arası çocukların gruplara göre biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirilmesi

	DEA (n=16)	Kontrol (n=34)	p
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
⁺ Hb	9,74±0,63	11,98±0,54	0,001**
⁺ MCV	63,00±5,11	74,70±3,49	0,001**
⁺ MCH	21,47±2,53	24,12±1,43	0,001**
⁺⁺ Fe	19,37±7,95 (19,5)	63,20±11,75 (64)	0,001**
⁺ TIBC	364,62±60,58	279,20±47,53	0,001**
⁺⁺ Ferritin	11,04±7,90 (8,6)	48,69±12,82 (47,8)	0,001**
⁺⁺ Htc	22,88±8,37 (17)	34,46±5,18 (35,1)	0,001**
⁺⁺ RDV	8,42±6,76 (3)	13,82±2,75 (14,5)	0,502
⁺⁺ TS	5,55±2,74 (4,7)	23,16±5,46 (23,2)	0,001**

⁺: Student t test

⁺⁺: Mann Whitney U test

**p<0,01

Gruplara göre olguların Hb düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Demir eksikliği anemisi görülen olguların Hb düzeyleri kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı düşüktür.

Gruplara göre olguların MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Kontrol grubunun MCV düzeyleri Demir eksikliği anemisi görülen olgulardan ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MCH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Demir eksikliği anemisi görülen olguların MCH düzeyleri Kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı düşüktür.

Gruplara göre olguların Fe düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Kontrol grubunun Fe düzeyleri, Demir eksikliği anemisi grubundan anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların TIBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Demir eksikliği anemisi görülen olguların TIBC düzeyleri Kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun ferritin düzeyleri Demir eksikliği anemisi grubundan anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların Htc düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Demir eksikliği anemisi görülen olguların Htc düzeyleri Kontrol grubundan düşük olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların RDV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Gruplara göre olguların TS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun TS düzeyleri Demir eksikliği anemisi olan olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Tablo 4: 3–6 yaş arası çocukların gruplara göre biyokimyasal ölçümlerinin değerlendirilmesi

	DEA (n=11)	Kontrol (n=34)	P
	Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
⁺ Hb	10,50±0,69	12,60±0,58	0,001**
⁺ MCV	63,35±5,41	75,83±4,21	0,001**
⁺ MCH	23,69±3,51	26,50±2,32	0,004**
⁺⁺ Fe	32,73±19,86 (28)	64,60±10,11 (63)	0,001**
⁺ TIBC	363,36±75,04	268,35±38,10	0,002**
⁺⁺ Ferritin	7,43±4,71 (5,7)	25,47±8,01 (23)	0,001**
⁺⁺ Htc	31,21±2,12 (31,3)	37,61±2,09 (37,8)	0,001**
⁺⁺ RDV	15,73±1,44 (15,3)	14,53±0,21 (14,5)	0,001**
⁺⁺ TS	9,06±4,68 (8,05)	24,28±3,74 (25)	0,001**

⁺: Student t test

⁺⁺: Mann Whitney U test

**p<0,01

Gruplara göre olguların Hb düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Demir eksikliği anemisi görülen olguların Hb düzeyleri kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı düşüktür.

Gruplara göre olguların MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Kontrol grubunun MCV düzeyleri Demir eksikliği anemisi görülen olgulardan ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların MCH düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Demir eksikliği anemisi görülen olguların MCH düzeyleri Kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı düşüktür.

Gruplara göre olguların Fe düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0.01). Kontrol grubunun Fe düzeyleri, Demir eksikliği anemisi grubundan anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

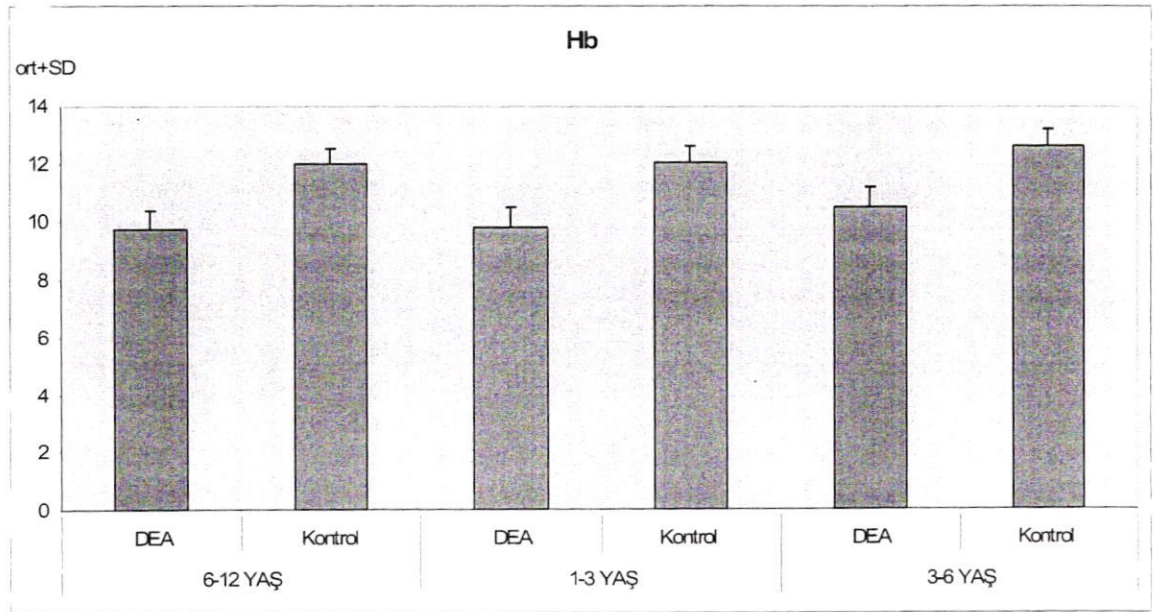
Gruplara göre olguların TIBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Demir eksikliği anemisi görülen olguların TIBC düzeyleri Kontrol grubundan ileri düzeyde anlamlı yüksektir.

Gruplara göre olguların ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun ferritin düzeyleri Demir eksikliği anemisi grubundan anlamlı yüksek olarak saptanmıştır.

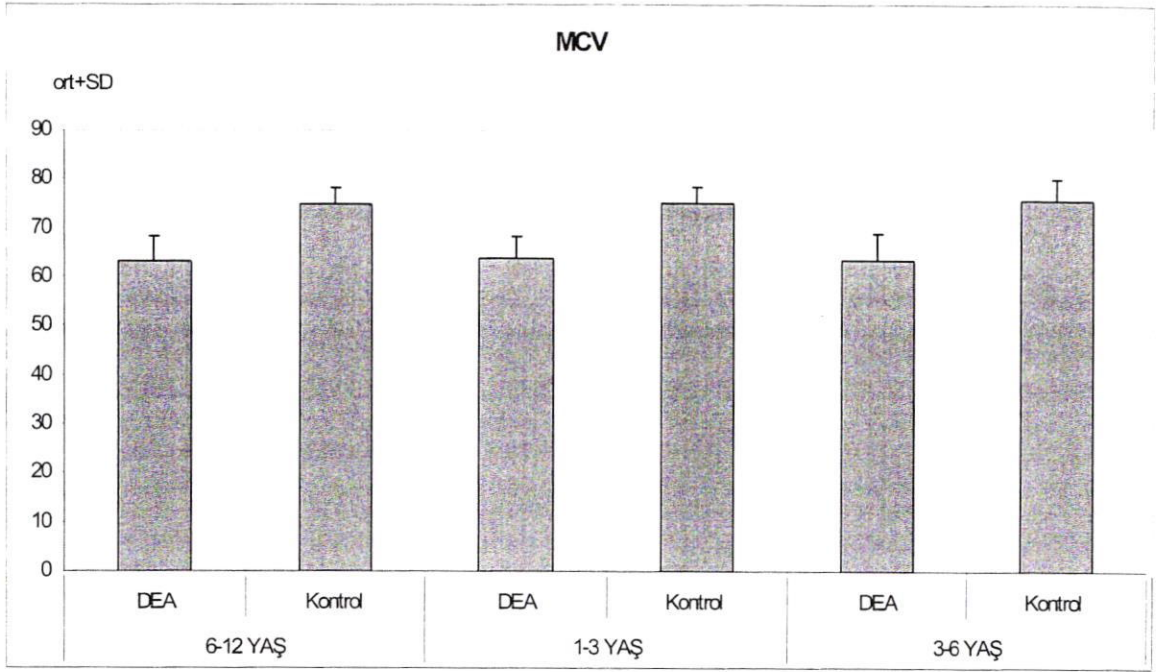
Gruplara göre olguların Htc düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Demir eksikliği anemisi görülen olguların Htc düzeyleri Kontrol grubundan düşük olarak saptanmıştır.

Gruplara göre olguların RDV düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun RDV düzeyleri Demir eksikliği anemisi olgularından anlamlı düşük olarak saptanmıştır.

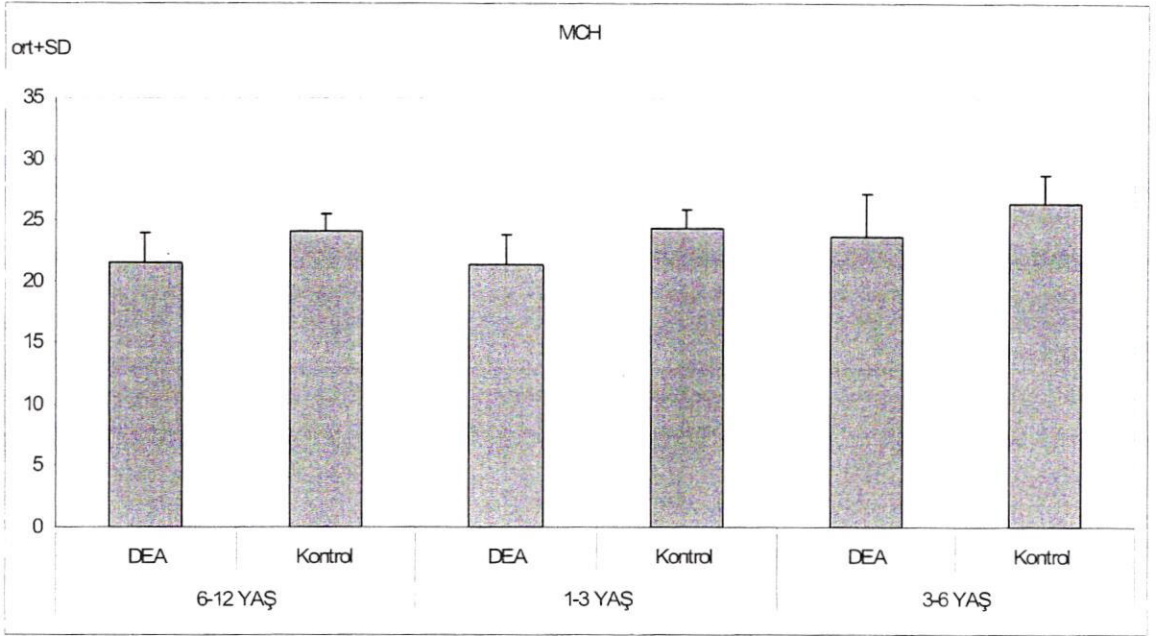
Gruplara göre olguların TS düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Kontrol grubunun TS düzeyleri Demir eksikliği anemisi olan olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.



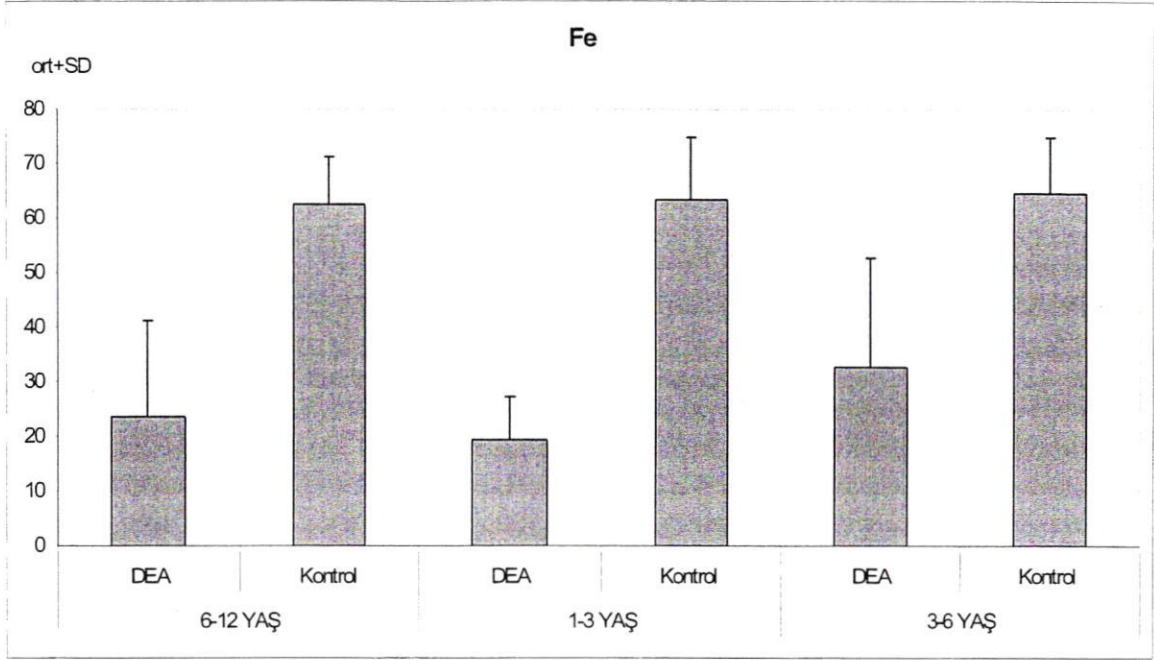
Şekil 3: Grupların hemoglobin dağılımı



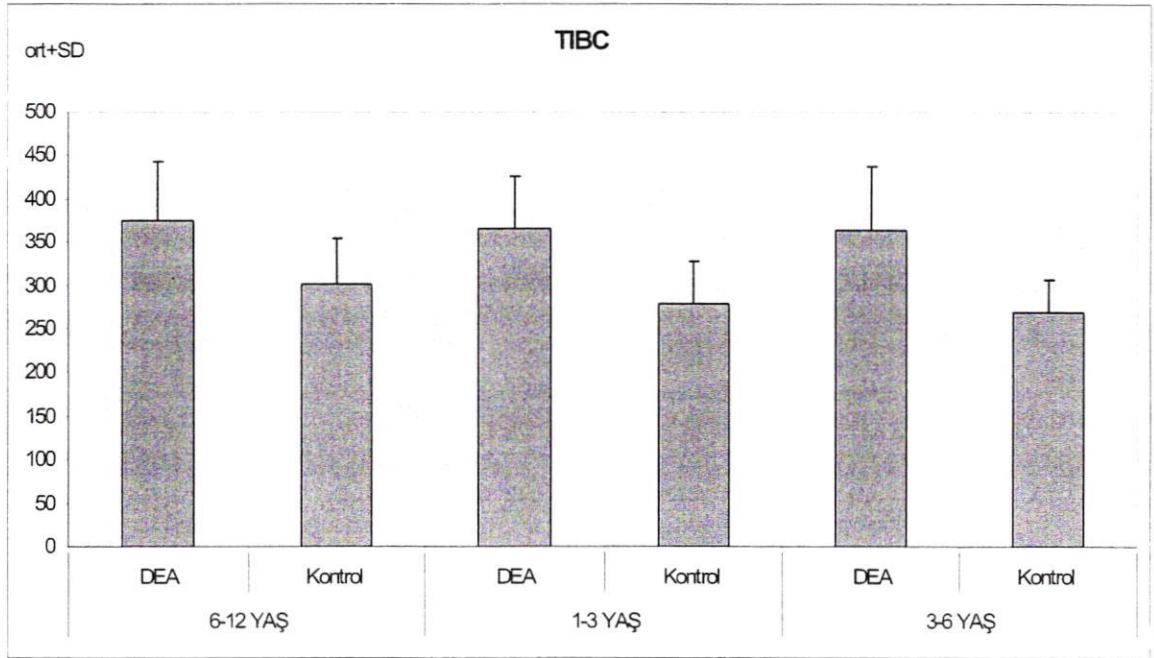
Şekil 4: Grupların MCV dağılımı



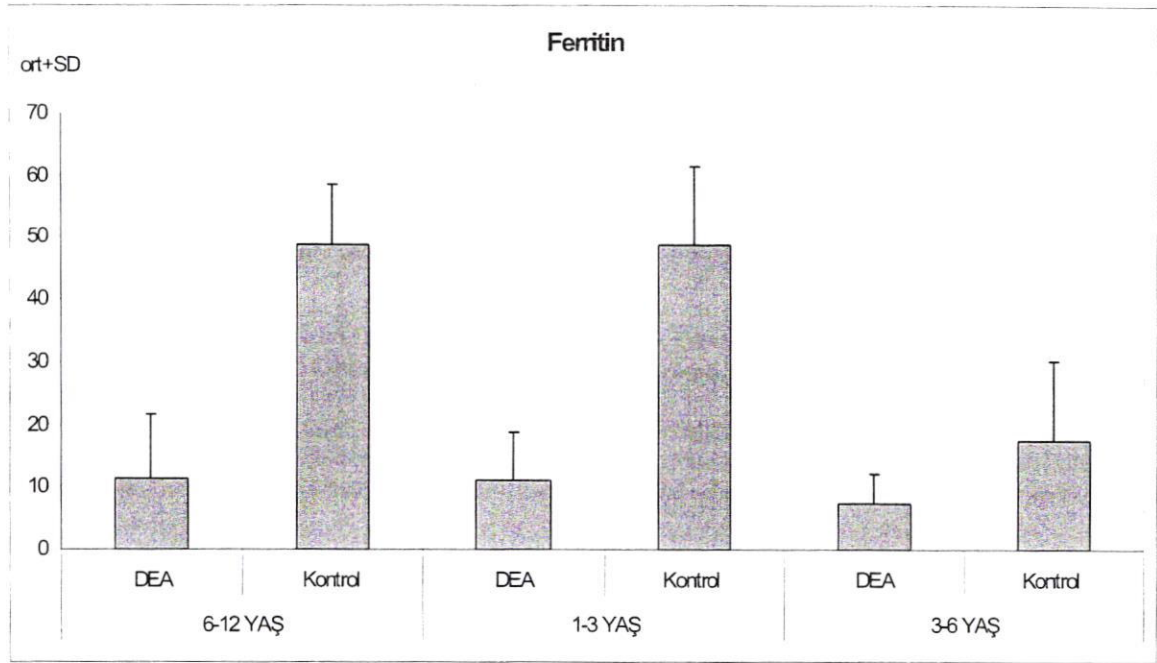
Şekil 4: Grupların MCH dağılımı



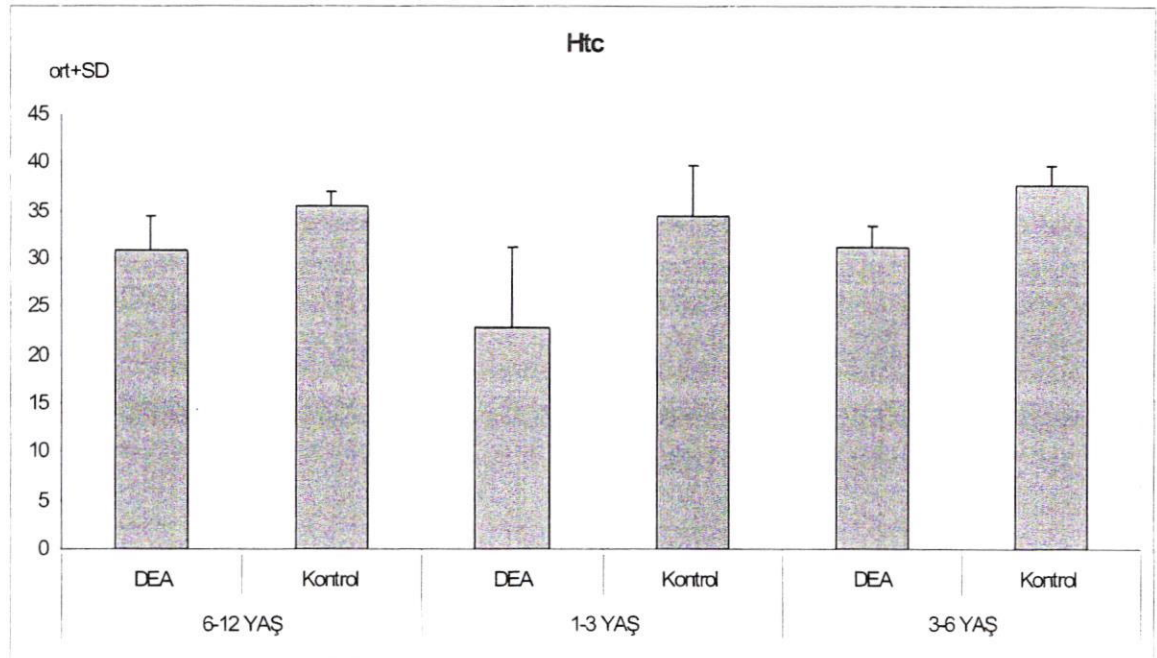
Şekil 5: Grupların Fe dağılımı



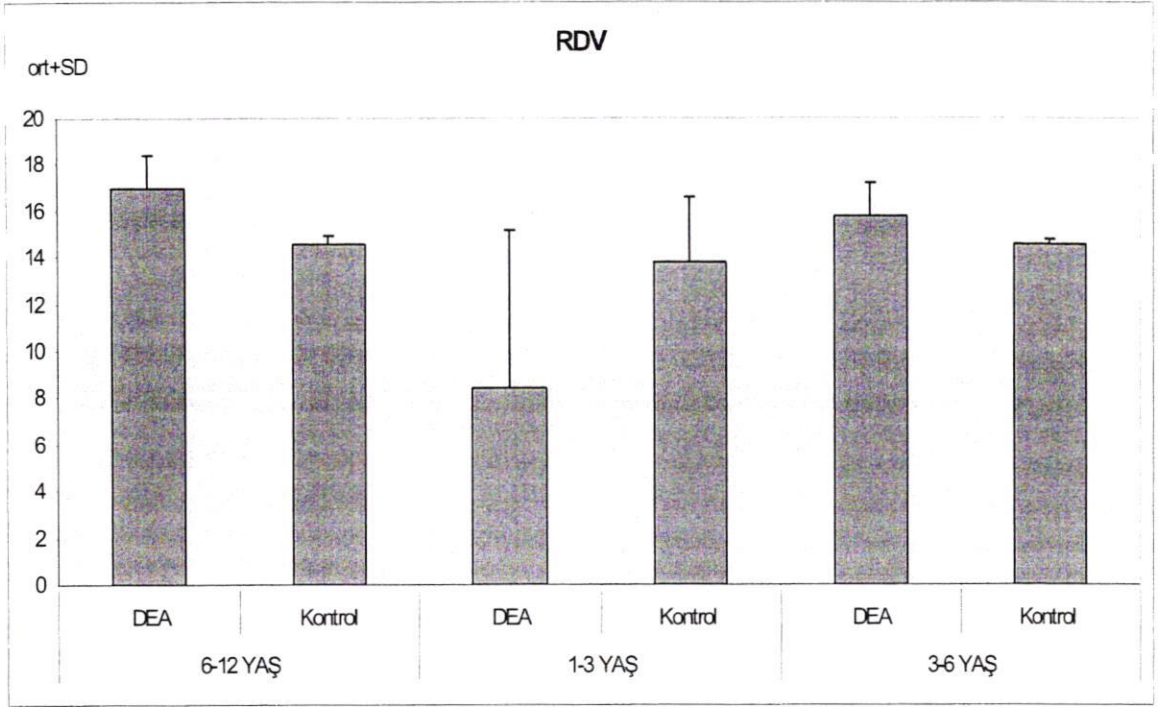
Şekil 6: Grupların TIBC dağılımı



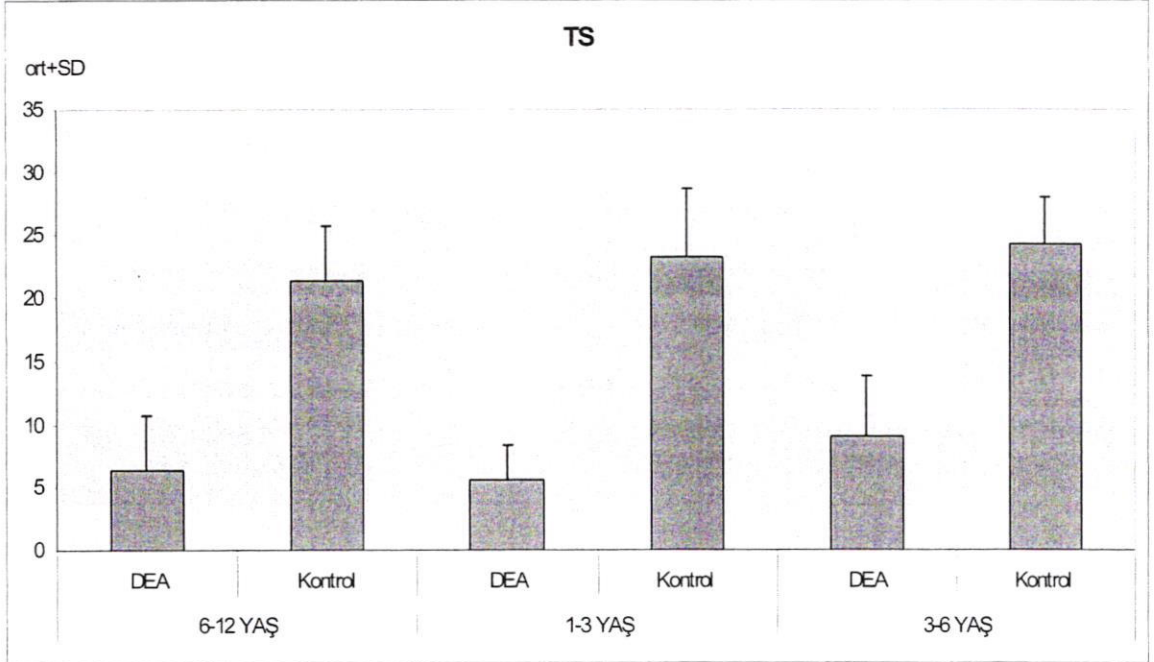
Şekil 7: Grupların ferritin dağılımı



Şekil 8: Grupların hematokrit dağılımı



Şekil 9: Grupların RDV dağılımı



Şekil 10: Grupların TS dağılımı

B). Çocukların psikomotor gelişimlerinin değerlendirilmesi

Tablo 5: DEA ve kontrol grubu olgularının Denver değerlendirmesi

Denver	Gruplar		•p	
	DEA	Kontrol		
	n (%)	n (%)		
	Şüpheli	4 (%18,2)	3 (%9,4)	
6-12 Ay	Anormal	9 (%40,9)	2 (%6,3)	0,002**
	Normal	9 (%40,9)	27 (%84,4)	
1-3 Yaş	Şüpheli	0 (%0)	4 (%11,8)	
	Anormal	14 (%87,5)	2 (%5,9)	0,001**
	Normal	2 (%12,5)	28 (%82,4)	
3-6 Yaş	Şüpheli	1 (%9,1)	4 (%11,8)	
	Anormal	5 (%45,5)	0 (%0,0)	0,001**
	Normal	5 (%45,5)	30 (%88,2)	
Totalde	Şüpheli	5 (%10,2)	11 (%11,0)	
	Anormal	28 (%57,1)	4 (%4,0)	0,001**
	Normal	16 (%32,7)	85 (%85,0)	

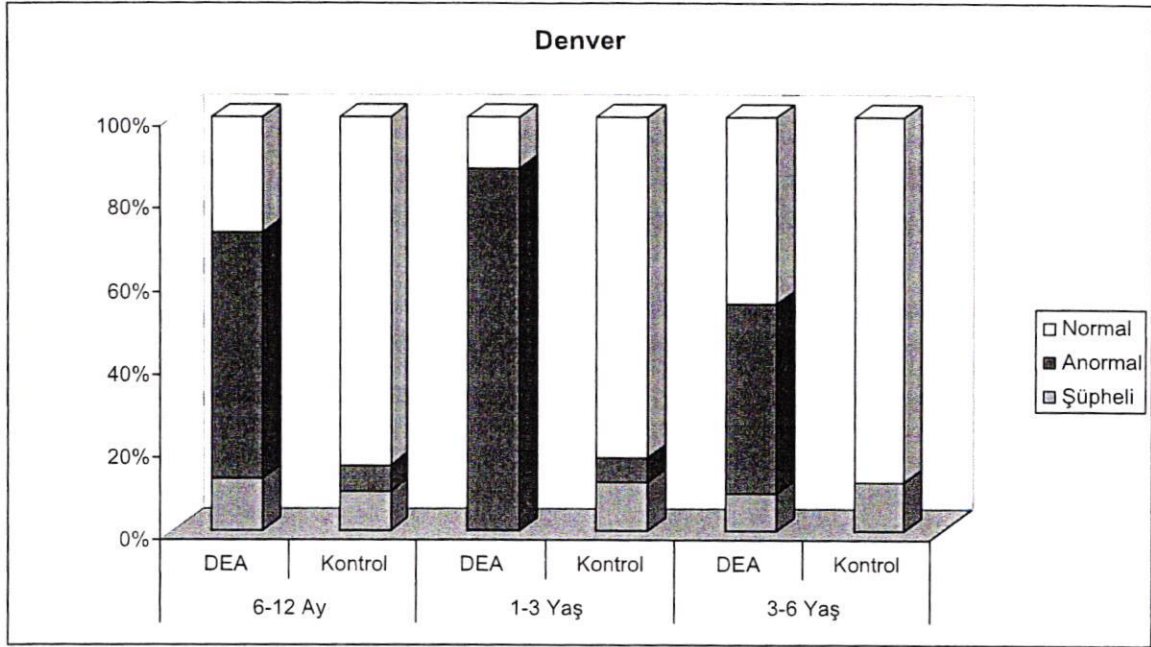
• : ki kare test **p<0,01

6-12 ay grubu çocukların gruplara göre Denver oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0.01). DEA grubunda anormal Denver oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

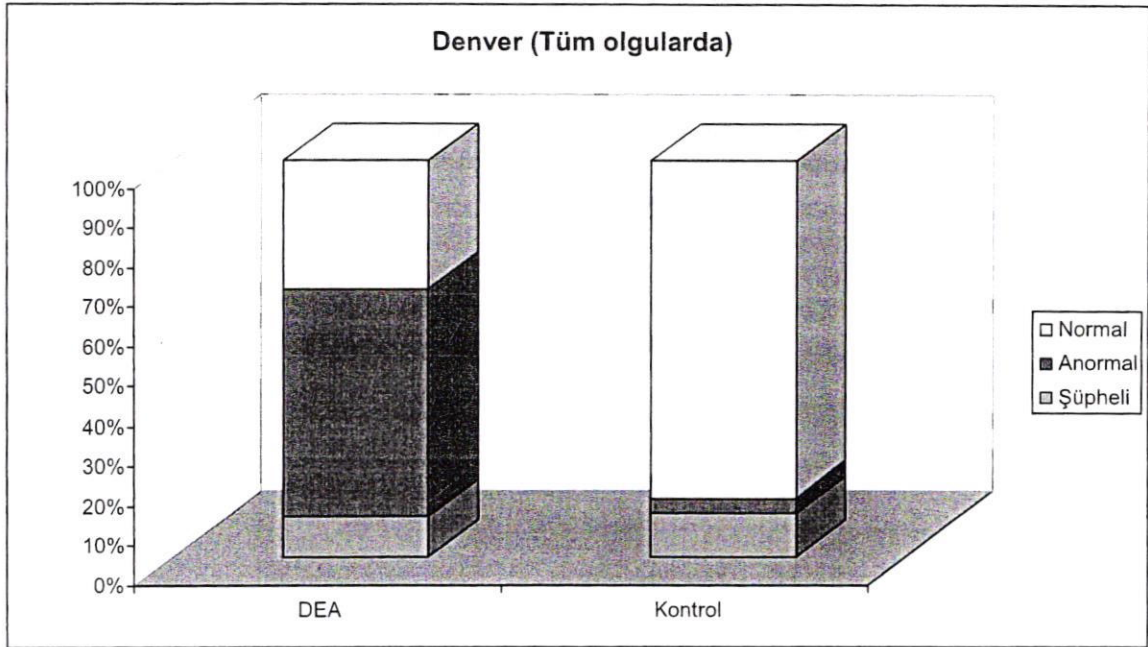
1-3 yaş grubu çocukların gruplara göre Denver oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0.01). DEA grubunda anormal Denver oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

3-6 yaş grubu çocukların gruplara göre Denver oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0.01). DEA grubunda anormal Denver oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

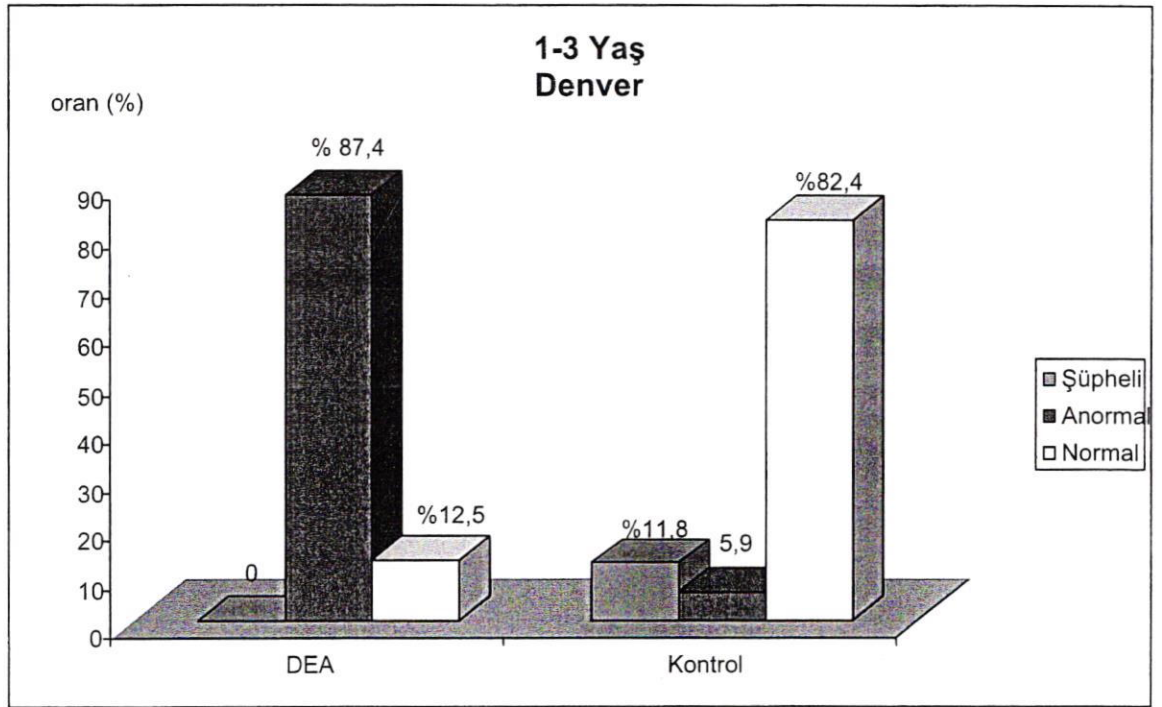
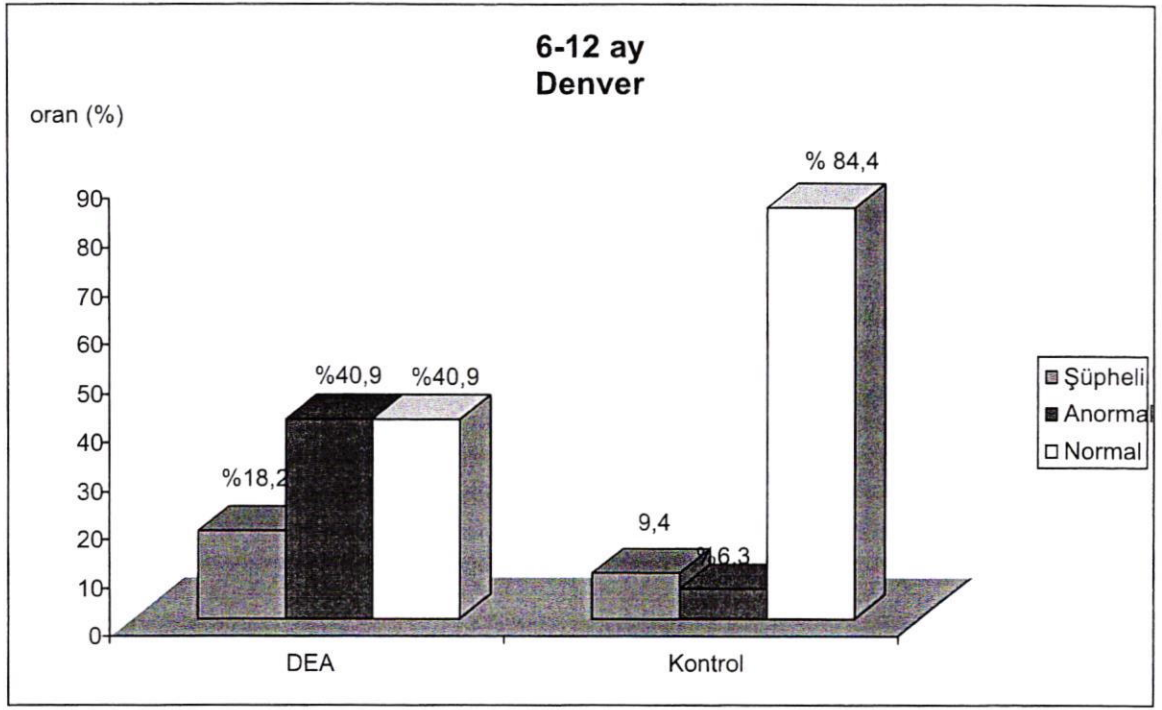
Tüm çocukların gruplara göre Denver oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p<0.01). DEA grubunda anormal Denver oranı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır.

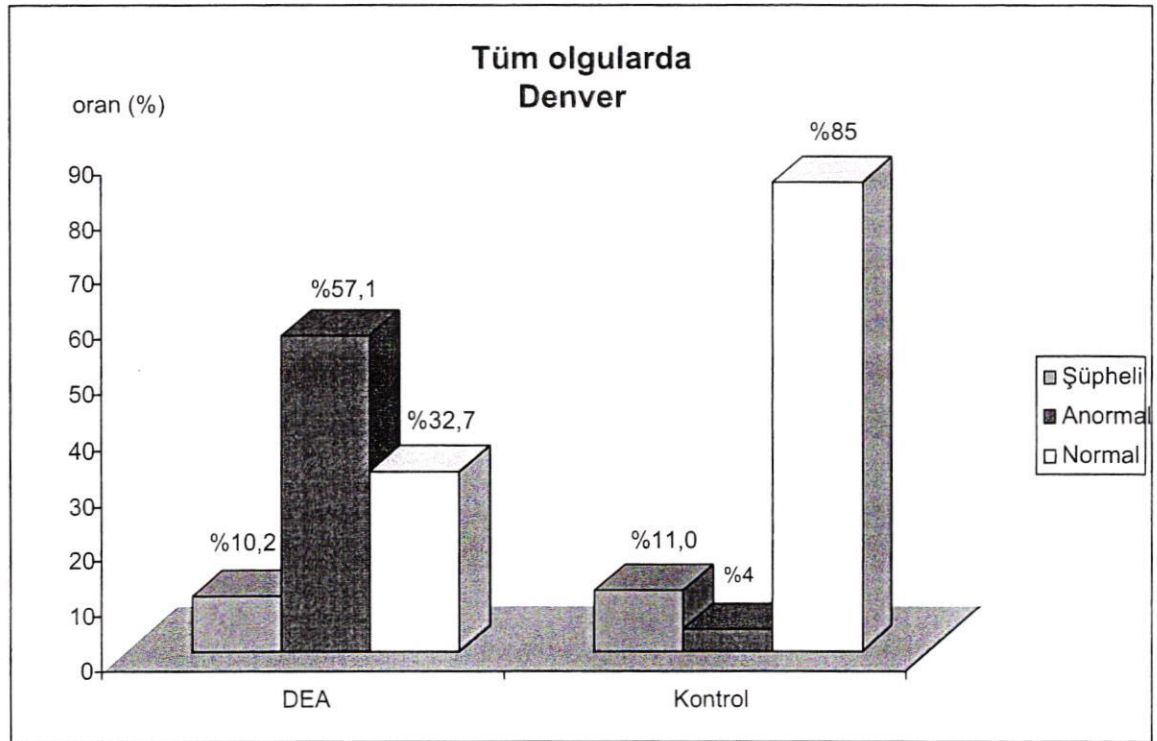
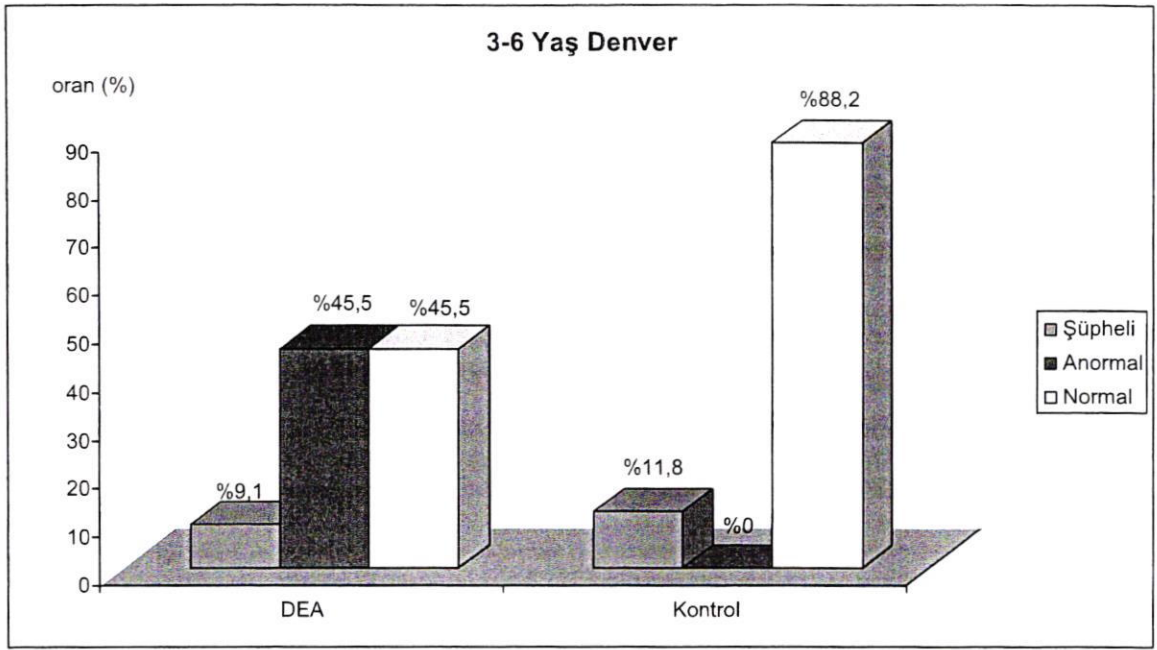


Şekil 11 : Gruplara ve yaş sınıflamasına göre Denver dağılımı



Şekil 12 : Gruplara göre Denver dağılımı





TARTIŞMA VE SONUÇ

Demir eksikliği tüm dünyada en sık rastlanan beslenme sorunudur. Demir eksikliğinin beyin gelişimini nasıl etkilediği konusundaki mekanizmalar net değildir. Özellikle beyin gelişiminin kritik evrelerinde demir eksikliği myelinizasyon yetersizliğine yol açabilir. Yenidoğanlardaki sonuçlar hipokampusun işlerliği, striatumdaki monoamin metabolizmasındaki ki değişiklikler ve beyaz madde myelinizasyon değişiklikleriyle uyumludur(6). Eğer bu mekanizma doğruysa, daha erken demir verilmesinin psikomotor fonksiyonlar üzerine yararlı etkileri olabilir(17-18).

Demir eksikliğinin en önemli bozukluğu psikomotor gelişim ve bilişsel (algılama, öğrenme ve yorumlama) fonksiyonlar üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilerdir. Bu durum tedavi ile tamamen düzelmemektedir. Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT), çocukların gelişimsel gecikmelerinin erken dönemde saptanmasında değerli ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. DGTT, Türk çocukları için standardize edilmiş ilk ve tek gelişim testidir.

Denver II Gelişimsel Tarama Testi 4 ana gelişim alanı hakkında bize ayrıntılı bilgi vermektedir. Dil gelişimi ile zekâ arasında çok sıkı bir ilişki olduğu uzmanlar tarafında sıklıkla söylenmektedir. Dil gelişimin temellerinin atıldığı ve konuşmanın en hızlı geliştiği dönemdir.

Kişisel sosyal gelişim özellikle çocuğun kendini ifade etmesi ve toplum içerisinde kendi kimliğini ve kişiliğini uygun bir şekilde ortaya koyması olarak tanımlanmaktadır. Okul öncesi dönemde çocuğun yabancı ortama(anaokuluna) girdiğinde çok farklı sorunlar yaşamaktadır. ve aileler hemen telaşa kapılmaktalar. Fakat şü bilinmelidir ki bu sorun bir sonuçtur. Bunun tohumları daha önceleri atılmıştır. İşte Denver II bu tür sorunların tespitinde önleyicilik fonksiyonunu üstlenmektedir.

İnce-Kaba motor gelişim, öz bakım becerileri dediğimiz ve fiziksel beceriler dediğimiz yetenekleri kapsamaktadır. Çocuğun yürümesi, tutması, koşması, merdiven çıkmasına, yemek yemesi, tuvaletini yapması, üstünü giyinmesi vb. yetenekleri kazanıp kazanmadığını ölçmektedir.

Kognitif fonksiyonları için Bayley testi kullanılmaktadır. Bu test ile 0-36 ay çocukların algılama gelişimi, ince ve kaba motor yetenekler ve erken dil gelişimi incelenmektedir. Aynı amaçla IQ, matematik ve dil yetenekleri testleri de kullanılmaktadır. Bizim Denver II tarama testini tercih etme nedenimiz 0-6 yaş arası Türk çocukları için standardize edilen tek test olmasıdır.

Demir eksikliği çocuklarda anemi gelişmeden de psikomotor gelişimi etkilemektedir. Aneminin 3 aydan daha uzun süreli ve hemoglobinin (Hb) düzeyinin 10,5 gr/dl altında olması önemli bulunmuştur. Aneminin düzeltilmesi ile elde edilen düşük skorların düzeliş düzelmediğini test eden çalışmalardan çıkan sonuçlar, anemi düzeltilse bile test skorlarında belirgin bir düzelmeye olmadığı yönündedir.

Oski ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan 9-12 ay arası infantlarda Mental gelişim Index skorlarında belirgin artış buldular. Bu sonuçlar demir eksikliğinin anemi olmadan bile infantlarda davranış bozukluğuna yol açan biyokimyasal değişimlerle sonuçlanabileceğini göstermiştir(7). Son çalışmalar, demir eksikliği olan süt çocukları için demir tedavisinin özellikle sosyo-emosyonel davranış ve motor gelişim üzerindeki yararlarını göstermiştir.

Bu çalışmalar daha erken demir tedavisinin, demir eksikliğinin ağır veya kronik hale gelmesinden önce bu yan etkilerden koruyabildiğini göstermiştir. Lozoff ve arkadaşları süt çocukluğu döneminde kronik demir eksikliği olan gurubun bilişsel skorlar bakımından demir durumu iyi olan gurubu yakalayamadığı sonucuna vardı. Ayrıca sosyoekonomik seviyesi düşük ailelerde iki grup arasındaki farkın giderek artmakta olduğunu bildirdiler(9).

Süt çocuklarındaki demir eksikliği anemisi psikomotor gelişimin yetersizliği ile ilgilidir. Süt çocukluğu döneminde ciddi ve kronik demir eksikliği olan çocuklar mental ve motor fonksiyonları bakımından daha düşük olarak derecelendirildi ve sosyo-ekonomik sorunlar ve öğrenme zorlukları gibi gelişimsel olumsuzluklar açısından uzun dönemde riskli olarak değerlendirildi(15,16). Gelişmekte olan ülkelerde ki demir tedavisi denemeleri demirin özellikle sosyal-emosyonel davranış ve motor gelişim üzerindeki yararlarını göstermiştir.

Araştırmacılar gelişen beyni demir eksikliğinden korumanın önemini vurguladılar.(17,18).Walter ve arkadaşları anemik süt çocuklarının mental ve psikomotor

gelişimsel indeks ölçümlerinin sadece demir eksikliği olan ve kontrol gurubu süt çocuklarına göre belirgin biçimde daha düşük olduğunu buldular.

Anemik süt çocukları özellikle dil yetenekleri ve vücut denge - koordinasyon becerileri bakımından kontrol gurubuna göre başarısız oldular(19, 20, 21).1.grupta (6–12 ay):Vakaların %40,9 u anormal test sonuçlarına sahipti. Kişisel – sosyal, ince motor ve dil gelişim becerileri de gecikme saptadık.%18,2 si şüpheli olarak belirlendi ve kişisel-sosyal ve ince motor gelişim kabiliyetleri gecikmişti.2.grup da(13–36 ay):Vakaların % 87,5 anormal Denver test sonuçlarına sahipti. Yüzde 50 si şüpheli olarak değerlendirildi.

3. grupta anormal Denver test sonuçlu olguların % 45,5 inde ince motor fonksiyonlarda, dil becerilerinde ve daha belirgin olarak kişisel-sosyal durumlarında gecikme saptandı. Bu bulgular demir eksikliği anemisinin çocukluk çağında psikomotor gelişimi etkilediğini gösterdi. Gelişmiş olan ülkelerde hayatın ilk yılında demir eksikliği anemisi prevalansı, esas olarak demir takviyeli mamaların kullanımı ve emzirmedeki artıştan dolayı dramatik biçimde düştü. Fakat yeni yürümeye başlayan ve okul öncesi çocuklarda demir eksikliği ve anemisi hesaba katılmamalı(22, 23, 24).

Bu çalışma da 13–36 ay arası çocuklarda(%87,5) anormal Denver test sonuçları belirgin olarak daha yüksekti. Aynı şekilde Akman ve arkadaşları 6–30 ay arası 108 çocukta demir eksikliği olgularının gelişimsel test skorlarının demir yeterli akranlarına göre hem BSID(Bayley sütçocuğu gelişim skalası) hem de DDST– II ye göre belirgin olarak daha düşük olduğunu buldular(25).

Aukett ve arkadaşları 17–19 ay arası anemik 97 çocuğa Denver gelişimsel tarama testi uygulamışlar. Vardıkları sonuçları zayıf sosyal çevre psikomotor gelişimi etkileyebilse de, demir eksikliği ile gecikmiş psikomotor gelişim arasında direkt bir bağlantı bulunur şeklinde yorumlamışlar(26).

Epir ve arkadaşları ise 5–6 yaş arası sağlıklı çocuklarda Denver gelişimsel tarama testinin uygulamasındaki sosyal - sınıf farklılıklarının etkilerini irdelemişler. (Sosyal-sınıf farklılıkları özellikle dil ve ince motor becerileri olmak üzere DDST yi etkiler). Alt sınıf şehirli Türk çocuklarında özellikle dil ve ince motor görevler için DDST nin tahmini doğruluğunu sorgulamışlar(27).

Çalışmamızda ki tüm olgular aşağı-orta sınıf sosyoekonomik düzeyde ki ailelerdendi. DDST demir eksikliği anemisi olan vakaların %10,2 sinde şüpheli, %57,1 in de anormal olarak bulundu. Demir eksikliği anemisi olan olguların %8,7 si anormal test sonuçlarına , %17,4 ü ise şüpheli test sonuçlarına sahipti. Kontrol gurubuna göre belirgin derecede farklılık vardı(%4).

Bu sonuçlar Aukett çalışmasının sonuçlarını desteklemekte ve demir eksikliğinin çocukluk döneminde pskimotor gelişime direkt etkisinin olduğunu göstermektedir. DDST çocuk gelişimi için hızlı bir değerlendirme sağlar ve psikolojik testler konusunda eğitimi olmayan kişiler tarafından da uygulanabilir ve skorlanabilir.

Denver 2 için duyarlılık hızları %56 ile %83 arasında bildirilmiştir. Ancak özgüllük hızları %43 e kadar düşebilir(28). Denver skalası kesin teşhis için bir araç değildir, fakat daha ileri araştırmalar gerektiren fazla sayıda ki çocukların yönetimi için hızlı bir metottur.

Sonuç olarak, DEA çocukluk çağında psikomotor gelişimi zayıflatır.Uygulaması kolay ve pratik olan Denver Gelişimsel Tarama Testi II yardımıyla psikomotor gerilik tespit edilebilir.Tüm DEA lı çocuklara erken dönemde DGTT II uygulanmalı ve bu gelişimsel gerilik için demir desteği ve diğer önleyici tedbirler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Celkan T, Apak H, Özkan A, Bal Ş, Erener T, Çelik M ve ark. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35(4):226–231.
2. Şakru A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroğlu E. 6 Ay – 15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi Sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000;7(4):175–80.
3. Soylu H, Özgen Ü, Babalıoğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children at different socioeconomic groups in İstanbul. *Turkish Journal of Haematology* 2001;18(1):019–025
4. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*. Cilt 2. 2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.347–63.
5. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia. *Pediatrics* 1989;84,7–17.
6. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987;79.981–95.
7. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991;325:687–94.
8. Ben-Shachar D, Ashkenazi R, Youdim MB. Longterm consequences of early iron deficiency on dopaminergic neurotransmission in rats. *IntJ DevNeurosci* 1986;4.81–8.
9. Benedict SL, Bonkowsky JL, Thompson JA, Van Orman CB, Boyer RS, Bale JF, Filloux FM. Cerebral sinovenous thrombosis in children: another reason to treat iron deficiency anemia. *J Child Neurol* 2004;19(7): 526–31.
10. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S ve ark. Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2000;10(4):194–198.
11. Guyton A. *Tıbbi fizyoloji*, çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Cilt 1. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1989. s.59–71.
12. Adamson JW. Logo DL. çev. Kılınç Y. Anemiler ve polisitemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison iç hastalıkları prensipleri*, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.348–53.

13. Adamson JW. çev. Nevruz O, Güvenç B. Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In: Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. s.660–66.
14. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Cilt 1. 2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 1993. s.373.
15. Scott JP. Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegmen RM, editors. Nelson essentials of pediatrics, çev. Tuzcu S. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. s.545
16. Soycan LY. Çocukta anemiye yaklaşım: sınıflama ve ayırıcı tanı. İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19–20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s.127–135.
17. Başlar Z. Anemili hastada ayırıcı tanı rehberi. İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19–20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s.107–116.
18. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19–20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s.117–125.
19. Aydoğdu İ. Kan sayım sonuçlarını nasıl yorumlamalıyız? II. Hematoloji İlk Basamak Kursu; 2002 25 Ekim; İstanbul, Türkiye; 2002. s.013–017.
20. Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1999 Kasım;8(11). URL:<http://www.ttb.org.tr/STED/sted1199/st11992.html>
21. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. N Engl J Med 1993;329(3):190–193.
22. Karakaş Z, Ünüvar A. Anemik Hastaya Yaklaşım. Çocuk Dergisi 2001;1.159–163.
23. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in Children. Am Fam Physician 2001;64(8):1379–86.
24. Berkow R, Fletcher AJ, editors. The merck manual tanı-tedavi el kitabı, çev. ed. Keklikoğlu M, Tuzcu M. Cilt 1. 16.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1995. s.1147–52.
25. Lee RG. Anemia: General aspects. Anemia a diagnostic strategy. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In: Wintrobe M, editor. Wintrobe's clinical hematology. Vol. 2. 10th ed. Baltimore: Mass Publ Co; 1999. p.897, 908, 979.
26. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. Arch Dis Child 1997 June;76.549–554.
27. Yılmaz E, Doğan Y, Güngör S, Aydın M, Aygün D. 2-12 yaş grubu çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. MN-Klinik Bilimler&Doktor 2002;8(4):481–485.

28. Revanlı M, Tosun SY, Taneli F. Manisa ilinde çocukluk döneminde demir eksikliği anemisinin araştırılması. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2002;40(1):59–62.
29. Ece A, Arı Z, İşcan A, Balkan C, Onağ A. Hastaneye başvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. Genel Tıp Dergisi 1997;7(1):21–24.
30. Berçem İ, İçağasioğlu D, Cevit Ö, Ergür A T, Berçem G, Gültekin A, Sütçü İ. Sivas'ta 12–18 yaş grubu adolesanlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. T Klin Pediatri 1999;8(1):15–20.
31. Artan R, Yeşilipek A, Küpesiz A. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi nedeni olarak çölyak hastalığı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1997;22(1):44–47.
32. Sullivan PB. Cows' milk induced intestinal bleeding in infancy. Arch Dis Child 1993; 68:240–45.
33. Erkan T, Kutlu T, Yılmaz E, Çullu F, Tümay GT. HLA types in Turkish coeliac pediatric patients. 1st Balkan and Southeastern European Congress on 81 Histocompatibility and Immunogenetics; 1997 June 6–9; Thessaloniki, Hellas; 1997.
34. Erkan T, Kutlu T, Yılmaz E, Çullu F, Tümay GT. Çölyaklı Türk çocuklarında HLA ile hipertransaminazemi ve anti gliadin düzeyi ilişkisi. Cerrahpaşa J Med 1998;29(1):38–42
35. Kürekçi AE, Yeşilkaya E, Atay AA, Özcan O. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi ve helikobakter pilori ilişkisi. Turkish Journal of Hematology 2002;19 Suppl 3. URL:<http://www.tjh.com.tr/supplement-summary.php?id=1461&journal=34>
36. Demiroğlu H, DüNDAR S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisiöz anemili hastalarda demir eksikliği araştırması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 1991;1(2):114–116.
37. Ataş A, Özkan S, Özcebe İO, Öğretmenoğlu O. Demir eksikliği anemisinde odyolojik bulgular. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000;8(3):163–171.
38. Koç A, Erel Ö, Kösecik M, Ataş A, Haspolat K. Pikalı çocuklarda demir eksikliği, anemi ve paraziter barsak infeksiyonu. Türkiye Klinikleri Medical Research 1999;17(2): 65–69.
39. Taşdan Y, Muhiddin E, Yalçındağ Ş. Demir eksikliği olan çocuklarda nötrofil işlevleri. Türk Pediatri Arşivi 1996;31(1):244–249.
40. Gençgönül H, Cin Ş, Akar N, Deda G. Iron and zinc levels in breath-holding spells. Journal of Ankara Medical School 2002;24(3):99–104.
41. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. Ege Pediatri Bült. 2003;10(2):61–65.

42. Kılınç M, Büyükbeşe MA, Güler Fİ, Kurutaş EB. Demir eksikliği anemisinde soluble transferrin reseptörünün (sTfR) önemi. Çukurova Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2002
43. Türken O, Döğeriioğlu A, Öztürk A, Üskent N. Demir eksikliği anemisinin tanısı ve kronik hastalık anemisinde serum transferrin reseptör düzeyinin rolü. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2002;12(3):152-156.
44. Tanyer G, Şıklar Z, Yıldırım Y, Dallar Y, Arıkan İ, Tıraş Ü ve ark. Demir eksikliği anemisi taramasında tek tüp ozmotik frajilite testinin değeri. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 1998;7(2):64-67.
45. Bahar A, Karademir F, Aral YZ, Göçmen İ, Gültepe M. Çocuklardaki demir eksikliğinin tespitinde serum demiri ve eritrosit çinko protoporfirin/hem oranının yeri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46(1):24-29.
46. Patton WN, Cave RJ, Harris RI. A study of in red cell changes volume and haemoglobin concentration during phlebotomy induced iron deficiency and iron repletion using the Technion H1. Clin Lab Haematol 1991;13:153-61.82
47. Bessman JD, Feinstein DI. Quantitative anisocytosis as a discriminant between iron deficiency and thalassemia minor. Blood 1979;53:288-293.
48. van Zeben D, Bieger R, van Wermeskerken RKA, Castel A, Hermans J. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. Eur J Haematol 1990;44:106-109.
49. McClure S, et al. Improved detection of early iron deficiency in nonanemic subjects. JAMA 1985;253:1021.
50. Keskin A, Polat A, Türk T, Sermez Y. Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin değeri. Haseki Tıp Bülteni 2000;38(2):119-121.
51. Özgen Ü, Balat A, Turgut M, Şahin S, Karabiber H, Gülsoy Ş. Demir eksikliği anemisinde RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV ve platelet sayısının tanısai değerinin incelenmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1994;1(3):185-188.
52. İlhan O. Anemiler. URL:<http://www.osmanilhan.com/anemiler.php>
53. Türk T, Keskin A, Kaptanoğlu B. Kronik hastalık anemisi ile birlikte olan demir eksikliği anemisinin tanısında, eritrosit ferritinin önemi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2000;20(4):226-231.
54. Mates M, Heyd J, Souroujon M, Ben Sasson A, Manny N, Hershko C. The haematologist as watchdog of community health by full blood count. QJM 1995; 88: 333-5.

55. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19–20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. s.23–32.
56. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Sevgican U, Gültepe M, Mete Z. Çocuklardaki demir eksikliği anemisinin tedavisinde üç değişik ilacın karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 2002;11(1):1–5.
57. Çetinkaya B, Kavaklı K, Yılmaz D, Balkan C, Aydınok Y, Sözmen E ve ark. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde farklı demir preparatlarının etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. Turkish Journal of Haematology 2002;19 Suppl 3. URL:<http://www.tjh.com.tr/supplement-summary.php3?id=1461&journal=34>
58. Elkıran T, Çelebi H, Aygen B. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral ferros sülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001;8(4):213–216.
59. Tezel G, Celkan T, Özkan A, Apak H, Yüksel L, Yıldız İ. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi tedavisinde günlük ve haftalık demir tedavilerinin karşılaştırılması. The Journal of The Child 2004;4(2):107–112.
60. Akman Çİ, Olcay L. Demir eksikliği anemisinde vitamin A tedavisi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 1999;9(2):105–106.
61. Özdemir MA, Arslan D, Çalık M. Demir eksikliği anemisinde serum vitamin A düzeyleri ve vitamin A desteğinin intravenöz demir tedavisi sonuçlarına etkisi. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2001;11(2):77–81
62. Seymen HO, Mengi M, Özçelik D, Gülyaşar T, Seymen P, Yiğit G. Effect of iron overloading on the plasma copper and the zinc levels. Cerrahpaşa J Med 1999;30(2): 155–158.
63. Seymen HO, Özçelik D, Gülyaşar T, Mengi M, Seymen P, Yiğit G. Effect of iron overloading on the tissue levels of iron. Cerrahpaşa J Med 1999; 30: 207–213.
64. Salonen JT, Nyssonen K, Korpela Hh, Tuomilehto J, Seppanen, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation 1992;86:803–811.
65. Zlotkin S. A new approach to control of anemia in “at risk” infants and children around the world. Can J Diet Pract Res 2004;65(3):136–8.
66. Erdoğan S, Akyol B, Önal H, Önal Z, Keleş ES. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. The Journal of The Child 2003 Mart;3(1)49–55.

67. Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. *Archives of Disease in Childhood* 1986;61:843–848.
68. Büyükyazı C, Özkan A, Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Mete Z. Annelerdeki demir eksikliğinin yenidoğanlara etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1999;9(4):218–221.