



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE İKİ VE ÜÇ
DEĞERLİKLİ DEMİR TEDAVİLERİNE
D VİTAMİNİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rojdan KAN

TEZ DANIŞMANI

Klinik Şefi: Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI

ANKARA

OCAK 2011



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE İKİ VE ÜÇ
DEĞERLİKLİ DEMİR TEDAVİLERİNE
D VİTAMİNİNİN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Rojdan KAN

TEZ DANIŞMANI

Klinik Şefi: Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI

ANKARA

OCAK 2011

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Klinik Şefi **Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastanesi Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye : Klinik Şef Yardımcısı **Doç. Dr. Fatma DEMİREL**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastanesi Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye : Klinik Şef Yardımcısı **Doç. Dr. Neşe Yarah**

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastanesi Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli yardım ve katkılarını bizden esirgemeyen tüm hocalarıma,

Bu araştırmayı yaparken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Klinik Şefi Doç. Dr. Tülin Revide ŞAYLI' ya,

Tüm pediatri ailesine, değerli yardımlarından dolayı birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personele,

Tüm yaşamım ve öğrenim hayatım boyunca hiç esirgemedikleri maddi ve manevi destekleri ile daima yanımda olan, emekleri ve fedakârlıkları ile bu günlere gelebilmemi sağlayan aileme ve sevgisi hep kalbimde yaşayacak olan babama; hoşgörüsü ve desteğiyle hep yanımda olan eşime tüm kalbimle teşekkür ederim.

Rojdan KAN

ÖZET

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE İKİ VE ÜÇ DEĞERLİKLİ DEMİR TEDAVİLERİNE D VİTAMİNİNİN ETKİSİ, ANKARA 2011

Demir eksikliği; aneminin yanı sıra, immün bozukluklar, davranış ve entelektüel performans bozukluklarına da yol açarak önemli bir morbidite nedeni olmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği anemisinin etkin tedavi edilmesi gereklidir. Demir eksikliği anemisi (DEA) sıklıkla süt çocukluğu döneminde görülmekte olup bu dönemde aynı zamanda tüm bebeklere 400 IU/gün D vitamini desteği de yapılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda 1 yaş altında DEA olan çocuklarda ferröz sülfat (Fe^{+2}) ve ferrik polimaltoz (Fe^{+3}) tedavilerine D vitamininin etkisi retrospektif olarak araştırılmıştır

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tanısı alan 60 hasta dört gruba ayrıldı. I. grubu Fe^{+2} (ferröz sülfat) ve D vitamini aynı anda, II. Grubu Fe^{+2} tedavisinden 12 saat sonra D vitamini, III. grubu Fe^{+3} (ferrik polimaltoz) ve D vitamini aynı anda ve IV. grubu Fe^{+3} verilmesinden 12 saat sonra D vitamini alan hastalar oluşturmaktaydı. Demir tedavisi tüm gruplarda 3 mg/kg/gün üç ay süre ile tek doz ve D vitamini ise 400 ünite/gün olarak uygulandı. Tedavi öncesi, tedavinin 1. ayı ve tedavi sonrası tam kan değerleri ve ferritin düzeylerindeki değişiklikler incelendi. Gruplar arasında yaş ve vücut ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,338$, $p=0,128$). Tedavi süresince grupların zamana göre Hb ve Htc değerlerinin anlamlı olarak arttığı saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$)

Hb, Htc (1. ay, 3. ay, 1 ile 3. ay) ve ferritin (3. ay) açısından zamana göre gruplar arasında artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla 0,528, 0,123, 0,79). Tedavi sonrası aneminin düzelmesi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,615$). Tedavi sonrası ferritin düzelmesi değerlendirildiğinde gruplar arasında farklılık saptandı ($p<0.001$). Sonuç olarak; demir eksikliği anemisinin oral Fe^{+2} veya Fe^{+3} ile tedavisi esnasında D vitamininin birlikte verilmesi aneminin düzelmesi ve ferritin artışı açısından farklılık göstermemiştir. Bu nedenle ailenin tedaviye uyumu açısından bebeklere demir ve D vitamininin aynı anda verilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür. Ayrıca tedavi sonrası demir depoları değerlendirildiğinde gruplar arasında ferritin düzelme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup olgu sayılarının daha fazla olduğu çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmektedir ($p<0.001$).

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, D vitamini, ferröz sülfat, ferrik polimaltoz.

ABSTRACT

KAN R. THE EFFECTS OF VITAMIN D SUPPORT WITH FERROUS SULPHATE AND FERRIC POLYMALTOSE TREATMENT IN IRON DEFICIENCY ANEMIA, ANKARA, 2011

Iron deficiency that cause of anemia as well as immune system deficiency, behavioral, cognitive problems and significant morbidity must be treated effectively.

Iron Deficiency Anemia (IDA) is seen occasionally in infancy and 400 IU/day vitamin D supplementation is given to babies at the same time. So that in this retrospective study; we compare the effect of D vitamin support given at the same time with ferrous sulphate and ferric polymaltose treatment all babies. Sixty anemic children were randomly assigned to four groups; group I, Fe⁺² plus D vitamin given at the same time; group II, Fe⁺² (ferrous sulphate) plus D vitamin after twelve hours; Fe⁺² plus D vitamin given at the same time; group III, Fe⁺² plus D vitamin given at the same time; group IV, Fe⁺³ plus D vitamin after twelve hours. Iron treatment was given 3 mg/kg/day as one dose for three months. Complete blood count and ferritin level of these children were examined at the beginning, at the first month and at the end of the treatment. There was no statistical difference between the groups for age and body weight ($p=0,338$, $p=0,128$) and no significant side effects were seen in the patients. At the end of the treatment, hemoglobin, hematocrit levels raise at for groups and different time (1. month, 1 and 3. month, 3. month), ($p<0,001$, $p<0,001$) but there was no statistical difference between the groups for raise of hemoglobin, hematocrit and ferritin (0,528, 0,123, 0,79). There was no statistical difference between the groups for correction ratio of anemia ($p=0.615$). There was statistical difference between the groups for the correction ratio of ferritin levels ($p< 0.001$). In conclusion, there wasn't difference for raise of ferritin and correction ratio of anemia when Fe⁺² or Fe⁺³ was given for treatment of iron deficiency with D vitamin at the same time so that it is useful to say parents with recommendations for the administration of iron supplements and D vitamin at the same time for their own children and their compliance. However, there was statistical difference between the groups for the correction ratio of ferritin levels ($p< 0.001$) and it is need to be study with groups contain more medical case than ours.

Key words: iron deficiency, iron deficiency anemia, D vitamin, ferrous sulphate, ferric polymaltose.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
GRAFİKLER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Vücut Demir Dağılımı	3
2.2 Demir Emilimi.....	3
2.3 Demirin Kanda Taşınması	8
2.4 Demirin Hücreler Tarafından Alınması.....	8
2.5 Demir Depolanması.....	10
2.6 Demir Emiliminin ve Depolanmasının Moleküler Kontrolü	11
2.7 Demir Gereksinimi	12
2.8 Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri	13
2.8.1 Diyetle Yetersiz Demir Alımı.....	13
2.8.2 Hızlı Büyüme.....	13
2.8.3 Kan Kaybı.....	13
2.8.4 Demir Emiliminin Azalması.....	14

2.9	Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular.....	15
2.10	Demir Eksikliği Anemisinde Tanı.....	17
2.11	Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısı.....	19
2.12	Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi	19
2.13	D Vitamini Sentezi ve Kaynakları.....	22
2.14	D Vitamini Metabolizması.....	23
2.15	D Vitamininin Etki Mekanizması ve Görevleri	25
2.16	D Vitamin Eksikliğine Karşı Korunma	26
3.	MATERYAL VE METOD	28
3.1	Örneklerin Analizi	29
3.2	İstatiksel Analiz	29
4.	BULGULAR.....	30
5.	TARTIŞMA.....	40
6.	SONUÇLAR.....	45
7.	KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DMT1	: İki Değerli Metal Taşıyıcısı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ES	:Eritrosit Sayısı
FPN	:Ferroportin
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit
IRE	: Iron Responsive Element
IRP	: Iron Responsive Protein
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
SD	: Serum Demiri
Tf:	: Transferrin
TfR	: Transferrin Reseptörü
sTfR	: Solubl Transferrin Reseptör
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TS	:Transferrin Satürasyonu

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 4.1	Zamana göre hemoglobin değerleri	31
Grafik 4.2	Zamana göre hematokrit değerleri.....	33
Grafik 4.3	Zamana göre ES değerleri.....	34
Grafik 4.4	Zamana göre MCV değerleri	35
Grafik 4.5	Zamana göre RDW değerleri	36
Grafik 4.6	Zamana göre MCH değerleri	37
Grafik 4.7	Zamana göre ferritin değerleri.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1	Duodenumdan demir emilimi	6
Şekil 2.2	Endostatik transferrin döngüsü.....	10
Şekil 2.3	Ferritin ve transferrin reseptör genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi.....	12
Şekil 2.4	Demir eksikliği anemisinde periferik yayma.....	18
Şekil 2.5	D vitamini metabolizması.....	24

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1	Demir emilimini etkileyen faktörler	4
Tablo 2.2	sTfR düzeyini etkileyen faktörler	9
Tablo 2.3	Yaşa göre ferritin değerleri	11
Tablo 2.4	Demir eksikliği anemisi nedenleri.....	14
Tablo 2.5	Demir eksikliği anemisinde görülen klinik bulgu ve semptomlar	16
Tablo 2.6	Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı.....	19
Tablo 2.7	Demir tedavisine yanıt alınmadığı durumlar.....	22
Tablo 2.8	D vitamini sentezini etkileyen faktörler	25
Tablo 4.1	Grupların yaş ve ağırlıklarına göre dağılımı	30
Tablo 4.2	Grupların tedavi öncesi demir, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyon değerleri.....	31
Tablo 4.3	Grupların zamana göre hemoglobin değişim düzeyleri.....	32
Tablo 4.4	Gruplarda anemi düzelme oranları.....	32
Tablo 4.5	Grupların zamana göre hematokrit değişim düzeyleri	33
Tablo 4.6	Grupların zamana göre ES değişim düzeyleri.....	34
Tablo 4.7	Grupların zamana göre MCV değişim düzeyleri	35
Tablo 4.8	Gruplarda MCV düzelme oranları.....	36
Tablo 4.9	Grupların zamana göre RDW değişim düzeyleri	37
Tablo 4.10	Grupların zamana göre MCH değişim düzeyleri	38
Tablo 4.11	Grupların zamana göre ferritin değişim düzeyleri	39
Tablo 4.12	Gruplarda ferritin depo düzelme oranları	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisinin toplum sağlığı problemi olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen henüz insidansında önemli bir düşüş sağlanamamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre anemi sıklığı gelişmekte olan ülkelerde 0-4 yaş çocuklarda %39, gelişmiş ülkelerde %20 oranındadır ve çoğunu demir eksikliği anemisi oluşturmaktadır (1-2). Ülkemizde ise demir eksikliği ve DEA, çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (3-5).

Demir, insan vücudunda enerji desteği ve kullanımının farklı düzeylerinde yer alan önemli bir elementtir. Demir eksikliği enfeksiyonlara karşı bağışıklık mekanizmalarında, fiziksel çalışma kapasitesinde ve metabolik strese yanıt mekanizmasında azalmaya neden olmaktadır. Gastrointestinal sistem ve diğer sistemler üzerine olan yan etkileri de gösterilmiştir. Demir eksikliği davranış ve entelektüel performans bozukluklarına neden olmaktadır. Tedavi ile anemi düzelse bile algılama ile ilgili fonksiyon bozuklukları tam olarak düzelmeyebilmekte ve böylece önemli bir morbidite nedeni olmaktadır (6-8). Bu nedenle demir eksikliği anemisi etkin bir demir preparatı ile tedavi edilmelidir. Tedavide etkinliğinin aynı olması ve parenteral uygulamada görülen sistemik ve lokal reaksiyonlar nedeniyle özellikle çocuk yaş grubunda ağızdan tedavi tercih edilmektedir. Demir eksikliği anemisi tedavisinde ferröz veya ferrik demir tuzları kullanılmaktadır (6,8). Demir emilimi A, C, B₆ vitamin ve çinko tedavisinden etkilenmektedir (9-18): fakat literatürde D vitamininin demir tedavisine etkisini araştıran çalışma bulunamamıştır.

Anne sütü ve/veya mama ile beslenen bütün yenidoğanlara doğumunun ilk günlerinden itibaren ergenlik dönemini de kapsayacak şekilde tüm çocukluk çağı boyunca 400 IU/gün D vitamini verilmesi önerilmektedir (19). Demir eksikliği anemisi süt çocukluğu döneminde sık görülmekte olup, demir tedavisine de başvurulmaktadır (20,21). Bir yaşından küçük bebeği olan doktor ve hemşireler arasında yapılan anket çalışmasında demir ve/veya D vitamini desteğinde ailelerin ilacı vermeyi unuttukları, ilacın yan etkilerinden korktukları ayrıca koruyucu demir ve D vitamininin önemli olmadığını düşünerek ilaçları eksik verdikleri saptanmıştır

(22). Bebeklere demir ve vitamin D içeren damlaların farklı zamanlarda verilmesi tedavi uyumunu güçleştirebilir ve annenin unutması ya da ihmal etmesiyle tedavi başarısı düşebilir. Demir ve D vitamininin aynı anda verilmesinin ilaçların etkinliğini değiştirip değiştirmediği de tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada her iki ilaın aynı zamanda verilmesi ile farklı saatlerde verilmesi arasında tedavi etkinliği açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Vücut Demir Dağılımı

Demir, hücrenin enerji metabolizmasındaki temel rolü nedeniyle hayat için gerekli bir elementtir. Yaşam için hayati önemi olan enzimlerin (katalaz, akonitaz, ribonukleotid redüktaz, peroksidaz, sitokrom oksidaz) yapı ve fonksiyonu, DNA sentezi, dokulara oksijen transportu ve elektron transferi için gereklidir. Ferröz ve ferrik şeklinde değişebilen iki formu vardır. Demir serbest formda çok toksiktir; serbest demir süperoksit ve hidrojen peroksitle tepkimeye girerek daha güçlü bir serbest radikal olan hidroksil radikalının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Hidroksil radikalleri polisakkaritleri depolimerize eder, DNA kırıklarına yol açar, enzimleri inaktive eder ve lipid peroksidasyonunu başlatır (8,20,21,23,24).

Toplam vücut demiri sağlıklı erişkinde 4–5 gramdır. Vücut demirinin %75'i hemoglobin (Hb), miyoglobulin ve demir içeren enzimlerde fonksiyonel demir, %25'i de ferritin ve hemosiderin şeklinde depo demiri halindedir. Çok az bir kısmı ise transferrine bağlı olarak depo ve fonksiyonel demir arasında dolaşmaktadır. Toplam vücut demirinin miktarı ve dağılımı yaşla ilgili olarak değişir (20,21,23,24).

2.2 Demir Emilimi

Demir, gastrointestinal sistemin her bölümünden emilebilmekle birlikte, emilimin en önemli bölümü duodenumda gerçekleşmektedir (23). Gıdalarla alınan günlük 20-25 mg demirin ancak % 10'u bağırsaklardan emilebilmektedir. Organizmada demir emilimini düzenleyen en önemli üç faktör: diyetteki demir miktarı, demirin emilebilirliği ve organizmanın günlük demir ihtiyacıdır (23-25) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 Demir emilimini etkileyen faktörler

1- Lümen içi faktörler

- Diyetteki demirin miktarı ve emilim şekli
- Ortamın pH'sı
- Diyetteki demirin bağlanması veya çökmesi

2- Mukozal faktörler

- Anatomik faktörler
- Bağırsak hücrelerinin azalması
- Bozuk epitel hücreleri
- Mukozal hücre yaşam süresi
- Bağırsak hareketleri
- Mukozal demir kalitesi ve kimyasal şekli
- Bazı metaller
- Protein sentezini etkileyen ilaçlar

3- Organizmadaki faktörler

- Vücut demir depoları
 - Hipoksi
 - İdiopatik hemokromatozis
 - Nadir durumlar (Konjenital atransferrinemi, porfiriya kutanea tarda, konjenital ferroşelataz eksikliği)
-

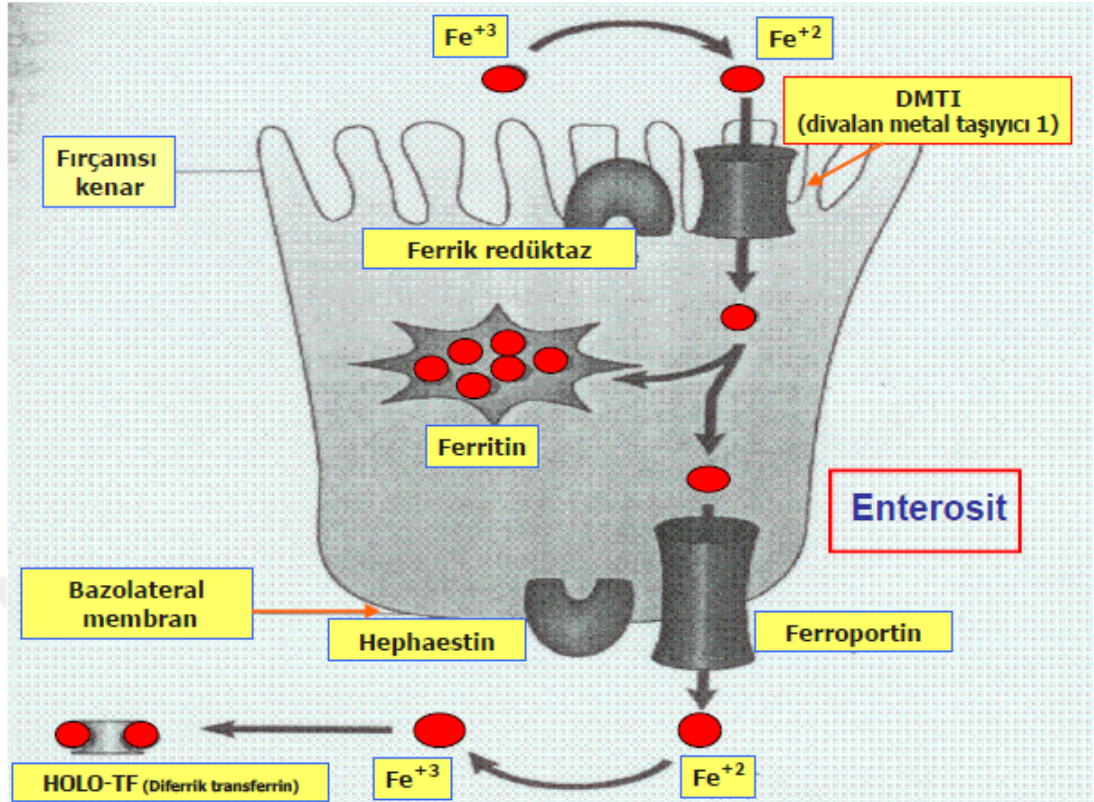
Gıda ile alınan demir başlıca iki şekilde bulunur:

1.Hem'e bağlı demir (Fe^{+2}): Hayvansal kaynaklı yiyecekler, hemoglobin ve myoglobinde bulunur. Hem demiri ferröz formda olup demir eksikliği durumunda emilimi 2-3 kat artar. Hem demirinin lümen den enterositlere emilimi 'Hem Taşıyıcı

Protein 1' aracılığı ile olmaktadır. Yani Heme bağılı demir inorganik demirden farklı olarak hücre duvarından 'Hem Taşıyıcı Protein 1' ile taşınmaktadır (26). Hem demiri emilimi için inorganik demirde gereken duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılarından etkilenmez ve plazmaya çıkarken inorganik demir ile aynı yolu kullanır.

2. İnorganik demir: Mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunmaktadır (21,23,27). Non-hem demirinin bağırsaklardan enterositlere geçişinde bilinen tek transport mekanizması iki değerli metal taşıyıcısıdır (DMT1). Diyetle alınan Fe^{+3} , duodenumun fırçası kenarında duodenal sitokrom ferrik redüktaz ile Fe^{+2} 'ye indirgenmekte ve DMT1 aracılığı ile fırçası kenar hücre duvarından enterositlere alınmaktadır (28,29).

Enterosite geçen ferröz demir, hücrede ferritin olarak depolanarak vücut gereksinimine göre ya dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da birbirine komşu hücre duvarına yerleşmiş hefastin denen serüloplazmin benzeri bir glikoprotein aracılığı ile okside edilerek Fe^{+3} olarak ferroportin (FPN) yardımıyla plazmaya transfer olmakta ve serum apotransferrinine bağlanarak taşınmaktadır (28,29) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Duodenumdan demir Emilimi

Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan ferroportin aracılı salınımı, demir homeostazının önemli bir belirteçidir (30).

Bu basamakta demir emilimini etkileyen diğer önemli molekül hepsidindir. Hepsidin organizmada demir dengesini sağlayan, karaciğerde hepatositlerde sentezlenen bir proteindir. Total vücut demiri yüksekse, hepatik hepsidin üretimi artmaktadır. Hepsidin, ferroportinin dış segmentine bağlanarak lizozomal yıkımına ve miktar olarak azalmasına yol açarak diyetdeki demirin kana transportunu engeller. Tersine demir eksikliği durumunda, hepsidin sentezi azalarak bağırsaktan demir emilimi artar. Hepsidin hastalık anemisi, ailevi hemokromatozis gibi demir metabolizma hastalıklarında önemli rol oynadığı bilinmektedir (30)

Hepsidin geni 19. kromozomda HAMP genidir. Hepsidinin fazla yapımı olan canlılarda ve hepsidin yapan tümörlerde demir kullanımı bozulduğu için ciddi demir eksikliği ortaya çıkar. HAMP geni mutasyonu ile hepsidin eksikliği olduğunda da ağır demir birikimi olur (31).

Hepsidin, FPN ile etkileşime geçerek hücrel demir salınımını düzenlemektedir (31). FPN'nin total kaybının anneden embriyoya demir transferrinin yapılamamasına bağlı olarak embriyonik olarak öldürücü olduğunu göstermiştir. Plakental trofoblastlara ek olarak duodenal enterositler, makrofajlar ve hepatositler gibi dokularda da FPN bulunmaktadır. Maternal-fetal yüzeyde selektif FPN eksikliğinde yenidoğan fare diyetle demir emilimi yapamadığı için hızla demir eksikliği gelişmiştir. Bu çalışmaya göre FPN, dokulardan demir salınımını sağlayan tek yapıdır. Ferroportin mutasyonları otozomal dominant kalıtmıli hemakromatozis tip 4'e yol açarlar (32-34).

Hepsidin sentezi talasemiler gibi inefektif eritropoezle giden hastalıklarda eşlik eden demir yüklenmesine rağmen azalmış olarak bulunur. Bu durum hepsidin üretiminin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasına kıyasla daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (33). Bu hastalardaki düşük hepsidin düzeyleri, demirin aşırı emilimine ve organ hasarı ile sonuçlanan sistemik demir yüklenmesine sebep olmaktadır. Talasemili hastalarda göreceli hepsidin eksikliği, demiri toksik olmayan makrofaj havuzundan, demir toksisitesine karşı savunmanın daha az etkin olduğu diğer hücre tiplerine ve dokulara dağıtarak, demir toksisitesini arttırır (35).

Enfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu gösterilmiştir (31,32). İnflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyleri, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde FPN'nin hücre içine alınımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine sebep olmaktadır (35). Vücut sıvılarında hepsidin düzeyinin ölçümünün enflamasyon anemisi ve demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında yararlı olacağı düşünülmektedir (36).

Hemojuvelin son zamanlarda bulunan nöronal farklılaşma, göç ve apoptozisle ilişkili olan 'İtici Rehber Moleküller' ailesine ait glikosil fosfotidil inositol bağlı bir proteindir. İn vitro hepsidin salınımını düzenler ve esas olarak iskelet kaslarında, karaciğerde ve kalpte sentezlenir. Rekombinant çözünebilir hemojuvelin başlıca insan hepatositlerinde hepsidin mRNA'sını baskılar. İn vitro şartlarda hemojuvelin üretilmesi demir tarafından inhibe edilir (37).

2.3 Demirin Kanda Taşınması

Transferrin demir atomu bağlayabilen 80 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. Demir emiliminden itibaren depolanma ve kullanım alanları arasında transferrinle (Tf) taşınır. Her transferrin molekülü iki tane Fe^{+3} 'ü güçlü bir şekilde bağlar. Transferrine yüklenen demir, portal dolaşımdan çoğu kemik iliği eritrosit öncü hücreleri olmak üzere hücrelere taşınır. Hücreler transferrinle gelen demiri, yüzeylerinde bulunan transferrin reseptörü ile alırlar (38,39).

Transferrindeki demir bağlayıcı alanların toplamı demir bağlama kapasitesini, demirin bağlı olduğu yerin demir atomları ile dolu kısmının yüzde olarak ifadesi, transferrin satürasyonu (TS) olarak tanımlanır (24). Plazma transferrin satürasyonu demir eksikliğinde artarken, vücutta demir birikmesi durumunda azalır. Gebelikte Tf düzeyi yükselirken; malnütrisyon, böbrekten protein kaybı, protein kaybı yapan bağırsak bozukluklarında ve hemolizde Tf düzeyi azalır (23).

2.4 Demirin Hücreler Tarafından Alınması

Transferrin reseptörünün (TfR), demirin hücrelere alınmasında düzenleyici ve çok önemli bir rolü vardır (27). Transferrin reseptörü, birbirine disülfid bağlarıyla bağlı olan iki eş subünitten oluşan dimerik bir transmembran proteindir. Total hücresel reseptörün 1/3'ü hücre yüzeyinde bulunur. Demir ihtiyacı olduğunda hücre yüzeyindeki TfR sunumu artar. Bunun plazmada bulunan kısmına solubl transferrin reseptörü (sTfR) adı verilmektedir. Her subünit, bir transferrin bağlayabilme kapasitesine sahiptir (40). İki ayrı genle kodlanan iki farklı TfR'ü vardır. TfR1 enterosit kript bazolateral kısımda ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde, milyonlarcası da kemik iliği eritrosit öncülerinde bulunur. TfR2 ise en çok

karaciğerde, kan hücrelerinde, duodenal kript hücrelerinde bulunur ve özellikle karaciğere demir depoları sinyallerini iletmede önemlidir (41). Pek çok hastalık durumu sTfR sayısını etkileyebilir (40-43) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2 sTfR düzeyini etkileyen faktörler

Arttığı durumlar

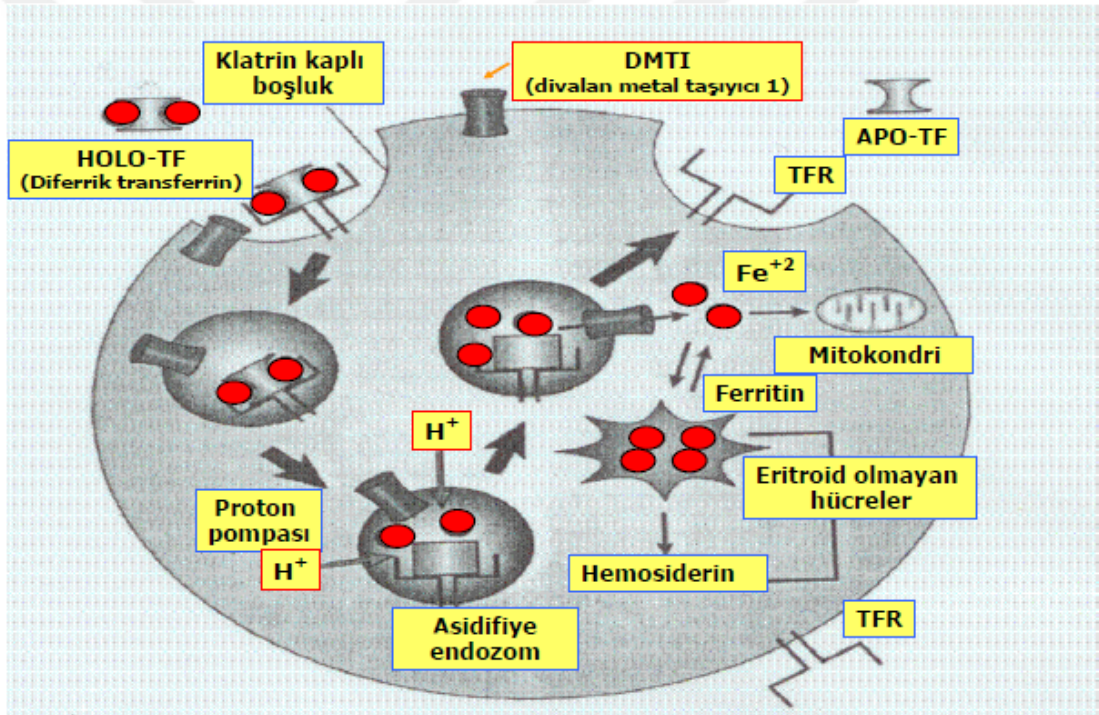
- Artmış eritroid proliferasyon
- Hemoliz
- Akut ve kronik myeloid lösemi
- Otoimmün hemolitik anemi
- Herediter sferositoz
- β Talasemi /HbE
- Hemoglobin H hastalığı
- Orak hücreli anemi
- Polistemia vera
- Doku demir deposunun azalması
- Demir eksikliği anemisi

Azaldığı durumlar

- Kronik böbrek hastalığı
- Aplastik anemi
- Kemik iliği transplantasyonu sonrası

Plazmadaki diferrik transferrin (holotransferrin), hücrenin membranında, hücre içi demir ihtiyacına göre miktarı belirlenen düzeyde sentezlenmiş ve hücre

yüzeyine yerleşmiş transferrin reseptörüne bağlanır. Tf-TfR1 kompleksi içselleştirilir ve bir endozom oluşur. Endozom içi pH düşürülerek, transferrin demirden ayrılır, Fe^{+2} şekline redükte edilir. Endozomal membrandan demirin sitoplazmaya geçişi DMT1 ile olur. Demirini bırakmış transferrin yani apotransferrin asidik pH'da reseptöre yüksek affinite gösterdiği için apotransferrin-reseptör kompleksi şeklinde endozomlar yolu ile hücre yüzeyine geri döner. Hücre yüzeyindeki fizyolojik pH'da apotransferrin serbest kalır. Hücre içindeki demir ise hemoglobin sentezinde, demir bağımlı protein ve enzimlere eklenmek üzere veya ferritin içinde depolanmak üzere kullanılır (44,45) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Endostatik transferrin döngüsü

2.5 Demir Depolanması

Demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Ferritin bir kısmı plazmada bulunur. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi hücresel demir miktarı ile orantılıdır ve düzeyi yaşa ve cinse göre değişmektedir. Ferritin inflamatuvar hastalıklarda akut faz reaktanı olarak artmasına rağmen, yine de serum ferritin seviyesi vücut depo demirinin iyi bir göstergesidir (23,46) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 Yaşa göre ferritin değerleri

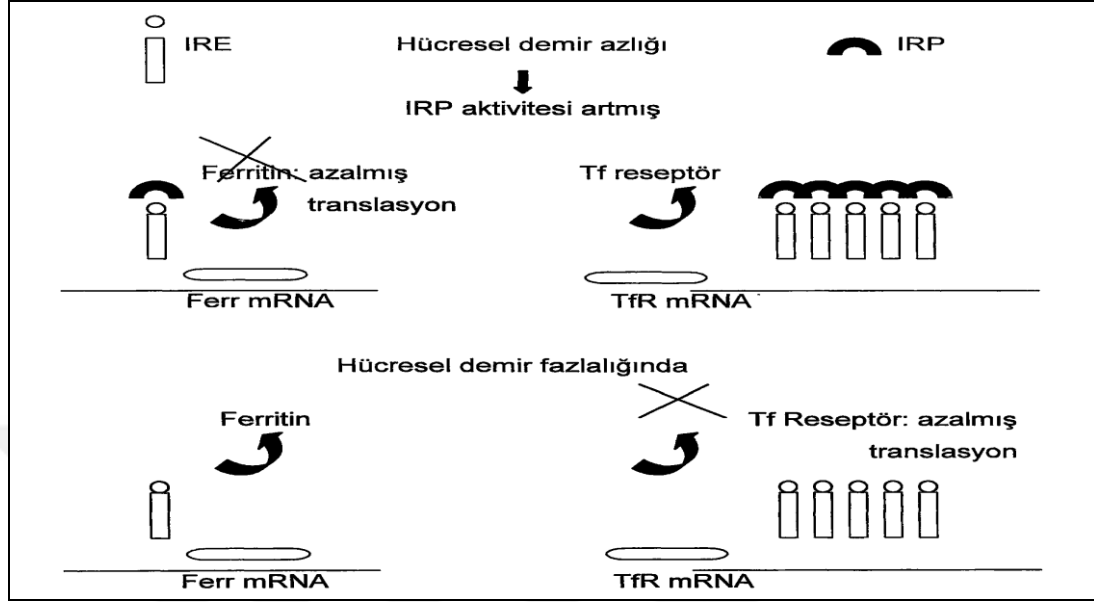
Yaş	ng/ml
Yenidoğan	25-200
1 ay	200-600
2-5 ay	50-200
6 ay- 15 yaş	7-140
Yetişkin erkek	15-200
Yetişkin kadın	12-150

Hemosiderin ferritine göre daha heterojen yapıda olup, suda erimez. Daha çok makrofajlarda bulunur. Hemosiderin içindeki demirin kullanılabilirliği, ferritinden çok daha azdır. Normal koşullarda demirin çoğu ferritin şeklinde depolanmaktadır. Organizmaya aşırı demir yüklendiği zaman demirin çoğu hemosiderin şeklinde depolanır (23).

2.6 Demir Emiliminin ve Depolanmasının Moleküler Kontrolü

Demirin hücre içi düzenlenmesinde etkili olan mekanizma da; hücre içi demir yükünü düzenleyen proteinler (Iron-loaded regulatory proteins, IRP) ile mRNA kopyalanması işleminde rol alan ve demir düzenleyici elementler (Iron regulatory elements, IRE) olarak adlandırılan yapısal elemanlar arasındaki etkileşimdir. Demir eksikliğinde, IRP'nin TfR ve DMT-1 mRNAsının 3' bölgesindeki IRE'ye bağlanması artarak bu mRNA'ların kopyalanmasında ve stabilitesindeki artış sonucu hücreye giren demirin artışı sağlarken, ferritin mRNA'sının 5' bölgesinde IRP'nin IRE'ye bağlanması bu mRNA'nın okunmasını önleyerek ferritin üretiminin

azalmasına yol açar ve demirin depolanmasını önler. Demir fazlalığında ise tam tersi durum mevcuttur (35,47) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Ferritin ve transferrin reseptör genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi

Organizma demir dengesini eritropoetik düzenleyiciler ve depo düzenleyicileri kontrol etmektedir. Eritropoetik düzenleyiciler, kemik iliğinden gelen sinyallerle çalışmaktadır. Eğer eritropoetik aktivite çok artmış ise kemik iliğinde eritropoezin demir ihtiyacını karşılamak için depolar dolu olsa da bağırsaktan demir Emilimi olmaktadır. Depo düzenleyicisi, karaciğer, iskelet kası ve dolayan kandaki demir miktarı azaldığında bunu hissederek Emilimi arttıran bir düzenleyicisidir. Eritropoetik düzenleyici depo düzenleyicisine göre 20 kat fazla aktif demir Emilimi sağlamaktadır (48).

2.7 Demir Gereksinimi

Günlük demir ihtiyacı yaş ve cinse bağlı olarak değişiklik gösterir. Hayatın ilk yılında günlük demir ihtiyacının miadında doğanlar için 1mg/kg/gün (maksimum 15mg/gün), prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler için ise 2mg/kg/gün (maksimum 15mg/gün) olması hesaplanmaktadır. Bir yaşından sonra 10 mg/gün,

adolesan çağda ise büyümenin hızlanması ve kızlarda menstruel kayıp nedeni ile 15-20 mg/gün demir ihtiyacı vardır (21,23).

2.8 Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

Çocuklarda demir eksikliği yapan en önemli 3 neden; demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı ve kan kaybıdır.

2.8.1 Diyetle Yetersiz Demir Alımı:

Bebeklerde özellikle 4-12 ay arasında hızlı gelişme evresinde olmasına rağmen diyet demir içeriğinin yeterli olmaması, anne sütünde demirin iyi emilmesine rağmen düşük miktarda bulunması, demir emilimini engelleyen ve iyi emilmeyen demire sahip inek sütü kullanılması, erken katı gıdaya başlama, çay alışkanlığı, et ve C vitamininden fakir beslenme sebebiyle DEA gelişme riski artmaktadır. Demir eksikliğinin gelişmesinde, inek sütünün demir içeriğinin düşük olması yanında, demir emiliminin düşük ve intestinal kan kaybına neden olması da önemlidir (49,50). Yine ihtiyacın arttığı doğurganlık çağındaki kadınlarda, gebelik ve ergenlikte diyet demiri yeterli olmayacağı için DEA riski yüksektir (46).

2.8.2 Hızlı büyüme:

Büyüme süt çocukluğu döneminde hızlanır. Vücut ağırlığında 1 kg'lık artış, vücut demirinde 35-45 mg'lık bir artış gerektirir. Hızlı büyüme kan hacminin artmasına ve Hb kitlesinin dilüsyonuna neden olur. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir depoları yetersiz olduğu için kolayca demir eksikliği gelişebilir (50,51). Bu nedenle term yenidoğanların 9-12. ayda, prematürelerin 6. ayda taranmasını önerilmektedir (30,49). Süt çocuğunun demir ihtiyacı uygun beslenme ile sağlanamazsa hızla demir eksikliği anemisi gelişir.

2.8.3 Kan kaybı:

Kan kaybının vücuttaki demir dengesini bozacak şekilde artması demir eksikliği ile sonuçlanır. Bebeklik ve çocukluk çağında kronik gastrointestinal kanamaya neden olacak hastalıklar demir eksikliğine yol açabilir. Süt enteropatisi, peptik ülser, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, Meckel divertikülü, bağırsak

parazitleri, akciğer hastalıkları, üriner sistem hastalıkları, burun kanaması, kanama diatezleri kronik kan kaybına yol açabilir. Bunların dışında, anne karnında bebekten anneye kan kaybı, hemoglobinüri, nedeni bilinmeyen kan kayıpları ve kadınlarda menstruasyon da demir eksikliği nedenleri arasındadır (49).

2.8.4 Demir Emiliminin Azalması:

Çölyak, ciddi uzamış diyare, postgastroktemi, inflamatuvar bağırsak hastalıkları doğrudan emilimi bozarak demir eksikliğine neden olur (20). Tablo 2.4’de demir eksikliği anemisinin belli başlı nedenleri görülmektedir.

Tablo 2.4 Demir eksikliği anemisi nedenleri

1. Prenatal nedenler

- Prematürelilik
- Çoğul gebelik
- Annede ağır demir eksikliği anemisi
- Retroplasenter kanama
- Fetal damar yırtılması sonucu kanama

2.Postnatal nedenler

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

3-Demir gereksiniminin arttığı durumlar

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

2.9 Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular

Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hastalığın erken fazında, halsizlik, huzursuzluk, anoreksi gibi özgün olmayan belirtiler görülür. Ağır anemide sıklıkla kalpte üfürüm, taşikardi, kardiomegali, nefes darlığı, tırnakta kolay kırılma, beyaz çizgilenme, stomatit, tat alma bozukluğu, yutma güçlüğü, poliüri, polidipsi, aşırı uyuma, dikkat eksikliği, letarji, baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama, davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü, huzursuzluk, iştahsızlık, çabuk yorulma, oturma, emekleme ve yürümede gecikme görülebilir (50,52). Kronik DEA' da hastaların % 30'unda mavi sklera, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, % 10-15'inde ise hepatosplenomegali görülebilir. DEA'nın kalıcı büyüme-gelişme geriliğine yol açtığına dair artan sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bazılarında uzun dönem demir tedavisi ile büyüme-gelişme geriliğinin düzeltilebildiği vurgulanmıştır (53). Çocuklarda demir eksikliği anemisinin serebral sinovenöz tromboza yol açtığı da kanıtlanmıştır (54). Demir eksikliği anemisinde görülen başlıca klinik bulgu ve semptomlar tablo 2.5'de özetlenmiştir.

Tablo 2.5 Demir eksikliği anemisinde görülen klinik bulgu ve semptomlar

1. Gastrointestinal sistem
 - Anoreksi
 - Pika
 - Atrofik glossit, stomatit
 - Disfaji, özafagial darlıklar
 - Mide asit salgılanmasında azalma
 - Eksudatif enteropati
 - Malabsorpsiyon
 - Dissakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi
 2. Merkezi sinir sistem bulguları
 - İrritabilite, yorgunluk
 - Zihinsel ve motor gelişme testlerinde gerilik
 - Algılama fonksiyonlarında azalma
 - Katılma nöbetleri
 - Papilödem
 3. Kardiyovasküler sistem
 - Kardiyak debide ve kalp hızında artış
 - Kardiyak hipertrofi
 - Plazma volümünde artış
 - Kalp yetmezliği
 4. Kas-İskelet sistemi
 - Myoglobin ve sitokrom-c'de azalma
 - Egzersiz intoleransı
 - Fiziksel performansta azalma
 - Radyolojik olarak diploe mesafelerinde genişleme
 5. İmmunolojik sistem
 - İnfeksiyonlara artmış yatkınlık
 - Lenfosit transformasyonunda azalma
 - Lökosit öldürme fonksiyonlarında azalma
 - Lökosit myeloperoksidazında azalma
 - Deride aşırı duyarlılık reaksiyonunda azalma
 6. Hücresel değişiklikler
 - İnefektif eritropoez
 - Eritrosit yarı ömründe azalma
 - Otohemolizde artış
 - Eritrosit rijiditesinde artış
 - Hem yapımında azalma
 - Gama ve alfa globin sentezinde azalma
 - Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
 - Serbest eritrosit protoporfirininde artış
 - Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma
 - Hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom-c, sitokrom oksidaz)
 - Demir içeren enzimlerde azalma (süksinat dehidrogenaz, akonitaz)
 - Monoamin oksidazda azalma (MAO)
-

2.10 Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

Demir eksikliği, eksikliğin şiddetine paralel farklı 3 evrede görülebilir.

Evre 1 – Gizli demir eksikliği öncesi: Fonksiyonel demir bileşiklerinde azalma olmadan depo demiri azalmıştır. Hb ve diğer demir proteinleri normal düzeylerde iken serum ferritin düzeyi azalmış ve transferrin reseptör düzeyi artmıştır (20).

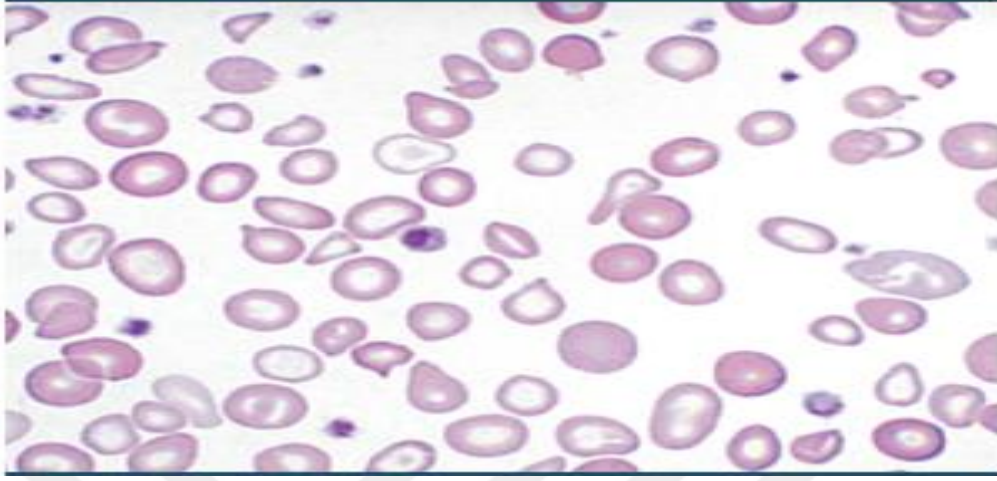
Evre 2 - Gizli demir eksikliği: Bu dönemde anemi yoktur ve Hb normalin alt sınırındadır. Mikrositoz ve anizositoz saptanabilir. Serum demiri azalmış, demir bağlama kapasitesi artmış ve transferrin saturasyonu (TS) azalmış, serbest eritrosit protoporfirini artmıştır. Ferritin düzeyi düşük ve sTfR düzeyi yüksektir (20).

Evre 3 - Demir eksikliği anemisi: Bu evrede hipokrom mikrositer anemi görülür. Demir eksikliği tanısını koymada en doğru olarak kabul edilen yöntem kemik iliğinin ‘Prusya mavisi’ ile boyanarak demirin eksikliğinin gösterilmesidir. Ancak çok invaziv olması nedeni ile rutinde kullanılmamaktadır (20,54,55).

Tipik komplike olmayan demir eksikliği anemisinde hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi (MCV), serum ferritin düzeyi, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi tanı koymak için yeterli olur (20,54,55).

Demir eksikliği anemisinde ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin düzeyi (MCHC) normal sınırların altına iner. Anizositoz olduğu için eritrosit dağılım genişliği (RDW) artar. Yapılan çalışmalarda RDW değerindeki yükselmenin demir eksikliğinin en erken hematolojik bulgusu olduğu ve transferrin saturasyonu ve serum ferritin değerinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Talasemi minör, enfeksiyon ve inflamasyon durumunda RDW normaldir; ayrıca mekanizma çok açık olmasa da anemiye trombositoz veya trombositopeni eşlik edebilir. Demir eksikliğini belirlemede serum demiri (SD), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyonu (TS) da yaygın olarak kullanılır. Serum ferritin düzeyi ölçümü vücut demir depolarını gösteren duyarlı bir testtir (20,38,56,57).

Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Demir eksikliği anemisinde periferik yayma

Demir eksikliği tanısı için kullanılan duyarlı testlerden biri de serum transferrin reseptörü ölçümüdür. Düzeyi demir eksikliğinde artar ve fonksiyonel demir eksikliğinde de ferritin düzeyi düşüşünden daha önce yükselir. Serum transferrin reseptörü, akut faz reaktanlarını arttıran olaylardan etkilenmemektedir (42,58,59).

Tanıda kullanılan bir diğer yöntem serbest eritrosit protoporfirini ölçümüdür. Demir eksikliğinin yanı sıra hemolitik anemiler, kurşun zehirlenmesi, kronik enfeksiyon, eritopoetik protoporfiri, akut miyeloid lösemi, diseritropoetik ve sideroblastik anemi gibi durumlarda yüksek saptanması, yaygın tanı yöntemi olarak kullanılmadığı için referans laboratuvarlarında çalışılması ve maliyetinin yüksek olması sebebiyle bu testin yapılabilirliğini olumsuz etkilemektedir (32,60) .

2.11 Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısı

Tablo 2.6 Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısı

1.Hemoglobinopatiler

- Alfa ve beta talasemiler
- Hemoglobin H
- Hemoglobin E
- Hemoglobin Köln

2.Hem sentez bozukluğuna neden olan hastalıklar

- Kurşun zehirlenmesi
- Pirazinamid ve izoniazid kullanımı

3.Sideroblastik anemiler

4.Sistemik hastalıklar (romatoid artirit, poliarteritis nodoza)

5.Kronik enfeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar

6.Herediter orotik asidüri

7.Bakır eksikliği

8.Hipotransferrinemi, atransferrinemi

- Konjenital
- Edinsel (karaciğer hastalıkları, malign hastalıklar, nefrotik sendrom)

9.Demir metabolizmasına ait bozukluklar

- Konjenital eritrosit demir transport defektleri

2.12 Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Tedavide etkinliği, güvenliği ve ekonomik olması, ayrıca parenteral uygulamada görülen sistemik ve lokal reaksiyonlar nedeniyle özellikle çocuk yaş grubunda ağızdan tedavi tercih edilmektedir. Kalp yetmezliği ve serebral iskemi gibi durumlar haricinde kan transfüzyonu önerilmemektedir (21,42,55,61,62).

Demir eksikliği anemisinin ağız yoluyla tedavisinde ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olarak iki farklı demir bileşiği kullanılmaktadır. Sülfat, glukonat, fumarat ile bileşik yapmış ferröz demir preparatları ve hidroksipolimaltoz kompleksi, amonyum sitrat, protein süksinat gibi moleküllerle Fe^{+3} bileşiminden oluşan ferrik demir preparatları bulunmaktadır. Her ikisinin de birbirine avantaj ve dezavantajları vardır. Fe^{+2} çözeltisi emilimi çok iyi, biyoyararlanımı yüksek, anemiye hızlı yükselten, depoları erken dolduran, ancak iyonik durumda olduğu için gastrointestinal sistemde irritasyon yapabilen ve hızla toksik doza ulaşabilen bir maddedir. Bu nedenle etkinliği benzer olan ama yan etkisi daha az olan formlara ihtiyaç duyulmuştur (42,63,64). İki değerli demirlerin kullanımı daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar yanında; iki ve üç değerli demirin etki açısından fark göstermediği bildirilen çalışmalar da mevcuttur (65,66).

Ferrik polimaltoz 70000-90000 Mol ağırlıklı, polimaltoz kılıfı içinde +3 değerlikli demir içeren bir moleküldür. Bağırsaktan emilim mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ağırlıklı görüş karmaşık halinde aktif transportla olduğu şeklinde olsa da, bağırsak epitelinde ferriredüktaz enzimi ile indirgenerek, +2 demir şeklinde DMT1 aracılığı ile emildiğini öne sürenlerde vardır (67-69).

Oral demir preparatlarının elementer demir olarak, 4-6 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, aç karnına ve öğünler arasında 6-12 hafta verilmesi yeterli olmakla birlikte son yıllarda tek doz olarak verilen 3 mg/kg/gün dozundaki elementer demirle de aynı sonucun alınabildiği gösterilmiştir (21). Bir yaşından küçük bebeklerde demir preparatlarının günde 1 kez kahvaltıdan 30 dakika önce verilmesi ile yan etkiler çok azaltılabilir. Hastanın hemoglobin seviyesi yaşına göre normal düzeye gelince demir preparatı depolarının dolması amacı ile yaklaşık 4-8 hafta daha yarı dozda verilir (46).

Hastaların % 10-20 sinde demire bağlı yan etkiler görülebilir. Demir ilacının alımından yaklaşık bir saat sonra bulantı, kusma, mide ve karın ağrısı olabilir. Bu durum ilacın yemekten hemen sonra alınması ile geçer veya azalır. Semptomlar devam ederse doz miktarı azaltılır veya tablet, draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçilir. Bazı hastalarda diyare veya konstipasyon olabilir. Demir ilacı

alındığı sürece özellikle damla veya şurup kullanıldığında dişler geçici olarak siyaha boyanabilir. İlacı verirken dilin arkasına doğru verilmesi, sonrasında su içirilmesi dişlerin boyanmasını azaltacaktır. Yine ilacın alındığı dönemde gaitanın koyu renkte çıkacağı bildirilmelidir (6,8,46,49).

Parenteral demir tedavisi şu durumlara endikedir (6,8,46,49):

- 1- Oral demir tedavisine intolerans,
- 2- Oral demir tedavisine cevapsızlık,
- 3- Total parenteral beslenme,
- 4- Şiddetli ince bağırsak hastalığı (malabsorpsiyon, eksudatif enteropati, kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi)
- 5- Kronik kontrol edilemeyen kanama nedeniyle demir gereksiniminin aşırı arttığı durumlar (herediter telenjektazi, menoraji, prostetik kalp kapakçıklarına bağlı kronik hemoglobinüri).

Parenteral demir uygulamasına cevap, oral demir uygulamasından hızlı değildir. Hastaların %0,5-12'sinde anafilaktik reaksiyon ve intramusküler uygulamada kas nekrozu, deride renk değişikliği, flebit ve ağrı gibi reaksiyonlar olabilir (2,46).

Tedaviye başlanması ile huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur (24-48 saat). Ağır DEA'da oral demir tedavisine retikülosit cevabı 2-3. günlerde başlar, 7-8. günlerde maksimuma ulaşır. Orta ve hafif anemilerde retikülosit cevabı izlenmeyebilir. Etkin demir tedavisi ile Hb 0.25-0.4 g/dl/gün, Hct ise günde % 1 artar (3,55). Demir depolarının dolması 1-3 ay alır. Mikrositoz 3-4 ayda düzelir. Oral demir tedavisi beş aydan uzun süreli olmamalıdır (49,70).

Demir tedavisinin başarısız olduğu durumlarda Tablo 2.7'deki alternatif durumlar gözönüne alınmalıdır.

Tablo 2.7 Demir tedavisine yanıt alınmadığı durumlar

- Tedaviye uyumsuzluk
- Demir tedavisine rağmen kan kaybının devam etmesi
- Altta yatan kronik hastalık anemisi, inflamatuvar hastalık, malignite olması
- Malabsorpsiyon
- Yanlış tanı (sideroblastik anemi, talasemi)
- Yetersiz tedavi süresi
- Yüksek mide asiditesi (antacidler, H₂ reseptör blokerleri)

2.13 D Vitamini Sentezi ve Kaynakları

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D₃) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D₂ ve D₃'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle, vitamin D olarak adlandırılmaktadır. Vücuttaki vitamin D'nin %85 kadarı deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışını etkisiyle oluşurken, %15'i diyetten sağlanır (71). Besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Ayrıca, biyoyararlanımı yüksek olsa da anne sütünün vitamin D içeriği (12-60 IU/L) özellikle annedeki depoların yetersiz olması durumunda bebeğin vitamin D ihtiyacını karşılayamamaktadır. Bu nedenle vitamin D sentezinde temel kaynak güneş ışınıdır. Epidermiste 290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile 7 dehidrokolesterol'un (provitamin D) enzimatik olmayan fotolizi sonucu önce vitamin D öncü molekülü sentezlenir sonra vücut ısısının etkisi ile D vitaminine dönüşür. D vitamini sentezi mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlerden etkilenir. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışığı D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürdüğü için D vitamini toksisitesini de önlemektedir (72).

Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz ve su teresi D vitamini yönünden

zengindir. Ancak hiçbir gıda maddesinin günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermediği asla unutulmamalıdır (73).

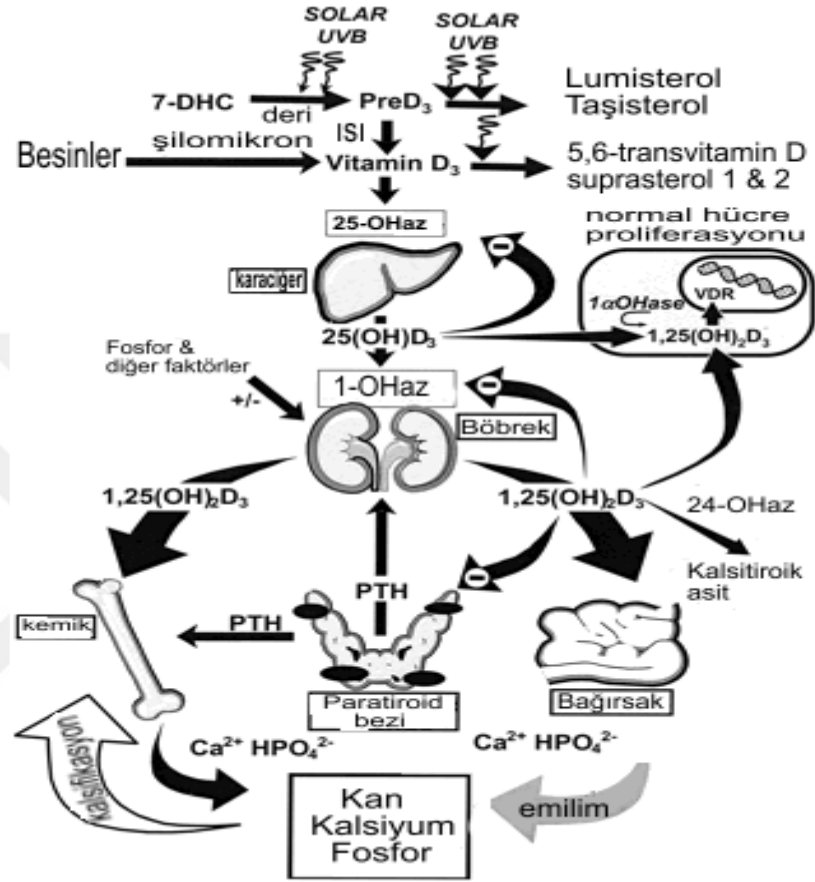
2.14 D Vitamini Metabolizması

Vitamin D safra tuzların yardımı ile ince barsağın üst kısımlarından emilip, şilomikron içinde lenfatik sistem yoluyla kana karışır ve 'D vitamini bağlayan protein'e bağlanarak karaciğere taşınır. D vitamini besinlerle alınabildiği gibi vücut içerisinde de üretilmektedir. Karaciğerde kolesterolden sentez edilen 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir ve 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları ile kolekalsiferole dönüştürülür. Pencere camından dalga boyları 310 nm'den düşük olan ışınlar geçemediğinden, cam arkasından güneşlenmenin vitamin D sentezi açısından yararı yoktur (71,74).

Biyolojik olarak inaktif olan vitamin D₃'ün etkilerini gösterebilmesi için aktif formlarına dönüşmesi gereklidir. Vitamin D3 önce karaciğer mikrozomlarında 25-alfa hidroksilaz enziminin etkisiyle 25(OH)D'ye dönüştürülür. Az miktarda bağırsak ve böbrek gibi organlarda da 25 hidroksilasyon oluşabilir. D vitamininin kandaki ana metaboliti olan 25(OH)D düzeyinin ölçümü vücut D vitaminin deposunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (74).

Karaciğerde oluşan 25(OH)D safra ile ince bağırsaklara atılır ve enterohepatik dolaşım ile tekrar geri emilir. Karaciğer hastalıkları, kistik fibrozis ve çölyak hastalığında raşitizm gelişmesinin nedeni bu emilimin bozulmasıdır (74,75). Daha sonraki aşamada 25(OH)D, kalsiyum gerektiren bir reaksiyon sonucu moleküler oksijen ve primidin nükleotidlerinin yardımıyla, böbrek proksimal tubül mitokondrilerinde 1 alfa hidroksilaz enzimiyle en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH)₂D'ye dönüşür. Aktif D vitamin sentezi böbrek dışında kemik, plasenta ve granüloamatöz dokularda da olabilirken; böbrek kanalı hücrelerinde parathormon (PTH) etkisi ile olur. PTH, hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki cAMP artar. cAMP özel bir protein kinazı aktive ederek 1 alfa-hidroksilaz enzim aktivesini artırır. Ayrıca fosfor, prolaktin, büyüme hormonu, insülin ve kalsitonin 1 alfa hidroksilazın uyarılmasına neden olur (75).

Vitamin D metabolizma ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün sentezi Şekil 2.5 ve Tablo 2.8'de görülmektedir (71).



Şekil 2.5 D vitamini metabolizması

Tablo 2.8 D Vitamini sentezini etkileyen faktörler

Olumlu etkileyen faktörler	Olumsuz etkileyenler faktörler
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25(OH) ₂ D ₃ yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

2.15 D Vitamininin Etki Mekanizması ve Görevleri

D vitamini steroid yapıda bir hormon olarak kabul edilir. Hücre içine giren 1.25 (OH)₂ D hormonu D vitamin reseptörüne bağlanır. Vitamin D bağlı reseptör retinoik asit X reseptörü ile heterodimer oluşturularak nükleusa DNA'ya bağlanmak için gider ve vitamin D ile ilgili genlerin transkripsiyonunu artırır.

D vitamini, ince bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan “kalbindin” aracılığı ile kalsiyum emilimini sağlar. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 düzeyindeyken, D vitamini etkisi ile bu oran %30-80'e çıkar. Ayrıca ince barsağın son kısmından fosfor emilimini artırır. Böbrekte ise normal kalsiyum emiliminin devamını sağlar. Direkt etki ile fosfor geri emilimini artırır. Bağırsaktan yeterli kalsiyum ve fosfor emilimi kemik minerilizasyonu için gereklidir. D vitaminin ikinci önemli fonksiyonu kemikten kana kalsiyum salınımını sağlamak için osteoklast olgunlaşmasını sağlamasıdır (74-77).

D vitamini immün sistem modülatörüdür. T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde ve makrofajlarda D vitamini reseptörü bulunur. T hücrelerinin

proliferasyonunu baskımlarken, makrofajların farklılaşmasını sağlar. Ayrıca makrofajlar 1-alfa hidroksilaz aktivitesine de sahiptir (78).

D vitamini yetersizliğinde ayrıca dilate kardiyomiyopati, kemik iliği fibrozisi, pansitopeni veya mikrositik hipokromik anemi saptanabilir. Vitamin D ve demir eksikliği birlikteliği de sık görülür (79).

İnsülin salgılayan hücrelerde vitamin D reseptörleri mevcuttur ve D vitamini desteğinin tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konmuştur (19,80,81). Ayrıca 1,25(OH)₂D vitamini otoimmün ensefalomyelit ve multipl skleroza, Tip-2 diabete ve bazı kanserlere (meme, ovarian, kolorektal, prostat) karşı koruyucudur (19,81). D vitamini eksikliğinde hipertansiyon, enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar (romatoid artrit) daha sık görülür (19,81,82).

Annenin 1,25(OH)₂D düzeyi özellikle 3. trimesterde artar, bu artışın plasentadaki senteze bağlı olduğu düşünülmektedir. D vitaminin fetal kemik büyümesine etkisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. İngiltere’de yapılan ve 198 çocuğu kapsayan bir çalışmada annenin gebelikte D vitamini desteğinin çocukluktaki kemik kitlesiyle dikkat çekici şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Erken gebelikteki yüksek serum D vitamini düzeyi yenidoğan bebeğın kemik mineral dansitesini arttırmaktadır (83,84).

2.16 D Vitamin Eksikliğine Karşı Korunma

Vitamin D eksikliğinden kaynaklanan metabolik kemik hastalığına çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi adı verilmektedir. Riketsin önlenmesinde 1940’lı yıllarda 100 IU/gün vitamin D uygulanmaktaydı. Amerikan Pediatri Akademisinin 2003 yılında yayınlanan raporunda anne sütüyle beslenen bebeklere doğum sonrası ilk 2 aylık dönemde 200 IU/gün vitamin D önerilmekteydi. Fakat bu dozun annede D vitamin depoları yetersiz olduğunda, bebeklerin güneşlenmeleri riskli olduğu için ve özellikle kış aylarında yeterli süre ve miktarda güneşe maruz kalamadıkları için bebekleri riketse karşı korumadığı ve özellikle yeterince güneşlenemeyen bebekler için güvenli 25 OH D düzeyi olan >50 nmol/l düzeyini sağlamadığı anlaşıldı. Bu düzey bebeğın riketse karşı koruyan ve tedavi eden düzeydir. Bu yüzden akademinin 2008 raporuna göre anne sütü ve/veya mama ile

beslenen bütün yenidoğanlara doğumunun ilk günlerinden itibaren güvenli 25 OH D düzeyi sağlayan 400 IU/gün D vitamini verilmesini ve ergenlik dönemini de kapsayacak şekilde tüm çocukluk çağı boyunca 400IU/gün D vitamini alması önerilmektedir (19). Prematüre bebekler için de 400 IU D vitamini desteği yeterlidir. Çok küçük prematüre bebeklerde (< 700 gr) ideal D vitamini dozu tartışmalı olmakla birlikte 400 IU'nin yeterli olacağı düşünülmektedir (84). Bebeklere 400 IU/gün D vitamini verilmesi hem riketse karşı korumakta hem de tedavisini bile sağlayabilmektedir. Mama ile beslenen yenidoğanların yeterince D vitamini almaları için günde en az 1 litre mama tüketmeleri gerektiğinden ve çoğu kez mümkün olmadığı için günlük 400 IU/gün D vitamini almaları önerilmektedir (19).

D vitamini yetersizliğini önlemenin en fizyolojik yolu anne ve bebeklerin yeterli güneş görmesidir. Bebekte 11 ng/ml üzerinde 25 (OH) D düzeyi sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği annelerin vitamin D düzeyine göre değişmektedir. Buna göre düşük serum D düzeyine sahip (25(OH)D <35 ng/ml) annelerin bebekleri üzerlerinde yalnız bez varken haftada 10-30 dakika, baş açık, gövdeleri giyinik iken haftada 30 dakika- 2 saat arasında değişen sürede güneşe maruz kalmalıdır. Annelerin D vitamin değeri normalse bebeklerin bez varken 10 dakikadan az, giyinik olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterli olmaktadır (19,84,85). Amerikan Pediatri Akademisi 6 aydan küçük çocukların kanser riski nedeniyle güneş ışınlarından korunmasını, 6 aydan büyük çocukların ise güneş ışınlarına maruziyeti en aza indirmek için güneşten koruyucu giysiler giyinmesini ve koruyucu güneş kremleri kullanılmasını önermektedir (19,83).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Temmuz 2009- Temmuz 2011 tarihleri arasında solukluk nedeniyle tetkik edilen; demir eksikliği anemisi tanısı konulan ve yaşları 4-12 ay arasında değişen toplam 60 hastadan oluşan retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Hastalar 4 gruba ayrılmış her grupta 15 hasta vardır.

1. Grup: Ferröz sülfat (Fe^{+2}) (Ferrosanol şurup, Adeka) ve eş zamanlı D vitamini (D vit_3 damla, Deva) tedavisini alan
2. Grup: Ferröz sülfat (Fe^{+2}) (Ferrosanol şurup, Adeka) + 12 saat sonra D vitamini tedavisi alan
3. Grup: Ferrik polimaltoz (Fe^{+3}) + aynı anda D vitamini tedavisi alan
4. Grup: Ferrik polimaltoz (Fe^{+3}) + 12 saat sonra D vitamini tedavisi alan

Hemoglobin değeri 6 ay-6 yaş arası 11g/dl' nin altında olması, hematokrit değeri 6 ay-6 yaş için %33'ün altında olması, MCV'nin 6-24 ay arası için 74 fL' nin, MCH değeri için 6 ay- 6 yaş arası 26 pg altında olması, RDW değeri %14,5'in üstünde olması, serum demirinin 50 $\mu\text{mol/l}$, transferrin saturasyonu %16'nın altı, total demir bağlama kapasitesi için 400 $\mu\text{mol/l}$ üzeri ve ferritin (23-336 ng/ml) için kitin alt değeri olan 23 ng/ml'nin altı tanı kriteri olarak kabul edilmiştir.

Çalışma süresince her hastanın şikayeti, hikayesi, fizik muayene bulguları ve tetkik sonuçları kaydedilmiştir. Hastalardan tedavide rutin olan;

- Tam kan sayımı
- Serum demiri
- Total demir bağlama kapasitesi
- Transferrin saturasyonu
- Ferritin düzeyi için kan alınmıştır.

Kan alımları rutinde yapılan tedavi verilmeden, tedavinin 1. ayında ve 3. ayında sabah aç karnına, tüm tetkikler için aynı anda venöz kan şeklindedir. Tedavide demir yemeklerden yarım saat önce 3 mg/kg/gün dozunda, D vitamini 3 damla verilmiştir. Hastalara ilaç alınırken dikkat edilecek durumlar ve ilacın yan etkileri anlatılmıştır.

3.1 Örneklerin Analizi

Tam kan sayımı hematoloji laboratuvarında, serum demir profili ve ferritin biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

Tam kan sayımı, Beckman-coulter marka LH-780 cihazı'nda Laser metodu ile çalışılmıştır. Serum demir ve TDBK, modular P800 biyokimya otoanalizatöründe kalorimetrik olarak ölçülmüştür. Serum ferritin düzeyi ise Beckman-Gulter DXI -800 cihazında kemilüminesans metodu ile çalışılmıştır.

3.2 İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SAS 9.0 istatistik paket programı ile F1-LD-F1 tasarımına göre analiz yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği parametrik test varsayımlarını sağlayan değişkenler için Tek Yönlü Varyans analizi ile sağlamayanlar için ise non-parametrik Kruskal Wallis H testi ile araştırılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grupların ortalamaları median değerler olarak verilmiştir.

4.BULGULAR

Demir eksikliği anemisi tanısı konularak, ferröz sülfat (Fe^{+2}) ve ferrik polimaltoz (Fe^{+3}) tedavisi alan toplam 60 hastanın yaş ve vücut ağırlığı dağılımları Tablo 4.1 de izlenmektedir. Grup I % 20'si kız, %80'i erkek; Grup II %77'si erkek, %13'ü kız; Grup III %77'si erkek, %13'ü kız; Grup IV %80'i erkek, %20'si kız hasta idi.

Gruplar yaş ortalaması ve vücut ağırlığı yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,338$, $p=0,128$, Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Grupların yaş ve ağırlıklarına göre dağılımı

	Grup I n =15	Grup II n =15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
Yaş (ay)	7,0 (5-11)	9,0 (5-12)	9,0 (4-12)	8,0 (4-12)	0,338
Ağırlık (kg)	8,0 (4,5-12)	8,2 (5-12)	8,4 (7-13)	9,2 (7,2-12)	0,128

Not: Tabloda median, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır.

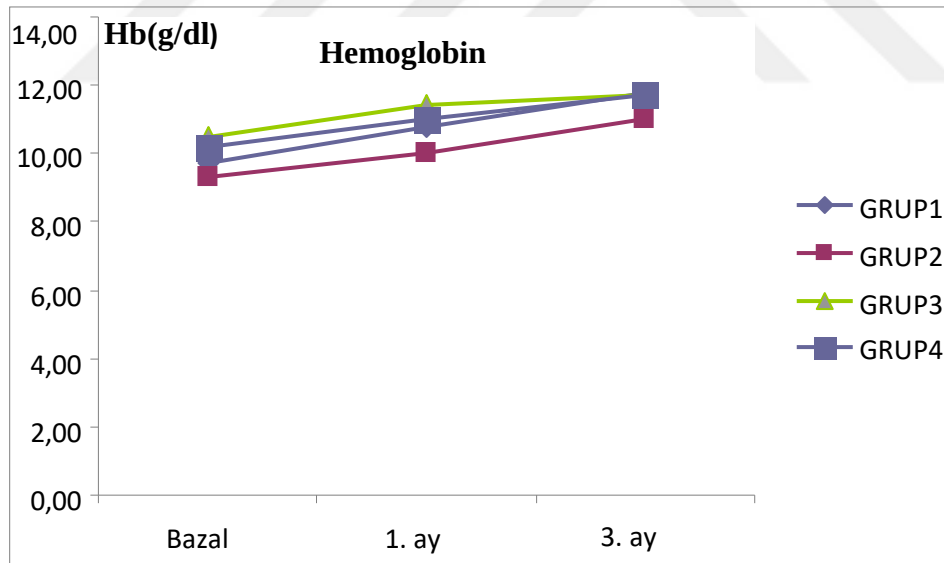
Gruplar arasında tedavi öncesi SD, TDBK, TS değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,083$, $p=0,406$, $p=0,23$, Tablo 4.2)

TABLO 4.2 Grupların tedavi öncesi demir, demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyon değerleri

	Grup I n =15	Grup II n =15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
Demir (µmol/l)	16 (9-42)	25 (12-47)	25,7 (13-49)	267 (16-48)	0,083
TDBK (µmol/l)	429 (172 - 509)	403 (254-519)	420 (313-458)	416 (246-552)	0,406
Transferrin Saturasyon (%)	7 (1,8-15)	9 (3,1-12,8)	7,1 (3-14)	8 (2-11)	0,23

Not: Tabloda median, minimum ve maksimum değerler kullanılmıştır.

Grupların zamana göre (1. ay, 3. ay, 1 ile 3. ay) Hb değerlerinde yükselme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$, Grafik 4.1).



Grafik 4.1 Zamana göre hemoglobin değerleri

Grupların zamana göre (1. ay, 3. ay ve 1. ay ile 3. ay) Hb değerlerindeki artış incelendiğinde; gruplar arasında hemoglobin düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,528$, Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Grupların zamana göre hemoglobin değişim düzeyleri

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
1.ay- Geliş	1,1	0,7	0,9	0,8	0,528
3.ay- Geliş	2,1	1,7	1,2	1,5	
3.ay- 1.ay	1	1	0,3	0,7	

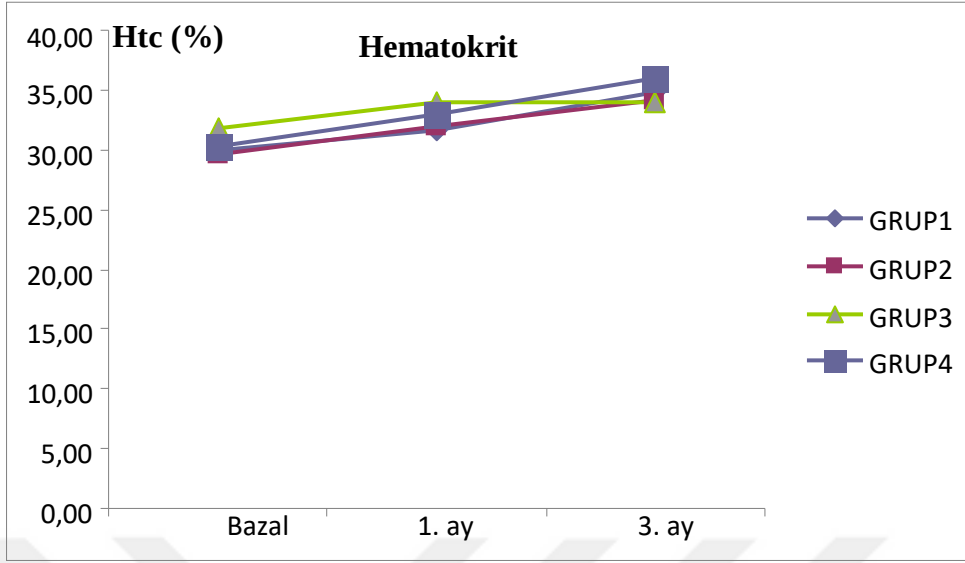
Not: Tabloda median değerler kullanılmıştır

Tedavi sonrası aneminin düzelmesi değerlendirildiğinde Grup I'deki hastaların %80'inde, Grup II ve Grup IV'deki hastaların %60'ında ve Grup III'deki hastaların %66,7'sinde Hb değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.4, $p=0,615$).

Tablo 4.4. Grupların anemi düzelme oranları

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
Var	12 (%80)	9(%60)	10(%66,7)	9(%60)	0,615
Yok	3 (%20)	6(%40)	5(%33,3)	6 (%40)	

Grupların zamana göre (1. ay, 3. ay, 1 ile 3. ay) Htc değerlerinde yükselme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$, Grafik 4.2).



Grafik4.2 Zamana göre hematokrit değerleri

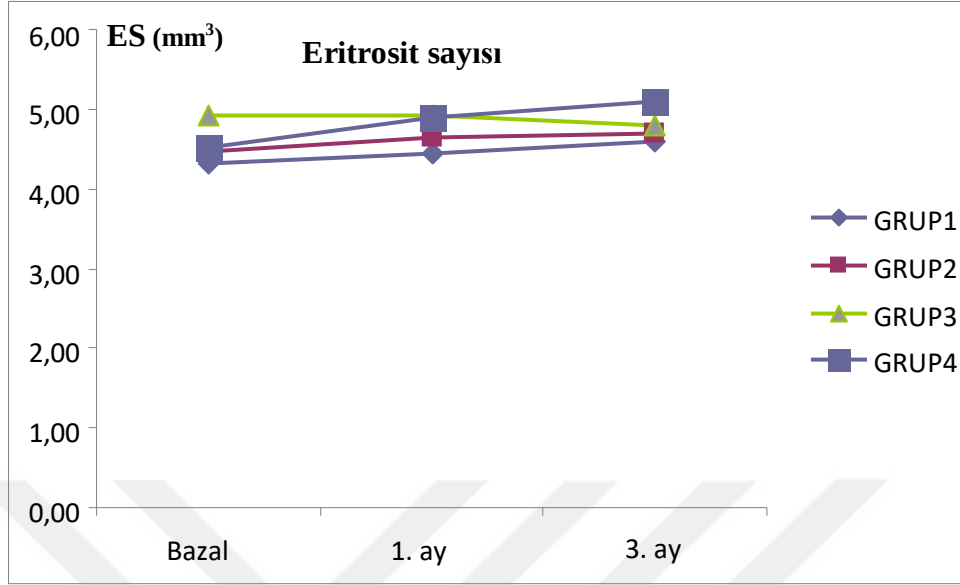
Gruplar arasında zamana göre (1. ay, 3. ay ve 1. ay ile 3. ay) Htc değerlerindeki artış incelendiğinde; hematokrit düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,123$, Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Grupların zamana göre hematokrit değişim düzeyleri

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
1.ay– Geliş	1,7	2,3	2,1	2,7	0,123
3.ay– Geliş	4,8	4,5	2,2	5,7	
3.ay–1.ay	3,1	2,2	1	3	

Not: Tabloda median değerler kullanılmıştır.

Grupların zamana göre (1. ay, 3. ay ve 1. ay ile 3. ay) eritrosit sayıları (ES) düzeylerinde yükselme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$).



Grafik 4.3 Zamana göre ES değerleri

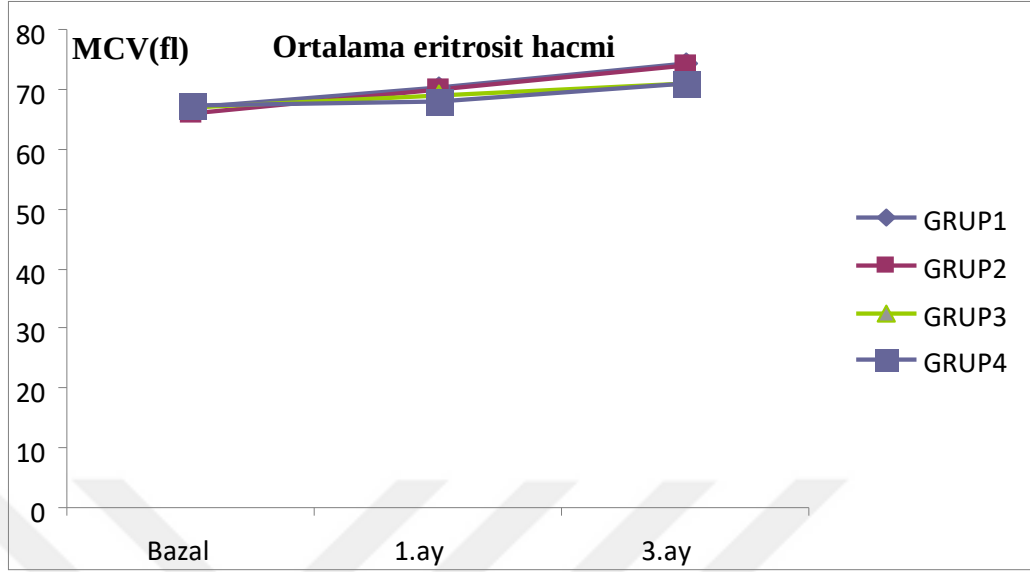
Gruplar arasında zamana göre (1. aydaki, 3. aydaki ve 1 ile 3. ay) ES düzeylerinde artış miktarları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,036$, Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Grupların zamana göre ES değişim düzeyleri

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
1.ay – Geliş	0,11	0,17	0,02	0,37	0,036
3.ay – Geliş	0,26	0,23	0,13	0,57	
3.ay - 1.ay	0,15	0,06	0,11	0,2	

Not: Tabloda median değerler kullanılmıştır.

Grupların zamana göre (1. ay, 3. ay ve 1. ay ile 3. ay) MCV değerlerinde yükselme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0,001$, Grafik 4.4).



Grafik 4.4 Zamana göre MCV değerleri

Grupların zamana göre (1. ay, 3. ay ve 1 ile 3. Ay) MCV değerlerindeki artış incelendiğinde; gruplar arasında MCV düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,155$, Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Grupların zamana göre MCV değişim düzeyleri

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
1.ay– Geliş	3,2	4,1	2	1,1	0,155
3.ay– Geliş	7,3	8	4	3,7	
3.ay–1.ay	4,1	3,9	2	2,6	

Not: Tabloda median değerler kullanılmıştır.

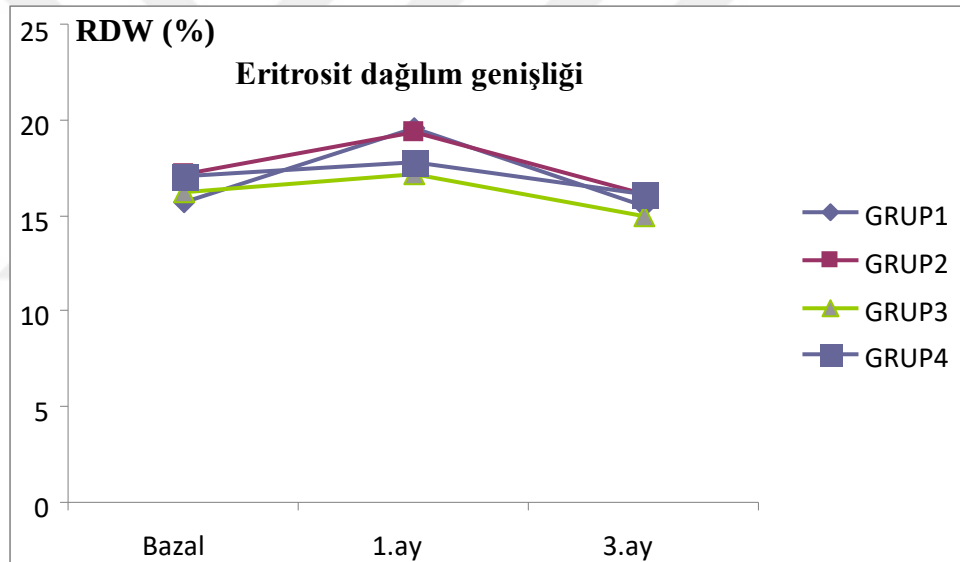
Tedavi sonrası MCV'nin düzelmesi ($MCV > 74$ fl) değerlendirildiğinde Grup I'deki hastaların %73,3'ünde ve Grup II'deki hastaların %53,3'ünde normal değerler saptanırken, Grup III'deki hastaların %6,7'sinde ve Grup IV'deki hastaların

%13,3'ünde MCV değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.8, $p<0,001$).

Tablo 4.8 Gruplarda MCV düzelme oranları

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
Var	11(%73,3)	7(%53,3)	1(%6,7)	2 (%13,3)	<0,001
Yok	4(%26,7)	8(%46,7)	14(93,3)	13(%86,7)	

Grupların zamana göre (1. ay ve 3. ay) RDW düzeylerinde değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$, Grafik 4.5).



Grafik 4.5 Zamana göre RDW değerleri

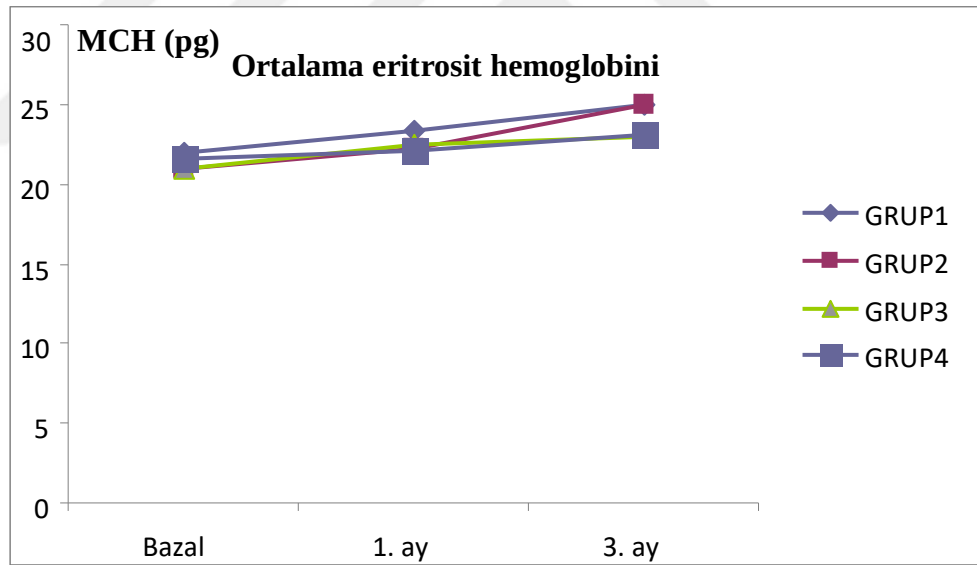
Gruplar arasında zamana göre (1. ay ve 3. ay) RDW düzeylerinde değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,002$, Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Grupların zamana göre RDW değişim düzeyleri

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
1.ay- Geliş	4,1	4,4	1	0,8	0,002
3.ay- Geliş	-0,2	-1,1	-1,2	-0,9	

Not: Tabloda median değerler kullanılmıştır.

Grupların zamana göre (1. ay, 3. ay, 1. ile 3. Ay) MCH değerlerinde yükselme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$, Grafik 4.6).



Grafik 4.6 Zamana göre MCH ölçümü

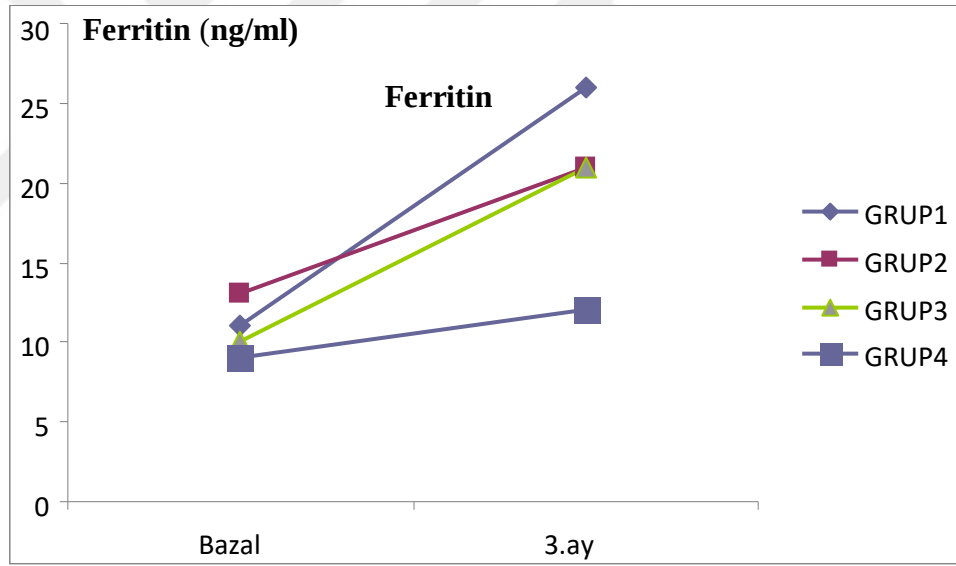
Gruplar arasında zamana göre (1. ay, 3. ay, 1. ile 3. Ay) MCH düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,70$, Tablo 4.10).

Tablo 4.10 Grupların zamana göre MCH değişim düzeyleri

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
1.ay- Geliş	1,4	2,2	1,5	0,5	0,70
3.ay- Geliş	3	4	2	1,5	
3.ay-1.ay	1,6	2,8	0,5	1	

Not: Tabloda median değerler kullanılmıştır.

Grupların zamana göre (tedavi öncesi-3.ay) ferritin değerlerinde artış açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$, Grafik 4.7).



Grafik 4.7 Zamana göre ferritin değerleri

Gruplar arasında tedavi öncesi ferritin değerlerine göre 3.ay ferritin düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P=0,79$, Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Grupların zamana göre ferritin değışim düzeyleri

Gruplar	Ferritin Değişimi ng/ml	P
Grup I	15	0,79
Grup II	8	
Grup III	11	
Grup IV	3	

Not:Tabloda median değerler kullanılmıştır.

Tedavi sonrası demir depoları değerlendirildiğinde gruplar arasında ferritin düzelme (ferritin >23 ng/ml) oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,001, Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Gruplarda ferritin depo düzelme oranları

	Grup I n=15	Grup II n=15	Grup III n=15	Grup IV n=15	P
Var	10(%66,7)	4(%26,7)	4(%26,7)	1(%6,7)	<0,001
Yok	5(%33,3)	11(%73,3)	11(%73,3)	14(%93,3)	

5. TARTIŞMA

Ülkemizde demir eksikliği ve DEA, gelişmiş ülkelere göre daha fazladır ve çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (3-5). Süt çocukluğu dönemindeki anemilerin %48-75'ini DEA oluşturmaktadır (4,49). Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $8,19 \pm 1,99$ ay olup, demir eksikliği anemisinin sık görülmeye başladığı dönemi kapsamaktadır. Demir eksikliği anemisi tanısı periferik yaymada hipokrom mikrositer eritrositlerin görülmesi yanısıra serum demiri, transferrin saturasyonu, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyleri değerlendirilerek konulmaktadır (38,56,57). Çalışmamızda grupların tümünde tedavi öncesi ortalama SD'si düşük, TDBK'sı yüksek ve TS ve ferritin değerleri düşük saptanmış olup DEA ile uyumlu bulunmuştur.

Demir eksikliği bulunan 9-24 aylık bebeklerde motor ve algılama fonksiyonlarında düşüklük ve davranış problemleri olduğu gösterilmiştir (86). Oski ve Hanig (87) demir eksikliği anemisi olan çocukların Bayley ölçeğinde gelişimsel test puanlarının belirgin düşük olduğunu ve bu değerlerin tedavi sonrası düzeldiğini, Lozoff ve arkadaşları (88) ise demir tedavisi ile Bayley ölçek sonuçlarında değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Walter ve arkadaşları (89) demir eksikliği anemisi olan bebeklerin öğrenme potansiyeli ile ilgili gelişimsel test puanlarının düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle DEA'de tedavide amaç mümkün olduğu kadar kısa sürede aneminin düzeltilmesi ve depoların doldurulması olmalıdır (4,5,8).

DEA tedavisinde demir preparatlarının 3-6 mg/kg/gün demiri sağlayacak şekilde, 2-4 doz halinde, öğün aralarında kullanılması alışlagelmiş olmakla birlikte son yıllarda tek doz olarak verilen 3 mg/kg/gün dozundaki demirle de aynı sonucun alınabildiği gösterilmiştir (21,49). Stanley ve arkadaşları (90) DEA olan 557 çocukta yaptıkları çalışmada tek doz olarak verilen demirle, günde üç doz olarak verilen demirin iki aylık tedavi sonrası anemiyi düzeltme oranlarının aynı olduğunu ve ferritin düzeyinin de her iki grupta tedavi öncesi değerlere göre anlamlı oranda

yükseldiğini göstermişlerdir. Çalışmamızda da demir tedavisi tek doz olarak verilip aileler için kullanım kolaylığı sağlanmıştır.

Tedavi amaçlı kullanılan Fe^{+2} ve Fe^{+3} içeren preparatlarla ilgili yapılan çalışmalarda anemiye düzeltme ve depoları doldurma yönünden iki demir preparatı arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Fe^{+2} anemiye hızlı düzeltmekle birlikte, ciddi gastrointestinal yan etki ve toksik doza kolay ulaşılabilmesi açısından kullanımı sorgulanmaktadır. Yüksek dozlarda alındığında transport mekanizması doygunluğa erişip, serbest demir dolaşıma katılmaktadır. Kandaki serbest demir elektron transportu, lipid peroksidasyonu yaparak hücre fonksiyon bozukluklarına, hatta hücre ölümüne neden olabilmektedir. Fe^{+3} de ise yan etkilerinin az olması avantaj olarak sunulmasına rağmen biyoyararlanımı tartışma konusu olmuştur (64,90,91). Heinrich ve arkadaşları (92) Fe^{+2} 'nin depolar normal olduğunda da, düşük olduğunda da iyi emildiğini, bağırsak mukozasından 30 dakikada transfer olduğunu, Fe^{+3} 'ün ise ince bağırsakta polimerize olup emilemediğini, mukozadan 24 saatte geçtiğini, bu nedenle biyoyararlanımının kötü olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmada DEA'li olguların Hb artışının tedavinin 1. ayında Fe^{+2} alan hastalarda yeterli iken, Fe^{+3} alan hastalarda yetersiz olduğunu ifade etmişlerdir. Mackintosh ve arkadaşlarının çalışmasında (93) kan bağışı sonucunda demir eksikliği oluşan 11 hastaya Fe^{+3} tedavisi, 12 hastaya plasebo verilmiş ve 56. günde Hb artışı, ferritin ve yan etki karşılaştırılmıştır ve Fe^{+3} 'ün yan etkisinin olmadığı ve Hb de yeterli artışı yaptığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise gruplar arasında 1. ve 3. ayda hemoglobinin düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca tedavi sonrası aneminin düzelme oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda gruplarda ciddi bir yan etki görülmemiştir.

Gıda ile alınan demir hem ve non-hem (inorganik) demir olarak iki şekilde bulunur. Hem demirinin emilimi için inorganik demirde gereken duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılarından etkilenmez. Diyetle alınan demirin % 90 kadarını oluşturan inorganik demir emilimi ise vitaminler, demir bağlayıcılar, fitatlar, kalsiyum, çinko gibi elementler, enfeksiyon, vücudun demir durumu gibi dış ve iç

faktörlerden etkilenmektedir. Askorbik asit, ferrik (Fe^{+3}) iyonları ferröz (Fe^{+2}) iyonlara çevirip gastrointestinal sistemde mideden jejunuma kadar pH yükselmesine karşı dayanıklı hale getirir. Diğer organik asitler örneğin laktik, sitrik, malik ve tartarik asidin de benzer etkileri vardır (9,10,49). Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda 500 mg askorbik asitin demir sülfatın tedavi etkinliğini değiştirmedeği ancak demir hidroksit polimaltoz kompleksinin etkinliğini arttırdığı gözlenmiştir (12).

Vitamin A'nın demir emilimde ve/veya demirin depolardan kan dolaşımına verilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Vitamin A kan yapıcı dokulara demir ulaşımını artırmakta, demirin depolardan salınımı ile serum demir ve transferrin saturasyonunu artırarak, serum Hb ve ferritin düzeyini artırmaktadır (96). Ayrıca vitamin A'nın karaciğerden demir salınımına ve kemik iliğine demir alımına yol açarak hematopoezde artmaya neden olduğu da ileri sürülmektedir (14,15). Mejia ve arkadaşları (96) çocuklarda demir (3 mg/kg/gün) ve vitamin A'nın birlikte alınmasının sadece vitamin A veya demir kullanılmasına göre serum transferrin ve serum demirini daha fazla yükselttiğini saptamışlardır. Ağız yoluyla alınan vitamin A'nın demiri bağlayarak bağırsak lümeninde daha uzun süre çözünür kalmasını sağladığı ve böylece demirin emilimini arttırdığı düşünülmektedir (97). Venezuela'da besinlerin karotenoid provitamin A ile zenginleştirilmesi pirinç, mısır, buğday gibi tahıllardan demir emilimini artırdığı ve etle birlikte alınan çayın ve kahvenin demir emilimiyle etkileşimini önlediği saptanmıştır (98).

Folik asit, vitamin B12, riboflavin ve vitamin B₆ normal eritrosit üretimi için gereklidir. Diğer taraftan vitamin C ve E olgun eritrositleri serbest radikal hasarından korumaktadır. Riboflavin, vitamin A ve C bağırsaklardan demir emilimini veya depolardan demir salınımını artırarak anemiye önlemektedir (96). Demir eksikliği anemisi olan süt çocuklarına ferrik polimaltoz ve ferröz sülfat tedavisi ile multivitamin eş zamanlı olarak verilmiş; (+3) değerlikli demir ile birlikte multivitamin verilen grupta tedavinin sonunda Hb ve Htc değerlerinde tek başına Fe^{+3} verilen gruba göre daha iyi yükselme olduğu saptanmıştır. Anemi düzelme oranlarına bakıldığında tek başına ferrik polimaltoz alan grupta düzelmenin en az olduğu ancak Fe^{+2} ve Fe^{+3} alan hastalarda bu tedaviyle eş zamanlı multivitamin

verilmesinin bu oranı arttırdığı gözlemlenmiştir. Depo demiri düzeyinin de Fe^{+3} ve Fe^{+2} ile eş zamanlı multivitamin verildiğinde anlamlı oranda arttığı görülmüştür (99). Demir eksikliği anemisi olan ve beslenme öyküsü kötü olan bebeklere demir tedavisi ile birlikte çinko verildiğinde Fe^{+2} ve Fe^{+3} tedavilerinin etkinliğinde artma olduğu saptanmıştır (18).

Grindulus ve arkadaşları (100) plazma D vitamin düzeyi düşük olan çocuklarda hemoglobin ve serum demir değerlerini de belirgin olarak düşük saptamışlardır. Bu nedenle, D vitamini koruyucu tedavisinin demir koruyucu tedavisi ile birlikte yapılmasına işaret edilmiştir. Öte yandan demir eksikliği anemisi olan bebeklerde sadece intramusküler verilen demir tedavisi ile düşük olan vitamin D düzeylerinin arttırdığı saptanmış ve demir eksikliği nedeniyle vitamin D'nin emiliminin bozulduğu düşünülmüştür (101).

Anne sütü ve/veya mama ile beslenen bütün yenidoğanlara doğumunun ilk günlerinden itibaren ergenlik dönemini de kapsayacak şekilde tüm çocukluk çağı boyunca 400 IU/gün D vitamini verilmesi önerilmektedir (19). Demir eksikliği anemisi süt çocukluğu döneminde sık görülmekte olup demir tedavisine de başvurulmaktadır (20,21). Bir yaşından küçük bebeği olan doktor ve hemşireler arasında yapılan anket çalışmasında ailelerin mamalarda yeterli demir ve D vitamininin olduğunu düşündükleri, ailenin ilacı vermeyi unuttuğu, uyumun az olduğunu, ailenin demir ve D vitamini koruyucu tedavisinin önemli olmadığını düşündükleri ve ilacın yan etkilerinden korktukları için demir, D vitamini ve A vitamini desteğinin eksik yapıldığı saptanmıştır (22). Ayrıca ilacın alınma sıklığı, tablet ya da şurup olması, tadının güzel olması ve yan etkileri de annelerin ilaçları vermesini etkilemektedir. Oral ilaçların günde 2 kez alınması 4 kez alınmasına göre daha iyi bir uyum sağlamaktadır ve aileler daha az sıklıkta olan dozları ve ilaçları seçmektedir (102). Dolayısıyla bebeklere verilen demir ve vitamin D desteğinin farklı zamanlarda yapılması annelerin ilaç verilmesini ihmal edebileceğinden çalışmamızda D vitamini ve demirin aynı zamanda verilmesinin etkisi araştırılmıştır.

Bu amaçla hastalarımıza D vitamini ile eş zamanlı ve ayrı zamanlı olarak ferrik polimaltoz ve ferröz sülfat tedavisi verilmiş, tedavi sonrası Hb artışı ve aneminin normale dönme oranında Fe^{+3} , Fe^{+2} ile eşzamanlı D vitamini alan gruplar

ve ayrı zamanlarda alan gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Tedavi sonrası ferritin artışında ise gruplar arasında fark saptanmazken, ferritin depolarının normale dönme oranında farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi olan bebeklerde demir tedavisinin D vitamini ile etkilenmediği ve bu nedenle her iki tedavinin de aynı anda verilebileceği kanısına varılmıştır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, demir eksikliği anemisi tedavisinde Fe^{+2} 'nin ve Fe^{+3} 'ün D vitamini tedavilerinin eş zamanlı kullanımları ile tedavi sırasında demir preparatları ile ayrı zamanlarda verilen D vitamini tedavilerinin tam kan ve ferritin değerleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Dört grup şeklinde yürütülen çalışmada her grupta 15 hasta bulunmaktadır.

I.Grup: Ferröz sülfat (Fe^{+2}) (Ferrosanol şurup, Adeka) ve eş zamanlı D vitamini (D vit₃ damla, Deva) tedavisini alan;

II.Grup: Ferröz sülfat (Fe^{+2}) (Ferrosanol şurup, Adeka) + 12 saat sonra D vitamini tedavisi alan;

III.Grup: Ferrik polimaltoz (Fe^{+3}) + eş zamanlı D vitamini tedavisi alan;

IV.Grup: Ferrik polimaltoz (Fe^{+3}) + 12 saat sonra D vitamini tedavisi alan.

1. Gruplar arasında yaş ve vücut ağırlığı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,338$, $p=0,128$).

2. Gruplar arasında tedavi öncesi SD, TDBK, TS değerleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,083$, $p=0,406$, $p=0,23$)

3. Tedavinin 1. ayında Fe^{+2} ile eş zamanlı D vitamini tedavisi alan I. grubun ortalama Hb değeri 10,8 (9,1-12,9) g/dl, Fe^{+2} ile farklı zamanlı D vitamini tedavisi alan II. grubun ortalama Hb değeri 10 (9-12,8) g/dl, Fe^{+3} ile eş zamanlı D vitamin tedavisi alan III. grubun ortalama Hb değeri 11,4 (9,1-12) g/dl ve Fe^{+3} ile farklı zamanlı D vitamini tedavisi alan IV. grubun ortalama Hb değeri 11 g/dl (9,8-12,4) bulunmuştur.

4. Tedavi sonrası (3. ay) Fe^{+2} ile eş zamanlı D vitamini tedavisi alan I. grubun ortalama Hb değeri 11,8 g/dl (9,2-12,7), Fe^{+2} ile farklı zamanlı D vitamini tedavisi

alan II. grubun ortalama Hb değeri 11 g/dl (9,4-13), Fe^{+3} ile eş zamanlı D vitamini tedavisi alan III. grubun ortalama Hb değeri 11,7 g/dl (10,6-12,6) ve Fe^{+3} ile farklı zamanlı D vitamini tedavisi alan IV. grubun ortalama Hb değeri 11,6 g/dl (9,1-13,1) bulunmuş olup; grupların zamana göre (1. ay, 3. ay ve 1. ile 3. ay) hemoglobin (Hb) düzeylerinde yükselme açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$).

5. Tedavi süresince zamana göre Hb ve Htc değerlerinin gruplarda anlamlı olarak arttığı kanaatine varılmıştır ($p<0,001$, $p<0,001$).

6. Gruplar arasında zamana göre (1. ve 3. aydaki) Hb, Htc, MCV artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,528$, $p=0,123$, $p=0,155$).

7. Tedavi sonrası (3.ay) ortalama ferritin I. Grupta 26 ng/ml (7,5-56), II. grupta 21 ng/ml (4-42), III. grupta 21 ng/ml (7,1-28), IV. grupta 12 ng/ml (3,8-24) olarak saptanmıştır. Tedavi süresince grupların zamana göre ferritin değerlerinin anlamlı olarak arttığı kanaatine varılmıştır ($P<0,001$).

8. Gruplar arasında zamana göre (3. ay) ferritin düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,79$).

9. Sonuçta D vitamini desteği ferritin düzeyinde hem Fe^{+3} ve Fe^{+2} tedavilerinde etkili olmuş olabilir fakat gruplar arasında tedavinin 3. ayında ferritin düzeylerindeki artış miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,79$). D vitamini desteğinin ferritin düzeyinde artış yönünden hem Fe^{+3} , hem de Fe^{+2} tedavilerinde farklılık yaratacak etkisi olmamıştır. Bununla birlikte ferritin depolarının normale dönme oranında gruplar arasında farklılık saptanmıştır (Grup I (%66,7), grup II (26,7), grup III (%26,7), grup IV (%6,7), $p<0,001$).

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. Geneva :WHO 2001
2. Stoltzfus R. Defining iron deficiency anemia in public health terms: a time for reflection. J Nutr. 2001; 131:565-67
3. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997
4. Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 3-13.
5. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mama ile beslenenlerde demir durumu. T Klin Pediatri 1996; 5: 249-59.
6. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. Br J Haematol 1999; 105: 19-26.
7. Walter T, D Andraca I, Chadut P, Perales CG. Adverse effects of iron deficiency anemia on infant psychomotor development. Pediatrics 1989; 84: 7-17.
8. Ünal S, Yetkin S. Demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16: 327-45.
9. Derman DP, Bothwell TH, MacPhail AP, Torrance JD, Bezwoda WR. Importance of ascorbic acid in the absorption iron from infant foods. Scand J Haematol 1980; 25: 193-201.

10. Woods S, De Marco T, Friedland M . Iron metabolism. Am J Gastroenterol 1990; 85: 1-8.
11. Grebe G, Martinez - Torres C and Layrisse M. Effect of meals and ascorbic acid on the absorption of a therapeutic dose of iron as ferrous and ferric salts. Curr Ther Res Clin Exp 1975; 17: 382-97.
12. Şaylı TR, Aydın ÖF, İzol R, Kara C, Sarıbaş S. Demir eksikliği anemisinde demir sülfat ve demir hidroksit polimaltoz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve C vitaminin etkisi. MN-Klinik Bilimler & Doktor 1999; 5: 233-7.
13. Pereira RC, Ferreira LO, Diniz Ada S, Batista Filho M, Figueiroa JN. Efficacy of iron supplementation with or without vitamin A for anemia control. Cad Saude Publica 2007; 23: 1415-21.
14. Hodges RE, Sauberlich HE, Canham JE, Wallace DL, Rucker RB, Mejia LA et al. Hemaotopoietic studies in vitamin A deficiency. Am J Clin Nutr 1978; 31: 876-8.
15. Staab DB, Hodges RE, Metcalf WK, Smith JL. Relationship between vitamin A and iron in the liver. J Nutr 1984; 114: 840-4.
16. Sijtsma KW, Van Den Berg GJ, Lemmens AG, West CE, Beynen AC. Iron status in rats fed on diets containing marginal amounts of vitamin A. Br J Nutr 1993; 70: 777-85.
17. Şimşek F, Hasanoğlu A, Biberoglu G, Öztürk G. Demir Eksikliği anemisinde serum A vitamini, E vitamini ve beta karoten düzeyi düşüklüğü. XLII. Milli Pediatri Kongresi, Haziran 1998, Kayseri.
18. Akcan B. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda çinkonun ferröz sülfat ve ferrik polimaltoz tedavilerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011

19. Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-52.
20. Graham EA. The changing face of anemia in infancy. *Pediatr Rev* 1994; 15: 175-83.
21. Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. *N Eng J Med* 1993; 329: 190-3.
22. Haran G, Rubin L, R Shaoul. The compliance of medical staff for the routine administration of iron in the 1st year to their children. *Clin Nutr* 2011; 30: 54-9
23. Yıldız İ, Yüksel L: Kan hastalıkları. Onat T (Editörler). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları İstanbul; Eksen Yayınları*, 1996; 611-16.
24. Carley A. Anemia: When is it iron deficiency? *Pediatr Nurs* 2003; 29: 127-33.
25. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 329-35.
26. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122: 789-801.
27. Kaltwasser JP, Werner E, Niechzial M. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 122-29.
28. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N et al. A ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in Sla Mouse. *Nature Genet* 1999; 21: 195-99.
29. Anderson GJ, Murphy TL, Cowley L, Evans BA, Halliday JW, McLaren GD et al. Mapping the gene for sex-linked anemia: An inherited defect of intestinal iron absorption in the mouse. *Genomics* 1998; 48: 34-9.

30. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 75-83.
31. Rossi E. Hepcidin-the iron regulatory hormone. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 47-9.
32. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-3.
33. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102:783-8.
34. Ganz T. Hepcidin, a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 171-82.
35. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 323–42.
36. De Domenico I, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin regulation: ironing out the details. *J Clin Invest* 2007; 117: 1755-8.
37. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004; 36: 77–82.
38. Baynes RD. Assessment of iron status. *Clin Biochem* 1996; 29: 209-15.
39. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol* 1994; 33: 740-4.
40. Chua E, Clague JE, Sharma AK, Horan MA, Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anemia and anemia of chronic disease in the elderly. *QJM* 1999; 92: 587-94.

41. Horton S, Levin C. Commentary on "evidence that iron deficiency anemia causes reduced work capacity" J Nutr 2001; 131: 691-6
42. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. Clin Chem 1997; 43: 1641-6.
43. Virtanen MA, Viinikka LU, Virtanen MK, Svahn JC, Anttila RM, Krusius T et al. Higher concentrations of serum transferrin receptor in children than in adults. Am J Clin Nutr 1999; 69: 256-60
44. Cmejla R, Petrak J, Cmejlova J. A novel iron responsive element in the 3'UTR of human MRCK alpha. Biochem Biophys Res Commun 2006; 341: 158-66.
45. Shi H, Bencze KZ, Stemmler TL, Philpott CC. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin. Science 2008; 320: 1207-10.
46. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 3: 265-85.
47. Fleming RE, Ahmann JR, Migas MC, Waheed A, Koeffler HP, Kawabata H et al. Targeted mutagenesis of the murine transferrin receptor-2 gene produces hemochromatosis. Proc Natl Acad Sci USA; 99: 10653-8.
48. Babitt J, Huang FW, Xia Y, Sidis Y, Andrews NC, Lin H et al. Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. J Clin Invest 2007; 117:1933-9.
49. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostik approach to the anemic patient. In: Orkin SH, Nathan DG, Fisher DE, Look AT, Lux ES, editors. Hematology of Infancy and Childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009; 455-65
50. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. Clin Chem 2003; 49: 1573-8.

51. Yalçın SS, Yurdakök K, Açikgöz D, Ozmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000; 42: 625-30.
52. Ağaoğlu L, Devecioğlu Ö, Anak S, Karakaş Z, Sarıbeyoğlu E. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediyatri Cilt 2. 4 th ed.* İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2010: 1281-1351.
53. Booth IW, Aukett MA; Iron deficiency anemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76: 549-54.
54. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: The global perspective. *Adv Exp Med* 1994; 356: 219-28.
55. Benedict SL, Bonkowsky TL, Thompson TA, Bayer RS, Bale JF, Filboux FM et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: An other reason to treat iron deficiency anemia. *T Child Neurol* 2004; 19: 526-31.
56. Berçem İ, İçağasıoğlu D, Cevit Ö. Sivas'ta 12-18 yaş grubu adolesanlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. *T Klin Pediyatri* 1999; 8: 15-20.
57. Vural H, Erel Ö, Koçyiğit A. Demir eksikliği anemisinde eritrositlerde oksidatif stres. *Genel Tıp Dergisi* 1997; 7: 77-80.
58. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 1258-64.
59. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopolou C, Kalmanti M et al. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin/log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Pediatr* 2000; 89: 1169-73.
60. Prasad AS Halsted JA, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961; 31: 532-46.

61. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron deficiency anemia and infant development. Effects of extended oral iron therapy. J Pediatr 1996; 129: 382-89.
62. Shine JW. Microcytic Anemia. Am Fam Physician 1997; 55: 2455-6
63. Gordeuk R, Brittenham M, Hughes M. High dose carbonyl iron for iron deficiency anemia. Am J Clin Nutr 1987; 46: 1029-34.
64. Jerry D, Yip R. Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1 year old infants. Pediatrics 1985; 75: 352-5.
65. Şener NB. Çocuklarda demir eksikliği anemisinde Fe⁺⁺ tedavisine C vitamini ilavesinin laboratuvar cevabı üzerindeki etkileri. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 1999.
66. Çetin M, Eser B, Güven M, Ünal A, Altınbaş M. Oral demir tedavisinde ferröz sülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 1999; 9: 96-100.
67. Cohen AR. Choosing the best strategy to prevent childhood iron deficiency. JAMA 1999; 281: 2247-8.
68. Keush GT. Micronutrients and susceptibility to infection. Ann NY Acad Sci. 1990; 587: 181-8.
69. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boran WF et al. Cloning and characterization of a mammalian proton coupled metal ion transporter. Nature 1997; 388:482-8.
70. Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. Pediatr Res 1997; 41: 224-8.
71. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu Ş, Yordan N, Çoşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi 1990; 11: 345-86.

72. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72
73. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
74. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
75. Claude D, Felix O. The calciotropic hormones & metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Forsham PH, editors. *Basic & Clinical Endocrinology*, California: Lange Medical Publication, 1983; 233-40.
76. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: Activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86: 147-9.
77. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-1400.
78. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-87.
79. Robinson PD, Höglér W, Craig ME, Verge CF, Walker JL, Piper AC et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-8.
80. Deluca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1689-96.
81. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-57.
82. Wortsman J, Matsouka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-3.
83. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36-43.

84. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 224-41.
85. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 1985; 107: 372.
86. Moffat MK. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high risk infants through use of iron fortified formula. J Pediatr 1994; 125: 527-34,
87. Oski FA, Hanig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron deficient infants. J Pediatr 1978; 92: 21-5.
88. Lozoff B, Jimenes E, Wolf AW. Long term developmental outcome of infants with iron deficiency. N Engl J Med 1991; 325: 687-94.
89. Lozoff B, DE Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron deficiency anemia in healthy fullterm infants. Pediatrics 2003; 112: 846-54.
90. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. Pediatrics 2001; 108: 613-6.
91. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. Clin Physio Biochem 1986; 4: 5-10.
92. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. Arzneimittelforschung 1994; 44: 743-8
93. Mackintosh W, Jacobs P. Response in serum ferritin and hemoglobin to iron therapy in blood donors. Am J Haematol 1988; 27: 17-9.

94. Jacobs P, Johnson G, Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferric polymaltose and ferrous sulphate J Med 1984; 15: 367-77
95. Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron deficient blood donors. J Clin Apher 1993; 8: 89-95.
96. Fishman SM, Christian P, West KP. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. Public Health Nutr 2000; 3: 125-50.
97. Mejia LA, Chew F. Hematological effect of supplementing anemic children with vitamin A alone and in combination with iron. Am J Clin Nutr 1988; 48: 595-600.
98. Garcia-Casal MN, Layrisse M, Solano L. Vitamin A and β -carotene can improve nonheme iron absorption from rice, wheat and corn by humans. J Nutr 1998; 128:646-50
99. Dinlen N. Demir eksikliği anemisi tedavisinde iki ve üç değerlikli demirin karşılaştırılması ve multivitamin desteğinin tedaviler üzerine etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2011
100. Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined deficiency of iron and vitamin D in Asian toddlers. Arch Dis Child 1986; 61: 843-48.
101. Heldenberg D, Tenenbaum G, Weisman Y. Effect of iron on serum 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D. Am J Clin Nutr 1992; 56: 533-6.
102. Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? Pediatrics 2005; 115: 718-24