

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DEMİR PROFLAKSİSİNDE FARKLI PREPARATLARIN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI,

Uzmanlık Tezi
Dr. ALİ AYDIN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Emel GÜR

İSTANBUL 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ olmak üzere, tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine, tezimin seçimi, yürütülmesi ve şekillenmesinde çok değerli destek ve katkılarını gördüğüm Prof.Dr. Emel GÜR’e, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Bioistatistik Anabilim Dalı hocalarından Doç. Dr. Ethem ERGİNÖZ’e, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına, bütün hayatım boyunca, her koşulda yanımda olan, beni yetiştiren ve sonsuz sabır gösteren annem Hacer AYDIN’a, babam İzzet AYDIN’a, kardeşim Zehra AYDIN’a, amcam Tahsin AYDIN’a, ilkokul öğretmenim Uğur Boztay’a, hiçbir zaman sevgisini, desteğini ve anlayışını esirgemeyen eşim Nihal AYDIN’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Amaç

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de demir eksikliği anemisini önleme yöntemleri arasında yer alan; anne sütü ile beslenmeye destek programları, uygun zamanlı tamamlayıcı beslenmeye geçiş ve sağlıklı beslenmeyi teşvik programları, gebe ve süt çocuklarında demir desteği uygulamaları sürdürülmektedir. Ancak, demir profilaksisinde uygulanmakta olan demir preparatlarının etkinliği, uygun doz, uygulama biçimi ve süresi konusunda tartışmalar sürmektedir.

Çalışmamızda; demir eksikliği profilaksisinde iki ve üç değerlikli demir preparatlarının (2 mg/kg/gün) karşılaştırmalı olarak etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

Materyal ve Metod

İÜ CTF Çocuk Sağ. ve Hast. ABD Sağlam Çocuk Polikliniğine Temmuz 2009- Temmuz 2010 yılları arasında başvuran, miadında doğan, doğum tartısı 2500g ve üzerinde olan, tek başına anne sütü ile beslenen çocuklar çalışmaya alınarak, prospektif olarak izlendi. Tüm vakalar 4-6 ay tek başına annesütü ile beslenmekte ve 4-6. aylarda ek besinlere başlandı. 4. ayın bitiminde vakalar rasgele iki gruba ayrılarak I. gruba iki değerlikli demir preparatı (ferroz sülfat), II. gruba ise üç değerlikli demir preparatı (ferik polimaltoz) 2 mg/kg/gün dozunda 5 ay süre ile uygulandı. Dördüncü ayın ve 9. ayın bitiminde tüm çocuklar boy, vücut ağırlığı, baş çevresi, beslenme durumu ve sağlık yönünden değerlendirildi ve alınan kan örneklerinde demir ve eritrosit parametreleri incelendi. Grup-1 ve grup-2 kendi içinde 4. ve 9. ay büyüme, demir ve eritrosit parametreleri yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca her iki grup birbiri ile yukarıda sayılan parametrelerin 4. ve 9. ay değerleri, demir eksikliği ($Hb \geq 11$ g/dl ve $TS < \%16$), demir eksikliği anemisi ($Hb < 11$ g/dl ve $TS < \%16$) sıklığı ve ilaç yan etkileri açısından kıyaslandı.

Bulgular

Çalışma evrenini oluşturan 112 vakadan %51'ini kızlar oluşturmaktaydı. Elli altı vaka iki değerlikli demir preparatı (ferroz sülfat) 2 mg/kg/gün (Grup-1), geri kalan 56 vaka üç değerlikli demir preparatı (ferik polimaltoz) 2 mg/kg/gün (Grup-2) oral yolla

almaktaydı. Dördüncü ayın bitiminde her iki grup; büyüme, demir ve eritrosit parametreleri yönünden karşılaştırıldığında, yalnızca demir ve transferin saturasyonu değerlerinin grup-1’de, grup-2’deki vakalara göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p:0,013, p:0,033). Dokuzuncu ayın bitiminde ise grup-1’deki vakaların Hb, Htc, OEH, demir ve TS değerleri grup-2’deki vakalara göre daha yüksek bulunurken, grup-1’deki vakaların RDW değeri, grup-2’deki vakalara göre daha düşük bulundu (sırasıyla p:0,001, p:0,001, p:0,025, p:0,006, p:0,002, p:0,02). Dokuzuncu ayda her iki grubun OEHB, OEHBK, TDBK ve ferritin değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Demir eksikliği grup-1’de 17 (%30,3) olguda, grup-2’de 23 (%41) olguda gözlemlendi. Demir eksikliği anemisi ise grup-1’de 5 (%8,9) olguda, grup-2’de 12 (%12) olguda saptandı. Her iki grup arasında demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Grup-1 ve 2 arasında büyüme parametreleri ve yan etki açısından farklılık yoktu (p>0,05). Yan etki nedeniyle profilaksiyi sonlandıran vaka olmadı.

Sonuçlar

Çalışmamızda, profilakside dördüncü aydan itibaren iki değerlikli demir preparatlarının, üç değerlikli demir preparatlarının 2 mg/kg/gün dozunda beş ay süreyle verilmesiyle eritrosit ve demir parametrelerinde yükselme gözlenmiş ve her iki preparatın etkinliği ve yan etkileri arasında farklılık gözlemlenmemiştir. Ayrıca yan etkilerin ilaca uyumu etkilemediği belirlenmiştir. Ancak beş aylık demir profilaksisi sonrası her iki grupta da demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi olan vakaların saptanması, demir profilaksisinin uygulama süresi ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, demir preparatları, demir profilaksisi, demir durumu, ferröz sülfat, ferrik polimaltoz, eritrosit parametreleri.

ABSTRACT

Objective

The methods we are applying to in order to prevent iron deficiency anemia in our country, which are as well applied throughout the world, consist in programs supporting breastfeeding, right timing for supplemental feeding and healthy feeding program, iron supplementation in pregnant and infants. Although, the efficacy of the iron supplementing products, the right dosage, the proper administration route and the treatment course is still controversial.

We aimed to clarify the efficacy of the divalent and three valent iron preparations, by making a comparison between the two, in the prophylaxis of iron deficiency.

Methods

We followed in a prospective study babies which applied to the healthy child policlinic of IU CSM Pediatrics department between July 2009-july 2010, and which were born term, with a birth weight over 2500 g, and were being fed only with mother's milk. All the cases breastfed till the 4-6 month of life, and were started on supplemental feeding in the 4-6th month of life. At the end of the fourth month the patients were divided randomly in two groups, the first group was started on a two valent iron preparation(ferrous sulphate), while the second group was started on a three valent iron preparation(ferric polymaltous), both on 2 mg/kg/day for 5 months. In the end of the fourth and ninth month all babies were evaluated for their body height, body weight, head circumference, state of feeding and health status, and had their iron and erythrocyte parameters studied. Group 1 and 2 had in the fourth and ninth month the parameters of growth, iron and erythrocytes confronted. In addition to the above confronting criteria, both groups were at the end of the fourth and ninth month evaluated for the frequency of iron deficiency ($Hb \geq 11$ and $TS < 16$), iron deficiency anemia ($Hb < 11$ and $TS < 16$) and the medical preparation side effects.

Findings

Of the 112 cases which were included in the study, 51 were female. 56 cases (half of the cases) were given ferrous sulphate 2 mg/kg/day, the remaining 56 cases were given ferric polymaltous 2 mg/kg/day by oral route. At the end of the fourth month, according to the confrontation done on iron and erythrocyte parameters, only iron and transferrin saturation was found to be higher in group 1 ($p=0.013$, $p=0.033$ respectively). At the end of the ninth month the cases in group 1 were found to have higher hgb, Hct, MCV, iron and TS values and lower RDW values than group-2 ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.025$, $p=0.006$, $p=0.002$, $p=0.02$ respectively). No significant difference was found for MCH, MCHC, TIBC, ferritin values amongst the two groups. Iron deficiency was found in 17 (30.3%) cases in group 1, and 23 (41%) cases in group 2.

Iron deficiency anemia was found in 5 (8.9%) cases in group 1, and 12 (12%) cases in group 2. There was no significant difference for iron deficiency and iron deficiency anemia between the two groups ($p>0.05$).

There was no significant difference regarding the growth parameters and side effects between the two groups. There was no case who had the prophylaxis terminated because of the side effects.

Conclusion;

In our study, we observed a raising in erythrocyte and iron parameters with a prophylaxis of a two and three valented iron preparation given over a period of five months as 2 mg/kg/day, since the fourth month of life, and we found no significant difference over between the two preparations' efficacy and side effects. In addition, side effects did not seem to effect the adaptation to the medicine. Although, as in both groups there were cases of iron deficiency and iron deficiency anemia despite the prophylaxis of 5 month, There is still need of new studies in order to establish the prophylactic treatment course with iron.

Key words: iron deficiency, iron deficiency anemia, iron preparation, iron prophylaxis, iron status, ferrous sulphate, ferric polymaltous, erythrocyte parameters.

İÇİNDEKİLER

1) GİRİŞ VE AMAÇ	1
2) GENEL BİLGİLER	2
3) GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
4) BULGULAR	36
5) İSTATİKİ KARŞILAŞTIRMALAR	55
6) TARTIŞMA	63
7) SONUÇ VE ÖNERİLER	70
8) KAYNAKLAR	71

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hematopoezin Şematik Gösterilmesi.

Şekil 2: Hemoglobin.

Şekil 3: İnsan hemoglobinleri.

Şekil 4: Embriyo fetus ve süt çocuğunun hemoglobin özellikleri.

Şekil 5: Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi.

Şekil 6: Duodenal Demir transferi.

Şekil:7: Transferin siklusu.

Şekil 8: Tüm(Grup-1+2) olguların kız ve erkek yüzdeleri.

Şekil 9: Grup1'deki olguların kız ve erkek yüzdeleri.

Şekil 10: Grup2'deki olguların kız ve erkek yüzdeleri.

Grafik 1: Dördüncü ve dokuzuncu ay tartı değerlerindeki değişim.

Grafik 2: Dördüncü ve dokuzuncu ay boy değerlerindeki değişim.

Grafik 3: Dördüncü ve dokuzuncu ay baş çevresi değerlerindeki değişim.

Grafik 4: Dördüncü ve dokuzuncu ay Hb değerlerindeki değişim.

Grafik 5: Dördüncü ve dokuzuncu ay Htc değerlerindeki değişim.

Grafik 6: Dördüncü ve dokuzuncu ay OEH değerlerindeki değişim.

Grafik 7: Dördüncü ve dokuzuncu ay OEHb değerlerindeki değişim.

Grafik 8: Dördüncü ve dokuzuncu ay OEHbK değerlerindeki değişim.

Grafik 9: Dördüncü ve dokuzuncu ay RDW değerlerindeki değişim.

Grafik 10: Dördüncü ve dokuzuncu ay demir değerlerindeki değişim.

Grafik 11: Dördüncü ve dokuzuncu ay TDBK değerlerindeki değişim.

Grafik 12: Dördüncü ve dokuzuncu ay TS değerlerindeki değişim.

Grafik 13: Dördüncü ve dokuzuncu ay ferritin değerlerindeki değişim.

TABLolar DİZİNİ

Tablo I: Yaşa göre Hb, Hct, OEH, RBC, OEHb, OEHbK değerlerinin ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD).

Tablo II: Yaşa göre Demir, TDBK, TS ve ferritin değerlerinin ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD).

Tablo III: III.I: Demirin biyolojik fonksiyonları.

III.II: Vücutta demir dağılımı.

Tablo IV: Risk gruplarına ve bölgelere göre anemi sıklığı.

Tablo V: Fe ve DBK ile hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı.

Tablo VI: Demir preparatları ve demir içerikleri.

Tablo VII.I: Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ay büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo VII.II: Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ay büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo VIII: Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo IX: Grup-1'deki vakaların dördüncü ve dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo X: Grup-2'deki vakaların dördüncü ve dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo XI: Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırması.

Tablo XII: Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ayda DE yönünden karşılaştırılması.

Tablo XIII: Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ayda DE ve DEA yönünden karşılaştırılması.

Tablo XIV: Grup1 ve 2'deki vakaların ilaç yan etkileri yönünden karşılaştırılması.

SİMGELER VE KISALTMALAR

EPO: Eritropoetin

CFU – E: Colony Forming Unit - eritroid

BFU – E: Burst Forming Unit - eritroid

2,3 DPG: 2,3 difosfogliserat

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

OEH: Ortalama eritrosit hacmi

OEHb: Ortalama eritrosit hemoglobini

OEHbK: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

RDW: Red cell Distribution Width (eritrosit dağılım genişliği)

DE: Demir eksikliği

DEA: Demir eksikliği anemisi

KK: Kırmızı küre sayısı

BK: Beyaz küre sayısı

Fe: Demir

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

SD: Standart sapma

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ATP: Adenozin trifosfat

GM-CSF: Granulocyte macrophage – colony stimulating factor

DCytb: Duodenal Cytochrome b

DMT1: Divalent Metal Transporter 1

FPN: Ferroportin

TF: Transferin

TS: Transferin satürasyonu

TfR-1/2: Transferin reseptörü 1 ve 2

ZnPP: Çinko protoporfirin

TNSA: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırma Raporu

IL-3: interleukin-3

GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi tüm dünyada, başta az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere yaygın bir halk sağlığı sorundur (1,2). DSÖ'nün verilerine göre DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir (3,4). Ülkemizde bu oran, çocukluk yaş gruplarında çeşitli araştırmalarda %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (5). Gebelik, erken çocukluk ve ergenlik döneminde demir eksikliği anemisi ile daha sık karşılaşmaktadır. DEA'nin olumsuz etkileri bağışıklık sistemi, beyin ve motor fonksiyonlar, gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem, kas iskelet sistemi gibi birçok organ ve organ sistemlerini ilgilendirir (3). Yaşamın ilk yılı içinde üç aydan daha uzun süre devam eden demir DEA'nin en önemli olumsuz etkisi kognitif fonksiyonlar üzerinedir (6,7). Demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü ülkelerde süt çocuklarında 4 ay-1 yaş arası demir profilaksisi 1-2 mg/kg/gün uygulanmaktadır (2). DEA tedavisi ve profilaksisinde ferröz sülfat ve ferrik polimaltoz bileşikleri kullanılmaktadır (8). Ferröz sülfat'ın gastrointestinal sistemden iyi emilimi ve yüksek biyoyararlanımı DEA tedavisinde iyi sonuçlar vermesine karşın sık gastrointestinal sistem yan etkileri ile karşılaşlabilmektedir (9). Ferrik polimaltoz bileşiklerinin gastrointestinal sistemden emilimleri ferröz sülfata göre az olmasına rağmen, gastrointestinal yan etkileri ile daha az karşılaşmaktadır (9).

Gür E ve ark. nın (10) kliniğimizde yaptığı bir prospektif çalışmada, demir eksikliği anemisi profilaksisinde Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatının etkinliği; 1 mg/kg/gün dozunda, beş aylık uygulama sürecinde karşılaştırılmış, Fe^{+2} preparatının profilakside, Fe^{+3} preparatına göre daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak profilaksi sonrası DE ve DEA olan vakaların yüksek oranlarda devam etmesi, doz yetersizliğini düşündürmüş ve bu çalışma sonucunda farklı demir preparatlarının etkinliklerinin, 2 mg/kg /gün dozunda, beş ay süre ile uygulama sonrası karşılaştırıldığı bir tez çalışması planlanmıştır.

Bu prospektif çalışmanın amacı, demir profilaksisinde ferröz sülfat ve ferrik polimaltoz bileşiklerinin, 2 mg/kg/gün dozunda etkinliklerinin karşılaştırılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

1) HEMATOPOEZ:

Gelişimsel hematopoez; mezoblastik, hepatik, myeleoid evre olmak üzere 3 evrede gerçekleşir.

Mezoblastik hematopoez eksraembriyonik yapılarda, vitellus kesesinde olur ve gestasyonun 6-8. haftalarında karaciğer kan hücrelerinin ana üretim yeri olarak vitellus kesesinin yerini alır. Ekstraembriyonik hematopoez 10-12. haftalarda durur. Kan adacıklarının dış kısımlarında damarlar oluşurken, bu adacıkların ortasında ilk kan hücreleri olan hemositoblastlar ortaya çıkar. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri eritrosit seri hücreleridir. Bunlar primitif megaloblastik hücrelerdir. Bu primitif hücreler iri çekirdekli ve hipokrom hücreler bunlardan oluşur. Bu tür hematopoez yaklaşık olarak altı hafta sürer.

İkinci evre hepatik dönemdir, gestasyonel 6-8. haftada başlar ve 2. trimestirde başlıca hematopoez yeri karaciğerdir ve bundan sonra azalarak doğumdan sonraki bir haftaya kadar devam eder.

Üçüncü evre myeloid evredir, 3-4. fetal aylarda başlar ve 3. trimestirde ve postnatal dönemde normal şartlarda hematopoezin gerçekleştiği kemik iliği başlıca organdır.

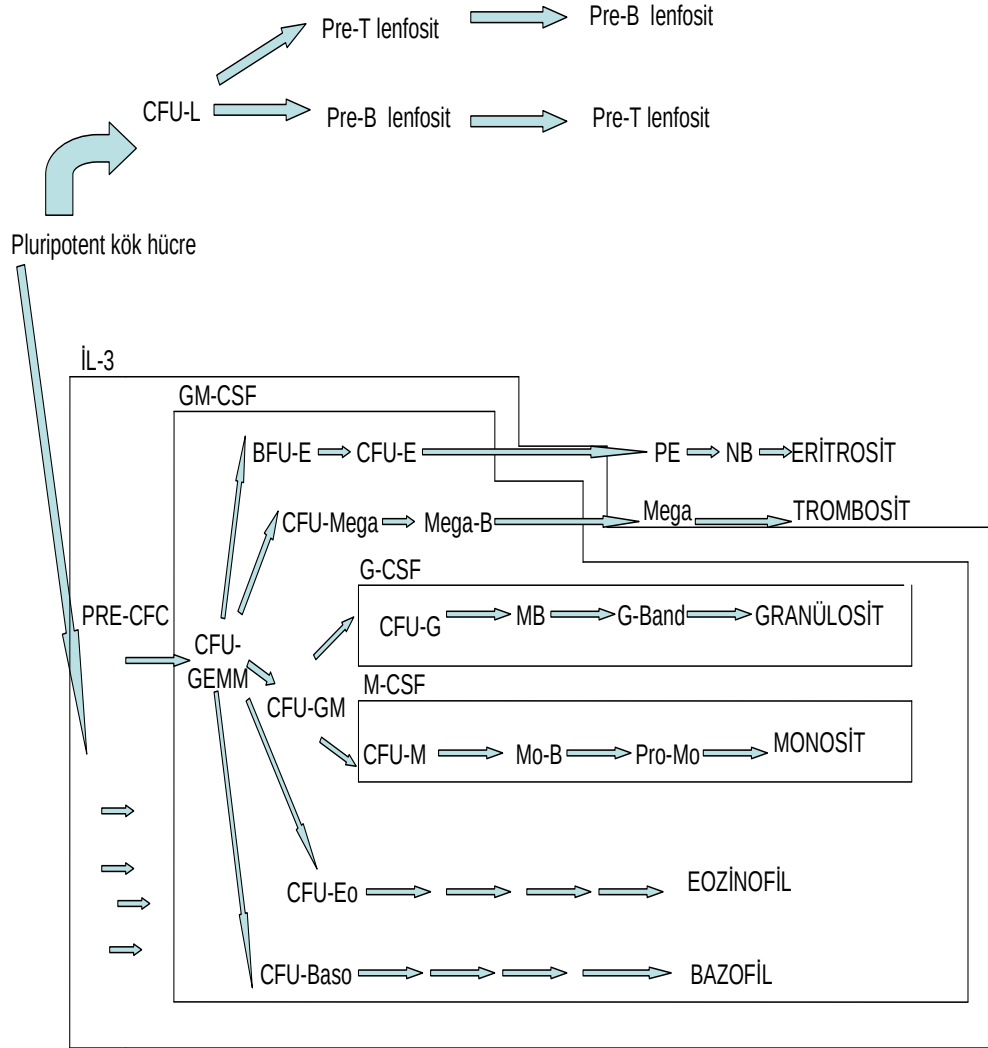
Fetal eritropoez fetus tarafından üretilen büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Eritropoietin (EPO), eritrosit yapımının fizyolojik düzenleyicisi olup glikoprotein yapısında ve 30-39 kD ağırlığındadır. Etkisini CFU-E (Colony forming units-Erytroid) ve BFU-E (Burst forming units- Erytroid) üzerinden gösterir. Eritropoietin, 1 ve 2. trimestirde fetal karaciğerde monosit-makrofaj orjinli hücrelerden salınır. 3. trimestirde yapım karaciğerden böbreğe geçer. Bu değişimde arteriyel oksijen basınç değişikliği etkilidir. Eritropoietin salınımını hipoksi ve anemi stimüle eder. Eritropoietin böbrekte peritübüler kapillerler de örtücü hücreler tarafından salınır. Postnatal dönemde tüm eritropoietinin tamamına yakını böbrekte yapılır. Çok az miktarda EPO hepatositler tarafından yapılır. Dolaşımda EPO altı ile dokuz saatlik yarı ömre sahiptir. EPO, ilik eritroid prekürsörleri düzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivitesini gösterir. Eritropoietinin kemik iliğinde hemopoetik kök hücrelerden proeritroblastların üretimini stimüle ettiği belirlenmiştir. Hepatik Nüklear Faktör 4 (HNF-4) ve Hipoksik

indüklenabilir Faktör (HIF) eritropoetin için spesifik transkripsiyonel aktivasyona neden olur.

Erken gebelik dönemlerinde, mezoblastik evrede, eritropoietin kan yapımı üzerine etkili değil iken, hepatik ve miyeloid evrelerde hematopoeze etkisi belirgin olarak ortaya çıkar. Eritropoez fetusun kontrolü altındadır (11,12). 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 artışı en çok baş kemiklerinde olmak üzere devam eder. Beş yaşına kadar tüm kemiklerin iliğinde eritrosit üretimi olmaktadır. Fakat yaklaşık 20 yaşından sonra, humerus ve tibianın proksimal bölümleri dışında, uzun kemiklerin iliği yağlı ilik durumuna geçer. Artık eritrosit üretimi yapmaz. Bu yaştan sonra alyuvarlar, sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemiklerde eritrosit üretimi yapılır. Hatta bu kemiklerde bile yaş ilerledikçe üretim azalır (13).

2) ERİTROPOEZ

Eritropoez pluripotent stem cell (PHSC-çok yönlü hematopoetik kök hücre) olarak bilinen ana hücrelerden gelişir. Az sayıda ve kendilerini yenileyebilen hücreler olan stem cell hücreleri pluripotent olması dolayısıyla eritrositer seri dışında granülositer, trombositler ve lenfositler serilerinin de ana hücrelerini oluşturur. İnterlökinler, büyüme faktörleri, ekstraselüler matriks proteinleri ve diğer stromal maddelerin etkisi altında eritrositer seri gelişmektedir (14). Bu hücreler yaşam 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 görünüşleri bakımından ayırt edilemezler. Gerçekte, plüripotent hücreler gibi geniş lenfositlere benzeyen bir görünüşleri vardır. Stem cell'den gelisen CFU-S ve CFU-B den sonra oluşan CFU-E sadece eritrositer seri için ana hücredir. Sonrasında pronormoblastlar, bazofilik normoblastlar, polikromatofilik normoblastlar, asidofilik normoblastlar, retikulosit ve çekirdeksiz eritrositler oluşur (15). Normalde periferik kanda eritrositler ve az sayıda retikulositler saptanır.



Şekil 1: Hematopoezin şematik gösterilmesi

3) ERİTROSİTLER

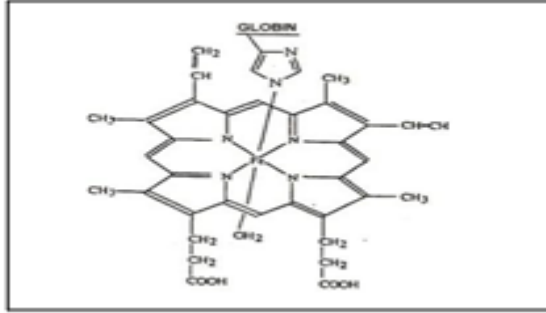
Eritrositlerin en önemli fonksiyonu akciğerlerden dokulara oksijen sağlamaktır. Oksijen alışverişini sağlayan eritrositin hemoglobin içeriğidir. Eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin sayı ve fonksiyonu, pulmoner, renal, kardiyovasküler etkiler ve dokulardan salınan aktif maddelerin kemik iliğine etkisi ile düzgün bir şekilde ayarlanır. Kemik iliğinde bulunan pek çok plüripotent hemopoetik stem hücreden, her tip kan hücresi gelişebilmektedir. Eritrositer seriye ait belirlenebilen ilk hücre proeritroblasttır. Proeritroblastlar birçok kez bölünerek 8-16 tane olgun alyuvar meydana getirirler. Proeritroblastlardan oluşan ilk kuşak, bazofil eritroblastdır. Bu hücrelerde çok az

hemoglobin sentezi olur. Bundan sonraki evredeki hücreler polikromatofil eritroblastlardır. Daha sonraki bölünmelerde kırmızıya boyanan hücreler ortokromatik eritroblastdır. Sonunda bu hücrelerin sitoplazması % 34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları çok küçük bir hacime yoğunlaşır ve hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum reabsorbe olur. Bu evredeki hücelere, retikülosit adı verilir. Retikülosit dönemindeki hücreler (membran porlarından sıkışarak) diapedez ile kan kapillerlerine geçerler. Eritrositler yüksek elastikiyetleri nedeni ile kapillerlerden geçerken şekil değiştirebilmekte ve parçalanmadan dolaşımda fonksiyon görmektedir. Retikülositlerde kalmış olan bazofilik materyel normal olarak bir iki gün içinde kaybolur, böylece olgun eritrositler meydana gelir. Retikülositlerin ömürleri çok kısa olduğundan kanın bütün alyuvarları içindeki konsantrasyonları % 1'den daha azdır (12,15).

Yenidoğan dönemi dışında eritrositler normalde yaklaşık 7,5 µm çapında ve volümü yaklaşık 83 µm³'dür. Olgun eritrosit çekirdeksiz, diskoid şekilli ve membran bütünlüğü hücre içi ATP yapımıyla devam ettirilir. Ortalama eritrosit yaşam süresi 100-120 gündür. Sağlıklı eritropoez için vitamin B12 ve folik Asit (pteroilglutamik asit)'e ihtiyaç vardır. B12 vitamini DNA sentezi için gereklidir. Bu vitaminin eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatarak bölünmenin geri kalmasına yol açar. 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 (15).

4) HEMOGLOBİN

Hemoglobin demir içeren dört adet hem (protoporfirin ve demir) ve bunların kovalent bağlarla her birine bağlı globulin zincirlerinden oluşan tetramerik bir yapı gösterir. Polipeptit aminoasit dizilimleri primer yapıyı, her bir zincirin alfa heliks oluşturarak kıvrılması sekonder yapıyı ve helikslerin birbiri üzerinde katlanması tersiyer yapıyı oluşturur. Eritrositlerdeki ozmotik basıncı sağlayan sitoplazma proteininin en önemli kısmını (%98) hemoglobin oluşturur. Erişkin insan hemoglobinin çoğunluğunu HbA (2 alfa ve 2 beta zinciri içerir) oluşturur. Az miktarda (% 2.5-3,5) HbA2 (2 alfa, 2 delta zinciri içerir) ve %1'den az miktarda HbF (2 alfa, 2 gama zinciri içerir) vardır.



Şekil 2:Hemoglobin

4.1) HEMOGLOBİN TİPLERİ

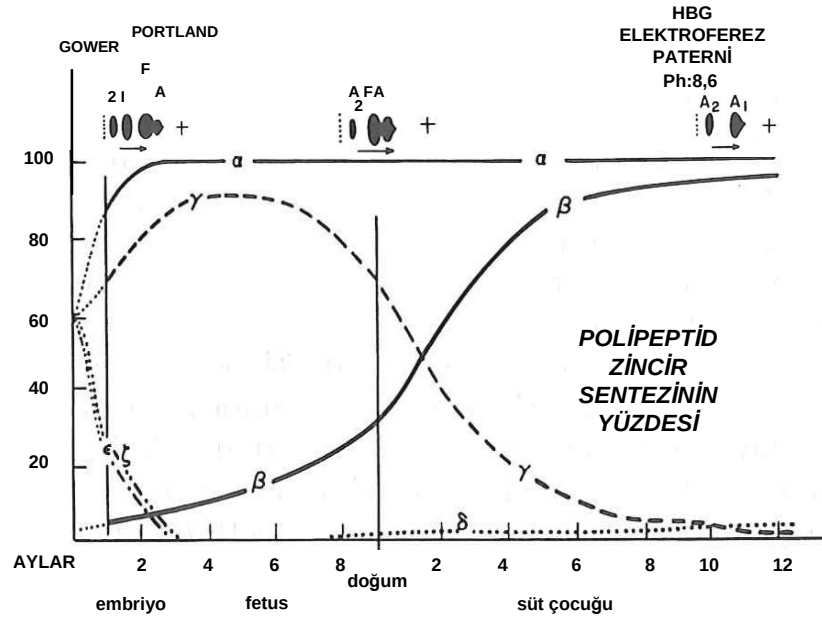
Hemoglobinde tipi belirleyen globulin zincirlerinin yapısıdır. İntrauterin ilk aylarda Gower I (4 adet epsilon zinciri içerir) ve Gower II (2 epsilon ve 2 alfa zinciri içerir) hemoglobini oluşur. Daha sonra gama zinciri sentezlenmeye başlar ve Hb Portland (2 zeta ve 2 gama zinciri içerir) oluşur. Bu sırada fetal dönemde %95 ve doğumda da % 75 oranında bulunan Hb F (2 alfa ve 2 gama zinciri içerir) oluşur.

Embriyonic	Gower 1 Hb	$\zeta 2\epsilon 2$
	Gower 2 Hb	$\alpha 2\epsilon 2$
	Portland Hb	$\zeta 2\gamma 2$

Fetal	Hemoglobin F	$\alpha 2\gamma 2$
	Hemoglobin A	$\alpha 2\beta 2$

Yetişkin	Hb A	$\alpha 2\beta 2$
	HbA2	$\alpha 2\delta 2$

Şekil 3: İnsan hemoglobinleri.

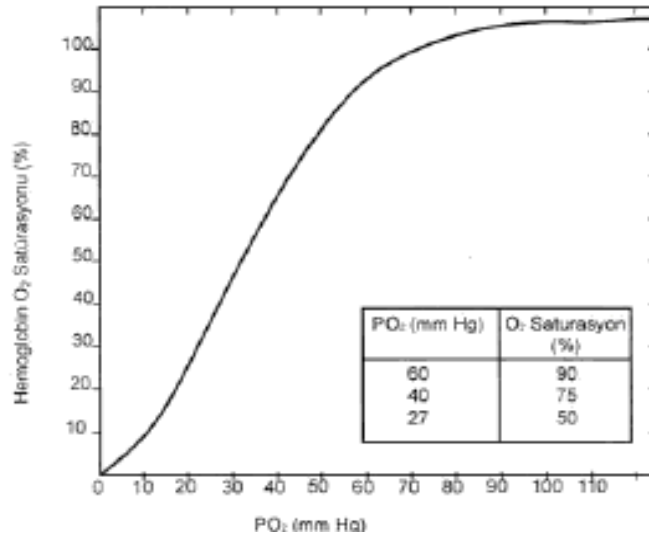


Şekil 4: Embriyo fetus ve süt çocuğunun hemoglobin özellikleri.

4.2) HEMOGLOBİN FONKSİYONU

Hemoglobin en fazla eritrositlerde bulunur, baslıca fonksiyonu, akciğerlerden doku kapillerlerine O₂ taşımaktadır. Önemli bir asit-baz tampon sistemi oluşturmaktadır. Erişkinde en çok HbA (2α ve 2β zinciri) bulunur, nonkovalan bağlarla bağlanan 4 polipeptid zincirinden oluşur. Her dimerdeki iki zinciri arasındaki bağlantı sıkı hidrofobik etkileşimler, iyonik ve hidrojen bağlarıyla sağlanır. Dimerler arasında ise, mobil polar bağlar bulunur. Dimerler arasında iyonik ve hidrojen bağlarından meydana gelen ağ vardır. Hareket zordur, oksijene afinitesi düşüktür. Her bir alt birime O₂ bağlanmasıyla aradaki bağlar kopar. Hareket kolaylaşır. O₂ afinitesi yüksek olan R şekli oluşur. Miyoglobinin oksijene olan afinitesi Hb'den daha fazladır. Hemoglobinin O₂ disosiasyon eğrisi sigmoidal özelliktedir. Alt üniteler birbirleri arasında kooperatif gösterir. Yani, bir hem grubuna bir oksijenin bağlanması, diğer hem gruplarına oksijen bağlanmasını kolaylaştırır. Hemoglobinin reversibl olarak oksijen bağlama yeteneği allosterik efektörler olan pO₂, pCO₂, pH ve 2,3-bifosfoglisarat ile ilgilidir (Şekil-5). En küçük pO₂ değişimleri, Hb'in O₂ bırakmasını kolaylaştırır. Akciğerlerde, pO₂ yüksek iken, Hb, oksijen ile satüre olur. Dokularda ise oksihemoglobin oksijenini, oksidatif metabolizmada kullanılmak üzere salar. Metabolizmada oluşan CO₂'in bir

kısmı, karbonat şeklinde Hb'in yüksüz amino gruplarına bağlanır. Karbondioksitin bağlanması T formunu (deoksi şekli) stabilize ederse, O₂ affinitesini azaltır. Karbonmonoksit, Hb'deki demire sıkı fakat geri dönüşümlü olarak bağlanır. Hemoglobin R şekline geçer ve kalan hem grupları yüksek affinite ile O₂ bağlar. Disosiasyon eğrisi de sigmoidten hiperboliğe döner. Hb, dokulara oksijenini bırakamaz. Kan pH'sı düştüğünde veya pCO₂ yükseldiğinde, Hb'in O₂ salıvermesi kolay hale gelir. Hemoglobin'inin O₂ affinitesi azaldığından, disosiasyon eğrisi sağa kayar. PH'nın yükselmesi veya PCO₂'nin düşmesi, O₂ affinitesini artırır ve eğri sola kayar. Oksijen bağlamadaki bu değişikliğe Bohr etkisi denir. Bohr etkisi, Hb'nin deoksi şeklinin protonlara karşı affinitesinin yüksek olduğunu gösterir. Bu durum deoksi Hb'deki iyonize olabilen ve daha yüksek pKa'ya sahip N-terminal amino grupları ve spesifik histidin yan zincirleri nedeniyledir. Bu nedenle proton konsantrasyonunun artması (pH'nın düşmesi), bu grupların protonlanmasına ve iyonik bağlar oluşturmaya neden olur. Bu bağlar, deoksi şeklini stabilize eder ve O₂ affinitesini azaltır. Oksijenin Hb'e bağlanmasında en önemli regülatör 2,3-bifosfogliserattır. Deoksi Hb'e bağlanarak O₂ affinitesini düşürür, T şeklini stabilize eder. O₂ dissosiasyon eğrisi sağa kayar, O₂ affinitesi azalır. Dokudaki parsiyel basınçlarda, Hb'in O₂ salması kolaylaşır. Hemoglobin'in normal O₂ transportu için 2,3-BPG esansiyeldir. Transfüzyon için depolanan kanlarda, asit-sitrat dekstroz kullanıldıysa 2,3-BPG azalır (13).



Şekil 5: Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi: Hb satürasyonu ile mmHg cinsinden O₂% basıncı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Eğri hiperkarbi, azalmış 2,3-difosfogliserat miktarı ve hipertermi durumlarında sağa kayar.

Tablo I: Yaşa göre Hb, Htc, OEH, RBC, OEHB, OEHBK değerlerinin ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD)

YAŞ	Hb(g/dl)		Htc(%)		OEH(fl)		RBC(10/l)		OEHB(pg)		OEHBK(g/dl)	
	ort	-2sd	ort	-2sd	ort	-2sd	ort	-2sd	ort	-2sd	ort	-2sd
Doğum	16,5	13,5	51	42	108	98	4,7	3,9	34	31	33	30
1 ay	14	10	43	31	104	85	4,2	3	34	28	33	28
2 ay	11,5	9	35	28	96	77	3,8	2,7	30	26	33	29
3-6 ay	11,5	9,5	35	29	91	74	3,8	3,1	30	25	33	30
6-24 ay	12	11	36	33	78	70	4,5	3,7	27	23	33	30
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	81	75	4,9	3,9	27	24	34	31
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	86	77	4,6	4	29	25	34	31

Oski, Brugnara C, Nathan G. A diagnostic Approach to the Anemic Patient.In: Nathan and Oski's ed.Hematology of Infancy and Childhood, 6th ed.W.B Saunders Company, Philedelphia.2003(sayfa 62'den uyarlanmıştır).

Tablo II: Yaşa göre demir, TDBK, TS ve ferritin değerlerinin ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD)

YAŞ	Demir(ug/dl)		TDBK(ug/dl)		TS(g/l)		Ferritin(ng/ml)	
	ort	-2sd	ort	-2sd	ort	-2sd	ort	-2sd
1-30 gün	112	32	232	94	2,05	0,97	400	6
1-6 ay	109	27	322	116	3,25	1,06	410	6
7-12 ay	109	27	384	176	3,57	1,78	410	6
1-3 yaş	91	29	382	204	3,65	1,96	24	6
4-6 yaş	115	25	390	180	3,5	2,02	24	6
7-9 yaş	96	27	369	183	3,53	1,49	55	10
10-12 yaş	112	28	356	173	3,8	1,73	70	23

Basic Hematology 2009. By Rudolph Hoffman, MD, Bruce Furie, MD, Edwards J. Benz, Jr. MD, Philip Mc Glave, MDS, Leslive E, Silberstein, MD and Sanford J, Shatfil, MD(sayfa:2434, 2435'den uyarlanmıştır).

6) DEMİR VE DEMİR METABOLİZMASI

Demir, yaşam için gerekli olan ancak eksik ya da fazla bulunması halinde de organizmaya zararlı olabilen esansiyel bir elementtir. Erişkindeki 4-5 gram demir havuzunun büyük çoğunluğu (yaklaşık 2,7 gramı) kemik iliği eritroid öncüllerinde ve dolaşımdaki eritrositlerde bulunmaktadır. Günlük eritrosit yapımı için gerekli demir miktarı 25 mg/gündür. Gıdalarla alınan demirin 1-2 mg/gün kadarı intestinal yol ile absorbe edilmektedir. İntestinal yol ile absorbe edilen miktarın azlığı göstermektedir ki eritropoez için gerekli olan demirin önemli bir kısmı var olan demir depolarından sağlanmaktadır (7,16). Demir doğada üç değerlikli ferrik oksit, ferik hidroksit ve polimerik formdadır. Doğadaki bu üç değerlikli demirin kullanımı için solübilize olmaları gerekir. Demir, insan vücudunda ise ferröz (Fe^{+2}) ve ferik (Fe^{+3}) halde bulunur (15). Demir bazı metabolik ve enzimatik olaylarda önemli rol oynar. Demirin varlığı büyüme için zorunludur. Demir hemoglobin sentezi (kan volümünün genişlemesi ve dokulara oksijen taşınabilmesi), myoglobin sentezi (kas kütlesinin büyümesi), demir içeren enzimlerin senteziyle, ferritin ve hemosiderin şeklinde demir depolarının idamesi için gereklidir. Fonksiyonel demir kompartmanında en büyük payı Hb almıştır. Çocuklarda vücuttaki demirin % 65'i hemoglobinde bulunur. Hemoglobindeki demirin fonksiyonu dokulara oksijen taşımaktır (17). Vücuttaki demirin % 10'u myoglobinde bulunur ve kas kontraksiyonu sırasında oksijenizasyonu sağlar. İnsan vücudunda hemoglobin ve myoglobin dışında demir içeren başlıca proteinler sitokromlar, sitokrom oksidaz, homogentisik oksidaz, peroksidaz ve katalazlardır (18,19). Vücuttaki demirin en önemli kısmı hemoglobin (Hb) sentezi için harcanmaktaysa da, kalan ufak miktarlar da oldukça önemli işler görmektedir. Ribonukleotid redüktazın stabilizasyonu demir içeren bir merkezle sağlanmaktadır. Krebs siklusundaki enzimlerin hemen hemen yarısı ya demir içermekte ya da fonksiyonlarını sağlayabilmek için ortamda ki demire ihtiyaç göstermektedirler (20,21,22). Bu kadar önemli bir elementin vücuttaki değişimi de çok ekonomik şekilde sağlanmakta olup, demir kaybı mümkün olan en az düzeyde tutulmaktadır. Çeşitli yollarla açığa çıkan demir ise yeniden kullanılmaktadır (7,23).

Tablo III.I: Demirin biyolojik fonksiyonları

Fonksiyon	Bileşik
Oksijenin taşınması	Hemoglobin
	Miyoglobin
Oksidatif enerji üretimi	Sitokrom a,b,c
	Sitokrom P450
	Katalaz, peroksidaz
Mitokondriyal solunum	Suksinat dehidrogenaz
Zararlı oksijen radikallerinin inaktivasyonu	Ksantin oksidaz
DNA sentezi	Ribonukleotid reduktaz

Tablo III.II: Vücutta demir dağılımı

Kompartman	Demir içeriği (mg)	Total vücut demiri(%)
Hb demiri	2000	67
Depo demiri	1000	27
Myoglobin demiri	130	3.5
Labil havuz	80	2.2
Diğer doku demiri	8	0.2
Transport demir	3	0.1

6.1) DEMİRİN EMİLİMİ

Demir, tüm canlılar için biyolojik öneme sahip vazgeçilmez bir element olmakla beraber, ancak eser miktarda canlı organizmalarda bulunmaktadır. Demir vücuda ağız yolu ile hem demiri ve inorganik non-hem demiri şeklinde alınır.

Hem demiri non-hem demirinden farklı olarak intraluminal faktörlerden daha az etkilenir. Demirin şekli, demirin miktarı, hayvansal gıdalar ve gastrik asidite lümen içi demir Emiliminde rol alırlar. Demirden zengin diyetle beslenmeden sonraki ilk birkaç gün içinde enterositler demir Emilimine dirençli hale gelebilirler. Bu olay intestinal mukozal blok olarak adlandırılır. Ferröz demir, ferik demirden daha iyi emilir. Hayvan Etindeki lizin, sistin ve histidin aminoasitleri bitkisel demir Emilimini artırır. Gastrik sıvısının asiditesi demiri ferröz forma çevirerek demir Emilimini kolaylaştırır (24). Demir depoları, eritropoetik aktivite ve tartı artışı lümen dışı demir Emiliminde rol oynayan faktörlerdir. Gebelik, laktasyon, büyüme dönemleri ve demir eksikliğinde demir depoları azaldığı için demir Emilimi artar (25). Ayrıca kanama, hemoliz ve yüksek irtifa gibi kemik iliğinde eritropoetik aktivitenin arttığı durumlarda da demir Emiliminin arttığı görülür (25,26). Süt çocukluğu ve adolesan döneminde demir ihtiyacı erişkinlere göre daha fazladır. Demir Emiliminin büyük bölümü ince barsakların üst kısmından absorbe edilir. Mideden eser miktarda demir Emilimi dışında Emilim olmaz (27). Bağırsağın distal bölümlerine doğru demir Emilimi giderek azalır.

Total demir ihtiyacı kişilerin yaşına, cinsiyetine ve içinde bulundukları ortamın koşullarına bağlı olarak 2-4 mg/gün olarak değişmektedir. Dengeli bir diyetle günlük 10-20 mg demir bulunmaktadır. Bunun ancak % 5-10'u emilip dolaşıma verilmektedir (18). Karışık diyetin 1000 kalorisi ile genellikle 6 mg demir sağlanır. Ancak süt çocukluğu dönemi bunun dışındadır. Anne sütü 0,3-1,2 mg/l, inek sütü 0,3-0,6 mg/l demir içerirler ve 1000 kalorilik diyetle 0,75-1,5 mg'lık demir sağlarlar (19,28). Bununla beraber anne sütündeki demirin %50'si, inek sütündeki demirin ise %10'u emilebilmektedir. Demirin normal diyetle günlük Emilimi 1 mg dolaylarındayken, günlük demir kaybı da hemen hemen buna eşittir. Bir kan kaybı olmadığı sürece, demir ancak tırnak, saç ve deskuame epitel hücreleri ile yitirilir (27,28). Çocuklarda normal demir kayıpları oldukça küçük ve sabit miktarlardadır. Bu kayıpların üçte ikisi barsak mukoza hücrelerinin dökülmesi, geri kalanı da deskuame deri ve üriner sistem hücreleriyle olur. Normal süt çocuğunda demir kaybı ortalama 20 mcg/kg/gün'dür (29).

Buna karşılık gastrointestinal sistemden gizli kanama sonucu kayıplar 1-2 mg/gün olabilir. Bu tür kanamalar süt çocuklarında ağır ishallerde olabileceği gibi inek sütü ile beslenmelerde karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kronik aspirin kullanımına bağlı olarak çocukluk çağında intestinal kan kayıpları görülebilir (29).

Diyetle alınan non-hem demirin çoğunluğu ferik (Fe^{+3}) formunda olup Fe^{+3} intestinal epiteldeki sitokrom β benzeri ferriredüktaz (DCYTB) enzimi ile redüklenerek Fe^{+2} 'ye dönüştürülerek Fe^{+2} formunda emilmektedir. Duodenal enterositlerdeki ferriredüktaz ekspresyonu demir eksikliğinde artmaktadır. Fe^{+2} absorbtif enterositlere iki değerlikli Metal Taşıyıcı (DMT1) ya da diğer isimleriyle NRAMP2, DCT1, SLC11A2 adı verilen taşıyıcı protein aracılığı ile intestinal epitele alınır (7,30,31). DMT1 aynı zamanda transferrin siklusunda demirin endozomdan sitoplazmaya geçisini de sağlar. İntestinal DMT1 primer olarak enterositin apikal membranında ve subapikal endosomda lokalizedir. DMT1 düşük pH'larda fonksiyonel olabilmektedir ve demir eksikliğinde hayvanlarda duodenal ekspresyonunun çok arttığı bilinmektedir. Demir ve diğer metallerin transportu için gerekli protonlar gastrik asit pH aracılığıyla temin edilirler. Antiasitler veya H_2 histamin blokörleri asidik pH'ı ortadan kaldırarak demir absorpsiyonunun azalmasına yol açmaları bu mekanizma ile açıklanmaktadır (7,30,31,32). DMT1 ekspresyonu demir eksikliğinde dramatik olarak artmaktadır ve bu artış posttranskripsiyonel düzeyde regüle edilmektedir (30,33). DMT1'in sadece intestinal demir emilimi değil; diğer divalen metal katyonları olan manganez (Mn^{+2}), çinko (Zn^{+2}), kobalt (Co^{+2}), bakır (Cu^{+2}) ve kurşun (Pb^{+2})'nin emiliminde de rolü vardır (33). Demir duodenal villuslardaki enterositlerce emilir (Şekil-6). Enterositler differansiye olarak villuslara doğru göç ederler ve vücut demir gereksinimine göre demir taşıyıcı proteinleri eksprese ederler. Non-hem demirin emilimi, matür enterositte demirin enzimatik indirgenmesiyle başlar. İntestinal DMT1 ile enterosite alınır. Bazolateral membrandaki ferroportin aracılığı ile plazmaya transfer edilir. Hephaestin ile enzimatik oksidasyon gerçekleşikten sonra onto apotransferrine yüklenmeden önce diferrik transferin (HOLO-TF) oluşur (7). Demir intestinal epitel hücresine DMT1 proteini aracılığı alındıktan sonra iki muhtemel yol izlemektedir. Demir enterositte hücrede kullanılır veya depolanır, bu demir absorbe edilmez ve enterositin dökülmesi ile beraber barsak lümenine kaybedilir ya da enterositin basolateral membranına ulaşarak membrandan plazmaya transfer edilir (34). Enterositin bazolateral membranında demirin emiliminden sorumlu olan protein ferroportin (FPN1, diğer isimleri ile IREG1,

MTP1, SLC40A1) adlı integral membran proteinidir. Ferroportin insanda bilinen tek demir atıcısıdır. Ancak daha önce Fe^{+2} hephaestin (Heph) aracılığı ile Fe^{+3} çevrilmelidir. Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlarda çıkışını sağlayan tek protein olan ferroportin aracılı salınımı, demir homeostazının önemli bir belirtecidir. Ferroportin sadece enterositlerde değil plasental sinsitiotrofoblastlarda, makrofaj ve hepatositlerde de eksprese olmaktadır (34,35). Ferroportin posttranskripsiyonel olarak organizmada mevcut olan demir miktarı ile hepsidin aracılığı ile regüle edilmektedir. Ferroportin ekspresyonu posttranskripsiyonel olarak hepsidin ile down-regule olmaktadır. Yüksek hepsidin düzeylerinde hepsidin ferroportine bağlanarak ferroportinin hücre içine alınmasına ve lizozomal degradasyonuna neden olur ve böylece enterositlerden ve makrofajlardan dolaşıma demir geçişi önlenir (34,35,36). Enterositlerin basolateral membranındaki hephaestinin proteini feroksidad görevi görerek Fe^{+2} 'yi Fe^{+3} 'e dönüştürür ve Fe^{+3} transferine bağlanarak dolaşıma katılır (35).

Diyetteki Demir Emilimini Etkileyen Faktörler:

1- Barsak lümenindeki faktörler, demirin daha çok veya daha az emilebilir hale gelişini sağlarlar.

1-Lümen içi faktörler:

Diyet demirinin miktarı kimyasal şekli,

PH,

Diyet kompozisyonu,

2-İntestinal emici hücre faktörleri (Mukozal faktörler):

Anatomik faktörler,

Emici hücrelerin azalması,

Bozuk epitel hücreleri,

Mukozal hücre yaşam süresi,

İntestinal motilite,

Bazı metaller,

Protein sentezini etkileyen ilaçlar,

3-Organizmadaki (Vücut) faktörleri:

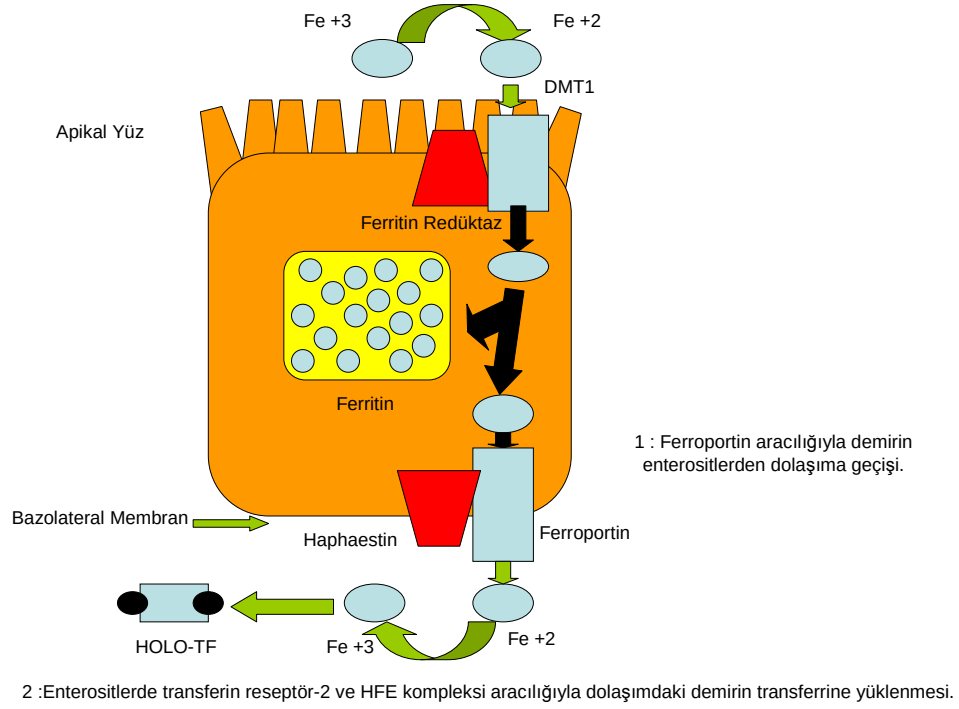
Vücut demir depoları,
RES blokajı,
Sideroblastik hadiseler,
Hipoksi,
İdiopatik hemokromatozis,
Konjenital ferroşelataz eksikliği,

6.2) DEMİR DOLAŞIMI

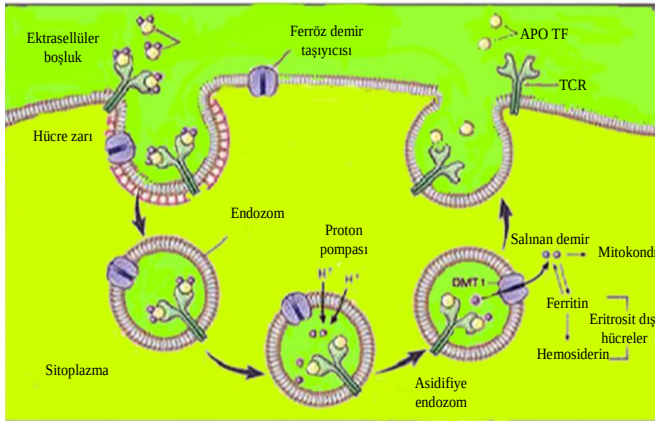
Demir dolaşımında transferin (Tf) ile taşınmaktadır. Transferrin Fe^{+3} formuna yüksek affinite ile bağlanarak demirin diğer moleküllerle reaksiyona girmesini önleyerek dokulara demiri transport eder. Transferrin demiri dolaşımında ve ekstrasvasküler sıvılarda nonreaktif olarak tutar ve transferin reseptörü (TfR) aracılığı ile hücrelere sunar (37,38,39). Diferrik transferrin, monoferrik transferine göre TfR'ye daha yüksek afinite ile bağlanır. Demir eksikliğinde TfR konsantrasyonu artmış olarak ölçülür (40,41). Transferrin reseptörü selektif olarak diferrik transferrine bağlanarak oluşan Tf-TfR kompleksi membrandan endositoz yolu ile hücre içine alınır (42). Endozomun pH'sı proton pompası aracılığı ile asidikleştirilir ve Tf-TfR kompleksindeki demir kompleksten ayrılır. Serbest kalan Fe^{+3} , ferriredüktaz Steap-3 proteini ile Fe^{+2} 'ye redükte edilerek endozomdan hücre sitoplazmasına DMT1 proteini yardımıyla geçer. İntestinal enterositlerin apikal yüzeyinde olduğu gibi asidik olan endozomal pH sayesinde DMT1'in demirinin sitoplazmaya taşınması gerçekleşir. Sitoplazmaya geçen demir, hem biyosentezi, Fe/S komplekslerinin oluşması, depolanma ya da başka hangi amaçla kullanılacaksa o şekilde değerlendirilir. Kullanılmayacak ise ferritin veya hemosiderin şeklinde depo edilir (7,38,39,42).

Hem yapımı için gerekli demir mitokondriye mitokondriyel membrandan mitoferrin-1(SLC25A37) aracılığıyla alınır. Yeni tanımlanmış transmembran proteini olan mitoferrin protoporfirin IX'a demir sağlayan ferroşelataza demir sağlamada kritik öneme sahiptir (42). Transferrin-transferrin reseptör kompleksi degradasyona uğramaz ve TfR hücre yüzeyine tekrar döner ve başka sıkluslarda demirin hücre içine alınmasını

sağlar. Transferrin ise dolaşıma katılır. Transferrinin tekrar kullanılmaya devam etmesine transferin siklusu adı verilir (7,40,41,42, Şekil-7).



Şekil 6: Duodenal Demir transferi



Şekil:7: Transferin siklusu

6.3) DEMİRİN DEPO EDİLMESİ

Diyetle alınan ve şelatlarla bağlanan inorganik demir özel taşıyıcılarla mukozal hücreler içine girer ve derhal ferrik hale yükseltilir. Mukozal hücrelerde bir intrasellüler demir taşıyıcısı bulunur. Demirin bir kısmı bu taşıyıcı ile mitokondriuma götürülür. Burada demir sülfür ve diğer demir içeren solunum zinciri bileşenlerine döndürülür. Yine aynı taşıyıcı molekül, geri kalan demiri mukoza hücreleri içerisindeki apoferritine ve plazmada demir taşıyan protein olan transferine bölüştürür. Hem oksijenaz ile açığa çıkan demir diğer birçok dokularda da bulunan apoferritin ile birleşerek ferritini oluşturur.

Vücutta demir depoları özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunmaktadır. Depo demirinin 1/3'ü karaciğerde, 1/3'ü kemik iliğinde, kalanı ise dalak ve iskelet kasında bulunur. Ferritin sentezinin regülasyonu, ferritin mRNA'sı ve 'Iron Responsive Elements'(IRE) adı verilen bir molekül tarafından regüle edilmektedir. Ferritin sentezinde görevli bir diğer protein de IRP (Iron Responsive Protein)'dir (25). IRP'nin 2 alt ünitesi bulunmaktadır. IRP demir eksikliğinde ferritin mRNA'sının 5' untranslated bölgesinde bulunan IRE'lere bağlanarak ferritin sentezini bloke eder. Demir fazlalığında ferritin sentezi artar, TfR düzeyi azalır. Ferritin en fazla bulunduğu hücreler, karaciğer (hepatositler), retiküloendotelyal hücreler (makrofajlar) ve kemik iliği eritroid öncü hücreleridir (24). Hepatositler içerisindeki demir plazmadaki transferrinden, kupffer hücreleri ve mononükleer fagositik hücreler içerisindeki depo demiri ise çoğunlukla eritrositlerin yıkımından sağlanmaktadır. Ferritin hücre dışında dolaşımda da bulunmaktadır. Demirin aşırı yüklenmesi sonucu hücre hasar olabilmesi için demir depolarının en az 20 kat artması gerekmektedir (42). Aşırı demir yüklenmesi durumunda ferritin molekülleri hücre içinde agregatlar şeklinde bir araya gelerek lizozomlar tarafından yıkılır. Bunun sonucu olarak hemosiderin ismi verilen demir oksit molekülleri ve denatüre proteinden oluşan, %50 demir içeren amorf bir yapı meydana gelir. Bu durumda apoferritin sentezi, maksimum hıza erişmektedir (43,44). Ferritin her mikrogramı 8 mg plazma demiri içermekte olup düzeyi yaşa ve cinse göre değişir. Plazmadaki ferritin düzeyi hücre içi ferritin düzeyi ile orantılıdır. Ferritin inflamatuvar hastalıklarda akut faz reaktanı olarak artmasına rağmen serum ferritin seviyesi vücut demir deposunun iyi bir göstergesidir (25). Depo demirinin hemen hemen tamamı boşaldıktan sonra demir eksikliği anemisi gelişir. DE ve DEA'sinde ferritin seviyesi 12

ng/ml'nin altına düşer. Enfeksiyonlarda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, hemolitik anemilerde, juvenil romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda ve malign hastalıklarda ferritin düzeyi yükselmektedir (24,45). Hemosiderin ferritine nazaran daha heterojen bir yapıdadır ve suda erimez. Daha çok makrofajlarda bulunur. Hemosiderindeki demir/protein oranı, ferritinden yüksektir (24). Hemosiderin içindeki demirin kullanılabilirliği ferritinden çok daha azdır (25). Prusya mavisi ile doku boyandığında demir granülleri ışık mikroskopunda görülebilir (24,42).

6.4) DEMİR DENGESİNİN HEPİDİN TARAFINDAN DÜZENLENMESİ

Hepidin isimli bir peptid hormon vücut demir depoları ve dengesinin düzenlenmesini kontrol etmektedir. Hepidin; karaciğerde sentezlenen akut faz reaktan proteini olup 25 aminoasitten oluşur ve antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Plazmada bulunan hepidin böbreklerden itrah edilir. Hepidin bağırsak epitelinden, hepatositlerden ve makrofajlardan demir alımını etkileyerek demir dengesinin kontrolünü sağlar. Ferroportin hepidinin reseptördür ve hepidin tarafından regüle edilir. Ferroportin sadece demirin bağırsak epitelinden dolaşıma alınmasında rol oynar. Hepidin intestinal basolateral membrandaki ferroportine bağlanır ve ferroportinin intrasellüler halkasında bulunan aminoasitleri fosforilller. Böylece Hepidin-ferroportin kompleksi internalizasyonuna uğrar. Internalize olan ferroportin daha sonra ubiquitizasyona maruz kalır. Her iki protein de lizozomal degradasyona giderek demirin intestinal absorpsiyonu azalır. Aynı şekilde hepidin arttığında makrofajlardaki demir ekspresyonu ve demir salınımı azalır. Bundan dolayı demir makrofajlar içinde tutulmaktadır. Hepidin enterosit ve makrofaj aracılığı ile vücut demir dengesinin negatif regülasyonunu sağlamaktadır (36,46).

7) DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre DE ve DEA tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur (2). Dünya küresel anemi verilerine göre anemi prevalansı; okul öncesi çocuklarda %47,4, gebe kadınlarda %41,8, gebe olmayan kadınlarda ise %30,2'dir (47, Tablo 4). Ülkemizde ise okul öncesi çocuklarda %32,6, gebe kadınlarda %40,2, gebe olmayan kadınlarda ise %26,3 olup, Avrupa verilerinin çok üstündedir

(47). DSÖ bir ülkede aneminin halk sağlığı sorunu olma durumunu, prevalansı %5-19 arasında ise hafif, %20-39 arasında ise orta, %40 ise ağır olarak tanımlamaktadır (2). Ülkemizde bu tanımlamaya göre okul öncesi çocuk dönemi için orta, gebe kadınlarda ağır düzeyde halk sağlığı sorunu vardır (47). Anemi sıklığı, gebelerde tüm ülkelerde %5'in üzerinde rapor edilmektedir (2).

Tablo 4: Risk gruplarına ve bölgelere göre anemi sıklığı

Bölge	Okul öncesi çocuk		Gebe kadın		Gebe olmayan kadın	
	Sıklık, %	#, milyon	Sıklık, %	#, milyon	Sıklık, %	#, milyon
Türkiye	32,6	2,3	40,2	0,6	26,3	4,9
Avrupa	16,7	6,1	18,7	1,4	15,2	26,6
Afrika	64,6	93,2	55,8	19,3	44,4	82,9
Asya	47,7	170	41,6	31,7	33	318,3
Latin Amerika						
Ve Karayipler	39,5	22,3	31,1	3,6	23,5	33
Kuzey Amerika	3,4	0,8	6,1	0,3	7,6	6
Okyanus	28	0,7	30,4	0,2	20,2	1,5
Küresel	47,4	293,1	41,8	56,4	30,2	468,4

DE' de gerek hücre içinde gerekse dolaşımda bulunan demir içeren bileşimlerin işlevlerini yeterince yapamaması sonucunda hücresel fonksiyonlardaki değişimler, büyümede ve motor gelişmede, davranış ve bilişsel (kognitif) fonksiyonlarda, immün sistem, gastrointestinal sistem ve endokrin sistemde sorunlar ortaya çıkmaktadır (7,48,49).

7.1) ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ NEDENLERİ

Diyete bağlı alım azlığı: (Nütrisyonel)

Artmış demir ihtiyacı;

- Düşük doğum ağırlıklı bebekler,
- Prematürelilik,
- Adolesan dönemi,
- Hızlı büyümenin olduğu süt çocukluğu dönemi,
- Siyanotik konjenital kalp hastalığı,

Azalmış demir absorpsiyonu;

Malabsorbsiyon sendromları (Glukoz-Galaktoz malabsorbsiyonu, kistik fibrozis hastalığı, çölyak hastalığı),

Kronik diyareler (Protein kaybettiren enteropati, konjenital Na veya Cl kaybettiren daire, otoimmün enteropati, tropikal sprue hastalığı),

Gastrektomi sonrası,

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (Ülseratif kolit, chrohn hastalığı),

Kan kaybı;

1.Prenatal-perinatal dönem:

- Fetomaternal kanama,
- Plasenta previa,
- İkizden ikize kanama,
- Transplasental, retroplasental, intraplasental kanama,
- Umbilikal kord rüptürü,

2.Postnatal dönem;

Gastrointestinal sistem:

Gastrointestinal kanama (Varis, hiatal herni, ülser, ileit, meckel divertikülü, bağırsak duplikasyonları, hereditör telenjiyektazi, polip, hemoroidler, allerjik gastroenteropati),

İnek sütü alerjisi (Laktalbüminin eroziv etkisi),

İntestinal parazitler (Kancalı kurt infeksiyonları),

Akciğerler:

Pulmoner hemosiderosis,

Good Pasture sendromu,

Ig A eksikliğinin eşlik ettiği defektif demir mobilizasyonu,

Böbrekler:

Hematüri,
Travmatik hemolitik anemi,
Nefrotik sendrom (Üriner transferrin kaybı),
Hemosiderinüri,

Kronik intravasküler hemoliz:

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri,
Paroksizmal sođuk hemoglobinürisi,

Ekstravasküler hemoliz:

Travma,
Hemodiyaliz,
Metal kalp kapakçıkları,

Eritrosit öncülerinin yetersiz sunumu:

Atransferrinemi,
Antitrasferrin reseptör antikorları,

Anormal hücre içi taşınım:

Eritrosit demir taşınım defektleri,
Hem biyosentez defektleri,

Burun kanamaları:

Little alanı kanamaları,
Travmatik,
Juvenil nazofarengeal anjiyofibrom,
Von Willebrand Faktör eksikliği,

Menstrüel kanamalar: Disfonksiyonel uterus kanaması.

İlaçlara bağlı gastrik kanama: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar.

Demirle yarışarak demir eksikliğine neden olan çevresel etmenler: Kurşun, kobalt, mangenez, çinko ve stronsiyum.

7.2) DEMİR EKSİKLİĞİNİN GELİŞİM EVRELERİ:

1. Prelatent demir eksikliği devresi:

Demir depoları azalmış veya yoktur, serum demir konsantrasyonu, Hb ve hematokrit normaldir. Kemik iliği depo demirinde azalma veya yokluğun gösterilmesi ve serum ferritininin düşük olması ile demir eksikliğinin bu evresi tanınır.

2. Latent demir eksikliği devresi:

Depo demirine ek olarak serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmaktadır. Hemoglobin ve hematokrit miktarları normaldir.

3. Demir eksikliği anemisi devresi:

Depo demir, serum demiri, transferin saturasyonunun yanı sıra Hb ve htc değerleri de azalmıştır ve aneminin ortaya çıktığı evredir. Bu devrede eritrositlerde mikrositoz ve hipokrominin görüldüğü belirgin demir eksikliği anemisi gelişir (7).

4. Geç demir eksikliği anemisi devresi:

Hemoglobin, OEH, ferritin serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmış; RDW ve serbest eritrosit protoporfirini artmış bulunmaktadır.

7.3) DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE KLİNİK BULGULAR:

Cilt

Hemoglobin düşüklüğüne bağlı olarak, hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesi azalır. Buna bağlı olarak ortaya çıkan belirtilerin en önemlilerinden biri solukluktur (16).

Kas sistemi

Solukluğa efor kapasitesinde azalma, iştahsızlık ve derin anemilerde kalp yetmezliği semptomları eşlik edebilir. Hem demiri içeren moleküller; sitokromlar, miyoglobin, katalaz ve peroksidazdır. Nonhem demir içeren moleküller NADH dehidrogenaz, akonitaz, ribonukleotid reduktaz ve bir kısım mitokondriyal solunum zinciri enzimleridir. Bunlar DNA ve RNA sentezinde rol oynar. Demir eksikliğinde bu enzimlerin fonksiyonlarında bozukluklar gelişir (7,18). Çizgili kaslarda anemiyle ortaya çıkan en önemli bulgular efor kapasitesinde azalma ve egzersiz intoleransıdır. Bunun nedeni kaslara gelen oksijenin azalması ve aynı zamanda mitokondrilerin elektron

transport zincirinde ortaya çıkan bozukluklardır. Sitokrom-c ve mitokondrial alfa-gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma elektron transport zincirinde ortaya çıkan bozuklukların başlıcalarıdır. Kalp kasında meydana gelen elektrofizyolojik değişikliklerden en önemlisi elektrokardiyografide ST segment çökmeleridir. ST segment çökmeleri demir tedavisiyle tamamen düzelme göstermektedir. Taşipne, taşikardi, plazma volümünde artış, kardiyak outputta artış, kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği, digoksine toleransda artış diğer görülen bulgulardır (51,52).

İskelet sistemi

Demir eksikliği anemisine bağlı olarak kemikte radyolojik değişiklikler (diploid aralıklarda genişleme) meydana gelir. Bu da kırık iyileşmesini olumsuz etkiler.

Merkezi Sinir Sistemi

Nöropsikiyatrik bazı değişiklikler demir eksikliğinde görülebilmektedir. Beyinde ekstrapiramidal bölgedeki bazı alanlarda karaciğerden daha çok demir bulunabilmektedir. Dopaminerjik bölgelerde yerleşen bu demirin eksikliğinde dopamin reseptör sayısı azalır ve özellikle de kognitif fonksiyonlar etkilenir (53). Demir eksikliği olan farelerin beyin dokusunda serotoninin parçalanmasında ana enzim olan aldehid oksidaz aktivitesi azalmış ve serotonin konsantrasyonu artmış olarak bulunmuştur (54). Yüksek düzeyde serotonin, konsantrasyon gücü, motor-mental gelişmede gerilik, iletişim bozuklukları ve dikkat azalması nedeni olabilir. DE olan çocuklar anlamlı olarak daha cevapsız, daha az aktif, daha dikkatsiz, daha gergin, daha korkak bulunmuş, daha çabuk yoruldukları dikkati çekmiştir (55,56). İntrauterin dönemden itibaren DE'ne maruz kalmış infantlarda etkilenme daha ağırdır. Süt çocukluğu döneminde belirgin olan demir eksikliği sonrası öğrenme zorluğu, gelişme geriliği yanı sıra entelektüel zeka düzeyinin etkilenebileceği gösterilmiştir (57). Süt çocuklarında demir eksikliğinin davranış bozukluğuna yol açtığı ve tedaviyle bu bozuklukların hızla düzeldiği gösterilmiştir (58). Okul çocuklarında yapılan çalışmalar öğrenmenin demir eksikliğinde gerilediğini, ancak öğrenme gücünün demir tedavisi ile düzelebileceğini göstermiştir (59). Genelde idiyopatik olan huzursuz bacak sendromu demir eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (60). Retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında acile ateşli hastalıkla

gelen çocuklarda; iki kat fazla bulunmuştur (61). Yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisiyle katılma nöbeti birlikteliğinin yüksek olduğu ve demir tedavisinin katılma nöbeti sıklığını azalttığı vurgulanmıştır (62,63). Demir eksikliğinde çocuklarda senkop, papil ödemi, psödötümör serebri, nadiren de 6. kranial sinir paralizisi görülmektedir (64,65). Bu fokal nörolojik değişimler genellikle tedaviyle düzelmektedir (66,67).

İmmün Sistem

Demir eksikliğinde immünite bozukluklarının varlığı da öne sürülmektedir. Literatürde demir eksikliğinde lenfosit ve nötrofil fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren deneysel çalışmalar vardır (69,70). İleri derecede demir eksikliğinde hücrel immünitenin olumsuz etkilendiği ve bakterisidal fonksiyonun azaldığı konusunda yayınlar mevcuttur (70). Bu bozukluklara demir içeren enzimlerden ribonükleotid redüktaz yetersizliği sonucu DNA sentezinde azalmanın yol açtığı düşünülmektedir. Nötrofil fonksiyon bozuklukları arasında NBT testinde bozulmanın; demirli enzimlerden myeloperoksidazın azalmasıyla olduğu düşünülmektedir. Demir eksikliği ve fazlalığı enfeksiyona eğilimi artırabilir. Doymamış transferrin ve laktoferrin bakterilerinin çoğalması için gerekli demiri tutarak bakteriyostatik rol oynamaktadır. Demir ile doydukları zaman bakteriyel proliferasyon kolaylaşır (71).

Gastrointestinal sistem

İştahsızlık demir eksikliği anemisinin en belirgin klinik bulgularından biridir. İştah uyarıcı olan ghrelin düzeyi ile demir düzeyi arasında pozitif bir ilişki olabilir. Ülkemizden yapılan bir diğer çalışmada demir eksikliği anemisi olan çocuklarda iştah ve büyüme ile ilişkisi olabilecek ghrelin ve diğer hormon düzeyleri çalışılmış, düşük bulunan insülin ve ghrelin düzeylerinin demir eksikliğindeki iştah kaybını açıklayabileceği belirtilmiştir (72). Demir eksikliği anemisi, gluten sensitif enteropati hastalığında görülebilir. Bu hastalarda anemilerinin sadece glutensiz diyetle düzelebildiği belirtilmiştir (73). Demir eksikliği anemisinde; angüler stomatit, atrofik glossit, dildeki papillalardaki atrofiye bağlı olarak düzleşme ve parlaklık, disfaji, tırnak hücrelerinin etkilenmesi, kaşık tırnak gelişmesi, tırnaklarda yumuşama ve konkavite deformitesi gibi bulgular görülebilmektedir (74). Demir eksikliğinde pika da

görülebilmektedir. Hastalar kil ve buz gibi besin özelliği olmayan maddeler yerler. Bunlar gastrointestinal sistemde demiri bağlar ve demirin emilimini engellerler (16). Demir eksikliği kurşun gibi bazı metallerin gastrointestinal sistem emilimini artırır. Çocuklarda DE ve kurşun zehirlenmesi genelde beraber görülür. Uzun süre ve düşük dozda çevresel kurşuna maruz kalma durumlarında; kurşun gastrointestinal yoldan emilimde demir ile yarışarak DE'nin gelişmesine yol açar (7,16).

Endokrin sistem

Demir eksikliğinde tiroid fonksiyonlarında bozulma olduğu ve T3 yapımının azaldığı öne sürülmüştür. T3 eksikliğinin demir eksikliğindeki ısı regülasyon bozukluğundan sorumlu olabileceği belirtilmektedir (75,76).

8) TANI VE LABORATUAR İNCELEMELERİ:

Demir eksikliği anemisi tanısında en önemli yöntemlerin başında tam kan sayımı ve periferik yaymanın mikroskopik incelemesi gelmektedir.

Hemoglobin (Hb), hemotokrit (Htc), ortalama eritrosit hacmi (OEH), eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHbK), serum demiri (Fe), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferin satürasyonu (TS), serum ferritini, serbest eritrosit çinko protoporfirini (ZPP) tanıda yararlanılan başlıca parametrelerdir (7,67,70,71,72).

Vücuttaki demir depolarının serumdaki göstergesi demir depo proteini olan ferritindir. Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde ortalama ferritin düzeyi 35-40 ng/ml'dir. DE'inde ilk bulgu ferritin düzeyinin 10-12 ng/ml'nin altında oluşudur. İkinci aşamada serum demiri azalırken (<30-40 mcg/dl), TDBK artar (>350 mcg/dl) ve TS (<%16) düşer. DE'ne yol açan neden devam ediyorsa artık eritrositler içerisindeki yeterli demir yer alamamaya başlar ve eritrosit içinde ZPP düzeyi artmaya başlar ve mikrositoz görülür (77). Serum TfR'nde artış, kemik iliği demir boyanmasında azalma ya da kaybolma, serbest protoporfirinde artma, eritrosit çinko protoporfirinde artma DEA'de ki diğer tanısal parametrelerdir (78). Sonuçta Hb yaş için belirlenen normalin alt düzeyin altına inerek anemi şeklinde karşımıza çıkar. DE ilerledikçe üçüncü aşama

olarak eritrositlerin normalden daha küçük olduğu dikkati çeker. Anemi ilerledikçe Hb miktarındaki azalmayla birlikte, eritrosit sayısı (KK), Htc, ortalama eritrosit hacmi (OEH), ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHbK) değerlerinde azalma ve eritrosit dağılım aralığında (RDW) artma meydana gelir. Periferik kan yaymasında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz yanı sıra poikilositoz, target hücreler, eliptositler, sferosit, şişsitositler izlenebilmektedir (77,79,80,81). Tam kan sayımında trombositopeni veya trombositoz ortaya çıkabilmektedir. Retikülosit sayısı normaldir, ancak kanamaya bağlı durumlarda retikülosit sayısı artmış bulunabilir. Hepsidinin idrarda ve kanda ölçülmesi demir homeostazı bozukluklarının patogenezi aydınlatmakta kullanılmış ve demir eksikliği anemisi olan olgularda hepsidin düzeyleri düşük bulunmuştur (82).

Eritrosit Sayısı (RBC): Eritrosit sayısı demir eksikliği anemisi gelişim sürecinde uzun süre normal sınırlarda bulunur (83).

Ortalama Eritrosit Hemoglobini (OEHb) ve Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (OEHbK): Hipokrom mikrositer bir anemi olan demir eksikliğinde her iki degerde düşük bulunur. Demir eksikliğinde OEHb düzeyi $<27 \text{ pg}'\text{nin}$, OEHbK ise $< \%30$ 'un altındadır (83).

Ortalama Eritrosit Hacmi (OEH): Mikrositoz göstergesidir. Demir eksikliği gelişim süreci öncesi en son bozulan ve tedavi sonrası da en geç düzelen parametredir. Bu değerlerin düşüklüğü her ne kadar DEA' de de görülse de talasemi minör, enfeksiyon anemisi ve kronik hastalıklarda da görülür. Ancak OEH $< 70 \text{ fl}$ ise talasemi taşıyıcılığı da ekarte edilmişse demir eksikliği açısından çok değerli bir veridir.

Eritrosit Dağılım Genişliği(RDW): Bu parametre anizositozu gösterir. Yüzde 14,5'un üzerindeki değerler DE' ni düşündürür. Talasemi taşıyıcılığı ve kurşun zehirlenmesinde normaldir. OEH' nin düşüklüğü ile birlikte RDW' nin yüksekliği kuvvetle DE' ni düşündürür.

Mentzer İndeksi: Ortalama eritrosit hacminin, eritrosit sayısına oranıdır. Mentzer indeksinin 13'ün altında olması, periferik yaymada 'target' hücrelerinin görülmesi, RDW' nin normal olması talasemi taşıyıcılığı lehinedir. Mentzer indeksinin 13'ün üzerinde olması ise demir eksikliği anemisi lehinedir (81).

Serum Demiri (Fe), Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) ve Transferin Satürasyonu (TS): Serum demiri tek başına tanı için yeterli değildir. Serum demiri

yanında TDBK de değerlendirilmelidir. Serum demir düzeyinin 30 mcg/dl' nin altında oluşu demir eksikliğine işaret eder. Serum demiri, demirin transferrine bağlı olarak taşınan kısımdır. Serumda bulunan transferrinin üzerindeki tüm demir bağlayan bölgeler serumun total demir bağlama kapasitesi olarak adlandırılır. Normal değeri 250-400 µg/dl arasında değişir. TDBK; transferinin bağlayabileceği demirin göstergesidir. TDBK malnutrisyon, inflamasyon, kronik hastalıklar ve malign hastalıklarda azalabilmektedir. Normalde transferrinin 1/3'ü demir bağlarken, demir eksikliği durumunda bu kapasitenin çok artması önem taşır. Transferrin ise nefelometrik olarak ölçülebilmekle birlikte, pratik olarak transferin ölçümünde Fe ve TDBK ölçümlerinin oranlaması kullanılmaktadır. Transferrin saturasyonu $TS = \frac{Fe}{TDBK} \times 100$ formülü kullanılır. Bu oran $< \%16$ ise demir eksikliği düşünülür. Oran $< \%12$ ise ağır tipte bir demir eksikliği söz konusudur (77,80).

Tablo V: Fe ve TDBK ile hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı

ANEMİ TİPİ	FE	TDBK	TS	FERRİTİN
Demir eksikliği anemisi	↓	↑	↓	↓
Enfeksiyon anemisi	↓	↓	↓	↑
Sideroblastik anemi	↑	↓	Değişken	Değişken
Talesemi taşıyıcısı	N	N	N	N

Eritrosit Protoporfirini: Hematoflorometre çinko protoporfirin düzeyi ölçülür. Hücre içi demir durumunu yansıtır. Kronik hastalık anemisi, kurşun zehirlenmesi ve Hb sentezindeki bazı akkiz defektlerde değerinde değişiklik görülmektedir. Talasemide normaldir (77).

Ferritin: Vücut depo demiri ile serum ferritin düzeyi arasında doğrusal bir ilişki vardır. Çocukluk yaşlarında 12 ng/ml altındaki değerler depo demirinin azaldığının işaretidir.

Bu değere güvenebilmek için çocuğun o anda veya yakın bir geçmişte enfeksiyonunun olmaması gerekmektedir. Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında bile serum ferritin düzeyi yükselir. Anemi, enfeksiyonun derecesine göre gelişir, burada eritrosit sedimentasyon hızı yol gösterici olabilir. Ağır enfeksiyonlarda yükselen değerler haftalarca normale dönmediği bilinmektedir. Karaciğer hastalıklarında, enflamatuvar, malign hastalıklarda da serum ferritin düzeyi çok yükselir (43,84). Depo demirini indirekt olarak gösteren çok önemli bir göstergedir (85).

Solubl Transferrin Reseptörü (sTfR): Son yıllarda demir eksikliğinin erken döneminde kullanılan en önemli testlerden birisidir. Ancak ELISA yöntemi ile gerçekleştirilebilen zor ve pahalı bir testdir. Demir eksikliğinin enfeksiyon anemisiinden ayırıcı tanısında yardımcı olamaktadır. Ferritinden farklı olarak sTfR enflamatuvar olaylardan etkilenmemektedir. Ancak demir eksikliği anemisinde olduğu gibi hemolitik anemilerdede sTfR değerinde artma görülür (43, 86).

Retikülosit sayısı: Kanama veya hemoliz durumlarında artar. Demir eksikliği anemisinde retikülosit sayısı normaldir. Retikülosit sayısı artmış ise kanama veya hemoliz araştırılmalıdır (77). Demir, B-12 ve folik asit yerine koyma tedavilerinde retikülosit artar.

Tablo VI: Demir preparatları ve demir içerikleri:

Demir Bileşimi	Preparat	Değerlik	Elementel Demir(mg)
Ferröz Sülfat	Ferröz Sülfat (tablet)	+2	65 mg
Ferröz Glukonat	Ferro vital (draje)	+2	200 mg
Ferröz Glycin Sülfat	Ferrosanol (süsp, damla)	+2	30 (5cc), 1 mg (1 damla)
Ferrum protein süksinat	Ferpleks süsp	+3	1,1mg (1 damla), 40 (15 cc)
Ferro 3 hidroksit polimaltoz	Ferrum Hausmann (süsp, damla)	+3	50 (5cc), 2,5mg (1 damla)
Ferik amonyum Sitrat	Ferro-zambo süsp	+3	150(5cc)

8.1) DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ

Demir eksikliği anemi tedavisinde amaç; eritrosit ve Hb içeriğini normal seviyeye yükseltmek, serum demir düzeyini arttırmak, depoların doygunluğunu ve demir içeren enzimatik sistemlerin düzeltilmesini sağlamaktır (87). Demir tedavisinde oral ya da parenteral demir preparatları kullanılmaktadır. En çok tercih edilen tedavi yöntemi kolay uygulanabilir olması ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle oral yoldur. Günümüzde demir tedavisinde iki değerlikli demir tuzları ile üç değerlikli demir polimaltoz kompleksleri kullanılmaktadır.

Demir tedavisi uygulaması günlük, haftalık olabilmektedir. Tedavide demir preparatı 3-6 mg/kg dozunda, günde 2 veya 3 dozda, oral yolla verilmelidir (78). İki değerlikli demir preparatı aç karna verildiğinde (yemekten yarım saat önce) etkili olabilmektedir. Üç değerlikli demir preparatları için böyle bir zorunluluk yoktur. İki değerlikli demir preparatı iki yaştan küçük bebeklere sabah kahvaltısından yarım saat önce tek doz olarak verildiğinde iyi tolere edildiği bildirilmektedir (87). Tedaviye yanıt bir hafta sonra görülen retikülositoz ile belirlenir. Uygun tedavi ile bir ay sonra hemoglobinde 1 g/dl'lik artış sağlanmışsa üç ay daha tedavi sürdürülerek demir depoları doldurulmalıdır. Aşırı demir yüklenmesine neden olmamak için beş aydan daha fazla demir kullanılmamalıdır. Hipokromi, mikrositoz, eritrosit serbest porfirin düzeyleri ortalama üç ayda düzeltilmektedir (87).

Ağızdan verilen demir tedavisine yanıt alınmadığı zaman; tedavinin düzenli kullanılmaması, tedavi süresinin kısa olması, kan kaybının devam etmesi, fazla süt tüketimi ve yanlış tanı düşünülmelidir (87).

Tedavide ferröz sülfat en sık kullanılan demir tuzu olmakla birlikte mide barsak sistemi üzerine yaptığı irritatif etkileri nedeniyle diğer üç değerlikli demir preparatlarında seçilebilmektedir. Süt çocuklarında yapılan çalışmalarda iki veya üç değerlikli demir preparatlarının etkinliği araştırılmış olup, iki değerlikli demir preparatlarının tedavide üstünlüğü ortaya konmuştur (88,89,90). Oral demirin tolere edilemediği (malabsorbsiyon gibi) durumlarda, demir depolarının hızlı replasmanına ihtiyaç duyulan vakalarda, gastrointestinal demir emiliminin etkilendiği (regional enteritis, ülseratif kolit gibi) hastalıklarda ya da diyaliz hastaları gibi eritropoetin tedavisine gereksinim duyan hastalarda parenteral demir desteği gerekebilmektedir. İntramüsküler veya

intravenöz olarak uygulanabilir. Bu amaçla farklı birçok demir bileşikleri kullanılmakta ancak anafilaksi gibi ciddi yan etkiler nedeniyle yeni preparatlar geliştirilmekle beraber çoğu klinisyen demir dekstranı tercih etmektedir (7). Çok ender durumlarda çocuklarda tek başına demir tedavisi yerine ağır anemiyi düzeltmek için kan transfüzyonları yapılmaktadır. Kronik anemilerde hastanın Hb düzeyi <6 gr/dl olmadıkça kan transfüzyonu önerilmez. Çocuklarda hemoglobinin 4-5 g/dl ve altında olması, kalp yetmezliği bulgularının ortaya çıkması durumlarında paketlenmiş, yıkanmış eritrosit süspansiyonları 5-10 ml/kg 3-4 saat içinde vital bulgular yakından izlenerek verilmektedir (87).

8.2) KORUYUCU DEMİR GEREKSİNİMİ

Miadında doğan sağlıklı bebeklerde depolardaki demir ilk 5-6 ay kan yapımı için yeterlidir. Vücut ağırlığı yaklaşık iki katına çıktığı zaman artık transplasental demir depoları tükenmiştir. Düşük doğum ağırlığı ve perinatal kan kaybı olanlarda depolar daha da erken tükenir ve diyetteki demir büyük önem kazanır (77).

Yenidoğan ve süt çocuğunun temel besini anne sütüdür. Anne sütünün önemli bir üstünlüğü içerdiği demirin %50'sinin emilmesidir. İnek sütündeki demirin ise yalnızca %10'u emilir. Kırmızı et ve yumurta sarısında bol miktarda (iki) değerlikli hem demiri bulunmaktadır ve % 30 oranında emilmektedir. Bitkisel gıdalarda yeşil sebzelerde, ıspanak, fasulye ve kabakta bol miktarda üç değerlikli demir olmasına karşın emilim son derece az (% 5 civarında) olmaktadır. Besinlerle alınan C vitamini demir emilimini arttırmaktadır. Bu etkisini bitkisel kaynaklı üç değerlikli demiri iki değerlikli demire indirgeyerek yapmaktadır.

Hızlı büyümenin olduğu yaşamın ilk yılında diyetle alınan demir tüm ihtiyacı karşılayamadığı için demir desteğine ihtiyaç vardır. Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi term bebekler için 4 aydan geç olmamak kaydı ile 1 mg/kg/gün dozunda (15mg/gün'ü geçmemek koşulu ile) demirin koruyucu olarak başlanmasını önermektedir (77,80).

Prematüre bebeklere ise demir profilaksisi doğum kilosuna göre başlanır. Doğum ağırlığı 1500-2500 gr arasında olanlara 2 mg/kg/gün; doğum ağırlığı 1000-1500 gr

arasında olanlara 3 mg/kg/gün ve doğum ağırlığı 1000 gr altında olanlarda ise 4 mg/kg/gün profilaktik demir, 2. aydan itibaren başlanır (77,80,81). Prematürelilik, düşük doğum tartısı ve önemli perinatal kanamalarda neonatal hemoglobin kitlesi ve demir depoları azalmıştır (85).

8.3) DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNİN ÖNLENMESİNDE ÖNERİLEN YÖNTEMLER

Demir eksikliğinin önlenmesinde diyetin iyileştirilmesi, besinlerin zenginleştirilmesi veya demir desteği uygulanmaktadır.

Diyetin iyileştirilmesi:

En etkili ve kalıcı yaklaşımdır. Bu girişimin en önemli yararı aynı zamanda pek çok diğer besin maddesinin eksikliğini önleyebilmesidir (47). Özellikle ilk 6 ay sadece anne sütü verilme oranının düşüklüğü, 6. ayda tamamlayıcı besinlere başlanmaması ve inek sütünün aşırı tüketilmesi (>500 ml/gün) demir eksikliğine neden olmaktadır (47).

Besin zenginleştirilmesi yöntemi:

Eksik mikronütrientlerin besinlere katılmasıdır. Besinlerin zenginleştirilmesinin etkinliği; zenginleştirilmiş besinin risk altındaki herkes tarafından yeterli miktarda (az ya da aşırı değil) tüketilme durumu, besin etkileşimi (renk, koku, tat, görünüş, raf ömrü kısalınamalı, biyoyararlanım) olup olmasına ve maliyetine bağlıdır (47). Tahıllar ve tahıla dayalı ürünler; süt ve süt ürünleri; katı ve sıvı yağlar; diğer bazı özel ürünler (tuz, monosodyum glutamat, şeker, soslar gibi.); çay ve diğer içecekler, bebek mamaları zenginleştirilen ürünlerdir.

Demir desteği:

Gelişmekte olan ülkelerde belirli bir hedef grupta (gebeler, süt çocukları, v.s) demir eksikliğini kontrol edebilmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (47)

DSÖ, anemi prevalansının %40'dan fazla olduğu veya demirden zenginleştirilmiş besinlerin bulunmadığı ülkelerde tüm süt çocuklarına demir desteği önermektedir. Annenin demir gereksinimi gebeliğin ikinci yarısından itibaren özellikle son trimesterde artar (47). Bu gereksinimi karşılayabilmek için her gebe kadının günde 60 mg demir

alması önerilir. Gebelikte başlanmış olan bu desteğin doğumdan sonra üç ay daha devam etmesi gerekir (47).

8.4) TÜRKİYE’DE ANEMİ SIKLIĞI VE ÖNLEME ÇALIŞMALARI

Ülkemizde 4-12 aylık bebeklerde ve gebelerde demir destek programları yürütülmektedir (47).

- A. Demir Gibi Türkiye Programı
- B. Gebelere demir destek programı

A. Demir Gibi Türkiye Programı

Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü besin kaynaklı demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığını azaltmak amacıyla 2004 yılından itibaren ücretsiz demir suplementasyonu programı uygulamaktadır. ‘**Demir Gibi Türkiye Programı**’ Nisan 2004 tarihinde başlatılmış ve halen ülke genelinde sürdürülmektedir.

Demir Gibi Türkiye Programı Amaçları:

1. Tüm doğan bebeklerin doğumdan sonra hemen emzirilmeye başlatılması, ilk 6 ay "tek başına" anne sütünün verilmesi,
2. Altıncı aydan sonra da uygun ve yeterli miktardaki ek besinlerle beraber emzirmenin iki yaşına kadar sürdürülmesi,
3. Gebelerin demir yetersizliği konusunda bilgilendirilmesi,
4. Bebeklere profilaksi ve tedavi amaçlı demir desteğinin sağlanması,
5. İzleme ve değerlendirmenin yapılması.

Demir Gibi Türkiye Programı Hedefleri 4-12 ay arası tüm bebeklere profilaktik amaçlı demir desteği sağlamak, program sonunda çocuklarda demir eksikliği anemisi görülme sıklığını %10'a indirmek, anemi tespit edilen bebekleri tedavi etmektir (47).

Demir Gibi Türkiye Programı Stratejileri; bebek ve çocuk beslenmesi, büyüme ve gelişmenin izlenmesi, değerlendirilmesi konularında hizmet içi eğitimlerle ve hazırlanan eğitim materyalleri ile güncel bilgilerin kazandırılması; sağlık çalışanı ve ailelere beslenme eğitimi verilmesi, toplumun beslenme konusundaki yanlış bilgi, tutum ve davranışlarının düzeltilmesini içermektedir (47). Programın aile planlaması, anne

sütünün teşviki, emzirmenin korunması ve özendirilmesi, üreme sağlığı, çocukluk hastalıklarına bütüncül yaklaşım, güvenli annelik gibi programlarla eşgüdümü sağlanmaktadır (47).

Demir Gibi Türkiye Programı Uygulanma Prensipleri kapsamında 4-12 ay arası her bebeğe destek amacıyla (10 mg/gün dozla ve günde bir kez en az 5 ay süre ile) demir damlası; prematür veya 2500 gramın altında ağırlıkla doğmuş bebeklere, 2. ayında (2 mg/kg/gün dozda ve günde bir kez, en az 5 ay süre ile) demir damlası başlanmaktadır (47). Palmar solukluk tesbit edilen 4-24 aylık bebeklerde Hb ve Htc ölçümü yapılmakta ve anemi tespit edilen her bebeğe demir tedavisi (3 mg/kg/gün dozla ve günde bir kez üç ay süre ile) başlanmaktadır ve ilaç başlandıktan 1 ay sonra anemisi devam ediyorsa sevk edilmesi önerilmektedir (47). Anemi tesbit edilen bebekte Hb değeri 7 g/dl'den düşük ise hastaneye acil sevk istenmektedir (47). Proflaktik demir uygulanan bebeklerin ilaç başlandıktan beş ay sonra (9 aylıkken) değerlendirilmekte ve bu dönemde anemisi varsa sevk edilmekte, yoksa proflaksiye devam edilmektedir (47).

B. Gebelere demir destek programı

Gebelere demir destek programı 2005 yılı kasım ayında başlatılmıştır. Her gebeye gebeliğinin 4. ayından itibaren 6 ay, doğumdan sonra 3 ay 40-60 mg/gün elementer demir desteği sağlamak amaçlanmıştır (47). Programda 2010 yılı sonuna kadar gebe ve lohusaların %80'inin demir desteği almalarının sağlanması hedeflenmiştir.

9) GEREÇ VE YÖNTEM

Demir profilaksisinde demir preparatlarının etkinliğini karşılaştıran bu prospektif çalışma Temmuz 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya miadında doğan, doğum tartısı 2500g ve üzerinde olan, tek başına anne sütü ile beslenen 150 çocuk alındı. Dördüncü ayın bitiminde tüm çocuklar boy, vücut ağırlığı, baş çevresi, beslenme durumu ve sağlık yönünden değerlendirildi. Dördüncü ayın bitiminde tüm vakalardan 2 ml kuru tüpe, 4 ml EDTA'lı tüpe venöz kan alınarak; İÜ CTF Çocuk Kliniği Hematoloji Laboratuvarına gönderildi. Hemogloblin, Hematokrit, OEH, OEHb, OEHbK, RDW Celldyne 3700 hemogram cihazı ile ölçüldü. Demir (Fe), total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin düzeyi immünometrik kemiluminesans metodu ile BİODPS İmmulite 2000 cihazında ölçüldü. Tüm vakaların transferin saturasyonu (demir/demir bağlama kapasitesi) değerleri hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 150 vakadan, poliklinik takibine düzenli gelmeyen (8 vaka), erken dönemde anne sütü yanında endüstriyel bebek maması, inek sütü, ek besinler başlanan ya da anne sütü ile beslenmeye son verilen (7 vaka), beslenme ve sağlık sorunu olan (5 vaka) ve 4. ay bitiminde anemi saptanan ($HB < 9.5 \text{ g/dl}$) 18 vaka çalışma dışı bırakıldı. Çalışma evrenini oluşturan 112 vaka rastgele iki gruba ayrıldı. 4. ayın bitiminde; 56 vakaya iki değerlikli demir preparatı (ferröz sülfat) 2 mg/kg/gün (Grup I), geri kalan 56 vakaya üç değerlikli demir preparatı (ferik polimaltoz) 2 mg/kg/gün (Grup II) oral yolla uygulanmaya başlandı. Polikliniğimizden takipli olan bu vakalar 9.ayın bitiminde vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, beslenme ve sağlık durumu, ilaç yan etkileri açısından yeniden değerlendirildi. Dokuzuncu ayda alınan kan örneklerinde; Hb, Htc, OEH, OEHb, OEHbK, RDW, Fe, TDBK, TS, Ferritin düzeylerine bakıldı. Dokuzuncu ay için, $Hb \geq 11 \text{ g/dl}$ ve $TS \leq 16$ olması demir eksikliği kriterleri; $Hb < 11 \text{ g/dl}$ ve $TS \leq 16$ olması demir eksikliği anemisi kriterleri kabul edildi.

İstatistiksel Karşılaştırma ve Değerlendirme:

Vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, hemoglobin, hematokrit, eritrosit ve demir parametreleri yönünden;

Grup-1 ve grup-2 vakaları; dördüncü ay değerleri yönünden,

Grup-1 vakaları; dördüncü ve dokuzuncu ay değerleri yönünden,

Grup-2 vakaları; dördüncü ve dokuzuncu ay değerleri yönünden,

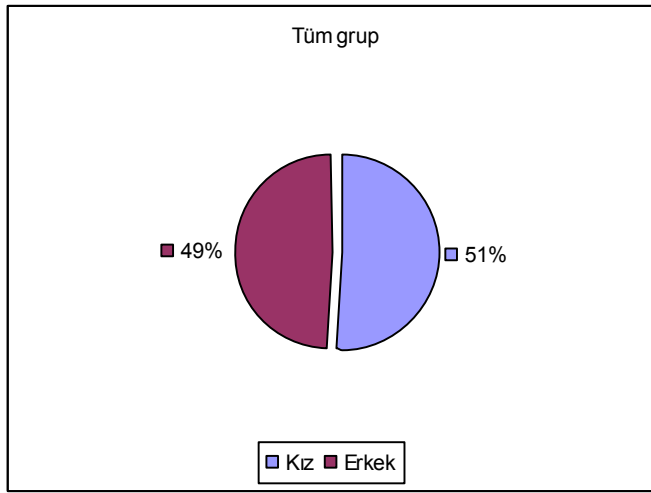
Grup-1 ve grup-2 vakaları; dokuzuncu ay değerleri yönünden karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package of Social Sciences) 16.0 versiyonu kullanıldı. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Student t testi, bağımlı gruplar arasındaki karşılaştırmalar eşli T testi ile değerlendirildi. Yan etki değerlendirmesi ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Değerlendirmelerde $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

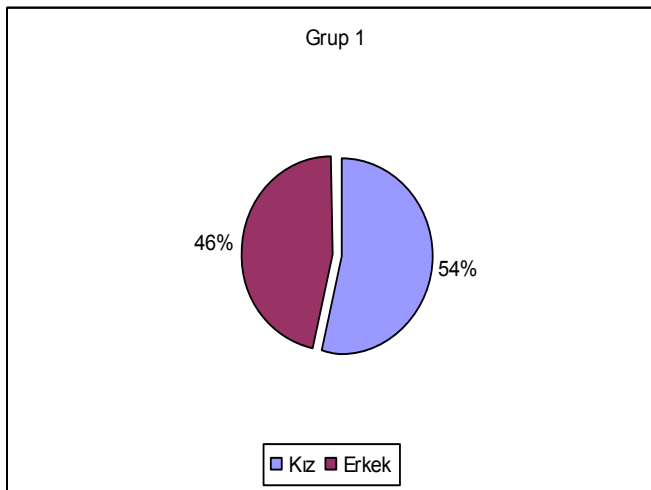
9.1) BULGULAR

Tüm olguların %51'i kız, %49'u erkekti. Grup-1'de erkek olgu sayısı 26 (%46), kız olgu sayısı 30 (%54)'dü. Grup-2'de erkek olgu sayısı 29 (%52), kız olgu sayısı 27 (%48)'di. İki grup arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

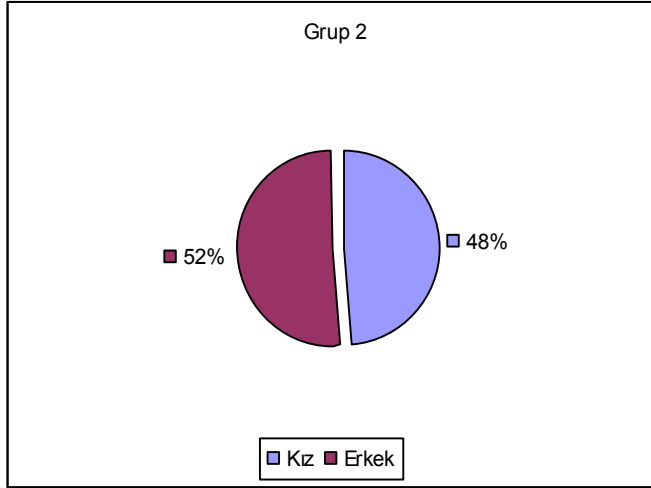
Şekil 8: Tüm(Grup-1+2) olguların kız ve erkek yüzdeleri.



Şekil 9: Grup1'deki olguların kız ve erkek yüzdeleri.



Şekil 10: Grup2'deki olguların kız ve erkek yüzdeleri.



1.a) Beslenme Şekli:

Tüm vakalar en az 4 ay tek başına anne sütü ile beslendi. Dört ile altı aylar arasında anne sütü yanında ek besinler başlandı.

1.b) Dördüncü ay olgu grubunda tartı ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama tartı değeri $6,22 \pm 1,29$ kg'dır. En düşük 3,9 kg ve en yüksek 10,5 kg'dır. Kızların ortalama tartı değeri $6,26 \pm 1,26$ kg, erkeklerin ise $6,18 \pm 1,32$ kg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama tartı değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama tartı değeri $6,31 \pm 1,38$ kg'dır. En düşük 3,9 kg ve en yüksek 10,5 kg'dır. Kızların ortalama tartı değeri $6,7 \pm 0,28$ kg, erkeklerin ise $6,3 \pm 1,36$ kg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama tartı değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama tartı değeri $6,15 \pm 1,12$ kg'dır. En düşük 4 kg ve en yüksek 9 kg'dır. Kızların ortalama tartı değeri $5,88 \pm 1,14$ kg, erkeklerin ise $5,97 \pm 1,13$ kg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama tartı değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

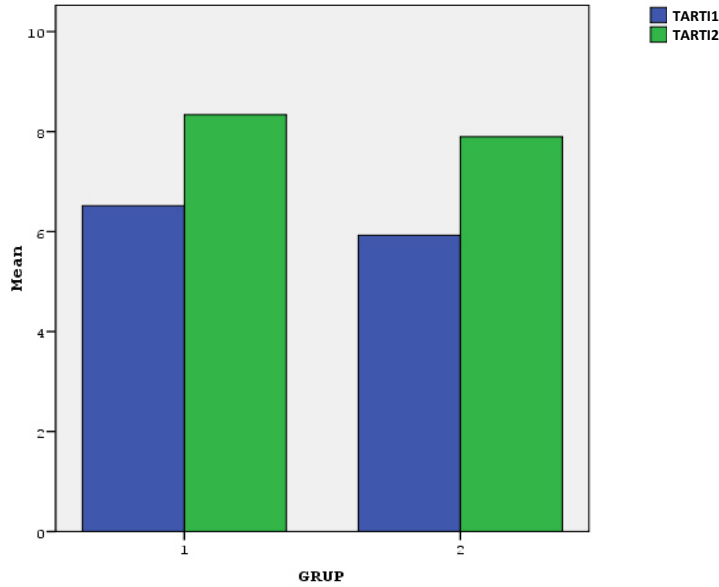
1.c) Dokuzuncu ay olgu grubunda tartı ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama tartı değeri $8,1 \pm 1,15$ kg'dır. En düşük 5,9 kg ve en yüksek 12,5 kg'dır. Kızların ortalama tartı değeri $8,16 \pm 1,19$ kg, erkeklerin ise $8,07 \pm 1,32$ kg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama tartı değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama tartı değeri $8,3 \pm 1,39$ kg'dır. En düşük 5,9 kg ve en yüksek 12,5 kg'dır. Kızların ortalama tartı değeri $8,5 \pm 1,29$ kg, erkeklerin ise $8,19 \pm 1,47$ kg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama tartı değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama tartı değeri $7,89 \pm 1,06$ kg'dır. En düşük 6 kg ve en yüksek 11,1 kg'dır. Kızların ortalama tartı değeri $7,85 \pm 1,02$ kg, erkeklerin ise $7,93 \pm 1,13$ kg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama tartı değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-1) Dördüncü ve dokuzuncu ay tartı değerlerindeki değişim:



2.a) Dördüncü ay olgu grubunda boy ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama boy değerleri $65,6 \pm 3,34$ cm'dir. En düşük 58 cm ve en yüksek 75 cm'dir. Kızların ortalama boy değeri $65,8 \pm 3,5$ cm, erkeklerin ise $65,4 \pm 3,17$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama boy değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama boy değeri $66,3 \pm 3,36$ cm'dir. En düşük 58 cm ve en yüksek 75 cm'dir. Kızların ortalama boy değeri $67 \pm 3,6$ cm, erkeklerin ise $65,7 \pm 3,08$ cm'dir.

cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama boy değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama boy değeri $65\pm3,23$ cm'dir. En düşük 60 cm ve en yüksek 72 cm'dir. Kızların ortalama boy değeri $64,7\pm3,2$ cm, erkeklerin ise $65,2\pm3,3$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama boy değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

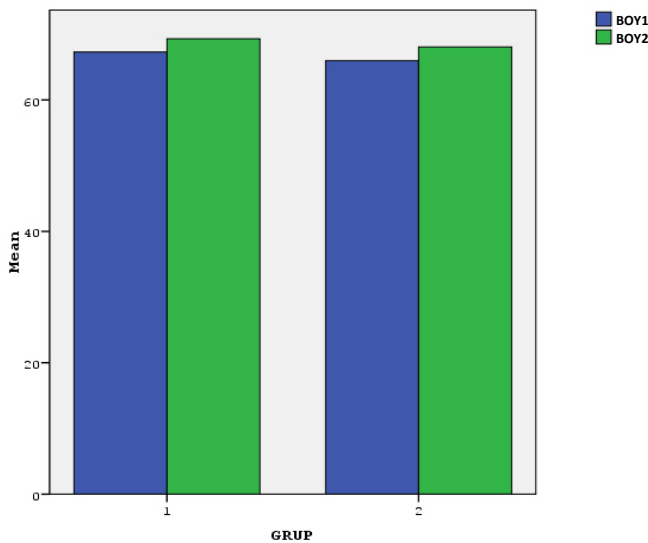
2.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda boy ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama boy değerleri $69,6\pm3,47$ cm'dir. En düşük 60 cm ve en yüksek 80 cm'dir. Kızların ortalama boy değeri $69,9\pm3,7$ cm, erkeklerin ise $69,4\pm3,2$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama boy değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama boy değeri $70,3\pm3,5$ cm'dir. En düşük 60 cm ve en yüksek 80 cm'dir. Kızların ortalama boy değeri $71,2\pm3,9$ cm, erkeklerin ise $69,5\pm3,15$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama boy değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama boy değeri $69\pm3,27$ cm'dir. En düşük 62 cm ve en yüksek 75 cm'dir. Kızların ortalama boy değeri $68,8\pm3,13$ cm, erkeklerin ise $69,3\pm3,14$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama boy değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grafik-2) Dördüncü ve dokuzuncu ay boy değerlerindeki değişim:



3.a)Dördüncü ay olgu grubunda baş çevresi ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama baş çevresi değerleri $42,1 \pm 2$ cm'dir. En düşük 37 cm ve en yüksek 49,1 cm'dir. Kızların ortalama baş çevresi değeri $41,7 \pm 2$ cm, erkeklerin ise $41,9 \pm 2$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama baş çevresi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama baş çevresi değeri $42,2 \pm 2,11$ cm'dir. En düşük 37 cm ve en yüksek 49,1 cm'dir. Kızların ortalama baş çevresi değeri $42,4 \pm 1,52$ cm, erkeklerin ise $42,1 \pm 2,51$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama baş çevresi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama baş çevresi değeri $41,9 \pm 1,86$ cm'dir. En düşük 39 cm ve en yüksek 48 cm'dir. Kızların ortalama baş çevresi değeri $41,1 \pm 2,18$ cm, erkeklerin ise $41,8 \pm 1,37$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama baş çevresi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

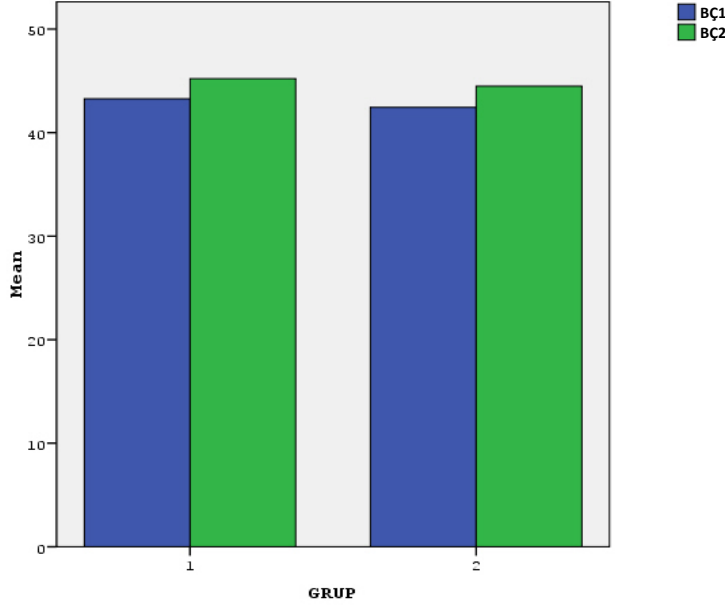
3.b)Dokuzuncu ay olgu grubunda baş çevresi ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama baş çevresi değerleri $45 \pm 1,8$ cm'dir. En düşük 40 cm ve en yüksek 51 cm'dir. Kızların ortalama baş çevresi değeri $44,7 \pm 1,9$ cm, erkeklerin ise $44,9 \pm 1,8$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama baş çevresi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama baş çevresi değeri $45,2 \pm 1,8$ cm'dir. En düşük 41 cm ve en yüksek 51 cm'dir. Kızların ortalama baş çevresi değeri $45,4 \pm 1,5$ cm, erkeklerin ise 45 ± 2 cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama baş çevresi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama baş çevresi değeri $44,8 \pm 1,8$ cm'dir. En düşük 40 cm ve en yüksek 50 cm'dir. Kızların ortalama baş çevresi değeri 44 ± 2 cm, erkeklerin ise $44,89 \pm 1,4$ cm'dir. Kız ve erkeklerin ortalama baş çevresi değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grafik-3) Dördüncü ve dokuzuncu ay baş çevresi değerlerindeki değişim:



4.a) Dördüncü ay olgu grubunda Hb ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama Hb değeri $10,5 \pm 0,31$ g/dl' dir. En düşük 10 g/dl ve en yüksek 10,9 g/dl' dir. Kızların ortalama Hb değeri $10,7 \pm 0,27$ g/dl, erkeklerin ise $10,5 \pm 0,275$ g/dl' dir. Kız ve erkeklerin ortalama Hb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1' deki bebeklerin ortalama Hb değeri $10,5 \pm 0,33$ g/dl' dir. En düşük 10 g/dl ve en yüksek 10,9 g/dl' dir. Kızların ortalama Hb değeri $10,4 \pm 0,33$ g/dl, erkeklerin ise $10,6 \pm 0,32$ g/dl' dir. Kız ve erkeklerin ortalama Hb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2' deki bebeklerin ortalama Hb değeri $10,6 \pm 0,28$ g/dl' dir. En düşük 10 g/dl ve en yüksek 10,9 g/dl' dir. Kızların ortalama Hbg değeri $10,7 \pm 0,27$ g/dl, erkeklerin ise $10,5 \pm 0,27$ g/dl' dir. Kız ve erkeklerin ortalama Hb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

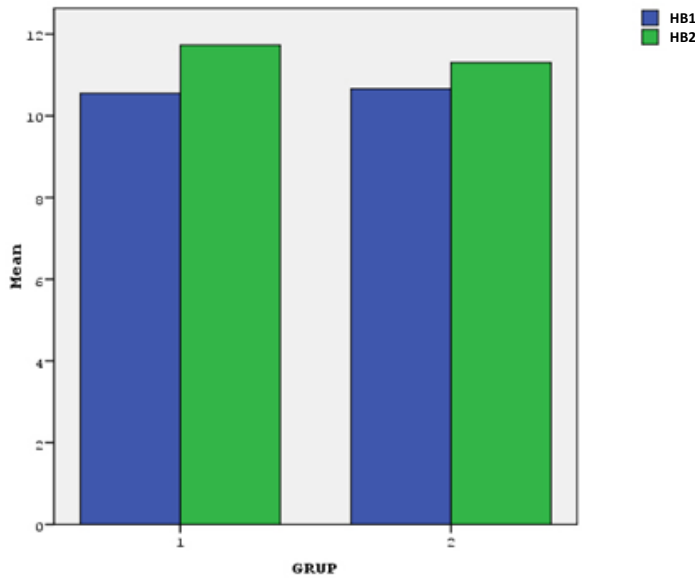
4.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda Hb ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama Hb değeri $11,5 \pm 0,65$ g/dl' dir. En düşük 10 g/dl ve en yüksek 14 g/dl' dir. Kızların ortalama Hb değeri $11,4 \pm 0,56$ g/dl, erkeklerin ise $11,5 \pm 0,73$ g/dl' dir. Kız ve erkeklerin ortalama Hb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama Hb değeri $11,7 \pm 0,67$ g/dl'dir. En düşük 10 g/dl ve en yüksek 14 g/dl'dir. Kızların ortalama Hb değeri $11,6 \pm 0,64$ g/dl, erkeklerin ise $11,8 \pm 0,7$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama Hb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama Hb değeri $11,3 \pm 0,56$ g/dl'dir. En düşük 10 g/dl ve en yüksek 13 g/dl'dir. Kızların ortalama Hb değeri $11,3 \pm 0,42$ g/dl, erkeklerin ise $11,3 \pm 0,68$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama Hb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-4) Dördüncü ve dokuzuncu ay Hb değerlerindeki değişim:



5.a) Dördüncü ay olgu grubunda Htc ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama Htc değeri $\%32,1 \pm 1,31$ 'dir. En düşük $\%29$ ve en yüksek $\%36$ 'dir. Kızların ortalama Htc değeri $\%32,1 \pm 1,4$, erkeklerin ise $\%32 \pm 1,22$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama Htc değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama Htc değeri $\%32 \pm 1,2$ 'dir. En düşük $\%29$ ve en yüksek $\%35$ 'dir. Kızların ortalama Htc değeri $\%31,8 \pm 1,39$, erkeklerin ise $\%32,1 \pm 1,13$ 'dür. Kız ve erkeklerin ortalama Htc değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama Htc değeri $32,1 \pm 1,38$ 'dir. En düşük %29 ve en yüksek %36'dır. Kızların ortalama Htc değeri $32,3 \pm 1,4$, erkeklerin ise $31,9 \pm 1,35$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama Htc değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

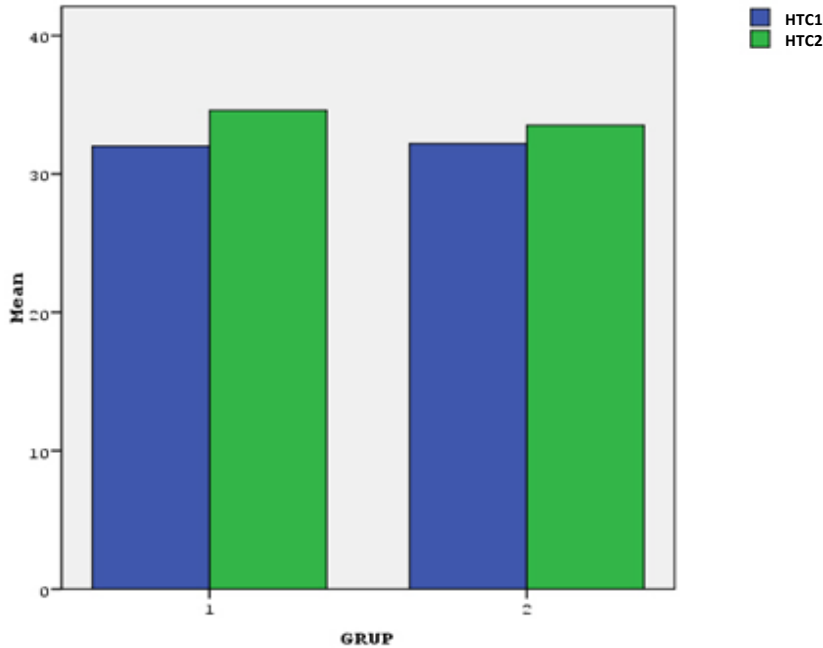
5.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda Htc ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama Htc değeri $34 \pm 1,7$ 'dir. En düşük %30 ve en yüksek %40'dır. Kızların ortalama Htc değeri $33,9 \pm 1,4$, erkeklerin ise $34,2 \pm 1,91$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama Htc değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama Htc değeri $34,6 \pm 1,7$ 'dir. En düşük %31 ve en yüksek %40'dır. Kızların ortalama Htc değeri $34,3 \pm 1,56$, erkeklerin ise $34,8 \pm 1,8$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama Htc değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama Htc değeri $33,5 \pm 1,51$ 'dir. En düşük %30 ve en yüksek %38'dir. Kızların ortalama Htc değeri $33,5 \pm 1,5$, erkeklerin ise $33,4 \pm 1,7$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama Htc değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grafik-5) Dördüncü ve dokuzuncu ay Htc değerlerindeki değişim:



6.a) Dördüncü ay olgu grubunda OEH ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama OEH değeri $75,8 \pm 4,2$ fl'dir. En düşük 68 fl ve en yüksek 86,1 fl'dir. Kızların ortalama OEH değeri $76,3 \pm 4,2$ fl, erkeklerin ise $75,3 \pm 4,27$ fl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama OEH değeri $76,6 \pm 4,54$ fl'dir. En düşük 68 fl ve en yüksek 86,1 fl'dir. Kızların ortalama OEH değeri $76,8 \pm 4,7$ fl, erkeklerin ise $76,4 \pm 4,48$ fl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama OEH değeri $75,1 \pm 3,82$ fl'dir. En düşük 69,7 fl ve en yüksek 83,7 fl'dir. Kızların ortalama OEH değeri $75,9 \pm 3,7$ fl, erkeklerin ise $74,2 \pm 3,72$ fl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

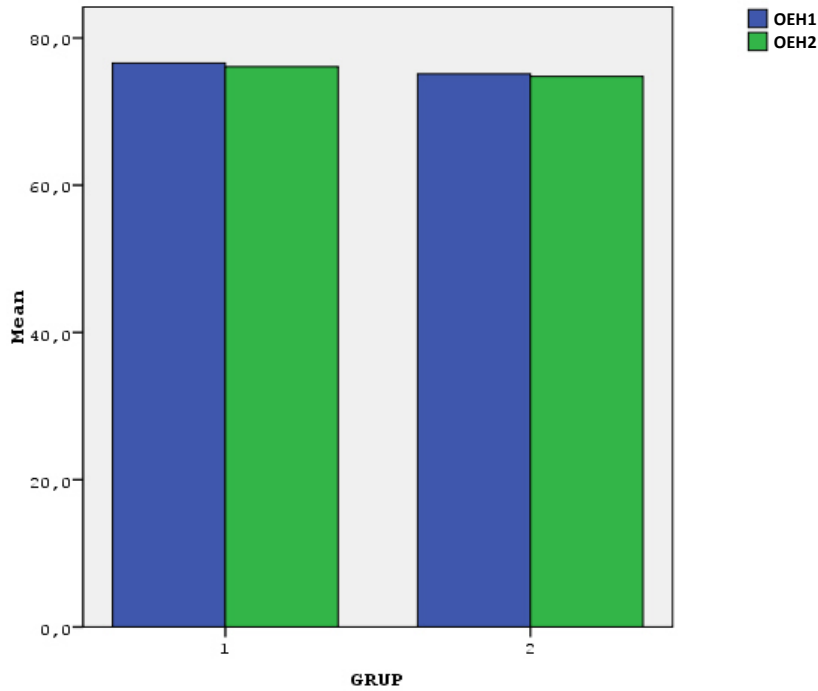
6.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda OEH ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama OEH değeri $75,4 \pm 3,1$ fl'dir. En düşük 70,1 fl ve en yüksek 85,1 fl'dir. Kızların ortalama OEH değeri $75,7 \pm 3,17$ fl, erkeklerin ise 75 ± 3 fl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama OEH değeri $76,1 \pm 2,91$ fl'dir. En düşük 71 fl ve en yüksek 83,1 fl'dir. Kızların ortalama OEH değeri $76,4 \pm 2,8$ fl, erkeklerin ise $75,8 \pm 2,9$ fl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama OEH değeri $74,7 \pm 3,1$ fl'dir. En düşük 70,1 fl ve en yüksek 85,1 fl'dir. Kızların ortalama OEH değeri $75,3 \pm 3,3$ fl, erkeklerin ise $74,2 \pm 2,95$ fl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEH değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-6) Dördüncü ve dokuzuncu ay OEH değerlerindeki değişim:



7.a) Dördüncü ay olgu grubunda OEHb ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama OEHb değeri $25,6 \pm 1,9$ pg'dır. En düşük 21,7 pg ve en yüksek 32,3 pg'dır. Kızların ortalama OEHb değeri $25,8 \pm 1,6$ pg, erkeklerin ise $25,5 \pm 2,1$ pg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama OEHb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama OEHb değeri $25,8 \pm 1,7$ pg'dır. En düşük 21,8 pg ve en yüksek 30 pg'dır. Kızların ortalama OEHb değeri $25,6 \pm 1,6$ pg, erkeklerin ise $25,9 \pm 1,7$ pg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama OEHb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama OEHb değeri $25,5 \pm 2$ pg'dır. En düşük 21,7 pg ve en yüksek 32,3 pg'dır. Kızların ortalama OEHb değeri $25,9 \pm 1,5$ pg, erkeklerin ise $25,1 \pm 2,4$ pg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama OEHb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

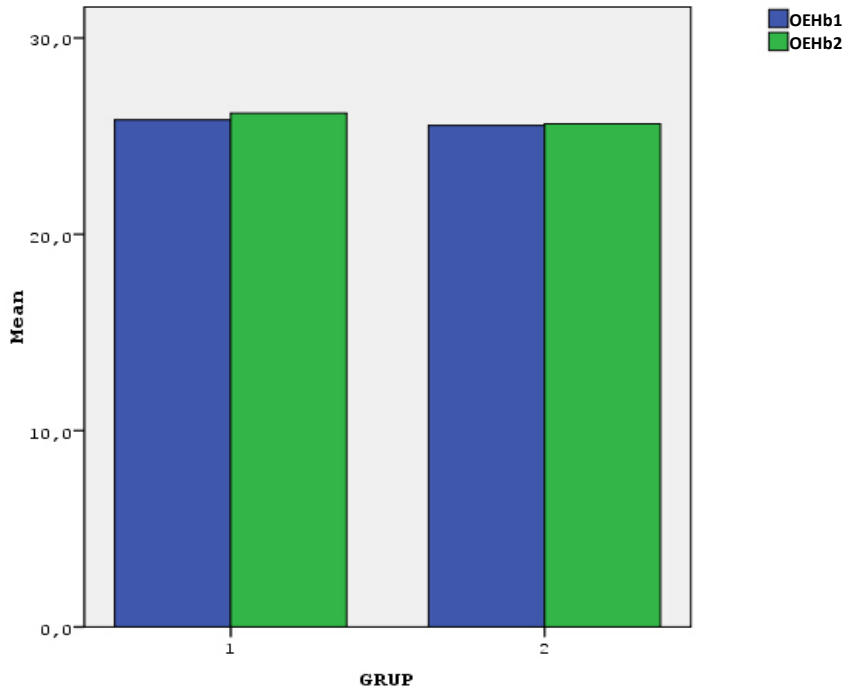
7.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda OEHb ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama OEHb değeri $25,8 \pm 1,8$ pg'dır. En düşük 22 pg ve en yüksek 34,7 pg'dır. Kızların ortalama OEHb değeri $25,7 \pm 1,3$ pg, erkeklerin ise $26 \pm 2,23$ pg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama OEHb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama OEHb değeri $26,1 \pm 1,4$ pg'dır. En düşük 23 pg ve en yüksek 30,2 pg'dır. Kızların ortalama OEHb değeri $25,9 \pm 1,2$ pg, erkeklerin ise $26,3 \pm 1,5$ pg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama OEHb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama OEHb değeri $25,6 \pm 2,1$ pg'dır. En düşük 22 pg ve en yüksek 34,7 pg'dır. Kızların ortalama OEHb değeri $25,5 \pm 1,44$ pg, erkeklerin ise $25,7 \pm 2,8$ pg'dır. Kız ve erkeklerin ortalama OEHb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-7) Dördüncü ve dokuzuncu ay OEHb değerlerindeki değişim:



8.a) Dördüncü ay olgu grubunda OEHBK ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama OEHBK değeri $34,2 \pm 0,4$ g/dl' dir. En düşük 30 g/dl ve en yüksek 36 g/dl'dir. Kızların ortalama OEHBK değeri $33,8 \pm 0,93$ g/dl, erkeklerin ise $34,5 \pm 1,48$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEHBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama OEHBK değeri $34,6 \pm 0,8$ g/dl'dir. En düşük 30 g/dl ve en yüksek 35,4 g/dl'dir. Kızların ortalama OEHBK değeri $33,6 \pm 1,04$ g/dl, erkeklerin ise $35,3 \pm 1,26$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEHBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama OEHBK değeri $33,8 \pm 1$ g/dl'dir. En düşük 31 g/dl ve en yüksek 36 g/dl'dir. Kızların ortalama OEHBK değeri $34 \pm 0,8$ g/dl, erkeklerin ise $33,6 \pm 1,23$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEHBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

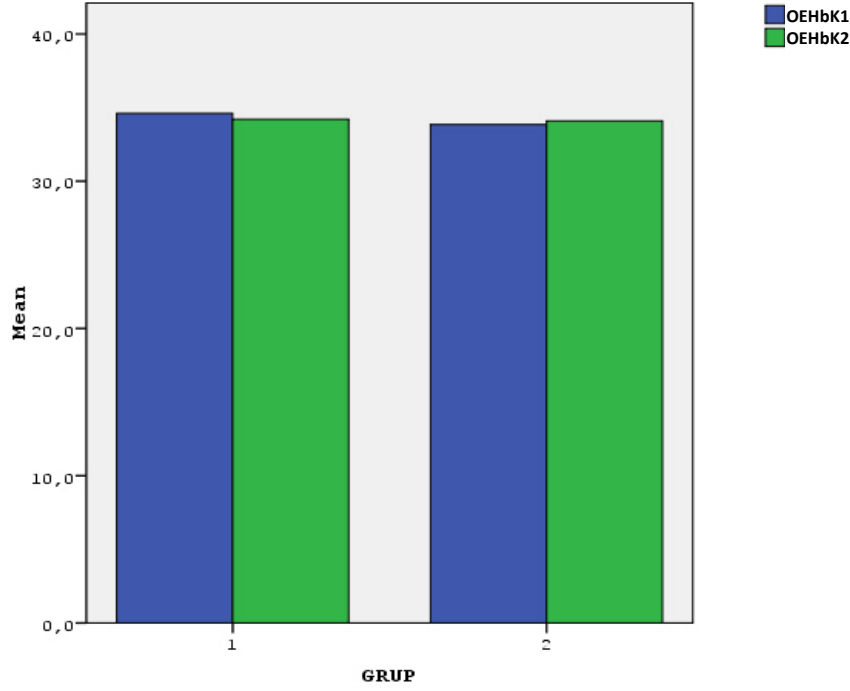
8.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda OEHBK ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama OEHBK değeri $34,1 \pm 0,96$ g/dl' dir. En düşük 31,6 g/dl ve en yüksek 36,7 g/dl'dir. Kızların ortalama OEHBK değeri $34 \pm 0,96$ g/dl, erkeklerin ise $34,2 \pm 0,96$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEHBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama OEHBK değeri $34,2 \pm 1$ g/dl'dir. En düşük 31,6 g/dl ve en yüksek 36,7 g/dl'dir. Kızların ortalama OEHBK değeri $34 \pm 1,18$ g/dl, erkeklerin ise $34,3 \pm 0,98$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEHBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama OEHBK değeri $34 \pm 0,85$ g/dl'dir. En düşük 32,4 g/dl ve en yüksek 35,9 g/dl'dir. Kızların ortalama OEHBK değeri $34 \pm 0,75$ g/dl, erkeklerin ise $34,1 \pm 0,95$ g/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama OEHBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-8) Dördüncü ve dokuzuncu ay OEHBK değerlerindeki değişim:



9.a) Dördüncü ay olgu grubunda RDW ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama RDW değeri $14,1 \pm 1,7$ 'dir. En düşük 11,2 ve en yüksek 20,5'dir. Kızların ortalama RDW değeri $14 \pm 1,4$, erkeklerin ise $14,2 \pm 2$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama RDW değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama RDW değeri $14,3 \pm 1,89$ 'dur. En düşük 11,2 ve en yüksek 20'dir. Kızların ortalama RDW değeri $14,5 \pm 1,55$, erkeklerin ise $14,1 \pm 2,1$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama RDW değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama RDW değeri $13,9 \pm 1,58$ 'dir. En düşük 11,4 ve en yüksek 20,5'dir. Kızların ortalama RDW değeri $13,6 \pm 1,1$, erkeklerin ise $14,2 \pm 1,9$ 'dur. Kız ve erkeklerin ortalama RDW değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

9.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda RDW ölçümlerinin değerlendirilmesi:

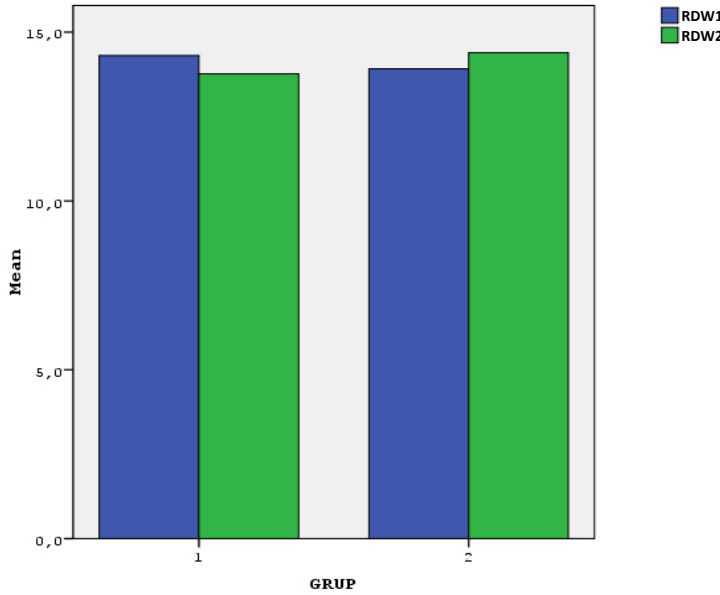
Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama RDW değeri $14 \pm 1,4$ 'dür. En düşük 11,3 ve en yüksek 19,3'dür. Kızların ortalama RDW değeri $13,6 \pm 1,1$,

erkeklerin ise $14,4 \pm 1,5$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama RDW değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$)

Grup-1'deki bebeklerin ortalama RDW değeri $13,7 \pm 1,16$ 'dur. En düşük 11,3 ve en yüksek 17,2'dir. Kızların ortalama RDW değeri $13,5 \pm 1,55$, erkeklerin ise $13,9 \pm 1$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama RDW değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama RDW değeri $14,3 \pm 1,6$ 'dır. En düşük 11,7 ve en yüksek 19,3'dür. Kızların ortalama RDW değeri $13,6 \pm 1$, erkeklerin ise $15,1 \pm 1,7$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama RDW değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-9) Dördüncü ve dokuzuncu ay RDW değerlerindeki değişim:



10.a) Dördüncü ay olgu grubunda demir ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama demir değeri $31 \pm 21,7$ mcg/dl'dir. En düşük 5 ug/dl ve en yüksek 115 ug/dl'dir. Kızların ortalama demir değeri $30,3 \pm 22,7$ mcg/dl, erkeklerin ise $31,7 \pm 20,9$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama demir değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama demir değeri $36,1 \pm 24,3$ mcg/dl'dir. En düşük 6 mcg/dl ve en yüksek 115 mcg/dl'dir. Kızların ortalama demir değeri $35 \pm 24,9$ mcg/dl, erkeklerin ise $37 \pm 24,2$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama demir değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama demir değeri $26 \pm 17,5$ mcg/dl'dir. En düşük 5 mcg/dl ve en yüksek 72 mcg/dl'dir. Kızların ortalama demir değeri $26,3 \pm 20,2$ mcg/dl, erkeklerin ise $25,6 \pm 14,4$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama demir değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

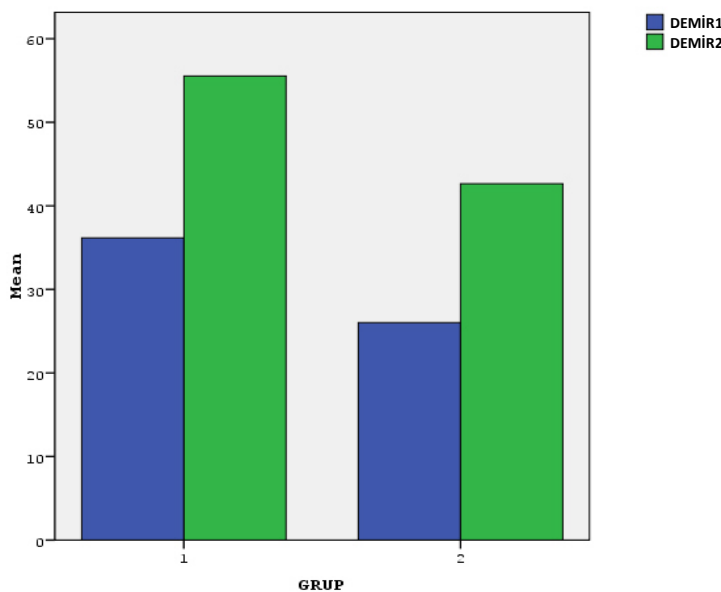
10.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda demir ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama demir değeri $49 \pm 25,2$ mcg/dl'dir. En düşük 8 mcg/dl ve en yüksek 199 mcg/dl'dir. Kızların ortalama demir değeri $50,3 \pm 28,4$ mcg/dl, erkeklerin ise $47,9 \pm 22$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama demir değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama demir değeri $55,5 \pm 28,4$ mcg/dl'dir. En düşük 11 mcg/dl ve en yüksek 199 mcg/dl'dir. Kızların ortalama demir değeri $55,8 \pm 35$ mcg/dl, erkeklerin ise $55,2 \pm 22,2$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama demir değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama demir değeri $42,6 \pm 19,8$ mcg/dl'dir. En düşük 8 mcg/dl ve en yüksek 109 mcg/dl'dir. Kızların ortalama demir değeri $45,6 \pm 20,7$ mcg/dl, erkeklerin ise $39,4 \pm 18,7$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama demir değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-10) Dördüncü ve dokuzuncu ay demir değerlerindeki değişim:



11.a) Dördüncü ay olgu grubunda TDBK ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama TDBK değeri $300,3 \pm 56,2$ mcg/dl'dir. En düşük 157 mcg/dl ve en yüksek 426 mcg/dl'dir. Kızların ortalama TDBK değeri $303,6 \pm 59,6$ mcg/dl, erkeklerin ise $297,2 \pm 53,2$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TDBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama TDBK değeri $305,8 \pm 58,8$ mcg/dl'dir. En düşük 157 mcg/dl ve en yüksek 426 mcg/dl'dir. Kızların ortalama TDBK değeri $309 \pm 65,5$ mcg/dl, erkeklerin ise $303,2 \pm 53,4$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TDBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama TDBK değeri $294,8 \pm 53,6$ mcg/dl'dir. En düşük 198 mcg/dl ve en yüksek 410 mcg/dl'dir. Kızların ortalama TDBK değeri $299 \pm 54,7$ mcg/dl, erkeklerin ise $290,4 \pm 53,1$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TDBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

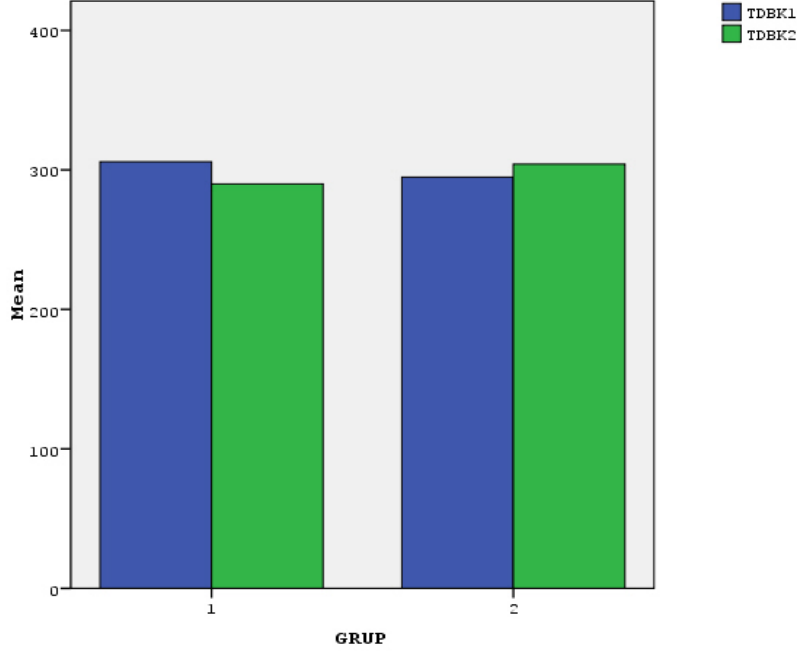
11.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda TDBK ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama TDBK değeri $297 \pm 63,1$ mcg/dl'dir. En düşük 106 mcg/dl ve en yüksek 463 mcg/dl'dir. Kızların ortalama TDBK değeri $297,1 \pm 58,4$ mcg/dl, erkeklerin ise $296,9 \pm 67,7$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TDBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama TDBK değeri $289,9 \pm 67,5$ mcg/dl'dir. En düşük 106 mcg/dl ve en yüksek 463 mcg/dl'dir. Kızların ortalama TDBK değeri $281,1 \pm 64,5$ mcg/dl, erkeklerin ise $297 \pm 70,1$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TDBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama TDBK değeri $304,1 \pm 58$ mcg/dl'dir. En düşük 132 mcg/dl ve en yüksek 435 mcg/dl'dir. Kızların ortalama TDBK değeri $310,9 \pm 49,5$ mcg/dl, erkeklerin ise $296,7 \pm 66,2$ mcg/dl'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TDBK değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-11) Dördüncü ve dokuzuncu ay TDBK değerlerindeki değişim:



12.a) Dördüncü ay olgu grubunda TS ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama TS değeri $10,2 \pm 8,4$ 'dür. En düşük %1 ve en yüksek %44'dür. Kızların ortalama TS değeri $10 \pm 8,9$, erkeklerin ise $10,3 \pm 8,1$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama TS değeri $11,9 \pm 10$ 'dur. En düşük %1 ve en yüksek %44'dür. Kızların ortalama TS değeri $11,9 \pm 10,6$, erkeklerin ise $11,9 \pm 9,6$ 'dır. Kız ve erkeklerin ortalama TS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama TS değeri $8,52 \pm 6,27$ 'dir. En düşük %1 ve en yüksek %29'dur. Kızların ortalama TS değeri $8,45 \pm 7$, erkeklerin ise $8,59 \pm 5,5$ 'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

12.a) Dokuzuncu ay olgu grubunda TS ölçümlerinin değerlendirilmesi:

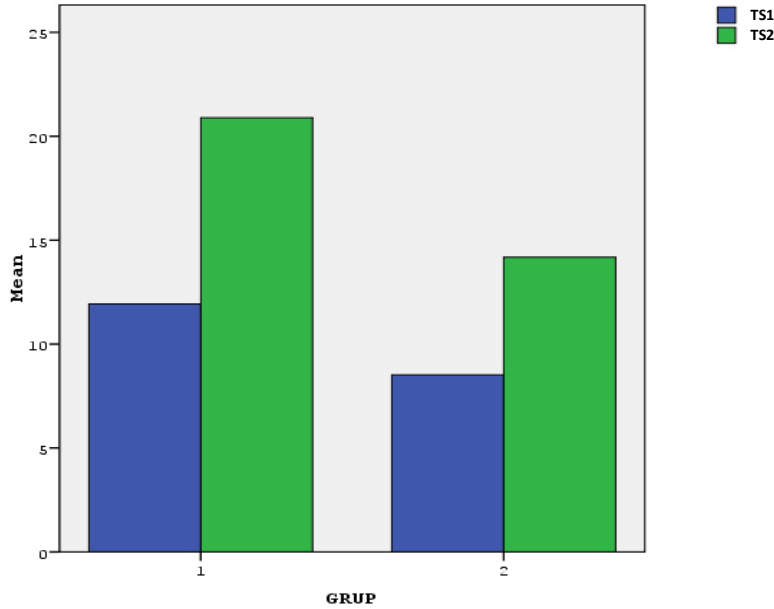
Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama TS değeri $17,5 \pm 11,6$ 'dır. En düşük %2 ve en yüksek %80'dür. Kızların ortalama TS değeri

%17,7±12,6, erkeklerin ise %17,3±10,8'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama TS değeri %20,8±13,9'dur. En düşük %4 ve en yüksek %80'dir. Kızların ortalama TS değeri %21,5±16,5, erkeklerin ise %20,3±11,8'dir. Kız ve erkeklerin ortalama TS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama TS değeri %14,1±7,5'dir. En düşük %2 ve en yüksek %39'dur. Kızların ortalama TS değeri %14,5±6,6, erkeklerin ise %13,8±8,4'dür. Kız ve erkeklerin ortalama TS değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grafik-12) Dördüncü ve dokuzuncu ay TS değerlerindeki değişim:



13.a) Dördüncü ay olgu grubunda ferritin ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dördüncü aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama ferritin değeri 40,6±31,1 ng/ml'dir. En düşük 4,4 ng/ml ve en yüksek 148 ng/ml'dir. Kızların ortalama ferritin değeri 42,1 ±31,6 ng/ml, erkeklerin ise 39,2±30,8 ng/ml'dir. Kız ve erkeklerin ortalama ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama ferritin değeri 36,7±31,2 ng/ml'dir. En düşük 5,3 ng/ml ve en yüksek 148 ng/ml'dir. Kızların ortalama ferritin değeri 38,7±34,3 ng/ml, erkeklerin ise 35,1±29 ng/ml'dir. Kız ve erkeklerin ortalama ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama ferritin değeri $44,5 \pm 30,8$ ng/ml'dir. En düşük 4,4 ng/ml ve en yüksek 145,9 ng/ml'dir. Kızların ortalama ferritin değeri $45 \pm 29,5$ ng/ml, erkeklerin ise $43,9 \pm 32,7$ ng/ml'dir. Kız ve erkeklerin ortalama ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

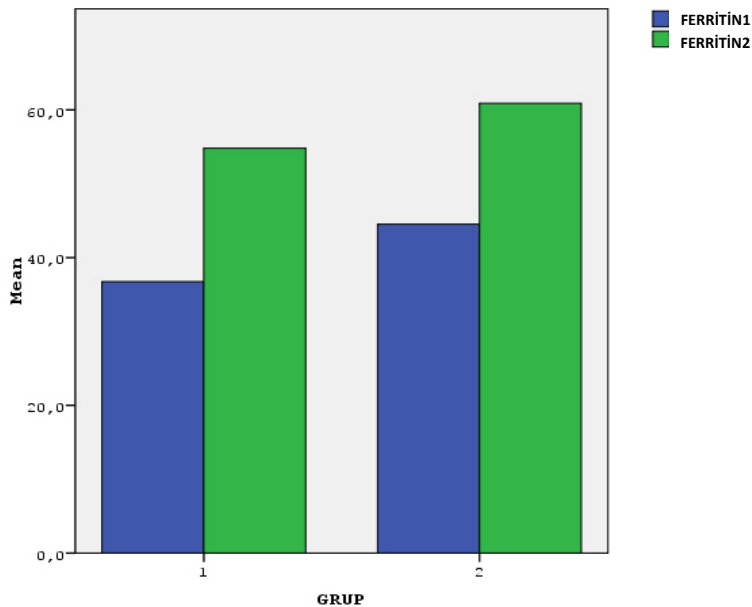
13.b) Dokuzuncu ay olgu grubunda ferritin ölçümlerinin değerlendirilmesi:

Dokuzuncu aydaki tüm olguların (grup1 ve 2) ortalama ferritin değeri $57,8 \pm 40,6$ ng/ml'dir. En düşük 6,7 ng/ml ve en yüksek 281,7 ng/ml'dir. Kızların ortalama ferritin değeri $63,3 \pm 45,1$ ng/ml, erkeklerin ise $52,7 \pm 35,5$ ng/ml'dir. Kız ve erkeklerin ortalama ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-1'deki bebeklerin ortalama ferritin değeri $54,8 \pm 34,6$ ng/ml'dir. En düşük 7,2 ng/ml ve en yüksek 161,4 ng/ml'dir. Kızların ortalama ferritin değeri $61,2 \pm 37,5$ ng/ml, erkeklerin ise $49,6 \pm 31,8$ ng/ml'dir. Kız ve erkeklerin ortalama ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grup-2'deki bebeklerin ortalama ferritin değeri $60 \pm 45,9$ ng/ml'dir. En düşük 6,7 ng/ml ve en yüksek 281,7 ng/ml'dir. Kızların ortalama ferritin değeri $65,1 \pm 51,4$ ng/ml, erkeklerin ise $56,3 \pm 39,6$ ng/ml'dir. Kız ve erkeklerin ortalama ferritin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Grafik-13) Dördüncü ve dokuzuncu ay ferritin değerlerindeki değişim:



9.2)İSTATİKİ KARŞILAŞTIRMALAR

A) BÜYÜME PARAMETRELERİ

A-1) Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ay büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.

Dördüncü ayda her iki gruptaki vakalar büyüme parametreleri(tartı, boy, baş çevresi) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo VII.I'de $p>0,05$).

Tablo VII.I: Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ay büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.

	GRUP-1		GRUP-2		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
TARTI(kg)	6,31	1,38	6,15	1,12	0,81
BOY(cm)	67,3	3,36	66	3,23	0,74
BÇ(cm)	43,2	2,11	42,9	1,86	0,65

A-2) Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ay büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.

Dokuzuncu ayda her iki gruptaki vakalar büyüme parametreleri(tartı, boy, baş çevresi) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo VII.II'de $p>0,05$).

Tablo VII.II: Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ay büyüme parametrelerinin karşılaştırılması.

	GRUP-1		GRUP-2		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
TARTI(kg)	8,3	1,39	7,89	1,06	0,06
BOY(cm)	69,3	3,5	68	3,2	0,062
BÇ(cm)	45,2	1,8	44,8	1,8	0,07

B) ERİTROSİT VE DEMİR PARAMETRELERİ

B-1) Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

Grup-1 ve 2'deki vakaların 4.ay ortalama demir ve TS değerleri kıyaslandığında, grup-1'deki vakaların demir ve TS değerleri, grup-2'deki vakalara göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo VIII'de sırasıyla p: 0,013, 0,033). Diğer eritrosit ve demir parametreleri açısından her iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo VIII: Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

	GRUP-1		GRUP-2		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
HB(g/dl)	10,5	0,33	10,6	0,,28	0,069
HTC(%)	32	1,24	32,1	1,38	0,466
OEH(fl)	76,6	4,54	75,1	3,82	0,066
OEHb(pg)	25,8	1,7	25,5	2,09	0,28
OEHbK(g/dl)	34,6	5,61	33,8	1,05	0,76
RDW	14,3	1,89	13,9	1,58	0,391
DEMİR(mcg)	35,1	24,3	26,02	17,5	0,013
TDBK(mcg/dl)	305,8	58,6	294,8	53,6	0,30
TS(g/l)	11,9	10,01	8,52	6,27	0,033
FERRİTİN(ng/ml)	36,7	31,2	44,5	30,8	0,189

B-2) Grup-1'deki vakaların dördüncü ve dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

Grup-1'deki vakaların 4.ay ve 9. ay Hb, Htc, RDW, demir, TS, ferritin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo IX'da sırasıyla p;0,001; 0,001; 0,01; 0,001; 0,001; 0,001). Diğer eritrosit ve demir parametreleri açısından her iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo IX: Grup-1'deki vakaların dördüncü ve dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

GRUP-1	4.AY		9.AY		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
HB(g/dl)	10,5	0,33	11,7	0,6	0,001
HTC(%)	32	1,24	34,6	1,7	0,001
OEH(fl)	76,6	4,54	76,2	2,9	0,36
OEHb(pg)	25,8	1,7	26,1	1,4	0,09
OEHbK(g/dl)	34,6	5,61	34,2	1,07	0,59
RDW	14,3	1,89	13,7	1,16	0,01
DEMİR(mcg)	35,1	24,3	55,5	1,84	0,001
TDBK(mcg/dl)	305,8	58,6	289,9	67,5	0,09
TS(g/l)	11,9	10,01	20,8	3,9	0,001
FERRİTİN(ng/ml)	36,7	31,2	54,8	34,6	0,001

B-3) Grup-2'deki vakaların dördüncü ve dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

Grup-2'deki vakaların 4.ay ve 9.ay Hb, Htc, OEHBK, RDW, demir, TS, ferritin değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo X'da sırasıyla p; 0,001; 0,001; 0,03; 0,02; 0,001; 0,001; 0,001). Diğer eritrosit ve demir parametreleri açısından her iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo X: Grup-2'deki vakaların dördüncü ve dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

GRUP-2	4.AY		9.AY		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
HB(g/dl)	10,6	0,28	11,3	0,5	0,001
HTC(%)	32,1	1,38	33,5	1,5	0,001
OEH(fl)	75,1	3,82	74,7	3,18	0,41
OEHB(pg)	25,5	2,09	25,6	2,19	0,74
OEHBK(g/dl)	33,8	1,05	34	0,85	0,03
RDW	13,9	1,58	14,3	1,6	0,02
DEMİR(mcg)	26,02	17,5	42,6	19,8	0,001
TDBK(mcg/dl)	294,8	53,6	304,1	58	0,18
TS(g/l)	8,52	6,27	14,1	7,5	0,001
FERRİTİN(ng/ml)	44,5	30,8	60,9	45,9	0,001

B-4) Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırılması.

Grup-1 ve 2'deki vakaların 9.ay Hb, Htc, OEH, RDW, demir ve TS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo XI'de sırasıyla p; 0,001; 0,001; 0,025; 0,02; 0,006; 0,002). Diğer eritrosit ve demir parametreleri açısından her iki grup arasında bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo XI: Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametrelerinin karşılaştırması.

	GRUP-1		GRUP-2		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
HB(g/dl)	11,7	0,6	11,3	0,5	0,001
HTC(%)	34,6	1,7	33,5	1,5	0,001
OEH(fl)	76,2	2,9	74,7	3,18	0,025
OEHb(pg)	26,1	1,4	25,6	2,19	0,12
OEHbK(g/dl)	34,2	1,07	34	0,85	0,52
RDW	13,7	1,16	14,3	1,6	0,02
DEMİR(mcg)	55,5	1,84	42,6	19,8	0,006
TDBK(mcg/dl)	289,9	67,5	304,1	58	0,23
TS(g/l)	20,8	3,9	14,1	7,5	0,002
FERRİTİN(ng/ml)	54,8	34,6	60,9	45,9	0,43

C-1) Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ayda DE yönünden değerlendirilmesi:

Dördüncü ayda, $Hb \geq 9,5$ g/dl ve $TS < \%16$ kriterlerine göre grup-1'de 41 (%73,2) olguda, grup-2'de 46 (%82,1) olguda demir eksikliği gözlemlendi. $Hb < 9,5$ ve $TS < 16$ kriterlerine göre demir eksikliği anemisi saptanan 18 vaka çalışma dışı bırakıldı. Her iki grup arasında demir eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo XII, $p > 0,05$).

Tablo XII: Grup-1 ve 2'deki vakaların dördüncü ayda DE yönünden karşılaştırılması.

	Grup-1		Grup-2		Toplam			
	n	%	n	%	n	%	Ki-kare	p
DE								
$Hb \geq 9,5 + TS < 16$	41	73,2	46	82,1	87	77,7	1,2	0,25

C-2) Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ayda DE ve DEA yönünden değerlendirilmesi:

Dokuzuncu ayda $Hb \geq 11$ g/dl ve $TS < \%16$ kriterlerine göre grup-1'de 17 (%30,3) olguda, grup-2'de 23 (%41) olguda demir eksikliği gözlemlendi. $Hb < 11$ g/dl ve $TS < \%16$ kriterlerine göre grup-1'de 5 (%8,9) olguda, grup-2'de 12 (%12) olguda demir eksikliği anemisi gözlemlendi. Her iki grup arasında demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo XIII, $p > 0,05$).

Tablo XIII: Grup-1 ve 2'deki vakaların dokuzuncu ayda DE ve DEA yönünden karşılaştırılması.

	<i>Grup-1</i>		<i>Grup-2</i>		<i>Toplam</i>			
	n	%	n	%	n	%	Ki-kare	p
DE								
HB>=11+TS<16	17	30,3	23	41	40	35,7	1,4	0,23
DEA								
HB<11+TS<16	5	8,9	12	21,4	17	15,1	3,39	0,65

D-) İlaç Yan Etkileri yönünden olguların değerlendirilmesi:

Tüm vakalarda ilaç yan etkileri görülme sıklığı %34,8' idi (Tablo XIV; n=39). Grup-1'de 23 vakada (%41,1), Grup-2'de 16 vakada (%28,5) yan etki görüldü. Her iki grupta ishal (%10,7, %7,1), kusma (%5,3, %3,5), kabızlık (%3,5, %3,5) gibi gastrointestinal sistem ile ilgili yan etkiler ilk sırada yer almaktaydı. Profilaksi sırasında grup-1'de %10,7, grup-2'de %7,1 oranında enfeksiyon görüldü. İlaç alımında zorluk her iki preparatda da benzer oranlarda gözlemlendi (%7,1, %3,5). Tüm ebevenler profilaksi öncesi diş bakımı konusunda bilgilendirilmesine rağmen, dişlerde boyanma sıklığı her iki grup için %3,5 oranında saptandı.

Tablo XIV:Grup1 ve 2’deki vakaların ilaç yan etkileri yönünden karşılaştırılması.

		<i>Grup-1</i>		<i>Grup-2</i>			
		n	%	n	%	Ki-kare	p
İshal	Evet	6	10,7	4	7,1	0,43	0,7
	Hayır	50	89,3	52	92,9		
Kabızlık	Evet	2	3,5	2	3,5	0,0	1
	Hayır	54	96,5	54	96,5		
Kusma	Evet	3	5,3	2	3,5	0,2	0,6
	Hayır	53	94,7	54	96,5		
Enfeksiyon	Evet	6	10,7	4	7,1	0,43	0,7
	Hayır	51	89,3	52	92,9		
Tad beğeni	Evet	4	7,1	2	3,5	0,7	0,4
	Hayır	52	92,9	54	96,5		
Diş lekesi	Evet	2	3,5	2	3,5	0,001	1,0
	Hayır	54	96,5	54	96,5		

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi dünyada sık görülen bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerde daha sık olmakla beraber gelişmiş ülkeler için de günümüzde halen sorun olmaya devam etmektedir (87). Anemi tanımlamasında en değerli kriter olarak kabul edilen Hb eşik değeri DSÖ tarafından toplum farkı gözetmeksizin tüm çocuklar için 11 g/dl olarak bildirilmektedir (91). Süt çocuklarında, anemi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda DSÖ'nün belirlediği eşik değer dışında; farklı Hb eşik değerleri de belirtilmektedir. Çoğu araştırmacıların çalışmalarında kaynak olarak gösterdiği Dallman, 3-6 aylık bebeklerin Hb eşik değerini (-2SD) 9,5 g/dl, 6-24 ay arası bebeklerin Hb eşik değerini 10,5 g/dl olarak vermektedir (92). Oski ve Nathan 0,5-2 yaş arasında bebekler için Hb eşik değerini 11 g/dl olarak göstermektedir (93). Çalışmamızda anemi kriteri olarak dört aylık çocuklarda Hb eşik değeri 9,5 g/dl, dokuz aylık çocuklar için ise Hb eşik değeri 11 g/dl alınmıştır.

Süt çocukluğu döneminde üç aydan uzun süren DEA'nin büyüme, nöromotor ve mental gelişme üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir (87). Özellikle anemi oranı yüksek olan az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gelecek kuşakları etkileyebilen önemli bir sorun haline gelmektedir (2). Tüm dünyada, anemi sıklığı okul öncesi dönem için %47,4 düzeylerine ulaşmaktadır (2). Ülkemiz çocuklarında anemi %32,6 sıklıkla, orta düzeyde (%20-39,9) bir halk sağlığı sorunu olmayı sürdürmektedir (47). Bu nedenle, demir profilaksi programının düzenli bir şekilde uygulanması önemlidir.

Ülke genelinde uygulanmakta olan 'Demir Gibi Türkiye' programı öncesinde yapılan çalışmalarda DEA sıklığı %17,2-%62,5 olarak bildirilmektedir (47). Kliniğimizde süt çocuklarında anemi sıklığı üzerine yapılan bir çalışmada 4. ayın bitiminde DE oranı %19,8, DEA oranı %11 iken, 6. ayda bu oranlar sırasıyla %45 ve %21,6 olarak bulunmuştur (94).

Literatürde DEA tedavisinde farklı demir preparatlarının karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Bazı çalışmalarda Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatlarının tedavideki etkinliği arasında fark saptanmamışken (95,96,97,98,99), bazılarında Fe^{+2} preparatlarının tedavide daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (88,89,90).

Kliniğimizde farklı demir preparatlarının tedavideki etkinliğini araştıran bir çalışmada da Fe^{+2} preparatlarının, Fe^{+3} preparatlarına oranla daha etkili olduğu ortaya konmuştur (88).

DE ve DEA'nın çocuk sağlığı üzerine olumsuz etkilerini en aza indirmek amacıyla tüm Türkiye'de 2004 yılından itibaren uygulanmaya başlanan 'Demir Gibi Türkiye' programı çerçevesinde, tüm süt çocuklarına 4. aydan itibaren uygulanmakta olan demir desteği (10 damla/gün) sonrasında yapılan etkinlik çalışmasında, ülkemiz çocuklarında demir preparatlarının (%53 Fe^{+2} , %28,8 Fe^{+3}) uygulama oranı %70,2 bulunmuştur (47). Demir desteği başlama yaşı sağlıklı term bebeklerde 5,85 ay, demir desteği uygulama süresi ortalama 4,07 ay olarak tespit edilmiştir (47). Çocukların sadece %31'inde 5 ay ve üzeri demir desteği uygulanabilmiştir (47). Demir profilaksisi alan 12-23 ay süt çocuklarında anemi sıklığı %7,8 bulunmuştur (47). Yan etki sıklığı incelendiğinde dışkı rengine koyulaşma %43, dişlerde boyanma %19,7, ishal %14,1, kabızlık %14,1, huzursuzluk %13, kusma %12 vakada görülmüş olup, çocukların %36,5'i ilacın tadını beğenmemiştir (47).

DEA profilaksisinde en etkili ilaç dozunu araştıran çok sayıda araştırma vardır (10,100,101,102,103,104,105).

Vatandaş N ve ark. (100) miadında doğan, sağlıklı çocuklara 4-12 aylar arasında Fe^{+2} 1 mg/kg/gün profilaksisi uygulamış ve profilaksinin Hb (p:0,0001), OEH (p:0,001), RDW (p:0,0001), ferritin (p:0,001) parametreleri üzerine etkili olduğunu saptamıştır. Profilaksi sonrası kontrol grubuna oranla çalışma grubunda (sırasıyla %20 ve %2) DE ve DEA daha düşük bulunmuş ve ayrıca demir profilaksisinin büyüme üzerine etkisinde kontrol grubuna oranla farklılık gözlemlenmemiştir (p>0,05).

Yurdakök K ve ark. nın (101) sağlıklı, term bebeklerde yaptıkları bir çalışmada Fe^{+2} profilaksisi 1 mg/kg/gün ve 7 mg/kg/hafta olarak uygulanmıştır. Demir profilaksisinin 1 mg/kg/gün olarak uygulandığı vakalarda DE veya DEA oranı %26, 7 mg/kg/hafta şeklinde uygulandığı vakalarda DE veya DEA oranı %13,6, kontrol grubunda ise bu oran %31,8 bulunmuştur. Ancak her üç grubun DE veya DEA oranları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0,05). Profilaksi grupları ve kontrol grubunda

9. aydaki Hb, OEH, RDW, demir ve TS değerleri benzer bulunmuş ($p>0,05$), her üç grubun büyüme parametreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Günlük ve haftalık demir preparatı uygulanan çocuklarda toplam yan etki oranı %44,4 bulunmuş olup, günlük ve haftalık profilaksi uygulanan gruplar arasında yan etki oranları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla %34,8, %54,5, $p>0,05$).

Ermiş B ve ark. nın (102) sağlıklı, term bebeklerde yaptığı bir çalışmada; Fe^{+2} profilaksisi vakalara 1 mg/kg/gün, 2 mg/kg/gün ve 2 mg/kg/gün aşırı şeklinde uygulanmış, bir gruba da placebo verilmiştir. Profilaksi uygulanan her üç grupta DE ve DEA olan olgulara rastlanmamış, placebo alanlarda DE oranı %17, DEA oranı ise %9 bulunmuştur. Profilaksinin eritrosit ve demir parametreleri üzerine etkinliği incelendiğinde; üç değişik doz uygulamasının Hb değeri üzerine etkinliği benzer bulunmakla birlikte ($p>0,05$), OEH ve ferritin değerleri üzerine en etkili dozun 2 mg/kg/gün olduğu, etkinlik yönünden ikinci sırada 2 mg/kg/gün aşırı doz uygulamasının geldiği saptanmıştır. Yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde; profilaksinin 2 mg/kg/gün uygulandığı vakalarda yan etki oranının en yüksek olduğu (%7), daha sonra 1 mg/kg/gün uygulanan vakaların geldiği (%4), en düşük oranın 2 mg/kg/gün aşırı uygulanan vakalarda olduğu (%2,5) gözlemlenmiştir. Her üç doz uygulamasının büyüme parametrelerine etkisi benzerdi ($p>0,05$). Sonuç olarak 2 mg/kg/gün aşırı doz uygulaması yüksek etkinlik ve düşük yan etki nedeniyle önerilmiştir.

Jitender N ve ark. (103) sağlıklı, term bebeklere 2 mg/kg/gün Fe^{+2} profilaksisi uygulamış, Hb ve ferritin değerleri üzerine etkinliğini göstermiştir ($p<0,05$). Yan etki açısından değerlendirildiğinde dişte boyanma oranı çalışma grubunda %90,7, kontrol grubunda %1,6 saptanmıştır ($p<0,001$). Diğer yan etkiler açısından profilaksi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Arvas A ve ark. nın (104) kliniğimizde yapılan bir çalışmada term, sağlıklı bebeklerde 1 mg/kg/gün dozunda uygulanan Fe^{+2} profilaksisi sonrası DE oranı %7,1, DEA oranı %2,4 bulunmuştur. Profilaksinin Hb ($p<0,0001$), Htc ($p<0,0001$), OEH ($p<0,0001$), RDW ($p<0,001$), demir ($p<0,0001$), TDBK ($p<0,005$) ve ferritin ($p<0,0001$) parametreleri üzerine etkili olduğu gösterilmiş olup, vücut ağırlığı ($p:0,018$) dışında, büyüme üzerine etkisi saptanmamıştır.

Yalçın S ve ark. (105) sağlıklı, term bebeklere Fe^{+2} preparatlarını 1 mg/kg/gün olarak üç ay süre ile uygulaması sonucunda hiç DEA vakasına rastlanmamışken, kontrol grubunda DEA oranı %22,2 bulunmuştur. DE oranı ise ($\text{TS} < \%10$) profilaksi grubunda %14,3, kontrol grubunda ise %66,6 bulunmuş; ferritin düşüklüğü (< 10 ng/ml) için ise bu değerler sırasıyla %22 ve %33'tür. Profilaksi sonrası her iki grup arasında Hb ve ferritin değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Demir profilaksisinin büyüme üzerine etkisi gösterilemezken, demir ($p:0,01$), TDBK ($p:0,0008$), TS ($p:0,01$) değerleri üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

Gür E ve ark. nın (10) kliniğimizde yaptığı bir prospektif çalışmada, demir eksikliği anemisi profilaksisinde Fe^{+2} preparatının, Fe^{+3} preparatına göre 1 mg/kg/gün dozunda beş aylık uygulama sürecinde; Hb, OEH, demir, ferritin ve TS değerleri üzerine daha etkili olduğu (sırasıyla; $p:0,024$, $p:0,006$, $p:0,021$, $p:0,017$, $p:0,0001$, $p:0,004$) gösterildi. Profilaksi sonrası anemi (< 11 g/dl) oranı Fe^{+2} preparatı uygulanan grupta %26,1, Fe^{+3} preparatı uygulanan grupta %39,8 bulundu ($p:0,058$). Düşük TS ($< \%16$) olan vakaların sıklığı ise Fe^{+2} alan grupta %53,5, Fe^{+3} alan grupta ise %71,8 idi ($p:0,016$). Düşük ferritin düzeyine (< 12 ng/ml) sahip vaka oranı, Fe^{+2} grubunda %7,4, Fe^{+3} grubunda %21,6 bulundu ($p:0,011$). Her iki preparatın büyüme üzerine etkileri benzer idi ($p > 0,05$). Bu çalışmada; Fe^{+2} preparatının profilakside, Fe^{+3} preparatına göre daha etkin olduğu sonucuna varıldı, ancak profilaksiye rağmen DE ve DEA olan vakaların düşük oranlarda olmaması doz yetersizliğini düşündürmüş ve bu çalışma sonucunda farklı demir preparatlarının, 2 mg/kg/gün dozunda, etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir tez çalışması planlanmıştır.

Bu amaçla planlanan çalışmamızda; miadında doğan, sağlıklı, tek başına anne sütü ile beslenen bebekler iki gruba ayrılarak, dördüncü aydan itibaren Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları 2 mg/kg/gün dozunda oral yolla uygulandı. Profilaksi öncesi eritrosit ve demir parametreleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında; iki değerlikli demir preparatlarının uygulandığı vakalarda (grup-1), demir ve TS değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p:0,013$, $p:0,033$, Tablo VIII). Ancak her iki grup demir eksikliği ($\text{Hb} > 9,5$ g/dl, $\text{TS} < \%16$) oranları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla %73,2; %82,1, $p > 0,05$, Tablo XII). Dördüncü ayda

ortalama demir ve TS düzeyi açısından grup-1'deki vakalar daha avantajlı görünse de, DE yönünden her iki grup arasında fark olmaması, grup-1 ve grup-2'nin dokuzuncu ay değerleri açısından karşılaştırılabilir olduğunu düşündürmektedir. Grup-1 ve grup-2 kendi içinde ayrı ayrı dördüncü ve dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametreleri açısından karşılaştırıldığında; grup-1 için ortalama Hb, Htc, demir, TS, ferritin değerlerinde dokuzuncu ayda anlamlı artış, RDW değerlerinde anlamlı azalma kaydedildi (sırasıyla p:0,001, p:0,001, p:0,001, p:0,001. p:0,001, p:0,01; Tablo IX). Grup-2 için ise Hb, Htc, OEHBK, demir, TS ve ferritin değerlerinde anlamlı artış, RDW değerlerinde anlamlı azalma gözlemlendi (sırasıyla p:0,001, p:0,001, p:0,03, p:0,001, p:0,001, p:0,001, p:0,02, Tablo X). Bu durum profilakside her iki demir preparatının da etkin olduğunu göstermektedir. Profilaksi sonrası grup-1 ve grup-2; dokuzuncu ay eritrosit ve demir parametreleri açısından karşılaştırıldığında grup-1'in ortalama Hb, Htc, OEH, demir ve TS değerleri anlamlı olarak yüksek, ortalama RDW değeri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla p:0,001, p:0,001, p:0,025, p:0,006, p:0,002, p:0,02, tablo XI). Bu durum Grup-1 vakalarında dördüncü aydaki demir ve TS değerlerinin daha yüksek olmasının bir yansıması olabilir. Oysa DE (Hb $\geq$ 11 g/dl ve TS $\leq$ 16) (sırasıyla %30,3, %41, p>0,05, Tablo XIII) ve DEA (Hb<11 g/dl ve TS $\leq$ 16) (sırasıyla %8,9, %21,4, p>0,05; Tablo XIII) yönünden karşılaştırıldığında her iki grup benzer bulundu. Bu durum DE ve DEA profilaksisinde her iki preparatın da benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir. Ancak, beş aylık profilaksi sonrası DE ve DEA oranlarının azımsanmayacak düzeyde devam etmesi, profilaksi süresinin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Gür E ve ark. nın (10) çalışmasında, demir eksikliği profilaksisinde Fe⁺² ve Fe⁺³ preparatlarının 1 mg/kg/gün uygulamasında, Fe⁺² preparatının etkinliği Fe⁺³ preparatına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada Fe⁺² ve Fe⁺³ preparatları ile yapılan profilaksi (5 ay süre ile) sonrası DE oranı sırasıyla %53,5, %71,8 bulunmuş, anemi oranı ise sırasıyla %26,1, %39,8 saptanmıştır. Bu değerler çalışmamızın sonuçları ile kıyaslandığında, demir dozunun yarıya inmesi ile DE ve anemi görülme sıklığının yaklaşık iki kat arttığını göstermektedir. 'Demir Gibi Türkiye' projesi kapsamında 12-23 ay süt çocuklarında demir profilaksisi (10 damla/gün) sonrasında anemi oranı %7,8 bulunmuştur (47). Bu sonuç bizim çalışmamıza uygunluk göstermektedir. Yurdakök K ve ark. (101) 1 mg/kg/gün dozunda uyguladığı profilaksi sonrası DE veya DEA oranını %26 bulmuştur. Vatandaş N ve ark. (100) Fe⁺² preparatı ile (1 mg/kg/gün) uyguladığı profilaksi sonrası DE oranını %20, demir eksikliği anemisi

oranını %2 bulmuştur. Düşük doz profilaksiye rağmen daha uzun süreli (8 ay süre ile) demir preparatı uygulaması neticesinde DE ve DEA sıklığı bizim çalışmamızdaki değerlerin altındadır. Bu sonuç düşük demir preparatı dozuna rağmen daha uzun süre profilaksi ile sağlanmış olabilir. Oysa Yalçın S ve ark. nın (105) çalışmasında üç ay gibi daha kısa süreli bir profilaksi ile (Fe^{+2} preparatı, 1 mg/kg/gün dozunda) DE oranını ($\text{TS} < \%10$) %14,3 düzeyinde bulmuştur ve DEA vakasına rastlanmamıştır. Bu sonuç bizim değerlerimizin çok altındadır. Ermiş B ve ark. nın (102) yaptıkları çalışmada, profilakside en etkin dozun 2 mg/kg/gün olduğu sonucuna varmış, ancak bu çalışmada beş aylık profilaksi sonrası DE ve DEA vakasına hiç rastlamamıştır. Bu sonuçlar çalışmamıza uygunluk göstermemektedir.

Demir profilaksisinin büyüme parametreleri üzerine etkinliği araştırıldığında; çalışmamızda profilaksi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı, boy, baş çevresi değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$, Tablo VII.II). Vatandaş N ve ark. nın (100) 1 mg/kg/gün dozunda uyguladıkları Fe^{+2} profilaksisinin büyüme parametreleri üzerine etkisiz olduğu saptanmış ($p > 0,05$). Yurdakök K ve ark. nın (101) mg/kg/gün ve 7 mg/kg/hafta Fe^{+2} profilaksisi uyguladıkları çalışmada, her iki grubun büyüme parametreleri arasında anlamlı bir fark bulunmamış ($p > 0,05$). Gür E ve ark. nın (10) yaptığı çalışmada Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatlarının büyüme parametreleri üzerine etkisi çalışmamızda olduğu gibi benzer bulunmuştur ($p > 0,05$). Yalçın S ve ark. (105) Fe^{+2} profilaksisi uygulanan grup ile kontrol grubu arasında büyüme parametreleri açısından bir farklılık saptamamıştır ($p > 0,05$). Ermiş B ve ark. (102) 1 mg/kg/gün, 2 mg/kg/gün, 2 mg/kg gün aşırı uygulamalarında büyüme parametresi açısından fark gözlememiştir ($p > 0,05$). Bu sonuçlar çalışmamıza uymaktadır.

Demir preparatlarının yan etkileri açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda tüm vakalarda yan etki sıklığı %34,8 idi (Tablo XIV). Grup-1’de yan etki sıklığı grup-2’ye göre daha yüksek görülmesine karşın arada anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıya; %41,1 ve %28,5, $p > 0,05$). Her iki grupta da gastrointestinal sistemle ilgili ishal (%10,7, %7,1), kusma (%5,3, %3,5), kabızlık (%3,5, %3,5) ile ilgili yan etkiler başta gelmekteydi. Profilaksi sırasında; enfeksiyon (%10,7, %7,1) ve ilacın tadını beğenmeme (%7,1, %3,5) oranında görüldü. Jitender N ve ark. nın (103) 2 mg/kg/gün Fe^{+2} profilaksisi vererek yaptıkları çalışmada, ishal ve ÜSYE sıklığı ise %5,7 oranında

saptanmıştır. Bu oran bizim çalışmamıza göre daha düşük düzeydedir. ‘Demir Gibi Türkiye’ projesi çalışmasında dişlerde boyanma %19,7, ishal %14,1, ilacın tadını beğenmeme %36,5 sıklığında bulunmuştu (47). Bu değerler bizim çalışmamıza göre daha yüksekti. Ermiş B ve ark. nın (102) yaptığı çalışmada proflaksinin 2 mg/kg/gün uygulandığı vakalarda yan etki oranının en yüksek olduğu (%7), daha sonra 1 mg/kg/gün uygulanan vakaların geldiği (%4) gözlemlenmiş olup, sonuçlar çalışmamıza göre daha düşük bulunmuştur. Yurdakök K ve ark. nın (101) çalışmalarında yan etki oranı 1 mg/kg/gün Fe^{+2} proflaksisi alanlar için %3,8, 7 mg/kg/hafta Fe^{+2} proflaksisi alanlar için ise %54,5 bulunmuştur. Aynı çalışmada dişlerde boyanma sıklığı günlük demir preparatı alan grupta %21,7, haftalık demir preparatı alan grupta ise %36,3 bulunmuştu. Jitender N ve ark. (103) 2 mg/kg/gün Fe^{+2} proflaksisi vererek yaptıkları çalışmada, dişlerde boyanma yan etki oranı %89,4 saptanmıştı. Bizim yaptığımız çalışmamızda ise dişlerde boyanma sıklığı her iki grup için %3,5 bulundu. Diş boyanma sıklığının bizim çalışmamızda daha düşük oranda saptanmış olması proflaksi öncesi diş bakımı konusunda tüm ebeveynlerin bilgilendirilmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; 2 mg/kg/gün dozunda proflaksi uygulamasında Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları arasında etkinlik farkı olmadığı ortaya konmuş olup, profilaksi sonrası DE ve DEA sıklığının azımsanmayacak oranlarda olması nedeniyle, beş ay süre ile uygulanan proflaksinin DE ve DEA önlemede yeterli olmadığı görüşüne varılmıştır. Bu nedenle; farklı doz ve uygulama süreleri ile her iki preparatın etkinliklerinin karşılaştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Fe⁺² ve Fe⁺³ preparatlarının 2 mg/kg/gün dozunda DE ve DEA'nın önlenmesindeki etkinlikleri benzer bulundu.
- 2) Yan etki sıklığı açısından her iki preparat arasında fark yoktu ve hiçbir vakada yan etki nedeniyle ilacı bırakma durumu ortaya çıkmadığından, bu dozda proflaksinin uygulanabilir olduğunu düşünmekteyiz.
- 3) Her iki preparatın büyüme parametreleri üzerine etkisi benzerdir.
- 4) Etkinlik ve yan etkiler açısından her iki grup arasında farklılık gözlenmemiş olması, her iki preparatın da proflakside tercih edilebileceğini göstermektedir.
- 5) Çalışmamızda proflaksi sonrası DE ve DEA sıklığı azalmasına rağmen küçümsenmeyecek oranlarda devam ediyor olması sonucunda beş aylık proflaksi süresinin uygun olmadığı kanaatine varılmıştır.
- 6) Bu konuda daha büyük gruplarla, örneğin çok merkezli çalışmalarla, farklı sürelerde ve farklı dozlarda demir verilerek en uygun profilaksi zamanının ve proflaksi dozunun belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1.De Maeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. World Health Statist Quart 1985;38: 302-316.
- 2.Iron deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control A guide for programme managers, WHO(World Health Organisation) 2001, 30-40
- 3.Simes MA, Salmanpera L. The weanling iron for all or one. Acta Pediatr Scand. 1989;361:103-878
- 4.Cin S, Çavdar A, Arcasoy A. Degisik ekonomik kosullarda çocuk ve gençlerde iz elementlerin incelenmesi. Cilt 51. Ankara Tıp Fakültesi. 1998; 31: 129-136
- 5.Çetin E.İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması(tez).İstanbul Tıp Fakültesi-1997
- 6.Uzel C, Conrad ME. Absorbtion of heme iron. Semin Hematol 1998;35: 27-34.
- 7.Wilson DB. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A., eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6.th edit. W.B Saunders Company, Philadelphia, 2009; 522-42
- 8.Jacops P. Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. Clinical and experimental studies. Arzn Forsch 1987;37: 113-16.
- 9.Forth W, Schafer SG. Absorbtion of Di- and Trivalent iron. Experimental evidence. Arzn Forsch 1987;37: 96-100.
- 10.Gür E, Yıldız İ, Ocak S, Can G, Arvas A, Enver T. Bi and Trivalent oral iron preparations on prophylaxis of iron deficiency anemia. Annual Congress For European Society For Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010), 13-16 October 2010-Kuşadası, Turkey
- 11.Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB(eds). Diseases of the Blood. In: Nelson Textbook of Pediatrics.17.ed.Saunders. Philadelphia. 2004;1599-1678.
- 12.Gedikoglu G, Agaoglu L. Kan hastalıkları. In: Neyzi O, Ertugrul T.Pediatric (2. baskı) Cilt 2. izmir. Nobel Tıp Kitapevleri. 1993; 347-63.
- 13.Guyton A. Tıbbi fizyoloji, çev. Gökhan N, Çavusoglu H. (3. baskı) Cilt1. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 1989: 59-71.
- 14.Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi, K, Holliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazeder DM. Orchestration of İron Hemostasis. Binding 122, 5: 785-901

15. Finch CA, Huebers AH. Iron Metabolism. Clin Physio Biochem 1986; 4: 5-10.
16. Montgomery RR, Scott JP. Anemias of Inadequate Production. Iron- Deficiency Anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17.th edit. WB Saunders Company, Philadelphia, 2004; 1614-16
17. Viteri F. Iron deficiency in children. New possibilities for its control. Pediatrics. 1994; 53: 49-60.
18. Dallman PR. Iron Deficiency and Related Nutritional Anemia. In: Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, London. Third Edition, 1987; 274-286.
19. Saarinen UM, Siimes MA, et al. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. J Pediatr 1977; 91: 36-46.
20. Graslund A, Ehrenberg A, Thelander L. Characterisation of the free radical of mammalian ribonucleotide reductase. J Biol Chem 1982; 257: 5711-15.
21. Reichard P, Ehrenberg A. Ribonucleotide reductase-A radical enzyme. Science 1983; 221: 514-19.
22. Hoffbrand AV, Ganeshaguru K, Hooton JWL, Tattersall MHN. Effect of iron deficiency and desferrioxamine on DNA synthesis in human cells. Br J Haem 1976; 33: 517-26.
23. Seligman PA, Klausner RD, Huebers HA. Molecular mechanism of iron metabolism. In: Dyson C, editor. Molecular basis of blood diseases. Philadelphia: 1987: 219-44.
24. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. Br J Haematol 1999; 105: 19-26
25. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16: 327; 45
26. Hagar W, Thell EC, Vichinsky EP. Disease of Iron Metabolism. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 893-909
27. Andrews NC. The molecular regulation of iron metabolism. Fifth Congress of the European Haematology Association. Birmingham, UK, 25-28 June 2000; Educational Book: 191-96.
28. Ian J, Griffin MB, Steven A, Abrams MD. Iron and Breastfeeding. In: Pediatric Clinics of North America W.B. Saunders Company 2001; 48: 48-58.

- 29.Garby L, Sjölin S. Studies on erythrokinetics in infancy IV. The longterm behavior of radioiron in circulating fetal and adult hemoglobin and its faecal excretion. *Acta Pediatr Scand* 1964; 53: 33-42.
- 30.Mims MP, Guan Y, Pospisilova D, et al. Identification of a human mutation of DMT1 in a patient with microcytic anemia and iron overload. *Blood*. 2005;105:1337-42
- 31.Hubert N, Hentze W. Previously uncharacterized isoforms of divalent metaltransporter (DMT)-1: implications for regulation and cellular function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99: 12345-350.
- 32.McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*. 2001; 291:1755-59
- 33.Forth W, Rummel W. Iron Absorbtion. *Physiological Reviews* 1973; 53: 724-32
- 34.Donavan A, Lima CA, Pinkus JL, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab*. 2005;1: 191-200.
- 35.De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPIceruloplasmin. *EMBO J*. 2007;26: 2823-31.
- 36.De Domenico I, Ward DM, Langelier C, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007;18: 2569-78.
- 37.Martin AW, Huebers E, Huebers H, Webb J, Finch CA. A mono-sited transferrin from representative deuterostome: the ascidian *Pyura stolonifera* (sub-phylum Urochordata). *Blood*. 1984; 64: 1047-52.
- 38.Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat. Genet*. 2005;37: 1264-69.
- 39.Andrews NC. Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nat Rev Genet*. 2000;1: 208-217.
- 40.AğaoğluL. Kan Hastalıkları. Anemiler In: Neyzi O, Ertuğrul. *Pediatric. Cilt2*.16.B.İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 1042-64
- 41.Ned RM, Swat W, Andrews NC. Transferrin receptor 1 is differentially required in lymphocyte development. *Blood*. 2003; 102:3711-718.
- 42.Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999; 341:1986- 1995.
- 43.Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron Homeostasis and theassessment of the iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.

- 44.Finberg KA, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet.* 2008. Prepublished on April 13, 2008 as DOI 10. 1038/ug.130.
- 45.Yıldız I, Yüksel L, Kan Hastalıkları. Onat T (Editör).Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul; Eksen yayınları.1996; 516-611
- 46.Ganz T. Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006: 29-35.
- 47.Yalçın SS, Pekcan G, Tezel B, Köksal E, Özbaş S, Yurdakök K, Tunç B, Antunsu AT, Köse MR, Buzgan T, Akdağ R.12-23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırma raporu. TC. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Genel Müdürlüğü Ankara 2009.
- 48.Massawe S.N. , Ronquist G., Nyström L. et al. Iron status and iron deficiency aneamia in adolescents in a Tanzanian suburban area. *Gynecol Obstet invest* 2002; 54: 137-44.
- 49.Baltussen R., Knai C., Sharan M. Iron fortificatioan and iron supplementation are cos-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nur* 2004;134:2678-84.
- 50.Aron A, Baynes R, Bothwell TH, Lyons G, Graham B, Torrance JD. Does plasma transferrin regulate iron absorbtion? *Scand J Haematol.* 1985; 35: 451-54.
- 51.MacDonald VW, Charache S, Hathaway PJ. Iron deficiency anemia: Mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase in guinea pig skeletal muscles. *J Lab Clin Med* 1985;105: 11-18.
- 52.Mehta BC, Panjwani DD, Jhala DA. Electrophysiologic abnormalities ofheart in iron deficiency anemia-Effect of iron therapy. *Acta Hematol* 1983; 70: 189-93.
- 53.Tapiero H, Gate L, Tew KD. Iron: deficiencies and requirements. *BiomednPharmacother* 2001; 55: 324-32.
- 54.Mackler B, Person R. Iron deficiency in the rat: Biochemical studies of brain metabolism. *Pediatr Res* 1978; 12: 217-22.
- 55.Lozaoff B, Brittenham GM. Developmental deficits in iron-deficient infants: Effects of age on severity of iron lack. *J Pediatr* 1982; 101: 948-52.
- 56.Oski FA, Honig AS. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron-deficient infants. *Pediatrics* 1983; 71: 877-82.

- 57.Lozaoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: 1-11.
- 58.Lozaoff B, Brittenham GM. Behavioral aspects of iron deficiency. *Prog Hemat* 1985;14: 23-25.
- 59.Amos SD, List A, Lindgren B, Hunt JV, Chang PN. Cognitive deficits in iron deficient and iron deficient anemic children. *J Ped* 1986; 108:681-89.
- 60.Ghorayeb I, Tison F. Epidemiology of restless legs syndrome. *Rev Neurol*.2009. August 2010 23(4): 433-44
- 61.Hartfield DS, Tan J, Yager JY, et al. The association between iron deficiency and febrile seizures in childhood. *Clin Pediatr*. 2009; 48: 420-26.
- 62.Bhatia MS, Singhal PK, Dhar NK, et al. Breath holding spells:an analysis of 50 cases. *Indian Pediatr*. 1990; 27: 1073-1079.
- 63.Mocan H, Yildiran A, Orhan F, Erduran E. Breath holding spells in 91 children and response to treatment with iron. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 261-62.
- 64.Trujillo MH, Desenne JJ, Pinto HB. Reversible papil edema in iron deficiency anemia. Two cases with normal spinal fluid pressure. *Ann Ophtal* 1972; 5 378-80.
- 65.Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, et al. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Ped* 1990; 117: 430-32.
- 66.Bhatia MS, Singhal PK, Dhar NK, et al. Breath holding spells: an analysis of 50 cases. *Indian Pediatr*. 1990; 27: 1073-79.
- 67.Daouds AS, Batieha A, al-Sheyyab M, Abuekteish F, Hijazi S. Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr*. 1997;130:547-550.
- 68.Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 1973; 48: 864-70.
- 69.Pearson HA, Rosinson JE. The role of iron in host resistance. *Adv Pediatr* 1976; 23: 1-12.
- 70.Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329-34.
- 71.Ulukutlu L, Yıldız İ (Çeviri). Demir eksikliği anemisi. *Pediatric Hematoloji*, ed: Willoughby ML, İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yayınları, 1992: 4-22.

72. Isguven P, Arslanoglu I, Erol M, Yildiz M, Adal E, Erguven M. Serum levels of ghrelin, leptin, IGF-I, IGFBP-3, insulin, thyroid hormones and cortisol in prepubertal children with iron deficiency. *Endocr J*. 2007; 54: 985-90.
73. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol*. 2008;14: 7381-85.
74. Ghosh S, Daga S, Kasthuri D, Musra RC, Chuttanu HK. Gastrointestinal function in iron deficient states in children. *Am J Dis Child* 1972; 123: 14-7.
75. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron deficient anemic rats. *J Nutr* 1989;119: 772-78.
76. Beard JL, Green W, Finch CA. Effects of iron deficiency on thyroid hormone levels and thermoregulation during acute cold exposure. *Am J Physiol* 1979; 247:114-19.
77. Oski F.A. Iron deficiency in infancy and childhood. *N. Engl. J. Med*.1993; 329(3):190-93.
78. Sandstead, H. H. (2003). Zinc is Essential for Brain Development and Function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 16 (4): 165-173.
79. Chen Wu A. , Lesperance L., Bernstein H. Screening for iron deficiency. *Pediatrics in Review*. 2002; 23: 171-78
80. Kazal L.A. Prevention of Iron Deficiency in Infants and Toddlers. *American Family Physician* 2002; 66: 1217-24
81. Neyzi O., Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2.3.B. İzmir : Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.s.1051-54.*
82. Koliarakis V, Marinou M, Vassilakopoulos TP et al. A novel immunological assay for hepcidin quantification in human serum. *PLOS ONE*.2009;4:e4581.
83. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43: 599-622.
84. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226: 349-55.
85. Wharton BA. Iron deficiency in children: Detection and Prevention. *Br J Haematol* 1999; 106: 270-80.
86. Kınık ST, Tuncer AM, Altay Ç. Transferrin receptor on peripheral blood lymphocytes in iron deficiency anemia. *Br J Haematol* 1999; 104: 494-98

- 87.Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias in Hematology of Infancy and Childhood I (4.baskı)1993; p.418-38.
- 88.Arvas A, Gür E.Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? The Turkish Journal of pediatrics 42: 352-53, 2000.
- 89.Gürel D, Karatekin G, Nihoğlu Asiye, Demir eksikliği tedavisinde Fe^{+2} ile Fe^{+3} preparatlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi. T.Klin Pediatri 9: 88-92, 2000.
- 90.Özsoylu Ş, Özbek N.Bioavailability of iron. exp Hematol 19:1065,1991.
- 91.Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology book, 5th edition, 2005; 777
- 92.Dallman PR, Siimes MA. Percentile curves for hemoglobin and red cell volume in infancy and childhood. J Pediatr. 1979; 94: 26-31.
- 93.Oski, Brugnara C, Nathan G. A diagnostic Approach to the Anemic Patient In: Nathan and Oski's ed.Hematology of Infancy and Childhood, 6th ed. W.B Saunders Company, Philadelphia.2003;62,409-419.
- 94.Doğan D, Süt çocuklarında Hb eşik değerinin saptanması (uzmanlık tezi). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. İstanbul 2010.
- 95.'Ankara ili 4 ana çocuk sağlığı ve aile planlaması merkezinde demir eksikliği anemisi olan 4-12 aylık bebeklerde demir preparatı desteği ile demir eksikliği olmayan bebeklerde demir profilaksisinin etkilerinin izlenmesi'; AÇSAB (Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Daire Başkanlığı), Sağlık Bakanlığı 2003.
- 96.Sas G, Nemesanszky, Brauer H, et al. On the therapeutic effects on trivalent and divalent iron deficiency anemia. Arzheim-Forch/drug Res.34(2):1575-79,1984.
- 97.Yılmaz ve ark. Demir eksikliği anemisinde Fe^{+2} ve Fe^{+3} tedavilerinin karşılaştırılması. Ankara üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2001
- 98.Victorin L, Olegard R.Iron in preterm infant: A pilot study comparing Fe^{+2} and Fe^{+3} . tolerance and effect. J Pediatr 105(1):151-52, 1984.
- 99.Naude S, Clijsen, Naulaers G et al. Iron supplementattion in preterm infants: A study comparing the effect and tolerance of a Fe^{+2} and a nonionic Fe^{+3} compound. J Clin Pharmacol 40: 1447-1451,2000.
- 100.Vatandaş NŞ, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Altı aylık çocuklarda beslenme şekli ile hemoglobin düzeyi ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 221-25.

- 101.Yurdakök K, Temiz F, Yalçın S.S, MD, PhD ve Gümrük F, MD. Efficacy of Daily and Weekly Iron Supplementation on Iron Status In Exclusively Breast-Fed Infants. J.Pediatr-Hematol Oncol 2004;26: 284-88.
- 102.Ermiş B, Demirel F, Demircan N, Gürel A. Effects of threeiron supplementations in term healthy infants after 5 months of life. J Trop Pediatr 2002;48: 280-85
- 103.Jitender N, Sachdev H.P.S, Singh T and V. Malika. A Randomized Placebo-controlled Trial of Iron Supplementation in breastfed Young infants Initiated on complementary Feding: Effect on Haematological Status. J Health Popul Nutr; 2004; 22(2): 203-11
- 104.Arvas A, Elgörmüş Y, Gür E, Alikışifoğlu M, Çelebi A.Iron status in breast-fed full-term infants. Turkish Journal of pediatrics(2000); 42: 22-6
- 105.Yalçın S.S, Yurdakök K, Açıkgöz D, Özmert E.Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. Pediatrics International(2000);42: 625-30.

İzlem Formu:

Adı-Soyadı:

Adres:

Telefon:

Doğum tarihi:

Yaş:

Cinsiyet:

Akraba evliliği:

Gebelik anamnezi:

Gebelik haftası:

Doğum öyküsü:

APGAR 1. dak.

5. dak.

Doğum kilosuz:

Doğum boyu:

Doğum baş çevresi:

Demir Eksikliği Tanısı: (Hb $\geq$ 11 g/dl, TS $\leq$ %16)Demir Eksikliği Anemisi Tanısı: (Hemoglobin $<$ 11 g/dl, TS $\leq$ %16)

Hbg(g/dl): , Hct(%): , OEH(fl): , OEHb(pg): OEHbK(g/dl): , Fe(mcg/dl):

, TDBK(mcg/dl): , TS(g/l): , Ferritin(ng/ml):

4. aydaki: Tartı:

boy:

baş çevresi:

Tedavide kullanılan demir preparatı; kullanma süresi:

9.ay: Hbg(g/dl): , Hct(%): , OEH(fl): , OEHb(pg): OEHbK(g/dl): ,

Fe(mcg/dl): , TDBK(mcg/dl): TS(g/l): , Ferritin(ng/ml):

9. aydaki: Tartı:

boy:

baş çevresi:

Çalışmaya alınmayacak risk grubundaki olgular:

Prematürite:

SGA:

Kronik hipoksi:

Düşük et ve et ürünleri ile besleme:

Yetersiz C vit alımı:

Erkenden inek sütü veya Formula ile beslenme:

İlaç Yan etkileri:

İshal:

Kabızlık:

Kusma:

Enfeksiyon:

Tad beğeni:

Diş lekesi: