

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ALTI-YİRMİDÖRT AYLIK ÇOCUKLARDA DEMİR DESTEĞİ
KULLANIMININ, ANNE SÜTÜ ALIMININ VE DEMİRDEN
ZENGİN EK GIDA İLE BESLENMENİN DEMİR EKSİKLİĞİ,
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE BÜYÜME PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. AYŞE ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

Konya-2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİMDALI BAŞKANI
PROF. DR. İSMAİL REİSLİ

**ALTI-YİRMİDÖRT AYLIK ÇOCUKLARDA DEMİR DESTEĞİ
KULLANIMININ, ANNE SÜTÜ ALIMININ VE DEMİRDEN
ZENGİN EK GIDA İLE BESLENMENİN DEMİR EKSİKLİĞİ,
DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE BÜYÜME PARAMETRELERİ
ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. AYŞE ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF.DR.VESİLE MELTEM ENERĞİN

Konya-2019

ÖNSÖZ

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Pediatri AD'da geçirdiğim eğitim sürecim boyunca bilgi ve birikimleriyle yetişmemde katkısı olan başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. İsmail Reisli olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma ayrıca tez danışmanım Prof. Dr. Vesile Meltem Energin'e hem bilimsel olarak hem de hayat tecrübesiyle bana olan katkıları için teşekkür ederim.

Bu süreçte birlikte çalıştığım kıymetli uzman, asistan, hemşire, sekreter, hasta bakıcı, personel, güvenlik görevlisi mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlığıyla hayatımı güzelleştiren eşim Gürcan'a, prenseslerim Elif ve Ayşe Nazlı'ya; her zaman yanımda olan annem Fatime, kardeşlerim Sariye, Aytaç ve Hüseyin'e ve merhum babam İbrahim Ambarlı'ya teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş: Demir eksikliği (DE) tüm dünyada en yaygın görülen mikronutrient eksikliğidir. Çocuklar büyümeye devam ettikleri için daha fazla demire ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle çocuklar DE ve demir eksikliği anemisi (DEA) açısından daha büyük risk altındadırlar. Bu çalışma; 6-24 aylık çocuklarda demir suplementasyonunun doğru önerilip önerilmediği, suplementasyonun doğru uygulanıp uygulanmadığı ve suplementasyon uygulanması, suplementasyonun doğru kullanılması, anne sütü ve demir açısından yeterli düzeyde ek gıda alım düzeyleri ile bunların DE, DEA ve büyüme gelişme üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

Yöntem: NEÜ Meram Tıp Fakültesi Genel Pediatri polikliniğine 01/01/2018 ile 01/02/2019 tarihleri arasında başvuran 6-24 ay yaş aralığında ki hastaların kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ve bu hastaların ailelerine anket uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 204 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 91' i kız ve 113' ü erkekti. Medyan yaş 14 aydı. Çalışmamızda DE sıklığı %53.9 (n=110) ve DEA oranı ise %34,8 (n=71) olarak bulundu. Proflaksi önerilme oranı %95,1' ken proflaksi kullanma oranı %70 olarak tespit edildi. Proflaksi kullanan hastaların ise sadece %20,5' i proflaksiyi doğru kullanıyordu. Proflaksi kullanmamak, proflaksiyi yanlış kullanmak, yetersiz anne sütü alımı ve demirden zengin ek gıda alımının yetersiz olması; faktörlerinin tamamının DE ve DEA sıklığını arttırdığı tespit edildi ($p<0,005$) . DE ve DEA açısından sayılan risk faktörleri içerisinde en fazla etkili olanı proflaksi kullanmamak olarak tespit edildi ($p<0,005$) .Ayrıca DE ve DEA olan hastaların vücut ağırlıkları olmayan hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,005$) .

Tartışma: Sağlık Bakanlığının 2011 yılında yayınladığı raporda; 6-17 ay yaş aralığındaki 3076 çocuk ve annesinin katıldığı bir çalışmada kan örneği alınan 2363 çocukta DEA sıklığı %6,3 olarak sunulmaktadır. Aynı çalışmada DE oranı %28,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada anemi hemoglobin değerinin 11,5 gr/dl' den az olması olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda DE ve DEA oranı oldukça yüksektir. Biz çalışmamızda anemi için 11 gr/dl' nin altındaki hemoglobin değerleri kabul edildi. Anemi oranının yüksek olması çalışmamızın hastaneye başvuran hastaları kapsamaması olabilir. Ancak DE ve DEA oranının yüksekliğini sadece bu duruma bağlamak doğru

değildir. Çünkü çalışmamızda proflaksi kullanma oranının düşüklüğünün de bu yüksek oranlara etki ettiği kanısındayız.

Sonuç: Proflaksinın DEA önlemede son derece etkin olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle proflaksinın doğru bir şekilde uygulanmasının teşvik edilmesi ve proflaksi kullanım oranının artırılması DE ve DEA önlemede en önemli strateji olmalıdır. Bunun yanında anne sütü almak ve 4-6 ay aralığında ek gıdalar ile çocuğu desteklanması önemlidir. Anne tüm bu faktörleri etkilemektedir, anne eğitimi önemlidir.



ABSTRACT

EFFECTS OF USE OF IRON SUPPLEMENTS, HUMAN MILK INTAKE AND BEING FED IRON-RICH FOODS ON IRON DEFICIENCY, IRON-DEFICIENCY ANEMIA AND GROWTH PARAMETERS IN CHILDREN AGED SIX-TWENTY FOUR MONTHS

Introduction: Iron deficiency (ID) is the most common micronutrient deficiency worldwide. Children need iron more, as they continue to grow. Therefore, children are at higher risk of ID and iron-deficiency anemia (IDA). This study aims investigation of whether iron supplementation is appropriately recommended, whether supplementation is appropriately practiced, appropriate use of supplements, levels of human milk and additional food intake with sufficient amount of iron, as well as their effects on ID, IDA and development-growth in children aged 6-24 months.

Method: It was conducted through retrospective examination of the records of the patients aged 6-24 months who admitted to NEU Meram Faculty of Medicine General Pediatrics Outpatient Clinic between 01/01/2019 and 01/02/2019 and through questionnaires filled by families of these patients.

Results: 204 patients were included in the study. Of these patients; 91 were female and 113 were male. The median age was 14 months. In our study, prevalence of ID was determined to be 53.9% (n: 110) and ratio of IDA was determined to be 34.8% (n: 71). Ratio of recommendation of prophylaxis was 95.1%, whereas ratio of being on prophylaxis was determined to be 70%. Only 20.5% of the patients on prophylaxis were using appropriately. Not using prophylaxis, inappropriate use of prophylaxis, insufficient intake of human milk and insufficient intake of additional iron-rich foods were all determined to increase prevalence of ID and IDA ($p<0,005$). The most effective risk factor for ID and IDA was determined to be not using prophylaxis ($p<0,005$). Furthermore, body weights of patients with ID and IDA were found to be lower compared to the patients without ID and IDA ($p<0,005$).

Discussion: In the 2011 report published by Ministry of Health, prevalence of IDA was represented to be 6.3% in 2363 children in a study that included 3076 children aged 6-17 months and their mothers. In the same study, ratio of ID was determined to be 28.7%. In this study, anemia was considered as hemoglobin levels lower than 11.5 g/dl. In our study, ratio of ID and IDA is very high. We considered anemia as hemoglobin levels lower than 11 g/dl. High ratio of anemia can be due to inclusion of the patients admitted to hospital. However, it is not accurate to attribute high ratio of ID and IDA only to this condition. Because, we are of the opinion that low ratio of use of prophylaxis has also influenced these high ratios.

Conclusion: Prophylaxis has been determined to be extremely effective in prevention of IDA. Thus, promotion of appropriate use of prophylaxis and increasing ratio of use of prophylaxis should be the most important strategy in preventing ID and IDA. In addition to this, intake of human milk and supplementation of children with additional foods between 4-6 months are important. Mother influences all these factors and, hence, training of mothers is important.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
ÖZET.....	II
ABSTRACT.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA.....	50
SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR.....	61

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo.2.1: Demir içeren başlıca proteinler

Tablo.2.2: Hepsidin Sentezini Artıran ve Azaltan Faktörler

Tablo.2.3: DEA' de Semptom ve Bulgular

Tablo.2.4: Demir Tedavisine Cevap

Tablo.2.5: DEA ayırıcı tanı

Tablo.2.6: Besinler ve Demir İçerikleri

Tablo.2.7: Bazı besinlerin demir emilim oranları

Tablo.2.8. WHO 2106 Demir Desteği Şeması

Tablo.4.1: Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı ve ortalama yaş

Tablo.4.2: Çalışma grubunda büyüme parametrelerinin değerlendirmesi

Tablo.4.3: Çalışma grubunda DE ve DEA sıklıkları.

Tablo.4.4: Çalışma grubunda 6-12 ay grubunda DE ve DEA oranları.

Tablo.4.5: Çalışma grubunda 13-24 ay grubunda DE ve DEA oranları

Tablo.4.6: DEA olanlarda ve olmayanlarda mikrositoz, RDW ve transferrin saturasyonunun istatistiksel olarak karşılaştırılması

Tablo.4.7: Çalışma grubunda proflaksi kullanımının değerlendirilmesi

Tablo.4.8: DE ve DEA görülme sıklığı ile proflaksi kullanımının ilişkisi

Tablo.4.9: DE ve DEA görülme sıklığı ile doğru proflaksi kullanımının ilişkisi

Tablo.4.10: DE ve DEA görülme sıklığı ile yeterli anne sütü alma ilişkisi

Tablo.4.11: DE ve DEA görülme sıklığı ile demir açısından yeterli ek gıda alımının ilişkisi

Tablo.4.12: DE risk faktörlerinin pearson chi square testi ile yapılan risk analizi

Tablo.4.13: DEA risk faktörlerinin pearson chi square testi ile yapılan risk analizi

Tablo.4.14: DE ve DEA ile vücut ağırlığı ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo.4.15: DE ve DEA ile boy uzunluğu ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo.4.16: Çalışma grubunda görülen yan etkiler ve dağılımları.

Tablo.5.1: Demir bakımından zengin ve emilim yüzdesi fazla besinler (85)

Tablo.5.2: DE ve DEA için risk faktörlerinin risk analizi sonuçları (OR:ods ratio)

KISALTMALAR DİZİNİ

Hb:Hemoglobin

MCV:Ortalama eritrosit hacmi

RDW:Eritrosit dağılım genişliği

TKS:Tam kan sayımı

DE:Demir eksikliği

DEA:Demir eksikliği anemisi

WHO:Dünya Sağlık Örgütü

NCHS: National Central of Health Statistics

CDC: Center for Disease Control



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Demir eksikliği (DE) tüm dünyada en yaygın görülen mikronütrient eksikliğidir. Çocuklar, erişkinlerden farklı olarak büyümeye devam ettikleri için daha fazla demire ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle çocuklar DE açısından daha büyük risk altındadırlar. DE özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük ülkeler için ciddi bir halk sağlığı sorunudur (1) .

Demir organizmada çok fazla sayıda rol oynar. Bu nedenle DE anemi yanında bir çok sistemde bozukluklara neden olabilir. Bunlar arasında da en dikkat çekici olanı bilişsel fonksiyon bozukluğudur. DE gelişen çocuklar uygun bir şekilde tedavi edilseler bile gelişmeyen çocuklara nazaran 5-10 yıl sonra zeka katsayıları daha düşük kalmaktadır (2) . Bu nedenle önlenmesi tedavi edilmesinden çok daha önemlidir.

DE önlenmesi için en etkin yöntem besin temelli yaklaşımlardır (3) .Besin temelli yaklaşımlar ise 3 ana başlıkta değerlendirilir.

Diyetin iyileştirilmesi (Improvement) : Besin zenginleştirilmesi yöntemi eksik mikronütrientlerin besinlere katılmasıdır. Orta ve uzun dönemde oldukça etkin ve kalıcı bir uygulamadır.

Besinlerin Zenginleştirilmesi (Fortification) : Demir ve diğer mikronütrient gereksinimlerinin karşılanmasında en ideal yol besinin niteliğinin iyileştirilmesidir.

Besin Desteği (Supplementation) : Demir desteği geliştirmekte olan ülkelerde DE kontrol edebilmek için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Destek yaklaşımı hedef bir popülasyona uygulanır ve tüm mikronütrientleri vermek çok zordur. Ayrıca bu yöntemi uygulamak oldukça güçtür. Bu nedenle destek tedavisi diyetin iyileştirilmesi ve besinlerin zenginleştirilmesi gibi uygulamalar başlayana kadar geçici süre ile yapılması gereken bir uygulama olmalıdır.

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da demir eksikliğinin en sık nedeni diyetle alınan demirin yetersiz olmasıdır. Erişkin dönemde hemoglobin yapımı için gereken demirin % 5'i diyet demirinden %95 'i hem yıkımından karşılanır. Buna karşın büyümenin hızlı olduğu ve kan hacminin hızla arttığı bebeklik döneminde hemoglobin sentezi için gereken demirin % 30'u diyet demirinden karşılanır. Erişkinlerde günlük demir ihtiyacı kayıpları karşılayacak oranda olması gerekirken bebeklerde günlük kaybın 4 katı kadar diyet ile demir alınmalıdır (3).

Anne sütündeki demir miktar olarak az olsa da biyoyararlılığı yüksek olduğundan zamanında, normal doğum ağırlığıyla doğan ve ilk altı ay sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde demir eksikliğinin gelişmesi beklenmez. Bu dönemde ek gıda verilmesi anne sütündeki demir emilimini azaltır. Bu nedenle 0-6 ay arası bebeklerde anne sütü dışında verilecek ek besinler anne sütü ile aynı öğünde verilmemelidir (4) . 0-2 yaş arası bebeklerde demir eksikliği gelişiminin en önemli nedenleri inek sütü kullanım miktarının fazla olması ve demirden zengin besinler olan yumurta, et, kuru baklagiller ve pekmezin geç başlanması veya hiç verilmemesidir (5).

Çocukluk döneminde DE çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu sorunun çözümünde de ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenme ve daha sonra ki dönemde demirden zengin beslenme temel yaklaşımlar gibi gözükmektedir. Ancak pek çok ekonomik, kültürel ve sosyal nedenlerden dolayı bu yaklaşımlar tüm çocuklara uygulanamamaktadır. Bu nedenle T.C. Sağlık Bakanlığı "Demir gibi Türkiye" projesi kapsamında demir suplementasyonu yapmaktadır.

Bu tez çalışması; 6-24 aylık çocuklarda demir suplementasyonunun doğru önerilip önerilmediği, suplementasyonun doğru uygulanıp uygulanmadığı ve suplementasyon uygulanması, suplementasyonun doğru kullanılması, anne sütü ve demir açısından yeterli düzeyde ek gıda alım düzeyleri ile bunların DE, DEA ve büyüme gelişme üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağında en sık görülen beslenme yetersizliği DE olarak tespit edilmiştir. DE çocuklarda 5 yaş altında daha fazla görülmektedir (6) . Asya ve Afrikada yer alan ülkelerde DE çok daha önemli bir sorundur. Bunun yanında ABD gibi gelişmiş ülkelerde DE nadir görülmekle birlikte halen yaygın olarak tespit edilmektedir (7,8) .

2.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji:

DE terimi; vücutta fizyolojik fonksiyonların devamı için bulunması gereken demirin yetersiz olmasını ifade eder. Beş yaş altında serum ferritin düzeyinin < 12 mikrogram/L ' nin altında olması DE olarak ifade edilmektedir. Beş yaşından büyüklerde ferritin düzeyinin <15 mikrogram/L olması DE' dir (9) .

Anemi; aynı cinsiyet ve yaştaki sağlıklı popülasyonun ortalama hemoglobin (Hb) değerinin en az 2 standart sapma daha düşük bir Hb değeri olarak tanımlanır. WHO aneminin yaşlara göre tanımını aşağıdaki gibi yapmaktadır (8) :

- 6 ay ve <5 yaş arası Hb değerinin 11 gr/dl' nin altında olması.
- 5 yaş ve <12 yaş arası Hb değerinin 11,5 gr/dl' nin altında olması.
- 12 yaş ve <15 yaş arası Hb değerinin 12 gr/dl' nin altında olması.

Bu iki tanım ışığında DEA yaşlara göre şu şekilde tanımlanır:

-6 ay ve <5 yaş arası Hb değerinin 11 gr/dl' nin altında olması ve ferritin düzeyinin 12 mikrogram/ L den düşük olması.

-5 yaş ve < 12 yaş arası çocuklarda Hb değerinin 11,5 gr/dl' nin altında olması ve ferritin düzeyinin 15 mikrogram/ L den düşük olması.

Demir yer kabuğunda en çok bulunan minerallerden biridir. Demir, doğada Fe⁺⁺ ve Fe⁺⁺⁺ formlarında bulunmaktadır. Demir kolayca okside olur. DE en sık görülen mikronutrient eksikliğidir. DE sıklığı; toplumun sosyoekonomik düzeyi ile yakından ilişkili olduğu için DE sıklığının düşüklüğü ülkelerin gelişmişlik düzeylerini yansıtabilir. Afrika, Latin Amerika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde anemi prevalansı çocuklarda %45-65 aralığında değişmektedir. Bu anemilerin de yaklaşık yarısı DE ' ne atfedilir (6,7) . Gelişmiş ülkelerden olan ABD' de 1-3 yaş arası çocuklarda DEA

sıklığı % 2-3 civarındadır (10,11) . ABD ' de de yoksulluk sınırının altında ve üstünde yaşayan çeşitli toplumsal alt gruplar arasında DE ve DEA sıklığı değişmektedir. Amerikada yaşayan İspanyol ve Latin kökenli çocuklarda DEA sıklığı beyaz çocuklardan 2 kat daha fazladır. Ayrıca son yıllarda ABD' ye göç eden Asyalı ailelerin çocuklarında DEA daha sık görülmektedir (10-13) . Tüm bu veriler DE ' nin ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde DE ve DEA prevalans çalışmaları maalesef oldukça yetersiz ve küçük çaplıdır. Çeşitli yaş grupları ve coğrafik bölgelerden gelen küçük çaplı çalışmalar ışığında ülkemizde 1-2 yaş çocuklarda DEA oranı % 7.8-62.5 arasında değişmektedir (14,15) . Ülkemizde çocukluk çağında DE ve DEA sıklığını belirlemek için geniş surveyans çalışmalarına ihtiyaç vardır. Ancak bu kısıtlı veriler bile ülkemizin DE ve DEA görülme sıklığı konusunda gelişmiş ülkelerden oldukça geride olduğunu göstermektedir.

2.2.Demir Metabolizması:

Zamanında ve normal doğum ağırlığına sahip olarak doğan sağlıklı bir yenidoğanın vücudunda yaklaşık 0,5 gr demir bulunur. Sağlıklı bir erişkinin vücudunda ise yaklaşık 5 gr demir bulunmaktadır. Yenidoğan döneminden 15 yaşına kadar demir miktarının vücutta yaklaşık 10 kat artması her gün ilave olarak 0.8 mg demirin vücuda alınması gerekliliğini ortaya koymaktadır (16) . Bu durum çocukluk çağında demir ihtiyacının ne kadar yüksek olduğunu ve bu nedenle çocukların DE açısından risk grubunda olduklarını göstermektedir.

Çocukluk döneminde günlük 0.8 mg demire ihtiyaç vardır. Çok az miktarda da olsa hücre yapım-yıkım süreçlerinde yitirilen demirde hesaba katılırsa çocuklarda gastrointestinal sistemden yaklaşık 1 mg/gün demir absorbe edilmelidir. Gıdalarla alınan demirin ortalama % 10 kadarının absorbe olduğu düşünülürse çocuklar günlük en az 8-10 mg demiri diyet ile almak zorundadır (16) . Yetişkinlerde ise durum farklıdır. Çünkü büyüme tamamlanmıştır. Yetişkinlerde başlıca demir kaybı kanama ve gastrointestinal epitelin dökülmesi ile olur. (17) .

Yer kabuğunda en çok bulunan elementlerden olan demir çok kolayca oksidasyona uğrayabilir. Hayati öneme sahip oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını içeren biyokimyasal süreçlerde demir, kolayca elektron alıp-verebildiği için,

organizmalar açısından esansiyel rol oynamaktadır. Demir organizmada hem ve hem dışı birçok protein ve enzimin yapısında yer alır. Bunların başlıcaları Tablo.2.1 içerisinde belirtilmiştir (17) .

Tablo.2.1: Demir içeren başlıca proteinler	
I-Hem içeren proteinler	II-Hem dışı proteinler
-Oksijen bağlama ve taşıma	-Demir depo ve taşınması
*hemoglobin	*Transferrin
*myoglobin	*Ferritin
-Peroksidazlar	*Haptoglobulin
*Laktoperoksidaz	*Hemopeksin
*Tiroid peroksidaz	*Laktoferrin
*Eozinofil peroksidaz	-Hem dışı enzimler
*Myeloperoksidaz	*Ribonükleotid redüktaz
-Sitokromlar	*Demir-sülfür proteinler
*sitokrom C oksidaz hem a	-solunumsal kompleksler I-III
*sitokrom b/b6	-koenzim Q10
*sitokrom c (sınıf 3-4)	-Akonitaz
*sitokrom c554	-DNA primaz
*sitokrom cd 1 nitrit redüktaz	
*sitokrom b5	
*hidroksilamin oksiredüktaz	
*soluble sitokrom b562	
*sitokrom c	
*sitokrom f	
*bakteriyoferritin	
-NO sentaz	
-Siklooksijenaz	
-Katalaz	

2.2.1. Demir Emilimi ve Taşınımı:

Diyetle alınan demir; inorganik (Fe^{+++}), hem ve ferritin formlarında absorbe olabilir. İnorganik demirin absorbe edilebilmesi için mutlaka Fe^{++} formuna indirgenmelidir. Bu indirgenme reaksiyonu enterosit membranında yer alan duodenal sitokrom B (DCytb) tarafından gerçekleştirilir ve askorbik asit (C vitamini) bu reaksiyonda katalizör olarak rol oynar (18) .

Barsak lümeninde bulunan demiri hücre içine alan transmembran proteinlerinden en iyi bilinen 3' ü DMT-1, ZIP-8 ve ZIP-14 olarak sayılabilir. Bu proteinlerden DMT-1 asidik ortamda çalışırken ZIP-8 ve ZIP-14 nötral veya fizyolojik ph da çalışırlar. İndirgenen inorganik demir DMT-1 tarafından hücre içine alınmaktadır. Diyetle alınan hem ve ferritin formu demirin emilim mekanizmaları net olarak bilinmemekle birlikte DMT-1 üzerinden olması yönünde ciddi kanıtlar vardır (17,19) . DE durumunda DMT-1 ve DCytb sentezinin arttığı gösterilmiştir. Ancak DMT-1 eksikliği ciddi DEA' ne yol açarken DCytb eksikliğinde demir absorpsiyonu çok az azalmaktadır (20) . Bu durum bize belki de başka redükte edici enzimlerin de olabileceğini düşündürmektedir.

Enterosit içerisine alınan demir ferritin şeklinde depolanır veya bazolateral membrandan plazmaya salınır. Enterosit içerisinde demirin ferritin olarak depolanması sayesinde bazolateral membrandan kontrollü bir demir salınımı sağlandığı gibi demirin hücreler için toksik olan redoks reaktif ürünlere dönüşümü de engellenir. Demirin sistemik dolaşıma katılması enterosit bazolateral membranında yer alan ferroportin tarafından gerçekleştirilir. Ferroportinin demiri sistemik dolaşıma nasıl sunduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak demirin hefastin ve seruloplazmin aracılığı ile okside olarak Fe^{+++} formunda transferrine yüklendiği tahmin edilmektedir. Hefastinin eksikliğinde enterositlerde demir birikimi olurken DEA ortaya çıkar (21-23) . Plazmaya demir salınımı yapan ferroportin sistemik demir homeostazisinin temel düzenleyicisi olan hepsidin tarafından kontrol edilir. Aslında ferroportin adeta bir hepsidin reseptörü gibi davranır. Hepsidin ferroportine bağlandığı zaman ferroportin endositoz ve lizozomal parçalanmaya uğrar. Böylece hepsidin sistemik demir salınımını azaltır (24) .

Dolaşımdaki demirin başlıca taşıyıcısı olan transferin (Tf) plazmada 3 formda bulunur. Apotransferrin (bağlı demir atomu yok), monoferrik Tf (tek demir atomu bağlı) ve diferrik Tf (iki demir atomu bağlı) . (23) .

2.2.2.Demirin Hücre İçine Alınması:

Eritroid öncül hücreler demiri sadece Tf reseptörleri sayesinde alırlar. Bu reseptörler transferin reseptör-1 (TFR-1) olarak adlandırılırlar. Diferrik Tf' ye affinitesi yüksek olan TFR-1 reseptörüne diferrik Tf bağlandığı zaman oluşan kompleks endositoz ile hücre içine alınır. Endozomal vezikülün ph değeri düşüncü (asidik ortam ATP bağımlı proton pompası ile sağlanır) demir Tf' den ayrılır. Vezikül içerisinde serbest olarak bulunan Fe^{+++} steap3 (six transmembrane epithelial antigen of the prostat) yardımcı ile Fe^{++} indirgenir. Bu Fe^{++} formu sitoplazma ve mitokondriye DMT-1 ile taşınmaktadır. Bu esnada vezikül içerisinde kalan apotransferrin-TFR-1 kompleksi tekrar hücre membranına taşınır. TFR-1' in apotransferrine olan affinitesi düşük olduğu için apotransferrin plazmaya geri verilir (25,26) .

TFR-2 reseptörünün hücre dışında kalan kısmı TFR-1 ile oldukça yüksek olarak benzer olmasına karşın bu iki reseptörün işlevleri oldukça farklıdır. TFR-2 ph bağımlı olarak işlev görmesine karşın Tf' e olan affinitesi düşüktür. TFR-1 reseptörü tüm dokularda bulunurken TFR-2 reseptörü başta karaciğerde ve daha az oranlarda dalak, akciğer, prostat ve mononükleer makrofajlarda bulunmaktadır. TFR-2' nin plazmada bulunan serbest demirin hücre içine alımından sorumlu olduğu gösterilmiştir (17,27) .

2.2.3.Eritrofagositoz ve Demirin Yeniden Kullanıma Sunulması:

Organizmada demirin büyük bir kısmı eritrositlerdeki hemoglobin içerisinde bulunur. Yaşamını tamamlayan eritrositlerin fagositozu sonucunda hem yıkılarak demir açığa çıkarılır. Bu demir tekrar dolaşıma geçerek kullanıma sunulur. Bu işlemleri gerçekleştiren hücreler makrofajlardır. Bu makrofajlar; karaciğerde Kupfer hücreleri ve dalak kırmızı pulpada ki makrofajlardır (17) .

Yüzyirmi günlük yaşam süresi dolan ve yaşlanma belirtileri gösteren eritrositler makrofajlar tarafından eritrofagositoz ile dolaşımdan alınırlar. Fagolizozom içerisinde hem proteini Hem-Oksijenaz-1 enzimi tarafından parçalanarak demir açığa çıkarılır. Fagolizozomdan sitoplazmaya demir DMT-1 aracılığı ile taşınır. Makrofaj içerisinde demir ya ferritin olarak depolanır veya hücrelerin tek demir atıcı proteini olan makrofaj ferroportini tarafından dolaşıma verilir ve demir seruloplazmin aracılığı ile indirgenerek Tf bağlanır (28,29) .

2.2.4. Organizmada Demir Regülasyonu:

Demir homeostasisinin en önemli düzenleyicisi olan hepsidin, başlıca karaciğerde sentezlenen 25 aminoasitli peptit yapıda bir hormondur. Hepsidin ekspresyonu; sistemik demir seviyesi, hipoksi, anemi, eritroid aktivite, enfeksiyon ve inflamasyon gibi bir çok fizyolojik ve patolojik süreçle yakından ilişkilidir. Hepsidini kodlayan gen 19. Kromozom üzerinde yer alan HAMP genidir (17) .

Sistemik demir homeostasisinin en kritik noktası ferroportin ile enterositler ve makrofajlardan dolaşıma demir verilmesidir. Ferroportin aynı zamanda hepsidin reseptörü gibi davranır. Hepsidin ferroportine bağlandığı zaman ferroportin endositoz ile hücre içine alınır ve ferroportin lizozomal yıkıma uğrar (24) . Ferroportin organizmada bir çok hücrede düşük düzeyde bulunurken; demir metabolizmasında kilit rol oynayan başta duodenal enterositler ve splenik makrofajlarda oldukça yüksek düzeyde, hepatositlerde ise orta düzeyde bulunur. Hepsidin düzeyi artınca ferroportin düzeyi ve aktivitesi azalır. Sonuçta diyetle alınan demirin enterositlerden plazmaya geçişi, maktofajlarda hem yıkımı ile açığa çıkan demirin plazmaya geri sunumu ve hepatositlerde ki depo demirin plazmaya geçişi azalır (30-32) .

Hepsidinin regülasyonu aslında plazma demirin regülasyonudur. Bu nedenle hepsidin regülasyonunun bilinmesi demir metabolizmasının tam anlaşılabilmesi için kilit bir rol oynar. Hepsidin regülasyonu, plazma demir düzeyi ve eritropoez tarafından yapılır. Plazma demiri bu düzenlemeyi BMP-SMAD ve JAK-STAT3 yolları ile (en iyi bilinen ikisi) yapmaktadır.

Plazma demirinin artması ile hepatositlerde ve enterositlerde BMP6 (bone morphogenetic protein 6) sentezini tetikler. Plazmaya geçen BMP6 hepatosit yüzeyinde bulunan reseptörüne bağlanır. BMP6 ve reseptörünün oluşturduğu kompleks aslında bir serin-treonin kinaz olup sitoplazmada SMAD1-5-8 proteinlerini fosforlayarak onları aktive eder. Bu aktive proteinler SMAD4 ile heterodimerler oluşturup çekirdekte hepsidin transkripsiyonunu arttırırlar (33,34) . BMP6 hepatosit membranında ki reseptörlerine bağlandığında hemojuvelin proteini (HJV) ko-reseptör olarak rol oynar. HJV hücrede soluble veya glikozilfosfolipidilinozitol (GPI)-çapalı membran proteini olarak bulunur. Bu iki form zıt çalışır. Soluble form hepsidin üretimi için negatif sinyal verirken, GPI-çapalı form hepsidin transkripsiyonunu arttırır (35,36) .

BMP-SMAD yolağının işleminde anahtar rol oynayan plazma demir düzeyinin hücreler tarafından nasıl algılandığı konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak plazma Demir-Tf saturasyonuna göre TFR-1, TFR-2 ve hemokromatoz proteini (HFE) rol aldığı bir model oldukça yaygın olarak kabul görmektedir. HFE proteini MHC sınıf 1 protein ailesinden olup demir metabolizmasında aktif rol alan dokularda yüksek oranda eksprese edilir. HFE proteini hepatosit membranında mikroglobulin ve TFR-1'e bağlanır. HFE; TFR-1' e bağlanmak için Tf ile yarış halindedir (17) . Kabul gören mekanizmaya göre diferrik-Tf ile HFE ; TFR-1' e bağlanmak için yarış halindedirler. Eğer diferrik-Tf düzeyi yeterli ise diferrik-Tf, TFR-1' e bağlanır. Bu durumda HFE; TFR-1 den ayrılarak TFR-2 reseptörüne bağlanarak TFR-2 ' yi stabilize eder. HFE/TFR-2 kompleksinin tam bilinmeyen bir mekanizma ile GPI-çapalı form HJV yolu ile hepsidin transkripsiyonunu artırır (37) .

Organizmada DE geliştiğinde HFE proteini TFR-1 reseptöründe bağlı kalır. Bu durumda TFR-2' e bağlanan HFE azalır. Bu durumda membrana bağlı olan GPI-çapalı HJV parçalanır ve BMP6-SMAD yolağı baskılanarak hepsidin transkripsiyonu azalmaktadır. Bu parçalanma işlemi matriptaz-2 enzimi ile gerçekleşir. Matriptaz-2 enzimi TMPRSS6 geninden sentezlenir ve eksikliğinde nadir bir anemi olan demire dirençli DEA gelişir (17) .

Enfeksiyonlar ve sistemik inflamasyonda serum hepsidin düzeyi oldukça yükselir. Bu durumun bir savunma mekanizması olabileceği düşünülmektedir. Bu artıştan sorumlu olan JAK-STAT3 yolağıdır. Sistemik inflamasyonda artan IL-6 başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinler JAK-STAT3 yolağını aktive ederek hepsidin transkripsiyonunu artırır (38) .

Hepsidin diğer önemli bir kontrol mekanizması da eritropoetik aktivitedir. Artmış eritroid aktivitenin hepsidin transkripsiyonunu baskıladığı bilinmekle birlikte mekanizmalar net olarak aydınlatılamamıştır. Eritroid aktivitenin tamamen baskılanmasından sonra yapılan eritropoetin (EPO) uygulaması hepsidin üretimini doğrudan baskılamamıştır (17, 39) . Anemi ve hipoksi hepsidin transkripsiyonunu baskılar. Bu baskılanma artmış EPO ve buna bağlı oluşan eritroid öncüllerine bağlı dolaylı bir baskılanmadır. Bu baskılanmada; geç dönem eritroblastlardan üretilen growth and differentiation factor 15 (GDF15), erken dönem eritroblastlardan üretilen twisted gastrulation factor (TWSG1) ve eritroid öncüllerden üretilen eritroferron (ERFE) rol

aldığı düşünülmektedir (38) . ERFE son yıllarda tanımlanmış peptid yapılı bir hormon olup EPO' ya yanıt veren bir gen tarafından sentezlenir. Deneysel olarak farelere uygulanan EPO' dan saatler sonra ERFE düzeyinin hızla arttığı gösterilmiştir. ERFE hepsidin sentezini baskılar (40) .

Hepsidin sentezini arttıran ve azaltan faktörler Tablo.2.2' de özetlenmiştir (38,41,42) .

Tablo.2.2: Hepsidin Sentezini Arttıran ve Azaltan Faktörler	
<ul style="list-style-type: none">Hepsidin sentezini arttıranlar <p>Yüksek plazma Tf saturasyonu</p> <p>Proinflamatuvar sitokinler</p> <p>IL-6 (STAT yolağı)</p> <p>IL-Beta (BMP-SMAD yolağı)</p> <p>Lipopolisakkaritler</p> <p>Borrelia burgdorferi</p> <p>Activin-B (BMP-SMAD yolağı)</p> <p>Homosistein (BMP-SMAD yolağı)</p>	<ul style="list-style-type: none">Hepsidin sentezini azaltanlar <p>Anemi</p> <p>İnefektif eritropoez</p> <p>GDF15</p> <p>TWSG1</p> <p>ERFE</p> <p>Hipoksi</p> <p>Oksidatif Stres</p> <p>Eritropoetin</p> <p>Östrojen</p>

2.2.5.Demirin Depolanması:

Demir ferritin veya hemosiderin olarak depolanır. Ferritin farklı genler tarafından kodlanıp sentezlenen iki farklı alt ünitesi vardır. L-ferritin alt ünitesi demirin bağlanması için çekirdek görevi görürken H-ferritin alt ünitesi ferritinin ferooksidaz aktivitesi ile demirin haloferritine katılmasına yardımcı olur. Bu iki ünite ortalarında 4500 Fe⁺⁺⁺ iyonu bağlayabilen deniz kabuğu şeklinde bir yapı oluştururlar. Ferritinde

depolanan demir biyolojik olarak kullanıma hazırdır. Serum ferritini; dolaşımdaki glikozillenmiş L-ferritindir. Serum ferritini çok az miktarda Fe⁺⁺⁺ taşır. Depolama ve metabolik önemi yoktur ancak vücut demir depolarını gösteren bir belirteç olarak kullanılır (38) .

2.3.Demir Eksikliğinde Semptom ve Bulgular:

Demir sadece hemoglobin sentezi için eritrositlerin kullandığı bir mikronutrient değildir. Organizmada demir birçok doku ve organ tarafından kullanılır. Organizmada demir oksijen taşınması yanında hücrelerde DNA sentezi, çoğalma, enerji üretimi yanı sıra birçok biyolojik süreçte rol oynar. Bunun sonucu olarak da DE geliştiğinde anemi gelişmeden önce bazı non-spesifik semptomlar (halsizlik, konsantrasyon bozukluğu vb.) ortaya çıkabilir (43,44) .

DE' nde anemi dışında ortaya çıkan semptom ve bulgular; epitel doku, kas iskelet sistemi, norolojik bulgular, immün sistem değişiklikleri ve spesifik olmayan semptomlar olarak değerlendirilir.

2.3.1. Epitel Dokuda Demir Eksikliğinin Etkileri:

Sulukluk en önemli semptomudur. Ancak genellikle Hb düzeyi 6-7 gr/ dl düzeyinin altına inmeden ortaya çıkmaz (16) . Ayrıca solukluk derinin pigmentasyon düzeyi, sarılık, siyanoz ve ırka bağlı nedenlerle değişiklik gösterebilir. Bu nedenle solukluk dudaklardan, ağız mukozasından, konjunktivalardan veya tırnak yataklarından kontrol edilmelidir.

Tırnaklar kırılğan bir hal alır ancak bu DE için tipik değildir. Tipik olan tırnak bozukluğu tırnağın incelişmesi ve sonunda iç bükey bir hal aldığı (kaşık tırnak) koiloniştir. Koilonişi mantar enfeksiyonu nedeni ile veya kalıtsal olarak da görülebilir (45) .

Saç dökülmesi ile ilişkisi uzun yıllar tartışılrsa da serum ferritin düzeyinin düşük olması saç dökülmesi için risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Saç dökülmesinin önlenmesi için serum ferritin düzeyinin 40ng/dl üzerinde olmalıdır (46,47) .

DE ve DEA bağlı epitelyal değişikliklerin en sık ve yoğun görüldüğü kısım ağız mukozasıdır. Dilin ön kısmında bulunan filiform plikalar atrofiye uğrar. Anemi düzeltilmez ise tamamen kaybolabilirler. Bu atrofiye bağlı dilde ağrı ve yanma olabilir.

Eğer derin anemi varsa dilin mantarimsı papillaları da silinerek dil parlak ve mum ile kaplı bir hal alır. Ağız köşelerinde ortaya çıkan çatlaklar ile karakterize anguler stomatit DE bulgusu olmakla riboflavin ve pridoksin eksikliğinde de ortaya çıkabilir (48,49) .

2.3.2.Pika ve Pagofaji:

Pika toprak yeme, duvarları yalama gibi formlarda ortaya çıkabilir. Toprak yeme özleminin kanın eksikliği ile ilişkili olduğunu ilk kez Hipokrat belirtmiştir (49) . DE olan hastalarda pika sıklığı %50 olarak bildirilmektedir (50) . Pagofaji kasıtlı olarak buz yeme olarak tanımlanır. Pagofajili hastaların % 60' ında DE bulunmuştur (51) .

2.3.3.Kas ve İskelet Sistemi Bulguları:

Demirin mitokondrilerde sitokrom oksidaz sisteminde ve miyoglobin yapısında önemli bir yeri olduğu için demirin kas metabolizması için kritik bir rolü vardır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; hafif düzeyde DE' nde dahi standart egzersiz testleriyle gösterilen kas performans bozukluğu ve egzersiz süresinin kısaldığı gösterilmiştir (52) .

DEA uzun süren çocuklarda uzun kemiklerde, metakarplarda ve falankslarda medulla genişleyip korteksleri incelendiği anormallikler ortaya çıkar (53) .

2.3.4. Nörolojik Sistem Bulguları:

Çocuklarda DE ile dikkat eksikliği, uyaranlara zayıf tepki, davranışsal ve bilişsel gelişimde gerilik arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (49) .

2.3.5.İmmün Sistem Değişiklikleri:

DE' de T lenfosit ile ilişkili immün sistemi ve granüositlerin fagositoz fonksiyonunu bozmaktadır (49) . Dolaşımında T lenfosit sayısı yaklaşık % 35 azalır. Granüositlerde myeloperoksidaz aktivitesi azaldığı için fagositoz fonksiyonu azalır. Sonuç olarak DE konakçıda enfeksiyonlara yatkınlığa neden olmaktadır (54) .

2.4.Çocukluk Çağında Demir Eksikliği Anemisi:

DEA çocukluk çağında bir halk sağlığı sorunu olup her iki cins ve tüm yaş gruplarında görülebilir. Ancak DEA çocukluk çağında en sık 6-24 ay aralığında karşımıza çıkar. Bunun nedeni bu yaş grubunda büyümenin hızlı olmasıdır. DE

çocukluk çağında en sık görülen besinsel eksikliklerdir. DEA gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda %40-50 sıklıkta görülmektedir (55) .

2.4.1. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Etiyoloji:

Çocukluk çağında DEA nedenleri şu şekilde sıralanabilir;

- Besinler ile yetersiz demir alınması
- Demir ihtiyacının artması
- Kanama
- İntestinal demir emilim bozuklukları
- Sistemik demir kullanım bozuklukları

Çocuklarda DEA' nin en sık nedeni besinler ile yetersiz demir alınmasıdır. Diyet ile yetersiz demir alımının asıl nedeni tüketilen gıdaların demir açısından fakir olmasından kaynaklanmaktadır.

Besinsel demir eksikliğinin önemli bir nedeni de inek sütünün ilk 1 yaşta kullanılmasıdır. İnek sütünde demir miktarı anne sütünden fazla olmasına karşın anne sütünde ki demir daha iyi absorbe olmaktadır. DEA önlemek için ilk 1 yaş içerisinde inek sütü kullanılmamalı 1 yaşından sonra da günde 2 su bardağından fazla tüketilmemelidir (55) .

Büyümenin hızlandığı 6-24 ay ve hem kan volümünün hem de kas kitlesinin arttığı adölesan dönemde demir ihtiyacı artmaktadır. Bu yaş gruplarında DEA daha sık görülmektedir (55) .

Erişkin yaş grubunda DEA ' nin önemli bir nedeni olan kanamalar çocukluk çağında da DEA nedeni olabilirler. Özellikle epistaksis ve adölesan dönemde kızlarda menstrüal siklus kanamaları yönünden hastalar sorgulanmalıdır. Ayrıca peptik ülser, Meckel divertikülü, barsak polipleri ve talenjiyektaziler de kanama nedeni olabilirler (56) .

Demir absorpsiyonunu azaltan nedenler şu şekilde sıralanabilir (57) ;

- Cerrahi rezeksiyonlar (emilim yüzeyi küçülür)
- Mide pH azaltan ilaçların kullanılması (H2 reseptör blokerleri, PPI)
- Kobalt ve Kurşun gibi ağır metallerin alınması
- Malabsorpsiyona yol açan hastalıklar

- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Parazit enfestasyonları (Necator Americanus, Ancylostoma duodenale)

2.4.2.Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Tanı:

2.4.2.1.Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Semptom ve Bulgular:

Anemi DE' nin en önemli bulgusu olmakla birlikte anemi ortaya çıkmadan önce çocuklarda nörokognitif fonksiyonlarda gerileme, yorgunluk, iştahsızlık, egzersiz kapasitesinde düşme gibi yakınmalar ortaya çıkar (58).

DEA olan çocuklar en sık deri renginde, avuç içinde ve mukozalarda solukluk ile halsizlik ve iştahsızlık şikayetleri ile başvururlar. Ayrıca hastalarda oyuna ilginin azalması, çabuk yorulma, çarpıntı, baş ağrısı ve baş dönmesi de görülebilir. Özellikle süt çocuklarında ağlarken nefes tutma ve morarma ile karakterize katılma nöbetleri görülebilir. Büyüme gelişme duraklayabilir hatta gerileyebilir. Tüm bu şikayetler anemi gelişmezden önce demir eksikliğinin başlangıç dönemlerinde de görülebilir (59) .

DEA olan çocuklar çoğu zaman asemptomatik olup başka bir nedenle yapılan hemogram tetkiki ile tanı alırlar. Solukluk çoğu zaman görülmekle birlikte aileler çocuklarında ki solukluğun farkında değildir. Çünkü anemi yavaş yavaş derinleşir. Solukluk genellikle serum Hb düzeyi 7-8 gr/dl düzeyine indiği zaman ortaya çıkar. Serum Hb düzeyi bu seviyelerdeyken tırnaklarda kırılma ve çizgilenme, dilde düzleşme ve parlaklık, saç dökülmesi gibi epitel doku problemleri de görülebilir. İlimli Hb düzeyine sahip DEA vakalarında eritrosit içi 2,3 difosfogliserat enzim düzeyi artarak Hb-Oksijen disosiyasyon eğrisini yükseltir. Bu durum DEA hastaları için önemli bir adaptif mekanizmadır. Serum Hb düzeyi 5 gr/dl altına düştüğünde irritabilite, laterji, sistolik üfürüm, taşikardi ve nihayetinde yüksek debili kalp yetmezliği gelişebilir (16) .

TABLO.2.3: DEA' de Semptom ve Bulgular

<ul style="list-style-type: none">• Solukluk• Epitel Bozuklukları<ul style="list-style-type: none">❖ Kırılğan tırnaklar❖ Tırnaklarda çizgilenme❖ Kaşık tırnak❖ Saç dökülmesi❖ Düz parlak dil❖ Angüler Stomatit❖ Disfaji❖ Mavi sklera• Çabuk Yorulma• Egzersiz intoleransı• Büyüme geriliği• Kardiyovasküler Sistem<ul style="list-style-type: none">❖ Taşikardi❖ Sistolik Üfürüm❖ Yüksek debili KY• Pika• Pagofaji• Splenomegali• Sık Enfeksiyon Geçirme	<ul style="list-style-type: none">• Nörokognitif Bozukluklar<ul style="list-style-type: none">❖ Uyku bozuklukları❖ Baş ağrısı❖ Baş dönmesi❖ Gelişimin Durması❖ Gelişmenin Gerilemesi❖ Sinirlilik❖ Huzursuzluk❖ Dikkat eksikliği❖ Algı ve anlama güçlüğü❖ Okul başarısında azalma❖ Katılma Nöbetleri❖ Huzursuz Bacak Sendromu❖ Nöbet riskinde artış❖ Stroke riskinde artış
--	---

DE' nin hematolojik olmayan etkileri içerisinde şüphesiz en önemlisi nörokognitif fonksiyonlar üzerine olmaktadır. DE' nin kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkileri eksiklik giderilse dahi düzelmeyebilir; yani geri dönüşüzdür. Demirin çocukluk çağında nörokognitif gelişim ve fonksiyonlar üzerine olan etkileri DE' nin önlenmesinin önemini ortaya koymaktadır (16) .

DE' nin hematolojik olmayan semptomlarından birisi de pikadır. Pika toprak yeme alışkanlığıdır. Literatürde 1948 yılında bir Türk Hekim olan Dr.Memduh Tayanç tarafından tanımlanan; pika, demir ve çinko eksikliği, fiziksel büyüme gelişme geriliği ve hepatosplenomegali ile karakterize "Tayanç Sendromu" adlı bir sendrom yer almaktadır (55) .

2.4.2.2.Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları:

DEA tanısı için kullanılan laboratuvar belirteçleri ucuz, kolay erişilebilir ve basit testler oldukları için oldukça yaygın olarak kullanılmaktadırlar. DEA tanısı için çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Bu parametreler aşağıda özetlenmiştir:

Tam Kan Sayımı (TKS): TKS'de Hb düzeyinin yaş ve cinsiyete göre en az 2 standart sapma daha düşük olması anemi olarak kabul edilir. WHO göre anemi (8) :

- 6 ay ve <5 yaş arası Hb değerinin 11 gr/dl' nin altında olması,
- 5 yaş ve <12 yaş arası Hb değerinin 11,5 gr/dl' nin altında olması,
- 12 yaş ve <15 yaş arası Hb değerinin 12 gr/dl' nin altında olması,
- Gebelerde 11gr/dl' nin altında olması; olarak tanımlanmaktadır.

TKS' da trombosit ve lökosit sayıları DEA' de çoğu zaman normaldir. Ancak kronik kan kaybına bağlı DEA durumunda trombositoz olabilir. DEA' de MCV (ortalama eritrosit hacmi) değeri düşüktür bu durum mikrositoz olarak tanımlanır. MCV değerinin 6-24 aylık çocuklarda $70 \mu\text{m}^3$ ' den az olması mikrositoz olarak kabul edilir. MCH (ortalama eritrosit hemoglobini) değerinin 27 pg/dl' den düşük olması hipokromi olarak kabul edilmektedir. RDW (eritrosit dağılım genişliği) artışı DE' nin en erken laboratuvar bulgusu olarak kabul edilmektedir (16,60,61) .

Periferik Yayma (PY): DEA' de PY bulguları genellikle Hb değeri 10gr/dl altına indiğinde ortaya çıkar. Bu bulgular eritroistlerdeki hipokromi ve mikrositozdur. Bunun yanında poikilositoz (göz yaşı hücreleri) de görülebilir (55) .

Retikülosit Sayısı: DEA' de retikülosit sayımı normaldir. Ancak kronik kanama durumunda retikülosit sayımı %2-3 olabilir (55) .

Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP) : Eğer yeterli demir olmazsa FEP hem sentezine giremez ve birikir. FEP artışının diğer bir nedeni de kurşun zehirlenmesidir. Ancak kurşun zehirlenmesinde FEP değeri çok daha yüksektir. FEP yüksekliği mikrositozdan bile önce ortaya çıkan DE' nin erken bir bulgusudur (55) .

Serum Ferritini (SF): Beş yaş altında 12 ng/ml ve 5 yaş üzerinde 15 ng/ml altında olması DE lehinedir. Ancak SF düzeyi değerlendirilirken mutlaka C-reaktif protein ve/veya sedimantasyon hızı ile değerlendirilmelidir. Çünkü enfeksiyon veya enflamasyon halinde SF düzeyi yüksek veya düşük çıkabilir (55) .

Serum Demir Düzeyi (SD) : DE durumunda genellikle azalır. Ancak sirkadyan ritim gösterdiği için güvenli değildir (55) .

Serum Total Demir Bağlama Kapasitesi: DE durumunda artar.

Transferrin Saturasyonu: DE durumunda < %16 olarak bulunur. Oldukça ucuz ve basit bir test olmasına karşın tıpkı SD gibi diurnal ritim gösterir. Ayrıca birçok inflamatuvar hastalıktan etkilenmektedir (16) .

Serum Transferrin Reseptör (sTfR) Düzeyi: sTfR düzeyinin DE durumundaki net sınırı etnik köken ve hasta yaşına bağlıdır. DE durumunda bu reseptörün serum düzeyi artar. Bu solüble reseptörün serum düzeyi yaş, etnik köken, malarya enfeksiyonu gibi parametrelerden etkilenir. Bu solüble reseptörün tespit edilmesi özel bir ELISA yöntemi ile yapılmaktadır ve pahalı bir tekniktir. Özellikle enfeksiyonlardan düzeyi çok etkilenmediği için DE tanısında değerli bir testtir (16) .

Retikülosit Hemoglobin İçeriği (CHr): DE durumunda düzeyi günler içerisinde düşer ve enfeksiyon-inflamasyondan etkilenmez. Infantlarda ve küçük çocuklarda CHr düzeyinin 27.5 pg ve yetişkinlerde 28 pg altında olması DE lehinedir (16) .

Kemik İliği İncelemesi: Kemik iliğinde demir depolarının azaldığının gösterilmesi DE tanısı için altın standarttır. Ancak bu yöntem oldukça invaziv olduğu için rutinde kullanılamamaktadır (55) .

Eritrosit Çinko Protoporfirini(ZPP): Saha çalışmaları ZPP düzeyinin DE taramasında özellikle çocuklarda faydalı olabileceğini göstermektedir. ZPP bir damla kan ile portabl bir hematofluorometre ile ölçülebilir. ZPP düzeyi kurşun zehirlenmesi durumunda da artmaktadır. Beş yaş altı çocuklarda ZPP değerinin > 70 mikromol/mol hem olması DE lehinedir (16) .

DEA durumunda Demir Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi: DEA durumunda tanının en önemli yollarından birisi de demir tedavisine yanıtın izlenmesidir. Demir tedavisine yanıt tablo 2.4 (16,55) de özetlenmiştir.:

TABLO.2.4: Demir Tedavisine Cevap	
Demir replasmanı sonrası geçen zaman.	Yanıt
12-24 saat	Hücre demir replasmanı ile enzimler normale gelir. İrritabilite azalır ve iştah artar. (Subjektif bulgular) .
36-48 saat	İlk yanıt kemik iliğinde eritroid hiperplazidir.
48-72 saat	Retikülositoz meydana gelir. Retikülosit artışı 5-7. Günlerde pik yapar. (RETİKÜLOSİT KRİZİ)
4-30 gün	Hemoglobin düzeyinde artış. Tedavi sonrası 2-3 hafta sonra Hb düzeyinde 1-2gr/dl Hb artışı olur. Ayrıca 1. Aydan sonra RDW düzeyi normale gelir.
1-3 ay	Demir depoları dolmaya başlar. Ayrıca 3. Aydan itibaren MCV düzeyi normal düzeye gelir.

DEA hipokrom mikrositer anemidir. Diğer hipokrom mikrositer anemi nedenleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. DEA ile ayırıcı tanı yapılması gereken başlıca hipokrom mikrositer anemi nedenleri; hemoglobinopatiler (başta talasemi minör) , bakır eksikliği, kronik hastalık anemisi, kurşun zehirlenmesi, çinko eksikliği ve sideroblastik anemidir. Özellikle talasemi minör ve kronik hastalık anemisi ile DEA tanıda karışıklıklara yol açar. DEA' nin talasemi minör ve kronik hastalık anemisi ile ayırıcı tanısı tablo.2.5 de (16,55) özetlenmiştir.

Tablo.2.5: DEA ayırıcı tanı			
	DEA	Talasemi minör	Kronik Hastalık Anemisi
Hemoglobin(gr/dl)	2-11	9-11	8-11
MCV	Düşük	Düşük	Düşük/Normal
RDW	Yüksek	Normal	Normal
Serum Demiri	Düşük	Normal	Düşük
TDBK	Yüksek	Normal	Düşük
Serum ferritini	Düşük	Normal	Normal/Yüksek
Transferrin Saturasyonu	Düşük	Normal	Düşük

2.4.3.Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi:

Çocuklarda, özellikle büyüme ve gelişmenin oldukça hızlı olduğu ilk 2 yaşta gerek DE gerekse DEA durumunda; büyüme ve gelişmenin devamı ve kalıcı nörokognitif bozuklukları önlemek için etkin ve hızlı tedavi yapılması çok önemlidir.

DE ve/veya DEA durumunda öncelikli olarak yapılması gereken beslenmenin düzeltilerek etyolojik nedenin belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasıdır (62) .

DE tedavisinde biyoyararlanımı daha fazla olduğu için ferröz (+2 değerli) demir preparatları tercih edilmelidir. Ferrik yani +3 değerlikli preparatlar ferröz formdaki preparatların tolere edilemediği hallerde tercih edilmelidir. Özellikle ilk 2 yaşta DE' nin kalıcı bilişsel fonksiyon kaybı yapma etkisi nedeni ile daha uzun sürede eksikliği tedavi eden +3 değerlikli ferik formlar kullanılmamalıdır (63) .

Tedavide preparatlar yemeklerden en az 2 saat önce verilmelidir. DE durumunda doz 2-3 mg/kg DEA' de ise 3-6 mg/kg olarak hesaplanır. Günlük toplam doz tek seferde veya gün içinde 2 veya 3' e bölünerek verilebilir. Özellikle gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkarsa bölünmüş dozlar tercih edilmelidir. Tedavi Hb düzeyi normale geldikten sonra 6-8 hafta daha devam etmelidir (55) .

Oral demir tedavisinin en sık ve tedavi uyumunu bozan komplikasyonları gastrointestinal problemlerdir. Oral demir alımı; ishal, bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, gaz, siyah gayta yapma ve dişlerin siyaha boyanmasıdır (64) . Dişlerin korunması için özellikle süspansiyon ve damla formları dişlere temas ettirilmeden içirilmeye çalışılmalı ve ilaç alındıktan hemen sonra ağız su ile çalkalanmalıdır (63,64). Aileler gaytanın siyahlaşabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Oral demir tedavisine yanıt alınmadığı takdirde ilk sorgulanması gereken ailenin tedaviyi doğru bir şekilde uygulayıp uygulamadığı olmalıdır. Özellikle gastrointestinal yan etkiler tedaviye uyumu olumsuz yönde etkilemektedir (64) . Eğer ailenin tedaviye uyduğundan emin olunur ise çocuğun başka ilaç kullanıp kullanmadığı da sorgulanmalıdır. Proton pompa inhibitörleri, histamin 2 reseptör blokerleri, alüminyum, magnezyum, kalsiyum veya çinko içeren ilaçlar, bisfosfonatlar, tetrasiklin, kinolonlar, levodopa, metildopa, penisilamin ve levotiroksin ilaçları demir emilimini azaltır. Bu nedenle demir alımı ile bu ilaçların alınma zamanları arasında en az 2 saat olmalıdır. Çok nadir olarak çölyak gibi malabsorbsiyonlar, devam eden kanamalar ve tedaviye dirençli DE' de görülebilir. (55) .

DE tedavisinde ilk tercih oral preparatlardır. Ancak şu durumlarda parenteral tedavi endikasyonu vardır:

- 1-Çölyak gibi malabsorbsiyon sendromu olan çocuklarda,
- 2-İnflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda (oral demir hastalığı alevlendirebilir),
- 3-Kronik kanama nedeni ile oral demirin kaybı karşılayamaması durumunda
- 4-Oral demir preparatlarına karşı intolerans ve tedavi uyumunun olmaması durumunda.

Parenteral demir tedavisi intramuskuler veya intravenöz olarak uygulanabilir. Çocuklarda (özellikle küçük çocuklarda) kas kitlesi az ve ince olduğu için emilim değişken olabilir. Bunun yanında kas içi enjeksiyonlar oldukça ağrılı ve deride renk değişikliğine neden olduğu için çocuklarda intramuskuler demir tedavisi tercih edilmemeli ancak zaruret halinde uygulanmalıdır (65) . Polinükleer demir hidroksit sükroz kompleksi intravenöz tedavi için uygun bir seçimdir. Total doz bölünerek ve günde 100 mg' ı geçmeyecek şekilde verilmelidir. Parenteral demir tedavisi en önemli

yan etki anaflaksidir. Bunun yanında sıcak basması, hipotansiyon, bulantı, kusma, ateş, kas ve eklem ağrıları ve döküntü görülebilir (66) .

DEA olan çocuklarda çok nadiren kan transfüzyonu yapılması gerekir. Kan transfüzyonu endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

1-Kalp yetmezliğine yol açan derin anemi varsa,

2-Hipoksinin eşlik ettiği akciğer enfeksiyonu varsa,

3-Hb değeri < 4 gr/dl ise,

4-Acil operasyon yapılacak vakalarda güvenli anestezi için Hb değerini > 9gr/dl yapmak için; kan transfüzyonu yapılır. Transfüzyon oldukça düşük hacimli (2-3 cc / kg) olarak yapılmalıdır (55) .

2.5.Çocuklarda büyümenin değerlendirilmesi:

Büyüme organizmayı oluşturan hücrelerin sayı ve hacimlerinin artması neticesinde organizmanın kütle ve hacminin artması olarak tanımlanmaktadır. Büyüme objektif veriler ile ölçülebilir bir kavramdır. Gelişme ise büyüyen organizmanın fonksiyonlarının farklılaşmasıdır. Hastalık belirtileri göstermeyen, aynı zamanda kronolojik yaşına uygun bir vücut büyümesi, fizyolojik olgunlaşma, ruh ve zekâ gelişimi gösteren çocuk sağlıklı çocuk olarak tanımlanır. Çocukları erişkinden ayıran en önemli özellik, sürekli bir büyüme, gelişme ve değişim içinde olmalarıdır. Çocukta sağlık durumunu bozan durumlar büyüme ve gelişme sürecini yavaşlatır, durdurur ya da normalden saptırır. Çocukları erişkinlerden farklı kılan büyüme süreci; dölleme ile başlayıp erişkin boya ulaşıncaya kadar devam eden bir süreçtir. Bu süreç dokuların büyümesi, farklılaşması ve bunları düzenleyen birçok kompleks mekanizmayı içerir. Daha önce tanımını yaptığımız gibi büyüme organizmayı oluşturan hücrelerin sayı ve hacimlerinin artması olarak tanımlanmaktadır. Bu artışlar; hücrelerin hiperplazisi, hipertrofisi ile apoptozisinin bir bileşkesi olarak gerçekleşir (67, 68) .

Büyümenin izlenmesi çocukların sağlık durumunu değerlendirmede çok önemli bir parametredir. Çocuğun standart büyüme eğrileri eşliğinde büyümesinin izlenmesi ile hastalık semptom ve bulguları ortaya çıkmadan önce hastalık ve beslenme eksiklikleri

tanınabilir. Böylece hastalıklar ve beslenme eksiklikleri kalıcı etkiler ortaya çıkarmadan çok daha etkili ve ekonomik olarak tedavi edilebilirler (69) .Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaşamın ilk üç yılı daha önemli olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde yaşayan beş yaşından küçük her çocuğun büyümesinin izlenmesi gerektiğini belirtmektedir (67).

Büyümenin değerlendirilmesinde temel 2 ölçüt kilo ve boy ölçümüdür. İlk iki yaşta baş çevresinin ölçümü de önerilmektedir (69) .

Aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı çocukların boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi değerleri genotip farklılıkları nedeni ile değişkenlikler gösterir. Bu nedenle toplumda normal ve sağlıklı çocukların antropometrik ölçümlerinin normal dağılımını yansıtan büyüme eğrilerinin kullanılması önem arz eder. Normal büyüme eğrileri iki yol ile hesaplanır:

1-Belirlenen yaş sınırları arasında aynı cins, farklı yaşlarda, çok sayıda sağlıklı çocuktan alınan tek bir ölçüme dayalı olarak oluşturulan kesitsel büyüme eğrileri,

2-Daha az sayıdaki sağlıklı çocukların belirli aralıklar ile izlenmesinde alınan ölçümlere dayanan uzunlamasına büyüme eğrileri.

Özellikle süt çocukluğu döneminde büyüme hızlı olduğu için iki yöntem arasında eğrilerde farklılıklar yaşanabilir. Bu yaş grubunda uzunlamasına büyüme eğrilerinin kullanılması daha iyi sonuçlar vermektedir (70,71) .

Ülkemizde günlük pediatri pratiğinde kullanılan 2 temel büyüme eğrisi vardır. Bunlar;

1-CDC (Center for Disease Control) eğrileri: Bu eğri ilk olarak 1979 yılında Fels Enstitüsü ve NCHS (National Central of Health Statistics) verilerinin birleştirilmesi ile oluşturulan ve son olarak 2000 yılında revize edilmiş formu yayımlanan uzunlamasına izlem metodu ile oluşturulan eğridir.

2-Prof.Dr. Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından 1950-1960' lı yıllarda doğan ülkemiz çocuklarının ölçümlerinin kullanıldığı eğriler. Bu eğri de uzunlamasına izlem metodu ile hazırlanmıştır.2008 yılında revize edilmiştir.

CDC; 2000 yılında geniş içeriği olan, 0-36 ay arası bebekler ve 2-20 yaş arasındaki çocuk ve ergenleri kapsayan farklı antropometrik değişkenler için uygun

büyüme tabloları hazırlamış ve yayınlamıştır. Geniş veri kaynağına sahip CDC büyüme tabloları, izlenen istatistiksel yöntemler ve sonuçların değerlendirilmesine yönelik detaylı bilgi sunmaktadır (72) . Fakat CDC' nin büyüme eğrileri, sadece bölgesel bir alan olan Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocukları kapsamaktadır.

Olca Neyzi ve arkadaşları Türk çocuklarının büyüme standartlarını elde etmek için, İstanbul'da sosyoekonomik düzeyi yüksek, 0-18 yaş arası 3.606 sağlıklı çocuğa ait (1.851 erkek, 1.755 kız) ağırlık ve boy ölçümlerini değerlendirmişlerdir. 0-8 yaş grubundaki veriler, 1950-1960 yılları arasında doğmuş ve iki çocuk doktoru tarafından düzenli olarak izlenmiş, varlıklı aile çocuklarının kayıtları kullanılarak retrospektif olarak elde edilmiştir. 9-18 yaş aralığındaki çocuklara ilişkin veriler, 1969-1970 yıllarında okullara gidilerek alınan kesitsel ölçümlere dayanmaktadır. Matematiksel yöntem olarak ise, "Elle düzeltme yöntemi" kullanılmıştır. Bu çalışma, 1978 yılında Türkiye'nin referans büyüme eğrileri olarak yayınlanmıştır (73) . Yıllar içerisinde sosyoekonomik yapının değişimi göz önüne alınarak, 2000'li yılların başında verileri yeniden güncellenmiş, 2006 yılında 6-18 yaş grubu ve 2008 yılında 0-5 yaş grubu çocukların boy uzunluğu, ağırlık ve baş çevresi için yeni persantil eğrilerini oluşturulmuştur. Yayımlanan referans büyüme eğrileri, günümüzde Türkiye'de kullanıldığı gibi Avrupa'da yaşayan Türk çocuklarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (74) .

Ülkemizde 2004 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik verileri kullanılarak yapılan bir tez çalışmasında çocukların büyüme eğrileri CDC eğrisine yakın bulunmuştur (75) .

2.6. Beslenme ve Demir Eksikliği:

DE ve DEA ülkemiz ve tüm dünya için halen oldukça önemli bir sorundur. Yetişkin yaş grubunda DE' nin en önemli nedeni kronik kan kaybıdır. Çocuklarda ise durum daha farklıdır. Çocukluk çağında DE' nin en önemli nedeni diyetle alınan demirin yetersiz oluşudur (76,77,78) .

2.6.1. Günlük Demir İhtiyacı Nedir?

Zamanında doğan bir yenidoğanın vücudunda 0.5 gr, sağlıklı birberişkinde ise 5 gr kadar demir vardır. İlk 15 yıl içinde günde ortalama 0.8-1 gr demir emilimi olur. Diyetteki demirin ise yaklaşık %10'u emilir, bu nedenle günlük diyetle 8-10 gr demir

olması gerekir. Demir eksikliğinin önlenmesi için WHO iki yaş altında 12.5 mg/gün, 2 - 5 yaş arasında ise 20-30 mg/gün kadar demir alınmasını önermektedir (17,79).

Diyetle alınan demir hem ve non-hem demiri olmak üzere iki formda bulunur. Hem demirinin emilimi yaklaşık %30 iken non-hem demirinde bu oran %10 civarındadır. Buna karşın diyetle alınan demirin %80-85 kadarı non-hem demiridir. Özellikle gelişmiş ülkelerde diyetle alınan demirin yaklaşık %50' si hem demiridir (77).

2.6.2.Besinler ve Demir İçerikleri:

Gerek içerik gerekse biyoyararlanım oranı yüksek olduğu için diyetle temel demir kaynağı hayvanların kas ve organ etleridir. Etlerin protein içeriği azaldıkça demir emilimi de azalır. Bu nedenle koyun ve sığır etleri miktar ve biyoyararlanım olarak en iyi demir kaynağıdır. Non-hem demir ise sebzeler, kurubaklagiller, süt, süt ürünleri ve yumurtada bulunmaktadır. Bu besinler içerisinde yumurta (özellikle sarı kısmı) demir açısından zengindir. Ancak içeriğinde bulunan fosfotidin nedeni ile emilim oranı %15 civarındadır (80, 81,82) .

Anne ve inek sütünün her ikisinin de demir içeriği düşüktür. Anne sütünde 0.2-0.8 mg/L demir bulunur (79) . Ancak anne sütündeki demirin %49'u, inek sütündeki demirin ise %10'u emilir. Anne sütündeki demirin %65-81'i whey proteinine bağlıdır. Kalan kısmın çoğu lipid fraksiyonunda yer alır (83) . Klasik bir bilgi olarak anne sütüyle beslenen bebeklerde 6. aydan önce demir eksikliği sık rastlanan bir durum değildir. Ancak 6.aydan sonra sadece anne sütüyle beslenenlerde ise kaçınılmazdır. Buna karşın prospektif bir çalışmada sadece anne sütü ile beslenen 95 bebekte 4.ay sonunda 8'inde (%8.4) demir eksikliği anemisi, 13'ünde ise (%13.6) demir eksikliği saptanmıştır (84) .

Anne sütü yetersiz ise bir yaşından önce inek sütü verilmemelidir. Çünkü inek sütündeki demirin emilimi düşüktür. İlaveten barsaklardan gizli kan kaybına da yol açabilir. Eğer inek sütü ile beslenme kaçınılmaz ise; ya yeterli demir desteği eklenmelidir ya da olanaklar elveriyorsa demirden zengin mamalar önerilmelidir. Bir yaşından itibaren verilen inek sütü miktarı günlük 600 ml den fazla olmamalıdır. Altıncı aydan sonra sadece anne sütü ile beslenme diğer besin gereksinimleri gibi demir gereksinimi için de yeterli değildir. Bu nedenle altıncı aydan itibaren uygun ek gıdalar

başlanmalıdır (79).Bazı besinlerde bulunan demir içeriği tablo 2.6' da özetlenmiştir (85) .

TABLO.2.6: Besinler ve Demir İçerikleri		
Besin Türü	Miktar (gr)	Demir (mg)
Karaciğer	35	3.1
Et (orta yağlı)	100	2.9
Tavuk eti	100	0.9
Yumurta	50	1.1
Balık	100	2.1
Ispanak	200	6.2
Patates	150	0.9
Portakal	150	0.6
Elma	100	0.3
Kuru Kayısı	50	2.8
Kuru Üzüm	50	1.8
Pekmez	25	2.5
Tahin	25	2.3
Kuru Bakliyat	60	4.7
Ekmek	150	1.1
Pilav, Makarna	60	0.8
Beyaz Peynir	30	0.1
Süt, yoğurt	100	0.1

Besinlerin demir yönünden zengin olması yanında emilim oranları da oldukça önemlidir. Besinlerden demir emilimi birçok faktörden etkilenmektedir. Bazı besinlerdeki demirin emilim oranları Tablo.2.7’ de özetlenmiştir (85) .

Besin	Emilim oranı (%)
Organ Etleri	25-30
Yumurta	15-20
Kurubakliyat	20
Yeşil yapraklı sebzeler	7-9
Tahıllar	4

Demir emilimini arttırmak için özellikle demir emilimi yönünden zayıf gıdaların C vitamini yönünden zengin besinler ile kombine edilmeleri emilimi arttıracaktır. Ayrıca çay, kahve ve kakao tüketimi demir emilimini azaltmaktadır. Bu gıdalar içerdikleri tanen ile demir emilimini azaltmaktadır. Bu nedenle özellikle ülkemizde oldukça yaygın olarak tüketilen çayın yemeklerden en az 2 saat sonra tüketilmesi demir emilimini olumlu etkiler. Ayrıca diyetle kalsiyum oranının artması demir emilimini olumsuz etkilemektedir (85) .

2.7.Demir Eksikliğinin Önlenmesi:

DE ve DEA dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanı ilgilendiren ciddi bir problemdir. DEA özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde daha sık görülür. Dünyada Afrika kıtası DEA’ nin en sık izlendiği bölgedir. Afrikayı Güney Asya takip eder. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ise Dünyada DEA’ nin en az görüldüğü bölgelerdir. DEA görülme sıklığı yaşlara göre de değişkenlik arz eder. Tüm yaş grupları dikkate alındığında en riskli grup 5 yaş öncesi çocuklardır. Bu yaş grubunda DEA gelişmiş ülkelerde %1.1 iken gelişmekte olan bölgelerde %43’ e varan oranlar bildirilmektedir (6,7,86-88) .

Bir ülkede anemi prevalansı eğer %5'in altında ise WHO o ülkede anemiye bir halk sağlığı sorunu olarak görmez. Ancak anemi prevalansı %5-19 arasında ise hafif, %20-39 arasında orta ve %40' tan fazla ise ağır bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilir (1) .

Dünya geneli göz önüne alındığında oldukça yaygın bir sorun olan DE ve DEA önlemek için ilk olarak 1976 yılında "International Nutritional Anemia Consultative Group" adı ile uluslar arası bir çalışma grubu kurulmuştur. Bu grup 1977 yılından 2006 yılına kadar görev yapıp çeşitli klavuzlar yayınlamıştır. 2006 yılından beri bu görevi "mikronutrisyon forumu" üstlenmiştir. Uzun yıllar boyunca yapılan çalışmalar ve mücadeleye karşın demir eksikliği eradike edilememiştir.

2.7.1. Demir Eksikliğini Önlemek Neden Önemlidir?

DE ve DEA özellikle süt çocuklarını ve doğurganlık çağındaki kadınları etkiler. Özellikle süt çocukluğu dönemi gibi büyüme ve gelişmenin oldukça hızlı olduğu bir dönemde ortaya çıkan DE çocuklarda;

- psikomotor gelişimi olumsuz etkiler,
- bilişsel fonksiyonların gelişimi yavaşlar hatta duraklayabilir,
- immün sistem fonksiyonları olumsuz etkilenir.

Bu olumsuzluklar demir tedavisi ile geri döndürülebilse de bazı etkiler maalesef kalıcı olmaktadır. Bu nedenle DE önlemek tedavi etmekten daha önemlidir (89,90,91) . Bunun yanında DE önlemek tedavi etmekten ucuzdur. DE ve DEA prevalansı arttığı zaman ülke ekonomisine getirdiği maliyet maddeler halinde şu şekilde özetlenebilir (92):

- Gelecekte üretkenliği düşük bireylerin sayısı artar,
- Düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğumlarda artma ve bunların bakım maliyetleri,
- Anne ölümleri artar
- Bağımsızlığı düşük çocuklar nedeni ile enfeksiyonlarda artış buna bağlı okul devamsızlığında artış ve bu enfeksiyonların tedavi masrafları,

-Hastanelerde artmış mortalite ve morbidite nedeni ile yatış giderlerinde artış.

DE önleme programlarının etkin olarak uygulandığı takdirde özellikle ağır anemi görülen bölgelerde elde edilen kazanımlar şunlardır (93) :

1-Çocuk yaşam oranı artar

2-Çocuk ve gençlerde bilişsel fonksiyonlar artar

3-Her yaş grubunda çalışma ve spor kapasitesi yükselir

4-Her yaş grubunun anlama ve kavrama kabiliyetlerinde artış olur

5-Perinatal mortalite azalır

6-Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı azalır.

DE önleminde beslenme eğitimi, demirden zengin gıdaların diyetle eklenmesi ve demir preparatı kullanılması gibi yöntemler uygulanır. Bu yöntemlerden demir preparatlarının DE önlenmesinde kullanımı ile ilgili farklı veriler vardır. 2013 yılında Pasricha ve arkadaşları tarafından yayınlanan ve 4-23 aylar arasında yer alan 42.015 süt çocuğunu içeren 35 adet çalışmanın derlendiği bir meta-analizde günlük demir preparatı ile yapılan önleme programının anemi görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Ancak büyüme ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (94) .

DE önleme programlarında uygulanan demir preparatları günlük veya haftada 1-2 kez uygulanır. Her iki yöntemin etkinliği benzer olarak bulunmuştur. Bunun nedeni ‘‘mukozal blok’’ etkisi ile izah edilmektedir. Buna göre bir kişiye ilk demir preparatı verildiğinde bunun %30-40 kadarı emilir. Ancak tekrarlayan dozlarda bu oran %3-4'e kadar düşer. Bu etki sayesinde haftada 1-2 kez uygulanan demir ile günlük uygulanan demir preparatlarının etkinliği benzerdir (95) .

Gökçay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyetle alınan demir ile hemoglobin arasında pozitif bir ilişki saptanmış ve özellikle süt çocuklarında diyetle alınan demirin arttırılmasının oral demir preparatlarının kullanımına nazaran daha koruyucu olduğu savunulmuştur (96) .

2.7.2. Demir Desteği Uygulamaları: Dünya ve Ülkemizdeki Durum

DSÖ 2016 yılında DEA önlemek için uygulanacak demir desteği için bir rehber yayınlamıştır. Bu rehberde çocuklar 6-23 ay, 2-5 yaş ve 5-12 yaşlar olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Yaş gruplarına göre yapılan demir desteği önerileri tablo.2.8’de özetlenmiştir (96) .

	6-23 aylık	2-5 yaş	5-12 yaş
Elementer Demir	10-12.5 mg	30 mg	30-60 mg
Demir Formu	Damla/şurup	Damla/şurup/tablet	Tablet/Kapsül
Uygulama Sıklığı	Her gün	Her gün	Her gün
Uygulama Süresi	Bir yılda 3 ay boyunca	Bir yılda 3 ay boyunca	Bir yılda 3 ay boyunca

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında uygulamaya konan “Demir Gibi Türkiye” programı ile 4-12 ay arasında her bebeğe 4. Aydan itibaren 10 mg/gün demir damlası ücretsiz olarak verilmeye başlandı. Bunun yanında;

-Prematüre veya düşük doğum ağırlıklı bebeklere 4. Aydan itibaren 12. Aya kadar 2 mg/kg/gün demir damlası;

-Gebelere 3.aydan itibaren gebelik sonuna kadar 100 mg demir ve 350 mcg folik asit desteği;

-12-24 ay arasında solukluğu olan tüm bebeklere hemogram çalışılması ve 3 ay boyunca 3mg/kg/gün demir desteği, ücretsiz olarak verilmeye başlandı (97) .

Demir gibi Türkiye projesi başladığında ülkemiz genelinde anemi, DE ve DEA prevalansını belirleyen bir çalışma yoktu. Ancak çoğu bölgesel tez çalışmaları olan yayınlarda ülkemizde çocuk ve ergen yaş grubunda DE sıklığı %6.5-%42 arasında olarak belirlenmiştir (98) .

Demir gibi Türkiye Projesi ile 12-23 aylık bebeklerde DEA oranının %7.8' e düşürülmesi hedeflenmiştir (98) .

Demir gibi Türkiye projesi başladıktan 5 yıl sonra sonuç raporları yayınlandı. Bu rapora göre projenin sonuçları aşağıdaki gibi özetlenebilir (99):

- Ailelerin demir desteğine başlama oranı %95' tir.
- 4. Ayda demir desteğine başlama oranı %43.7' dir.
- Demir desteğinin 4. Ayda başlanması ile anemi sıklığında azalma olmuştur.
- Demir desteğinin ortalama kullanım süresi 1-2.4 ay olup desteğin uzun kullanılması anemi sıklığını azaltmıştır.
- 15 aydan küçük çocuklarda anemi daha sıktır.
- 12-23 aylık çocuklarda anemi sıklığı %7.8' dir ancak bu çocukların halen %10 kadarı demir desteği almaya devam etmektedir.
- Önleme programında anemi tespiti 12. Aydan sonra yapılarak tedavi verildiği için 12-23 aylık çocuklarda profilaksiye rağmen anemi sıklığı %16.3 olarak bulunmuştur. Bu durum anemi tedavisinin yeterli yapılmadığını da göstermektedir.
- Toplam emzirme süresinin 6 aydan daha kısa olması anemi sıklığını arttırmaktadır.
- Tüm bölgelerde diyetle demir alımının %50 oranda yetersiz olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
- En iyi sağlık ve beslenme verilerine sahip Doğu Marmara 1. Bölge, Akdeniz 2. Bölge ve en kötü verilere sahip orta Anadolu 3. Bölge olarak kabul edilmiştir. Ancak 2. Bölgede anemi oranı 3. Bölgeden daha fazladır. Bunun nedeni 3. Bölgede demir desteği kullanım oranının yüksekliği olarak açıklanmıştır.
- Anemi oranının en yüksek olduğu 2. Bölgede çocukların tamamlayıcı besinlere geç başladıkları görülmüştür. Bu durum anemi sıklığı ile tamamlayıcı besin başlama zamanı arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.
- Anemik çocukların beslenmelerinde hayvansal proteinlerin belirgin şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir.

3.YÖNTEM

Bu tez çalışması; prospektif gözlemsel ve anket çalışması olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Meram Tıp Fakültesi klinik araştırmalar etik kurulundan 2019/1908 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma NEÜ Meram Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniğinde yapılmıştır.

NEÜ Meram Tıp Fakültesi Genel Pediatri polikliniğine 01/01/2018 ile 01/02/2019 tarihleri arasında başvuran 6-24 ay yaş aralığında ki hastaların kayıtları incelenerek ve hastalara telefon yoluyla ulaşılarak aşağıda sayılan kriterler ışığında çalışma popülasyonu oluşturulmuştur. Popülasyona daha sonra anket uygulanmıştır.

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 6-24 ay yaş aralığında olma;
- Son 1 ay içerisinde hastanemiz labarotuvvarlarında; hemogram, ferritin, serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi ve serum CRP düzeylerinin ölçülmüş olması.
- Boy ve kilolarının kayıt edilmiş olması

3.2.Çalışmadan Red Edilme Kriterleri:

- Halen veya sürekli tedaviye ihtiyaç duyan hastalık varlığı,
- DE veya DEA nedeni ile tedavi görmüş veya görüyor olmak,
- Herhangi bir nedenle kan transfüzyonu yapılmış olması,
- Tetkiklerin yapıldığı dönemde CRP yüksekliği ve klinik tablo ile enfeksiyon varlığından şüphelenilmesi
- Talasemi taşıyıcılığı tanısı olanlar,
- Yabancı uyruklu hastalar,
- Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Anket:

Bu tez çalışmasının amacı; 6-24 aylık çocuklarda demir suplementasyonunun doğru önerilip önerilmediği, suplementasyonun doğru uygulanıp uygulanmadığı ve suplementasyon uygulanması, suplementasyonun doğru kullanılması, anne sütü ve

demir açısından yeterli düzeyde ek gıda alım düzeyleri ile bunların DE, DEA ve büyüme parametreleri üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlamaktadır. Bu nedenle çalışmaya dahil edilen hastaların suplementasyona uyum düzeyleri ile anne sütü alma ve ek gıda tüketim alışkanlıklarını belirlemek için bir anket hazırladık. Hastaların kan verme zamanında yapılan boy ve kilo ölçümleri kayıt edilerek değerler CDC eğrisi ile değerlendirildi. Çalışma popülasyonuna dahil edilen hastaların aileleri telefon ile aranarak çalışma hakkında bilgi verilip anketi doldurmaları için tekrar polikliniğe çağrıldılar. Çalışmaya katılmayı kabul eden ailelere detaylı onam formu imzalatılarak , aynı araştırma görevlisi tarafından sorular detaylı olarak açıklanarak anketler doldurulmuştur.

Ankette ailelere yöneltilen sorular şöyledir;

1-) Bebeğinize bir hekim tarafından demir damlası kullanmanız önerildi mi?

1.Evet 2.Hayır

2-)Demir damlası kullanıyor musunuz?

1.Evet 2.Hayır

3-) Kullanıyorsanız kaç gün/aylıkken başladınız?ay

4-)Kaç damla/ gün kullanmanız önerildi?damla/gün

5-) Doktorunuz tarafından önerilen doza uyuyor musunuz? 1.Evet 2.Hayır

6-)Bebeğiniz damlayı aldıktan sonra herhangi bir yan etki oldu mu? 1.Evet 2.Hayır

7-) Bir önceki soruya yanıtınız evet ise yan etki olarak hangisi oldu?

1.Kötü tat 2.Kusma 3.İshal 4.Kabızlık 5.Dişlerde renk değişikliği 6.Diğer

8-) Yan etki nedeniyle başka ilaca geçildi mi? 1.Evet 2.Hayır

9-)Anne sütü aldı mı? Ne kadar süre? -hayır -evetay

10-)Ek gıdaya ne zaman başladınız? - Ay

11-)Haftada en az 3 gün 1 adet yumurta yer mi ? -Evet –Hayır

12-)Haftada 2 gün 2 köfte büyüklüğünde et yer mi? - Evet - Hayır

13-)Haftada en az 3 öğün baklagil yer mi ? -Evet -Hayır

3.4. Değerlendirme:

Anket değerlendirilirken hastalara proflaksi önerilip önerilmediği ve önerilen dozun kullanılıp kullanılmadığı belirlendi. Hastaların 4. Aydan itibaren ve 10mg/gün demir damlası kullanması doğru proflaksi önerisi olarak kabul edildi. Proflaksi kullanan hastalarda yan etki gelişip gelişmediği ve gelişen yan etki de kayıt altına alındı.

Hastaların doğum sonrası en az 6 ay boyunca sadece anne sütü almaları yeterli anne sütü alımı olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların en geç 6. ayda ek gıdaya başlamaları doğru öneri ve 6. aydan sonra başlamaları yanlış öneri olarak kabul edildi. Hastaların demir açısından yeterli ek gıda alımını değerlendirmek için ankette yer alan ;

- Haftada en az 3 gün 1 adet yumurta yer mi?
- Haftada 2 gün 2 köfte büyüklüğünde et yer mi?
- Haftada en az 3 öğün baklagil yer mi ?

Sorularından en az 2' sine "evet" yanıtını verenler demir açısından yeterli beslenme olarak kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların vücut ağırlıkları ve boy değerleri CDC (Center for Disease Control) büyüme (boy ve ağırlık) eğrileri kullanılarak yaşlarına göre değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda SD (standart deviasyon) skorunun -2' den küçük olması ağırlık (kg) ve boyun (cm) normalin altında; +2' den büyük olması da normalin üzerinde olarak değerlendirilerek kayıt altına alındı.

Hastaların hemogram tetkiklerinden Hb, MCV ve RDW değerleri kayıt edildi. Hb değerinin 11gr/dl altında olması anemi olarak kabul edildi. MCV değerinin 70 fl den düşük olması mikrositoz olarak kabul edildi. RDW değerinin 16' nın üzerinde olması DEA lehine değerlendirildi. Hastaların serum demir düzeyleri ve demir bağlama düzeyleri kayıt altına alınarak; "serum demiri/serum demir bağlama kapasitesi X 100" formülü ile serum transferrin saturasyonu hesaplandı. Transferrin saturasyonunun % 15 ve daha düşük olması DEA için anlamlı kabul edildi.

Çalışmada yer alan hastaların ferritin düzeylerinin 12 mikrogram/ L altında olması DE; ferritin 12 mikrogram/L altında olan ve Hb değeri 11gr/dl altında olan

hastalar da DEA olarak kabul edildi. Hastaların B12 vitamin düzeyleri de ölçülerek kayıt altına alındı.

Hastaların ilk olarak cinsiyetlerinin dağılımları yapıldı. Ortanca ve ortalama yaş değerleri (ay) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ağırlık ve boy değerlerinin dağılımları yapıldı. Daha sonra çalışmada yer alan hastalarda ki DE ve DEA görülme oranları hesaplandı.

DEA olan ve olmayan gruplarda; mikrositoz oranı, RDW değerinin 16' nın üzerinde olma oranı ve transferrin saturasyonunun %15 ve daha düşük olması oranı hesaplanarak gruplar arasında istatikselsel analiz yapıldı ve p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

Çalışmada yer alan hastalara profeksi önerilme oranı, önerilme zamanının ve dozunun doğruluk oranları, yanlış önerilme oranları ve profeksiyi kullanma oranları hesaplandı.

DE olan ve olmayan hastalardan oluşan 2 grup; profeksi kullanıp, kullanmama- profeksiyi doğru (zamanında ve doğru dozda) ve yanlış (yanlış zamanda ve/veya yanlış dozda) kullanma- anne sütünü yeterli düzeyde (en az 6 ay) alma ve anne sütünün yetersiz alma ve son olarak demir açısından yetersiz veya yeterli beslenme açısından ayrı ayrı istatikselsel olarak kıyaslandı ve p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

DEA olan ve olmayan hastalardan oluşan 2 grup; profeksi kullanıp, kullanmama- profeksiyi doğru (zamanında ve doğru dozda) ve yanlış (yanlış zamanda ve/veya yanlış dozda) kullanma- anne sütünü yeterli düzeyde (en az 6 ay) alma ve anne sütünün yetersiz alma ve son olarak demir açısından yetersiz veya yeterli beslenme açısından ayrı ayrı istatikselsel olarak kıyaslandı ve p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

DE olan hastalarda; profeksi kullanmamak, profeksiyi yanlış kullanmak, anne sütünü yetersiz almak ve demir açısından yetersiz beslenmek risk faktörleri arasında risk analizi yapıldı ve p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

DEA olan hastalarda; profeksi kullanmamak, profeksiyi yanlış kullanmak, anne sütünü yetersiz almak ve demir açısından yetersiz beslenmek risk faktörleri arasında

%95 güven aralığında yapılan pearson chi square testi ile yapılan risk analizinde p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunda proflaksi kullanan hastalarda; yan etki görülme oranı, karşılaşılan yan etkiler ve bu yan etkilerin görülme sıklıkları belirlendi. Yan etki nedeni ile pereperat değiştiren hasta oranı belirlendi. Ayrıca yan etki ile karşılaşılmamasının DE ve DEA görülme oranını arttırıp arttırmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi ve p değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz:

Uygulanacak istatistiksel yöntemlere karar vermek için öncelikle ShapiroWilk normallik testi uygulanmış ve gruplardan herhangi birinde dahi normallik varsayımı sağlanmıyorsa parametrik olmayan test yöntemleri seçilmiştir. Bu kapsamda ölçümle elde edilen değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılıkların incelenmesinde pearsonchi-square ve Fisher'in exact testi uygulanmıştır. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan Pearson Chi- Square testi ile yapılan risk analizleri sonucunda elde edilen verilere ilişkin Oddslar, %95 güven aralıkları ve "p" değerleri ile ilgili tablolarda özetlenmiştir.

Çalışmaya dair grup karşılaştırmaları sonuçları ve diğer demografik özellikler ise, nitel değişkenlerde oran, nicel değişkenlerde ise ortanca (minimum - maksimum) ile sunulmuştur.

Çalışmanın istatistiksel analizinin gerçekleştirilmesinde IBM SPSS V22.0 (Statistical package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) programı kullanılmış ve istatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Ocak 2018- Şubat 2019 tarihleri arasında genel pediatri polikliniğine başvuran ve son 1 ay içerisinde çalışmamızda istenen kan tetkikleri yapılmış olan 640 hasta tespit edildi. Altıyüz kırk hastanın;

-44 hasta hemoglobin elektroforezi ile tespit edilmiş talasemi taşıyıcısı olması nedeniyle

-54 hasta B12 vitamin düzeyi düşük olması nedeniyle

-37 hasta prematüre ve/veya düşük doğum ağırlığı ile doğum öyküsü olması nedeniyle

-46 hasta demir tedavisi görmesi nedeniyle

-96 hasta boy ya da kilo değerinin kayıtlı olmaması nedeniyle

-159 hasta da çeşitli iletişim problemleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak 640 hastanın 204 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 204 hastanın 91' i kız (%44,6) ve 113 tanesi erkekti (%55,4) . Çalışma grubunda ortalama yaş 14,36 ay ve medyan yaş 14 ay olarak hesaplandı (Tablo 4.1) .

Tablo.4.1: Çalışma grubunda cinsiyet dağılımı ve ortalama yaş.

Hastaların Cinsiyetleri	
Kız n (%)	91 (%44,6)
Erkek n (%)	113 (%55,4)
Hastaların yaşları (Ay)	
Yaş ortalaması	14,36 ± 4,80
Yaş ortalaması	14

Çalışma grubunda hastaların büyüme parametrelerinin CDC eğrisine göre değerlendirilmesi sonucunda yaşa göre vücut ağırlığının düşük olma oranı %22,1 (n=45) ; yaşa göre boy kısalığı oranı %4.9 (n=10) olarak hesaplandı (Tablo.4.2) .

Tablo.4.2: Çalışma grubunda büyüme parametrelerinin değerlendirmesi.

CDC E		ğrisine Göre
Dü	şük Ağırlık	45 %22,1
Normal A	ğnlık (%)	155 %76
Yüksek A	ğnlık (%)	4 %2
CDC E		ğrisine Göre Boy Dağılı
Kısa Boy	n (%)	10 %4,9
Normal Boy	n (%)	184 %90,2
Uzun Boy	n (%)	10 %4,9

Çalışma grubunda DE sıklığı %53.9 (n=110) ve DEA oranı ise %34,8 (n=71) olarak hesaplandı (Tablo.4.3) .

Tablo.4.3: Çalışma grubunda DE ve DEA sıklıkları.

Hastalarda Tespit Edilen DE Oranı	
DE VAR	n (%) 110 %53,9
DE YOK	n (%) 91 %44.6
Hastalarda Tespit Edilen DEA Oranı	
DEA VAR	n (%) 71 %34,8
DEA YOK	n (%) 133 %65,2

Çalışma grubunda hastalar 6-12 ay ve 13-24 ay olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplardan 6-12 ay yaş aralığında DE görülme oranı %54,4 (n=43) ve DEA oranı ise %36,6 (n=29) olarak bulundu (Tablo.4.4) . Gruplardan ikincisi olan 13-24 ay grubunda ise DE oranı %53,6 (n=67) ve DEA oranı da %33,6 (n=42) olarak hesaplandı (Tablo.4.5).Grupların DE ve DEA oranları birbirine yakındı. Altı-12 ay grubunda DEA oranı bir miktar yüksek olmasına karşın; istatistiksel olarak kıyaslanması neticesinde gruplar arasında DE ve DEA oranları arasında anlamlı fark yoktu (p:0,908, p:650) .

Tablo.4.4: Çalışma grubunda 6-12 ay grubunda DE ve DEA oranları.

1 Ya Şizofrenide Tespit Edilen DE Oranı	
DE VAR n (%)	43 %54,4
DE YOK n (%)	36 %45,6
1 Ya Şizofrenide Tespit Edilen DEA Oranı	
DEA VAR n (%)	29 %36,7
DEA YOK n (%)	50 %63,3

Tablo.4.5: Çalışma grubunda 13-24 ay grubunda DE ve DEA oranları

1 Ya Şizofrenide Tespit Edilen DE Oranı	
DE VAR n (%)	67 %53,6
DE YOK n (%)	58 %46,4
1 Ya Şizofrenide Tespit Edilen DEA Oranı	
DEA VAR n (%)	42 %33,6
DEA YOK n (%)	83 %66,4

Çalışma grubunda DEA olan ve olmayan hastalarda mikrositoz sıklığı, transferrin saturasyonunun 15' den düşük olması ve RDW değerinin 16 dan fazla olması oranlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde mikrositoz, transferrin saturasyonunun 15' den düşük olması ve RDW değerinin 16 dan büyük olması DEA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p:0,001) .

Tablo.4.6: Çalışma grubunda DEA olanlarda ve olmayanlarda mikrositoz, RDW dağılımı ve transferrin satürasyonunun istatistiksel olarak karşılaştırılması.

DEA OLANLAR n:71	Mikrositoz var Mikrositoz yok	55 %77,5 16 %22,5	<i>P:0,001</i>	OR:29,219
DEA OLMAYANLAR n:133	Mikrositoz var Mikrositoz yok	14 %10,5 119 %89,5		
DEA OLANLAR n:71	RDW Art Var RDW Art Yok	İŞ 41 %57,7 İŞ 30 %42,3	<i>P:0,001</i>	OR:0,137
DEA OLMAYANLAR n:133	RDW Art Var RDW Art Yok	İŞ 21 %15,8 İŞ 112 %84,2		
DEA OLANLAR n:71	Trf Sat<15 Trf Sat>15	51 %71,8 20 %28,2	<i>P:0,001</i>	OR:11,016
DEA OLMAYANLAR n:133	Trf Sat<15 Trf Sat>15	25 %18,8 108 %81,2		

Çalışma grubunda profilaksi önerilme oranı %95,1 (n=194) olarak bulundu. Doğru zamanda profilaksi önerilme oranı %38,2 (n=78) ve doğru dozda kullanma oranı %42,2 (n=86) olarak hesaplandı. Hastaların önerilen zaman ve dozda kullanma oranı ise %62,3 (n=127) olarak bulundu. Çalışma grubunda demir profilaksisi kullanımını tablo.4.7' de detaylı olarak görülmektedir.

Tablo.4.7: Çalışma grubunda profilaksi kullanımının değerlendirilmesi.

Profilaksi Önerildi mi? (n:204)	Evet n (%)	194 %95,1
	Hayır n (%)	10 %4,9
Profilaksi Öneri zamanı (n:194)	Erken n (%)	23 %11,3
	Zamanında n (%)	78 %38,2
	Geç n (%)	93 %45,6
Önerilen Profilaksi dozu (n:194)	Eksik doz n (%)	77 %37,7
	Doğru Dozu n (%)	86 %42,2
	Fazla doz n (%)	31 %15,2

Profilaksi önerilen 194 hastanın 136'sı profilaksi kullanıyormusunuz sorusuna evet yanıtı verdi. Profilaksi kullanım oranı %70 olarak hesaplandı. Profilaksi kullanan 136 hastanın %93' ü (n=127) profilaksiyi kendilerine önerilen dozda kullandıklarını ifade ettiler. Profilaksi kullanan 136 hastanın ise %20,5 (n=28) 'i profilaksiyi doğru kullandığı (doğru zamanda başlayarak doğru dozda kullanan) tespit edildi.

DE olan ve olmayan hastalarda profilaksi alma (doğru veya yanlış almak) oranları hesaplandı. DE olmayan hastalarda profilaksi alma oranı %88,3 (n=83) olarak bulundu. Bu iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda doğru veya yanlış da olsa profilaksi almak DE için koruyucu olarak bulundu (p:0,001) .

DEA olmayan hastalarda profilaksi alma oranı %85,7 (n=114) . DEA olan ve olmayan hasta gruplarının doğru veya yanlış profilaksi alma açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde profilaksi almak DEA için anlamlı düzeyde koruyucu bulundu (p:0,001) . DE ve DEA ile profilaksi kullanım ilişkisi tablo.4.8' de detaylı olarak görülmektedir.

Tablo.4.8: DE ve DEA görölme sıklığı ile proflaksi kullanımının ilişkisi.

DE OLANLAR n:110	Proflaksi alm İŞ Proflaksi almam İŞ	53 %48,2 57 %51,8	P:0,001	OR:8,115
DE OLMAYANLAR n:94	Proflaksi alm İŞ Proflaksi almam İŞ	83 %88,3 11 %11,7		
DEA OLANLAR n:71	Proflaksi alm İŞ Proflaksi almam İŞ	22 %31 49 %69	P:0,001	OR:13,364
DEA OLMAYANLAR n:133	Proflaksi alm İŞ Proflaksi almam İŞ	114 %85,7 19 %14,3		

DE olan ve olmayan hastalarda doğru proflaksi (yani zamanında başlayan ve doğru dozda kullanılan) alma oranları hesaplandı. DE olmayan hastalarda doğru proflaksi alma oranı %23.4 (n=22) olarak bulundu. Bu iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda proflaksi almak DE için koruyucu olarak bulundu (p:0,001).

DEA olmayan hastalarda doğru proflaksi alma oranı %0 (n=0) olarak hesaplandı. DEA olan ve olmayan hasta gruplarının doğru proflaksi alma açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde doğru proflaksi almak DEA için anlamlı düzeyde koruyucu bulundu (p:0,001) . DE ve DEA ile doğru proflaksi kullanım ilişkisi tablo.4.9’ da detaylı olarak görölmektedir.

Tablo.4.9: DE ve DEA görölme sıklığı ile doğru proflaksi kullanımının ilişkisi.

DE OLANLAR n:110	Proflaksi do ğru Proflaksi Yanl	6 %5,5 104 %94,5	P:0,001	OR:5,296
DE OLMAYANLAR n:94	Proflaksi do ğru Proflaksi Yanl	22 %23,4 72 %76,6		
DEA OLANLAR n:71	Proflaksi do ğru Proflaksi Yanl	0 %0 71 %100	P:0,001	none
DEA OLMAYANLAR n:133	Proflaksi do ğru Proflaksi Yanl	28 %21,1 105 %78,9		

Çalışmamızda değerlendirilen 204 hastada doğumdan sonra ilk 6 ay anne sütü alma oranı %80,88 (n=165) olarak bulundu. DE olan ve olmayan hastalarda yeterli anne sütü alma (doğumdan sonra en az 6 ay sadece anne sütü alma) oranları hesaplandı. DE olmayan hastalarda yeterli anne sütü alma oranı %87,2 (n=82) olarak bulundu. DE olan ve olmayan hasta gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda yeterli anne sütü almak DE için koruyucu olarak bulundu (p:0,033).

DEA olmayan hastalarda yeterli anne sütü alma oranı %85 (n=113) olarak hesaplandı. DEA olan ve olmayan hasta gruplarının yeterli anne sütü alma açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde yeterli anne sütü almak DEA için anlamlı düzeyde koruyucu bulundu (p:0,043) . DE ve DEA ile yeterli anne sütü alma ilişkisi tablo.4.10' da detaylı olarak görölmektedir.

Tablo.4.10: DE ve DEA görülme sıklığı ile yeterli anne sütü alma ilişkisi.

DE OLANLAR n:110	Anne sütü tam Anne sütü eksik	83 %75,5 27 %24,5	P:0,033	OR:2,223
DE OLMAYANLAR n:94	Anne sütü tam Anne sütü eksik	82 %87,2 12 %12,8		
DEA OLANLAR n:71	Anne sütü tam Anne sütü eksik	52 %73,2 19 %26,8	P:0,043	OR:2,064
DEA OLMAYANLAR n:133	Anne sütü tam Anne sütü eksik	113 %85 20 %15		

Çalışmamızda değerlendirilen 204 hastada 4-6. aylarda ek gıdaya başlama oranı %80,7 olarak bulunmuştur. DE olan ve olmayan hastalarda demir açısından yeterli ek gıda alma (ankette 11-12-13. Sorulardan en az ikisine EVET yanıtı verenler) oranları hesaplandı. DE olmayan hastalarda demir açısından yeterli ek gıda alma oranı %53,2 (n=50) olarak bulundu. DE olan ve olmayan hasta gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucunda demir açısından yeterli ek gıda almak DE için koruyucu olarak bulundu (p:0,001).

DEA olmayan hastalarda demir açısından yeterli ek gıda alma oranı %46,6 (n=62) olarak hesaplandı. DEA olan ve olmayan hasta gruplarının demir açısından yeterli ek gıda alma durumlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde demir açısından yeterli ek gıda almak DEA için anlamlı düzeyde koruyucu bulundu (p:0,006) . DE ve DEA ile demir açısından yeterli ek gıda alma ilişkisi tablo.4.11' de detaylı olarak görülmektedir.

Tablo.4.11: DE ve DEA görölme sıklığı ile demir açısından yeterli ek gıda alınımın ilişkisi.

DE OLANLAR n:110	Yeterli ek gıda Yetersiz Ek gıda	31 %28,2 79 %71,8	P:0,001	OR:2,896
DE OLMAYANLAR n:94	Yeterli ek gıda Yetersiz Ek gıda	50 %53,2 44 %46,8		
DEA OLANLAR n:71	Yeterli ek gıda Yetersiz Ek gıda	19 %26,8 52 %73,2	P:0,006	OR:2,390
DEA OLMAYANLAR n:133	Yeterli ek gıda Yetersiz Ek gıda	62 %46,6 71 %53,4		

Çalışma grubunda DE olan hastalarda çalışmamızda ele alınan DE neden olabilecek risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

- Proflaksi kullanmamak
- Doğru proflaksi kullanmamak
- Yetersiz anne sütü almak
- Demir açısından yetersiz ek gıda almak

Bu faktörlerin DE riskini belirlemek amacıyla %95 güven aralığında pearson chi square testi ile yapılan risk analizi neticesinde yukarıda sıralanan faktörlerin tamamı DE için bir risk faktörü olarak bulundu. Risk analizinde en önemli ve etkin risk faktörü proflaksi kullanmamak olarak bulundu (p:0,000 ve OR:8,115) . DE' ne neden olan faktörlerin pearson chi square testi ile yapılan risk analizi tablo.4.12' de detaylı olarak görülmektedir.

Tablo.4.12: DE risk faktörlerinin pearson chi square testi ile yapılan risk analizi.

			P	OR
DE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ n:110	Proflaksi Kullanmamak	57 %51,8	0,000	8,115
	Doğru Kullanmamak	104 %94,5	0,000	5,296
	Yeterli Anne Sütü Alınmaması	27 %24,5	0,033	2,223
	Demir Açısından Yeterli Ek Gıda Alınmaması	79 %71,8	0,000	2,896

Çalışma grubunda DE olan hastalarda çalışmamızda ele alınan DEA neden olabilecek risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

- Proflaksi kullanmamak
- Doğru proflaksi kullanmamak
- Yetersiz anne sütü almak
- Demir açısından yetersiz ek gıda almak

Bu faktörlerin DEA riskini belirlemek amacıyla %95 güven aralığında pearson chi square testi ile yapılan risk analizi neticesinde yukarıda sıralanan faktörlerin tamamı DEA için bir risk faktörü olarak bulundu. Risk analizinde en önemli ve etkin risk faktörü proflaksi kullanmamak olarak bulundu (p:0,000 ve OR:13,364) . DEA' ne neden olan faktörlerin pearson chi square testi ile yapılan risk analizi tablo.4.13'de detaylı olarak görülmektedir.

Tablo.4.13: DEA risk faktörlerinin pearson chi square testi ile yapılan risk analizi.

			P	OR
DEA İÇİ R İSK FAKTÖRLER İ n:71	Proflaksi Kullanmamak	49 %69	0,001	13,364
	Doğru Kullanmamak	71 %100	0,001	none
	Yeterli Anne Sütü Alınmaması	19 %26,8	0,043	2,064
	Demir Açısından Yeterli Ek Gıda Alınmaması	52 %73,2	0,006	2,390

DE ve DEA olan hastaların büyüme parametreleri analiz edilerek DE ve DEA' nin büyüme üzerine olan etkileri değerlendirildi. Büyüme parametrelerinden ilk olarak vücut ağırlığı değerlendirildi. DE olan grupta vücut ağırlığı (kg) CDC eğrisine göre -2 standart deviasyonun altında olan hasta sayısı 37' idi ve bu hastaların DE grubu içindeki oranı %33,6 olarak bulundu. DE grubunda vücut ağırlığı CDC eğrisine göre -2 standart deviasyonun altında olan ve -2 ile +2 standart deviasyon aralığında veya +2 standart deviasyonun üzerinde olan hasta oranları istatistiksel olarak kıyaslandığında DE grubunda vücut ağırlığının düşük olması anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,001) .

DEA grubunda ise vücut ağırlığı CDC eğrisine göre -2 standart deviasyonun altında olan hasta sayısı 25' idi ve bu hastaların DEA grubu içindeki oranı %35,2 olarak bulundu. DE grubuna benzer şekilde yapılan analiz sonucunda DEA grubunda vücut ağırlığının düşük olması anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,001) .

Tablo.4.14: DE ve DEA ile vücut ağırlığı ilişkisinin değerlendirilmesi

DE OLANLAR n:110	Dü A Normal ve üstü A	şük ğ rlık ğ rlık	37 %33,6 73 %66,4	P:0,001	OR:5,449
DE OLMAYANLAR n:94	Dü A Normal ve üstü A	şük ğ rlık ğ rlık	8 %8,5 86 %91,5		
DEA OLANLAR n:71	Dü A Normal ve üstü A	şük ğ rlık ğ rlık	25 %35,2 46 %64,8	P:0,001	OR:3,071
DEA OLMAYANLAR n:133	Dü A Normal ve üstü A	şük ğ rlık ğ rlık	20 %15 113 %85		

Hastaların boylarının değerlendirilmesi neticesinde DE grubunda boy değeri (cm) CDC eğrisine göre -2 standart deviasyonun altında olan (yaşa göre kısa boylu) hasta sayısı 7 ‘ idi ve bu hastaların DE grubundaki oranı %6,4 olarak bulundu. DE grubunda boy değeri; CDC eğrisine göre -2 standart deviasyonun altında olan ve -2 ile +2 standart deviasyon aralığında veya +2 standart deviasyonun üzerinde olan hasta oranları istatiksel olarak kıyaslandığında DE grubunda kısa boylu olma oranının istatiksel olarak anlamsız seviyede olduğu görüldü (p:0,296) .

DEA anemisi olan hastalarda boy değeri (cm) CDC eğrisine göre -2 standart deviasyonun altında olan (yaşa göre kısa boylu) hasta sayısı 6 ‘ idi ve bu hastaların DEA grubundaki oranı %8,5 olarak bulundu. DEA grubunda boy değeri; CDC eğrisine göre -2 standart deviasyonun altında olan ve -2 ile +2 standart deviasyon aralığında veya +2 standart deviasyonun üzerinde olan hasta oranları arasında 2 kattan fazla bir fark bulunmasına karşın istatiksel olarak kıyaslandığında DEA grubunda kısa boylu olma oranının istatiksel olarak anlamsız seviyede olduğu görüldü (p:0,086) .

Tablo.4.15: DE ve DEA ile boy uzunluğu ilişkisinin değerlendirilmesi

DE OLANLAR n:110	Kısa boy Normal veya uzun boy	7 %6,4 103 %93,6	P:0,296
DE OLMAYANLAR n:94	Kısa boy Normal veya uzun boy	3 %3,2 91 %96,8	
DEA OLANLAR n:71	Kısa boy Normal veya uzun boy	6 %8,5 65 %91,5	P:0,086
DEA OLMAYANLAR n:133	Kısa boy Normal veya uzun boy	4 %3 129 %97	

Çalışma grubunda demir proflaksisi kullanan (n=136) hastalarda yan etki görülme oranı %56,6 (n=77) olarak bulundu. Yan etki geliştiğini ifade eden hastalarda ortaya çıkan en sık yan etki (%44) kötü tad olarak tespit edildi. Çalışma grubunda görülen yan etkiler ve dağılımları tablo.4.16’ de detaylı olarak görülmektedir.

Çalışmamızda yan etki geliştiğini ifade eden hastaların 6’ sında (%4,4) preperat değişikliği yapılmıştı. Preperat değişikliği yapılan hastalar irdelendiğinde; 2 hastada kabızlık, 2 hastada ishal, 1 hastada kötü tad ve 1 hastada da dişlerde renk değişimi nedeni ile kullanılan preperatın değiştirildiği görüldü

Tablo.4.16: Çalışma grubunda görülen yan etkiler ve dağılımları.

YAN ETKİ	ORAN
Kötü Tad	% 44 (n=34)
Kusma	%12 (n=9)
İshal	%4 (n=3)
Kabızlık	%23 (n=18)
Diğerlerde Renk Değişimi	%17 (n=13)

5.TARTIŞMA

Çocukları erişkinlerden ayıran en temel özellik; çocukların sürekli bir büyüme ve gelişme içinde olmalarıdır. Bu büyüme ve gelişme nedeni ile çocukların gereksinimleri erişkinlere nazaran oldukça büyük farklar göstermektedir. Demir de çocukluk çağıında oldukça çok ihtiyaç duyulan bir mikronutrienttir. Sağlıklı bir yenidoğanın vücudunda ortalama 0,5 gr demir varken; ortalama 70 kg ağırlığında ki bir yetişkinin vücudunda ise yaklaşık 5 gr demir vardır (17-19) . İnsan organizması doğduktan sonra yetişkin çağa geçene kadar demir miktarını yaklaşık 10 kat arttırmalıdır. Mens kanamaları, kan kayıpları ve gastrointestinal epitelin dökülmesi neticesinde feçes ile kaybolan demirin yerine konulması yetişkinlerin demir dengesi için yeterli olur. Ancak çocukların bu kayıplar dışında büyüme süreçleri nedeni ile yetişkinlere göre demire daha fazla ihtiyaçları vardır. DSÖ tarafından 0-2 yaş arası çocukların günlük 12,5 mg ve 2-5 yaş arası çocukların ise 20-30 mg/gün demir almaları önerilmektedir (17-19) .

Büyümenin oldukça hızlandığı 6-24 aylık dönem ve ergenlik dönemi DE ve DEA' nin daha sık görüldüğü yaş gruplarıdır (8) . Ülkemizde süt çocuklarına demir profilaksisi verilirken ergenlik dönemi için böyle bir uygulama yoktur. Bizde bu tez çalışmasında; çalışma grubunu 6-24 ay yaş aralığındaki hastalarımızdan seçtik. Çalışma grubumuzda ortalama yaş 14,36 (\pm 4,80) ay ve ortanca ay 14 ay olarak hesaplandı. Tez çalışmamızın amaçlarından birisi de profilaksi etkinliğini belirlemektir. Ülkemizde 4-12 ay aralığında ki çocuklara profilaksi verilmektedir. İlk 6 ayda da anne sütünün koruyucu etkisi nedeni ile DE ve DEA oldukça nadirdir. Çalışmamızda ortanca ay değerinin 14 olması çalışma grubumuzdaki çocukların çoğunun 12 aydan daha büyük olduğunu ve artık profilaksiyi (doğru veya yanlış bir kullanım ile) tamamladıklarını göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda ortaya konulan profilaksi etkinliğinin daha doğru ve gerçekçi olduğu kanısındayız.

Büyüme parametrelerinin belirlenmesi ve takip edilmesi çocukların sağlık durumunun oldukça önemli göstergeleridir. Büyümenin değerlendirilmesi için kullanılan 2 temel ölçüt vardır. Bu ölçütler vücut ağırlığı ve boy uzunluğudur. Bizde çalışmamızda bu iki temel ölçütü kullandık. Çalışma grubunda yer alan tüm hastaların vücut ağırlıkları ve boy değerlerini CDC büyüme eğrisine göre değerlendirdik. Bu değerlendirme neticesinde çalışma grubumuzun %22,1 (n=45) ' inde vücut ağırlıkları

CDC eğrisine göre değerlendirildiğinde -2 std deviasyonun altındaydı yani düşük vücut ağırlığına sahiplerdi. İstanbul ilinde yaşayan ve 6 ay-14 yaş aralığında yer alan 900 hastayı içeren bir tanımlayıcı araştırma neticesinde düşük ağırlık oranı %8,2 olarak bulunmuştur. Ancak yüksek risk grubu olarak değerlendirilen grupta bu oran % 25 düzeyine kadar çıkmıştır (100) . Bu çalışmada risk olarak kabul edilen ve bizim çalışmamızda dışlanan tek risk faktörü düşük doğum ağırlığıdır. Diğer risk faktörlerinin hasta seçiminde dikkate alınmaması çalışma grubumuzda düşük vücut ağırlıklı hasta oranının yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir. Çalışma grubumuzda kısa boy oranı ise %4,9 (n=10) olarak bulundu. Bu oranın literatürle benzer olduğu görülmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılı verilerine göre 2003-2005 yılları arasında dünya genelinde 1,62 milyar kişi (dünya nüfusunun %24,8'i) anemiden etkilenmiştir (8). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda DEA oranı %40-50 olarak bildirilmektedir (7) . DE ise DEA göre daha sık görülür. Ancak DE sıklığını belirlemek oldukça güçtür. Ülkemizde çocukluk döneminde DE ve DEA prevalansını belirleyen bir çalışma maalesef bulunmamaktadır. Çoğu lokal ve nispeten küçük ölçekli hasta sayılarına sahip tez çalışmalarından anlaşıldığı kadarı ile ülkemizde çocukluk çağında DEA oranı %6,5-%42 aralığında bildirilmektedir (55) . Gökçay G. Ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladıkları epidemiyolojik çalışmaya göre ülkemizde okul öncesi dönemde anemi sıklığı %33 ve DEA sıklığı ise bölgelere göre fark etmek kaydı ile %6-40 aralığında bildirilmiştir (101) . Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2011 yılında yapılan ve Sağlık Bakanlığı tarafından aynı yıl demir profeksi durumu olarak yayınlanan raporda; tüm Türkiye'de belirlenen 42.858 haneden seçilen 6-17 ay yaş aralığındaki 3076 çocuk ve annesinin katıldığı bir çalışmada kan örneği alınan 2363 çocukta DEA sıklığı %6,3 olarak sunulmaktadır. Aynı çalışmada DE oranı %28,7 olarak bulunmuştur (104) . Ayrıca bu çalışmada anemi hemoglobin değerinin 11,5 gr/dl' den az olması olarak kabul edilmiştir.

DSÖ tarafından yapılan tanımlamada 6 ay ve <5 yaş arası çocuklarda Hb değerinin 11 gr/dl' nin altında olması ve ferritin düzeyinin 12 mikrogram/ L den düşük olması DEA olarak kabul edilmektedir. Bizde çalışmamızda DSÖ tanımlamalarını kullanarak DE ve DEA belirledik. Çalışmamızda DE sıklığı %53,9 (n=110) ve DEA sıklığı ise %34,8 (n=71) olarak tespit edilmiştir. Oranlar literatürde tespit edilen değerlerle uyumlu gibi görülsede; özellikle 2011 yılında tüm Türkiye' yi kapsayan Sağlık Bakanlığı raporunda ki %6,3' lük DEA oranı ile kıyaslandığında çalışma

grubumuzda DEA oranı oldukça yüksektir. Bunun nedeni çalışma grubumuzun hastaneye başvuran hastalar olması olabilir. Ancak bu yüksek DEA oranının sadece bu durumla açıklanamayacağı kanaatindeyiz. Bu nedenle ülkemizde DE ve DEA oranları ile profilaksi kullanım durumunun ortaya konulduğu güncel saha çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sağlık Bakanlığının 2011 yılında yayınladığı; 6-17 aylık çocuklarda DEA raporuna göre çalışma grubunda yer alan çocuklardan 5-7 ay arasında olanların %5,7'sinde, 8-10 ay arasında olanların %4,6'sında, 11-13 ay arasında olanların %6,8'inde, 14-16 ay arasında olanların %8,6'sında DEA tespit edilmiş ve yaş gruplarına göre demir eksikliği anemisi bulunma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (104). Çalışmamızda yaş gruplarına göre yapılan sınıflamada 6-12 ay yaş grubunda DE sıklığı %54,4 (n=43) ve DEA sıklığı ise %36,7 (n=29) olarak bulundu. Diğer grup olan 13-24 ay yaş grubunda DE sıklığı %53,6 (n=67) ve DEA oranı da %33,6 (n=42) olarak hesaplandı. Gruplar arasında DEA sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen "Demir gibi Türkiye" projesinin amaçlarından birisi de çocuklarda DEA oranının %10' un altına çekilmesidir (104). Sağlık bakanlığının Demir gibi Türkiye projesinin ilk sonuçlarını açıkladığı rapora göre 6-24 ay grubunda DEA sıklığı %7,8 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda elde edilen oran hem Demir gibi Türkiye projesinin ilk 5 yıl sonuçlarının hemde projede hedeflenen %10' dan daha az olan hedef değerden oldukça geridedir.

DEA tanısında kullanılan temel laboratuvar testleri tam kan sayımı neticesinde elde edilen MCV (mean corpuscular volume=ortalama eritrosit hacmi), RDW (red cell distribution with) değerleridir. DEA mikrositer anemiler sınıfındadır. DEA durumunda ortaya çıkan mikrositözün tam kan sayımında karşılığı MCV değerinin azalmasıdır. MCV değerinin 6-24 ay yaş aralığındaki çocuklarda $70 \mu\text{m}^3$ ' den az olması mikrositöz olarak kabul edilmektedir (16). DEA ' de başlangıçta azalan demir nedeni ile eritrositler küçüklü büyüklü (anizositoz) olur ve RDW değeri artar. DEA derinleştiginde ise demir daha da azalacağı için artık normal hacimli eritrosit kalmaz ve tek tip mikrositer eritrositler ortaya çıkar. Bu durumda da RDW azalır. RDW değerinin 16 ve daha yüksek olması DEA lehinedir (102). Çalışmamızda DEA olan ve olmayan hastaların MCV değerleri karşılaştırıldığında DEA grubunda MCV değeri anlamlı derecede yüksekti (p:0,000). DEA olan ve olmayan hasta gruplarının RDW değerleri

kıyaslandığında RDW değerinin 16 ve daha fazla olması DEA grubunda anlamlı derecede yüksekti (p:0,000) . Transferrin saturasyonu serum demirinin serum demir bağlama kapasitesine oranlanması ve sonucun 100 ile çarpılması ile bulunan bir değerdir. Normal değer aralığı %25-45 olarak tanımlanmıştır. Transferrin saturasyonunun %16' nın altında olması DEA düşündürür (1,102) . Çalışmamızda DEA olan ve olmayan hasta gruplarının transferrin saturasyonunun %16' dan düşük olması açısından karşılaştırıldığında DEA grubunda transferrin saturasyonunun 16' dan düşük olması DEA grubunda anlamlı olarak daha sık görülmüştür (p:0,000). Çalışmamızda DEA grubunda MCV, RDW ve transferrin saturasyonu değerlerinin literatür doğrultusunda bulunması DEA olarak kabul edilen hastalarımızın tanılarının doğru olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

DEA önleme programlarından birisi olan proflaktik demir preparatı kullanma yöntemi ülkemizde 2004 yılından beri "Demir Gibi Türkiye" adı ile uygulanmaktadır. Bu uygulamada zamanında doğan bebeklere 4. Aydan itibaren demir damlası ücretsiz verilerek aileler ilacın kullanımını için teşvik edilmektedir. Program ayrıca anne sütüne en az ilk 6 ay devam edilmesini ve demirden zengin gıdalar ile beslenme yönünden ailelerin eğitim ve teşviğini de içermektedir. Bu önleme programında sağlık kuruluşlarında demir damlası kullanımının önerilmesi ve ailelerin teşviki oldukça önemlidir. Proflaksinın değerlendirildiği çalışmalarda genellikle proflaksi kullanma oranı üzerinde durulurken proflaksi önerilme oranları hakkında bilgi kısıtlıdır. Karapınar H. ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan, 6-24 aylık çocuklarda proflaksi kullanımını değerlendirdikleri çalışmada demir proflaksisi başlama oranı %86 olarak verilmektedir (103) . Demir gibi Türkiye projesinin ilk 4 yıllık sonuçlarının yayınlandığı sonuç raporunda ailelerin demir proflaksisine başlama oranları % 95 olarak raporlanmıştır (99) . Üçbin yetmiş altı 6-17 ay yaş aralığındaki çocuğun değerlendirildiği çalışmada demir proflaksisi kullanma oranı %78,5 olarak bildirilmektedir (104) . Çalışmamızda değerlendirilen 204 çocuğun 196' sına demir proflaksisinin önerildiği sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda demir proflaksisi önerilme oranı %95,1 ve proflaksi kullanım oranı da %70 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bulunan proflaksi kullanım oranı (%70) 2011 yılında sağlık bakanlığı tarafından yayınlanan 6-17 aylık çocuklarda proflaksi kullanım oranı ile (%78) benzerdir (104) . Proflaksi kullanan ailelerin %93' ünün (n=127) kendilerine önerilen dozu uyguladığı tespit edildi. Bu oranlar proflaksi kullanan ailelerin çoğunun önerilen

doza uyduklarını ancak %95 öneri oranına rağmen proflaksi kullanma oranının %70' lerde olması proflaksi uygulamasının önündeki en büyük sorundur. Kullanım oranının, öneri oranından düşük olma nedenleri içerisinde ilk iki sırada annenin kendisinin demir ilacını bebeğine vermek istememesi (%27,5) ve çocuğun ilacın tadını beğenmemesi (%17,3) bulunmaktadır (104) . Ancak proflaksi kullanmama nedenlerinin daha detaylı irdelendiği geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda proflaksi kullanmama nedenlerinin irdelenmemesini çalışmanın kısıtlılıklarından birisi olarak görmekteyiz.

Çalışmamızda ailelere önerilen proflaksinın öneri zamanı ve dozu da değerlendirilmiştir. Buna göre hastaların ancak %78' ine proflaksi 4. Ayda önerilmişti. Doğru dozda önerilme oranı ise %86 olarak tespit edilmiştir. Karapınar H. ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan, 6-24 aylık çocuklarda proflaksi kullanımını değerlendirdikleri çalışmada proflaksinın doğru dozda kullanılma oranı %40 olarak bildirilmektedir (103) . Çalışmamızda proflaksi kullanan 136 hastanın ise %20,5 (n=28) 'i proflaksiyi doğru kullandığı (doğru zamanda başlayarak doğru dozda kullanan) tespit edildi. Çalışmamızda proflaksi kullanım süreleri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu durum da çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Çalışmamızda demir proflaksisi uygulanan her 5 çocuktan sadece 1 tanesinin proflaksiyi doğru zamanda başlayarak doğru dozda kullandığı görülmüştür. Bu durum çalışmamızda ortaya çıkan yüksek DE ve DEA görülme sıklığının nedeni olabilir.

Proflaksi ve DE ilişkisinin irdelendiği 6-17 aylık çocuklarda yapılan bir araştırmada demir ilacı kullanmaya başlama zamanı 10 ay ve üzeri olan çocuklarda ferritin düzeyinin 10,0 ng/ml ve üzerinde olma sıklığı daha düşük iken, demir ilacı kullanmaya başlama zamanı 4-6 ay arasında olan çocuklarda ferritin düzeyinin 10,0 ng/ml ve üzerinde olma sıklığı daha yüksektir (104) . Bu durum proflaksinın başlama zamanının önemini yansıtmaktadır. Çalışmamızda da DE olmayan hastalarda proflaksi kullanma oranı %88.3 bulunurken DE olan hastalarda proflaksi kullanma oranı %48,2 olarak bulundu. DE grubunda proflaksi kullanımının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,000) . Proflaksiyi doğru kullanan (zamanında başlayan ve doğru dozda kullanan) hastalarımızın (n=28) değerlendirilmesi neticesinde DE olan grupta yanlış proflaksi kullanım oranı %94,5 iken bu oran DE olmayan grupta %76,6 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,000). Bu tablo proflaksinın doğru zamanda başlanarak doğru dozda kullanılmasının önemini yansıtmaktadır.

Demir profilaksisi verilen çocuklarda DEA oranında azalma sağlanmıştır (99,104) . Çalışmamızda da DEA olmayanlarda profilaksi alma oranı %85,7; DEA olanlarda da profilaksi almama oranı %69 olarak bulunmuştur. Profilaksi kullanım oranının DEA olmayan grupta olan gruba göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:0,000) . Doğru profilaksi kullanan 28 hastamızın hiç birinde DEA tespit edilmedi. Bu durumun profilaksinin doğru zamanda başlanıp; doğru dozda kullanılmasının önemini vurgulaması açısından önemli olduğu kanaatindeyiz.

Anne sütünün demir içeriği düşük olmakla beraber emilimi çok yüksek olduğundan tek başına anne sütüyle beslenen ve göbek kordonu erken bağlanmamış olan bebeklerde ilk 6-8 ayda demir eksikliği anemisi enderdir (105) . Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında yayınlanan 6-17 aylık çocukların irdelendiği bir araştırmada çalışmaya katılan 3076 çocukta anne sütü alma oranı %96 ve ortalama anne sütü alma süresi ise 6,66 ay olarak bildirilmiştir (104) . Çalışmamızda değerlendirilen 204 hastada doğumdan sonra ilk 6 ay anne sütü alma oranı %80,88 (n=165) olarak bulundu. Doğumdan sonra ilk 6 ay anne sütü alan ve almayan hastalarımızı DE ve DEA görülme sıklığı açısından karşılaştırdık. DE olan grupta yeterli anne sütü alma oranı %75,5 iken DE olmayan grupta bu oran %87,2 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,033) . DEA olan grupta yeterli anne sütü alma oranı %73,2 iken DEA olmayan grupta bu oran %85 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,043) . Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü kullanımının DEA için koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yeterli anne sütü almayan çocukların formula mama kullanıp kullanmadıkları ve mama alan çocuklarda DE ve DEA oranlarının araştırılmamasının çalışmamızın bir kısıtlılığı olduğu kanısındayız.

Çocukların sağlıklı bir şekilde büyüme ve gelişme göstermeleri genetik miraslarının yanında beslenme, sosyal etkileşim ve çevresel faktörlere de bağlıdır. Beslenme çocukların sağlık durumlarını belirleyen faktörlerin başında yer alır. DE' nin en sık nedeni demirin besinlerle yetersiz alınmasıdır. Bu nedenle çalışmamızda çocukların beslenme durumlarını da değerlendirdik. Çalışmamız DE temelli olduğu için demir açısından beslenme düzeyini belirlemeyi amaçladık. Bir besinin demir açısından zengin olması o besinin organizmaya fazla miktarda demir sunacağı anlamına gelmemektedir. Çünkü besinlerin demir içeriği ve demir absorpsiyon oranları

farklılıklar arz eder. Demir oranları yüksek olan besinlerden kırmızı et, yumurta ve kuru bakliyat mamüllerinin absorpsiyon oranları da yüksektir (85) .

Çalışmamızda da kullandığımız demir içeriği yüksek ve emilim yüzdesi fazla olan 3 temel besinin demir içerikleri ve emilim yüzdeleri tablo.5.1' de görülmektedir.

Tablo.5.1: Demir bakımından zengin ve emilim yüzdesi fazla besinler (85) .

	100 gr da Demir içeriği	Absorpsiyon Yüzdesi
Kırmızı Et	2,9 mg	%25-30
Yumurta	2.2 mg	%15-20
Kuru Bakliyat	7,8 mg	%20

Çalışmamızda hem demir içeriği zengin hem de absorpsiyon oranları yüksek olduğu için kırmızı et, kuru bakliyat ve yumurta değerlendirildi. Bunun yanında bu 3 gıdanın temel gıdalar olması ve ulaşılabilir olmaları yanında hedef hasta grubunun tüketebileceği gıdalar olması da bu 3 gıdanın seçilmesine neden olmuştur. Bu nedenle ankette;

- Haftada en az 3 gün 1 adet yumurta yer mi?
- Haftada 2 gün 2 köfte büyüklüğünde et yer mi?
- Haftada en az 3 öğün baklagil yer mi ?

Sorularından en az ikisine EVET yanıtının verilmesi hastanın demir açısından yeterli ek gıda aldığı göstergesi olarak kabul edildi. Buna göre çalışmamızda yer alan 204 hastanın demir açısından yeterli ek gıda alma oranı %39,7 (n=81) olarak bulunmuştur. Literatürde çalışmamızdakine benzer bir beslenme oranı bilgisine rastlamadık. Bu oranı ortaya koyan anket sorularına verilen yanıtlar ailelerin sosyo-kültürel, ekonomik ve eğitim düzeylerine bağlıdır. Bu nedenle bu oran subjektif bir veridir. Ancak çocukların demir açısından beslenme oranları hakkında fikir verebileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızda değerlendirilen 204 hastada 4-6. aylarda ek gıdaya başlama oranı %80,7

olarak bulunmuştur. Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında yayınlanan 6-17 aylık çocukların irdelendiği bir araştırmada ortalama ek gıda başlanma zamanı $5,40 \pm 2,13$ aydır (104) .

Demir açısından yeterli ek gıda alan ve almayan hastalarımızı DE ve DEA görülme sıklığı açısından karşılaştırdık. DE olan grupta demir açısından yeterli ek gıda alma oranı %28,2 (n=31) iken DE olmayan grupta bu oran %53,2 (n=50) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,000) . DEA olan grupta demir açısından yeterli ek gıda alma oranı %26,8 (n=19) iken DEA olmayan grupta bu oran %46,6 (n=62) olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,006) . Çalışmamızda demirden zengin gıdalarla beslenme oranı düştükçe DE ve DEA oranının artması demirden zengin beslenme değerlendirmemizin demir açısından beslenmeyi doğru yansıtmaktadır.

Çalışmamızda DE ve DEA gelişimi ile istatistiksel olarak ilişkisi tespit edilen risk faktörleri şunlardır:

- Proflaksi kullanmamak
- Doğru proflaksi kullanmamak
- Yetersiz anne sütü almak
- Demir açısından yetersiz ek gıda almak

Bu risk faktörlerinin %95 güven aralığında pearson chi square testi ile yapılan risk analizi neticesi tablo.5.2' de görülmektedir.

Tablo.5.2: DE ve DEA için risk faktörlerinin risk analizi sonuçları (OR: ods ratio)

	DE için OR değeri	DEA için OR değeri
Proflaksi Kullanmamak	8,115	13,364
Proflaksiyi Doğru Kullanmamak	5,296	NS
Anne sütünü yetersiz almak	2,223	2,064
Demir açısından yetersiz ek gıda almak	2,896	2,390

Risk analizi neticesinde proflaksi kullanmamak DE için 8,1 ve DEA için 13,3 katlık bir risk artışı ile en önemli risk faktörü olarak bulunmuştur. Proflaksinın doğru kullanımı DE için 5,2 kat riski arttırırken DEA için oran hesaplanamamıştır. Bunun nedeni doğru proflaksi kullanan hiçbir hastada DEA gelişmemesidir. Bu analiz sonuçları 6-24 aylık çocuklarda DE ve DEA önlenmesinde proflaksinın oldukça etkin bir yöntem olduğunu bu nedenle proflaksi uygulamasında ki aksaklıkların giderilmesinin önemini vurgulamaktadır. Sağlık bakanlığının 2011 yılında yayınladığı raporda 6-17 aylık çocuklarda demir eksikliği anemisi olma durumunu etkileyen faktörler için lojistik regresyon modeli sunulmuştur. İncelenen çocukların demir eksikliği anemisi olma durumunu etkileyen faktörler için yapılan lojistik regresyon modelinde; kız cinsiyetin demir eksikliği anemisi olma durumunu 2,15 kat, çocuğun yaşının artmasının 1,10 kat, 5 yaş altı başka çocuk varlığının ise riski 1,62 kat artırdığı belirtilmiştir (104) . Çalışmamızda bu risk faktörlerinin hiç birisi göz önüne alınmamıştır. Buna karşın farklı ve düzeltilebilir risk faktörlerinin önemine dikkat çekilmeye çalışılmıştır. Literatürde çocuklarda DEA gelişimi üzerine etkisi olan

değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörlerinin sınıflanarak analiz edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

DE ve DEA çocuklarda büyüme geriliğine neden olabilir (106) . Çalışmamızda DE olan grupta vücut ağırlığının düşük olma oranı %33,6 (n=37) olarak bulunurken DE olmayanlarda bu oran %8,5 (n=8) olarak bulunmuştur. DE olan ve olmayan grubun vücut ağırlıkları yönünden karşılaştırılmasında DE grubunda düşük vücut ağırlığı saptanma oranının yüksekliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,000) . DEA olanlarda vücut ağırlığının düşük olma oranı %35,2 (n=25) olarak bulunurken DEA olmayanlarda bu oran %15 (n=20) olarak bulunmuştur. DEA olan ve olmayan grubun vücut ağırlıkları yönünden karşılaştırılmasında DEA grubunda düşük vücut ağırlığı saptanma oranının yüksekliği anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,001) . Çalışmamızda değerlendirilen diğer bir büyüme faktörü olan boy uzunluğunun DE ve DEA ile ilişkisinin değerlendirilmesinde boy kısalığı ile DE ve DEA arasında ilişki bulunmamıştır (p>0,05) . DE ve DEA çocuklarda büyüme geriliğine neden olabilir (106) . DE ve DEA durumunda iştahsızlığın bir sonucu olarak çocuğun büyümesi geri kalabilir. DEA olan çocukların boylarına göre düşük tartılı oldukları ve demir ilavesi ile büyümenin normalleştiği bildirilmektedir (107) . Çalışmamızda da DE ve DEA olan çocuklarda vücut ağırlıklarının düşük olma oranı daha fazla olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda demir profilaksisinin yan etkileri üzerinde de duruldu. Buna göre çalışmamızda profilaksi kullanan hastalar içerisinde yan etki gelişme oranı %56,6 (n=77) olarak bulundu. Profilaksi kullanım sonuçlarının değerlendirildiği 6-24 aylık 200 çocuğun olduğu bir çalışmada yan etki nedeni ile profilaksinin bırakılma oranı %8,5 olarak bildirilmektedir (103) . Çalışmamızda tespit edilen yüksek yan etki oranının ailelerin ifadelerine dayanan ve herhangi bir hekim tarafından teyid edilmeyen yan etki değerlendirmesinin bir sonucu olabilir. Çalışmamızda tespit edilen en sık yan etki %44 ile kötü tad olarak bulunmuştur.

6.SONUÇ

Sonuç olarak tez çalışmamızdan elde edilen çıkarımlar şöyle sıralanabilir;

- Demir proflaksisinin bebeklere önerilme oranı oldukça yüksektir.
- Demir proflaksisini kullanma ve proflaksiyi doğru kullanma oranı düşüktür.
- DE ve DEA sıklığı Türkiye kaynaklı geniş çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur. Güncel geniş çaplı saha çalışmalarına ihtiyaç vardır. Böylece DE ve DEA oranlarının güncel durumu ortaya konulabilir.
- DE ve DEA sıklığının yüksek olması çalışmamızda irdelenen popülasyonun hastaneye başvuran hastalar olmasından kaynaklanabilir. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.
- Proflaksi kullanmamak DE için yaklaşık 8 ve DEA için ise 13 katlık bir risk artışına neden olmaktadır.
- Proflaksiyi doğru kullanmak DE riskini 5 kat artırırken çalışmamızda doğru proflaksi kullanan vakaların hiçbirinde DEA görülmemiştir.
- Yaşamın ilk 6 ayında sadece anne sütü ile beslenmemek DE ve DEA için yaklaşık 2 katlık bir riske neden olur.
- Ek gıdaların demir açısından yetersiz olması ise DE için 3 ve DEA için ise 2 katlık bir risk artışına yol açmaktadır.
- Çalışmamızda anne sütü yetersiz alan hastaların formula mama alıp almadıklarının değerlendirilmemiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.
- DE ve DEA olanlarda düşük vücut ağırlığı oranı daha yüksektir.

Çalışmamızdan elde edilen bu çıkarımların sonucunda proflaksinin DEA önlemede son derece etkin olduğunu tekrar vurgulamak istedik. Bu nedenle proflaksinin doğru bir şekilde uygulanmasının teşvik edilmesi ve proflaksi kullanım oranının artırılması DE ve DEA önlemede en önemli strateji olmalıdır. Bunun yanında anne sütü almak ve 4-6 ay aralığında demirden zengin ek gıdalar ile çocuğun desteklenmeye başlanması önemlidir. Tüm bu faktörler aslında anneye bağlıdır. Anne tüm bu faktörleri etkilemektedir. Bu nedenle anne eğitimi önemlidir.

7.KAYNAKLAR

- 1.World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
- 2.Gedikoğlu G, Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri Cilt 2 (İkinci Baskı).İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri, 1993: 347-63.
- 3.WHO/UNICEF. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, prevention, and control. Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/ 01.3).
- 4.Moy RJ. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. Clin Lab Haem 2006; 28: 291-98.
- 5.Yurdakök K. İnce O.T. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 224-31.
- 6.Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014; 123:615.
- 7.Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. Food Nutr Bull 2003; 24:S99.
- 8.DeBenoist, B, McLean, E, Egli, I, et al. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005: WHO global database on anemia. World Health Organization, Geneva, 2008. Available at: <http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/en/> (Accessed on July 11, 2017).
- 9.World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011. Publication No. WHO/NMH/NHD/MNM/11.2.Availableat:http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin.pdf. (Accessed on January 11, 2016).
- 10.Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162:374.
- 11.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Iron deficiency--United States, 1999-2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:897.
- 12.Brotanek JM, Halterman JS, Auinger P, et al. Iron deficiency, prolonged bottle-feeding, and racial/ethnic disparities in young children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159:1038.
- 13.Cusick SE, Mei Z, Cogswell ME. Continuing anemia prevention strategies are needed throughout early childhood in low-income preschool children. J Pediatr 2007; 150:422.
14. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. Türk Ped Arş 2015;50:11-9.
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Anne Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 12-23 aylık çocuklarda demir kullanımı araştırması raporu, Ankara, 2009.
- 16.Richard Sills (2015) . Iron-Deficiency Anemia (Edited by:Robert M.Kliegman). Nelson Textbook of Pediatrics 20 th edition. Elsevier, 2323-26.

17. Ündar Bülent (2017) .Demir Metabolizması (Editör:A.Muzaffer Demir) . HematoLog-Anemi.Galenos Yayınevi, 8-23.
18. McKie AT, Barrow A, Latunde-Dada GO. Et all. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291:1755-59.
19. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV. Et all. Cloning and characterization of a mammalian protein-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482-88.
20. Flemming MD, Trenor CC, Su MA. Et all. Microcytic anemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet* 1997;16:383-86.
21. Osaki S, Johnson DA, Frieden E. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem* 1966;241:2746-51.
22. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is in the mouse. *Nat Genet* 1999;21:195-99.
23. Fuqua BK, Lu Y, Darshan D et al. The multicopper ferroxidase hephaestin enhances intestinal iron absorption in mice. *PLoS One* 2014;9:e98792.
24. De Domenico, Ward DM, di Patti MC, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin. *EMBO J* 2007;26:2823-31.
25. Brown PJ, Johnson PM. Isolation of a transferrin receptor structure from sodium deoxycholate-solubilized human placental syncytiotrophoblast plasma membrane. *Placenta* 1981;2:1-10.
26. Lin L, Valore EV, Nemeth E, et al. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. *Blood* 2007;110:2182-2189.
27. Graham RM, Reutens GM, Herbison CE, et al. Transferrin receptor 2 mediates uptake of transferrin-bound and non-transferrin bound iron. *J Hepatol* 2008;48:327-34.
28. Gottlieb Y, Truman M, Cohen LA, et al. Endoplasmic reticulum anchored heme-oxygenase-1 faces the cytosol. *Haematologica* 2012;97:1489-1493.
29. Soe-Lin, Apte SS, Mikhael MR, et al. Nramp 1 and DMT-1 are necessary for efficient macrophage iron recycling. *Exp Hematol* 2010;38:609-17.
30. Henze MW, Muckenthaler MU, Galy B, et al. Two to tango: regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell* 2010;142(1):24-38.
31. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823(9):1434-43.
32. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306(5704):2090-93.
33. Kautz L, Meynard D, Monnier A, et al. Iron regulates phosphorylation of SMAD1/5/8 and gene expression of BMP6, SMAD7, Id1 and Atoh8 in the mouse liver. *Blood* 2008;112(4):1503-09.

34. Arndt S, Maegdefrau U, Dorn C, et al. Iron-induced expression of bone morphogenic protein 6 in intestinal cells is the main regulator of hepatic hepcidin expression in vivo. *Gastroenterology* 2010;138(1):372-82.
35. Lin L, Nemeth E, Goodnough JB, et al. Soluble hemojuvelin is released by proprotein convertase-mediated cleavage at a conserved polybasic RNRR site. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:122-31.
36. Enns CA, Ahmed R, Zhang AS, et al. Neogenin interacts with matriptase-2 to facilitate hemojuvelin cleavage. *J Biol Chem* 2012;287:35104-117.
37. Silvestri L, Pagani A, Nai A, et al. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab* 2008;8(6):502-11.
38. Öztürk Bakanay ŞM (2017) Demir Metabolizması (Editör: İ. Dilek) Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2017;10(3):161-66.
39. Pak M, Lopez MA, Gabayan V, et al. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity. *Blood* 2006;108:3730-35.
40. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Genet* 2014;46:678-84.
41. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110(7):1037-44.
42. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101(7):2461-2463.
43. McClung JP. Iron status and the female athlete. *J Trace Elem Biol* 2012;26:124-26.
44. Woodson RD, Wills RE, Lenfant C. Effect of acute and established anemia on O₂ transport at rest, submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 1978;44:36-43.
45. Gao XH, Li X, Zhao Y, Wang Y, et al. Familial koilonychia. *Int J Dermatol* 2001;40:290-91.
46. Deloche C, Bastien P, Chadoutaud S et al. Low iron stores: A risk factor for excessive hair loss in nonmenopausal women. *Eur J Dermatol* 2007;17:507.
47. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG et al. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol* 2003;121:985-88.
48. Atamer A. Anemik hastaya yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi* 2004;2(2):89-95.
49. Mehmet Gündüz (2017) Demir Eksikliği Semptom ve Bulguları (Editör: İ. Dilek) Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2017;10(3):171-75.
50. Moore DF, Sears DA. Pica iron deficiency, and medical history. *Am J Med* 1994;97:390-93.
51. Reynolds RD, Binder HJ, Miller MB, et al. Pagophagia and iron deficiency anemia. *Ann Intern Med* 1968;69:435-40.
52. Gardner GW, Edgerton VR, Senewiratne B, et al. Physical work capacity and metabolic stress in subject with iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1979;32:916-25.

53. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106:13-22.
54. Dalman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987;46:329-34.
55. İY Bajın, F. Gümrük, Ş. Ünal (2017) .Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavisi (Editör:A.Muzaffer Demir) . HematoLog-Anemi.Galenos Yayınevi, 160-67.
56. Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD. Lanzkowsky' s Manuel of Pediatric Hematology and Oncology, Sixth Edition, Academic Press, 2016, San Diego USA.
57. Neriman Sarı (2017) Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi ve Tedavisi (Editör:İ.Dilek) *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics* 2017;10(3):188-96.
58. Yadav D, Chandra J. Iron deficiency:beyond anemia. *Indian J Pediatr* 2011;78:65-72.
59. Moffat ME, Longstaffe S, Besant J, et al. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994;125:527-34.
60. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D. Et al. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski' s hematology of infancy and childhood*. 8 th ed. Philadelphia, PA: WB. Saunders Co, 2015:293-08.
61. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency anemia in infants young children (0-3 years age) *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
62. Low M, Farrel A, Biggs BA et al. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: Systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2013;185:E791-802.
63. Brugnara C, Zurakowski K, DiCanzio J, et al. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999;281:2225-2230.
64. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva, Switzerland: International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), World Health Organization (WHO), United Nations Children Fund (UNICEF) 1998.
65. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28:729-45.
66. Cançado RS, Munoz M. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hemoter* 2011;33:461-69.
67. Neyzi O. Büyüme ve Gelişmenin Değerlendirilmesi. *Pediatrici*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2002:79-200.
68. Pekcan G. İlkokul çocuklarında demir yetersizliği anemisi, enfeksiyon ve okul başarısı arasındaki etkileşimler üzerine bir araştırma. *Beslenme ve Diyet Dergisi* 1984;13(1):51-6.
69. Cantez T, Eker Ömeroğlu R, Baysal B, Oğuz F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:73-83.
70. Buckler JMH. Growth disorders in children. BMJ Publishing Group, BMA House, Tavistock Square, London: 1994:1-27.

71. .Tanner JM, Whitehouse Rh. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. Arch Dis Child 1976;51:170-9.
72. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics (2002).CDC 2000 Growth Charts for the United States, Methods and Development, Vital and Health Statistics, 11,246.
73. Neyzi, O, Binyıldız, P. Ve Alp, H. Türk çocuklarında büyüme gelişme normları.Tartı ve Boy değerleri. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 1978.41
74. Neyzi, O., Günöz, H., Furman, A., Bundak, R., Gökçay ,G., Darendeliler F. Ve Baş, F. Türk Çocuklarında Vücut Ağırlığı, Boy Uzunluğu, Baş Çevresi ve Vücut Kitle İndeksi Referans Değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2008:51,1, 1-14.
75. Nilüfer Güzide Özbaturalar (2014) 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Boy ve Ağırlık İçin Büyüme Eğrilerinin Modellenmesi, Yüksek Lisans Tezi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.İzmir.
- 76.Recommendations to Prevent and Control and Control Iron Deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. MMRW Recommendations and Reports 1998;47(RR-3):1-29.
- 77.Trost BL, Bergfeld WF, Calogeras E. The Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency and Its potential Relationship to Hair Loss. J AM Acad Dermatol 2006;54(5):824-44.
- 78.Geisler C, Singh M.Iron, Meat and Health.Nutrients 2011;3(3):283-286.
- 79.Bülbül SH. Çocuk Beslenmesinde Demirin Yeri ve Önemi.Sted 2004;13;12:446-50.
- 80.Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi.Köksal G editör. Beslenme Yetersizliği Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. 1.Baskı Ankara:Hatipoğlu Yayınları;2000;159-88.
- 81.Hallberg L,Hulthen L.Prediction of Dietary Iron Absorption and bioavailability of dietary iron. Am J Clin Nutr 2000;71:1147-60.
82. Bülbül SH. Çocuk Beslenmesinde Demirin Yeri ve Önemi.Sted 2004;13;12:446-50.
- 83.The Effects of Human Milk on the Recipient Infant' da. Ed. Goldman AS, Atkinson SA, Hanson L. New York,Plenum Press, 1986; 61-70.
- 84.Telatar B, Ezengin B, Vitrinel A ve ark. Anne Sütü Alan Bebeklerde 4. Aydaki Demir Durumu. Türk Aile Hek Derg 2005; 9(4): 163-66.
85. Betül Taşkiran (2017) Demir Eksikliği Anemisi ve Beslenme (Editör:İ.Dilek) Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2017;10(3):217-20.
- 86.Gupta PM, Perrince CG, Scanlon KS. Iron, Anemia, Iron Deficiency Anemia among Young Children in the United States. Nutrients 2016;8.pii: E330.
- 87.Siegel EH, Stoltzfus RJ, Khattry SK et all. Epidemiology of anemia among 4 to 17 month old children living in South central Nepal.Eur J Clin Nutr 2006;60:228-35.
- 88-Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL et all. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia 12-36 month old children from low income families. Am J Clin Nutr 2005;82:1269-75.

- 89.Murray Kolb L.E.Iron supplementation in early life and child health. Lancet Glob Health 2013;1,56-7.
- 90.Murray Kolb L.E.Iron and brain functions. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013;16:703-7.
- 91.Walter T. Effect of iron deficiency anemia in cognitive skills and neuromaturation in infancy and childhood. Food Nutr Bull 2003;24.4:104-10.
- 92.Ross J, Horton S. Economic Consequens of Iron Deficiency. Micronutrient Initiative, Ottawa, Canada. 1998.
- 93.Viteri FE. The Consequens of Iron Deficiency and Anemia in Pregnancy on Maternal Health and the fetus and the infants. SCN News 1994:14-18.
- 94.Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K et all. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet Glob Health 2013;1:e77-86.
- 95.O'Neil-Cutting MA, Crosby WH. Blocking of iron absorption by a preliminary oral dose of iron. Arch Intern Med 1987;147:489-91.
- 96.Guidline: Daily iron supplementation in Infants and children.Geneva: World Health Organization.2016.
- 97.www.sağlık.gov.tr/TR,11068/demir gibi Türkiye genelgesi.2004-21.
- 98.Albayrak D. Ülkemizde demir eksikliği sıklığı nedir? 30 soruda demir ve çinko birlikteliği (Ed. Zeynep Karakaş), Selen Yayıncılık, 9-14, 2014.
- 99.cocukergen.thsk.sağlık.gov.tr/bilgi-dokumanlar/.../767-demir-araştırması-raporu.html
100. Akman M, Okur V, Demirkol A ve ark. Çocuklarda Büyüme ve Gelişme Geriliği Açısından Bir Risk Değerlendirmesi -Kim Riskli? Türk Aile Hek Derg2002; 6(4): 153-8.
- 101.Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;43:3-13.
- 102.Hacıbekiroğlu T. (2017) Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Ayırıcı Tanı (Editör:İ.Dilek) Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics 2017;10(3):176-81.
103. Karapınar T H, Bildik O, Köker S. ve ark. Altı Ay-2 Yaş Arası Çocuklarda Profilaktik Demir Kullanımının Değerlendirilmesi. J Pediatr Res 2017;4(3):156-9
104. Türkiye'de 6-17 Aylık Çocuklarda ve Annelerinde Hemoglobin Ferritin D - Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliği Anemisi Durum Belirleme Yürütülen Programların Değerlendirilmesi Araştırması. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ANKARA 2011. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 873
105. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Sağlıklı Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği,2014.
106. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. Am J Hematol 2013;88(4): 261-4.
107. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. Anemiler. Neyzi O, Ertuğrul TY,eds. Pediatri Cilt2:İstanbul, Nobel, 2002; 1051-4.

