

ÇOCUKLARDA DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN

Bahattin TUNÇ

Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Klinik Şefi, ANKARA

ÖZET

Demir eksikliği anemisi dünyada en yaygın olarak rastlanan beslenme bozukluğudur. Bir milyardan fazla insanın bundan etkilendiği tahmin edilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki infant ve çocuklarda önemli bir sağlık sorunudur. Çocuklarda büyümeyi, kognitif fonksiyonları ve fiziksel aktiviteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Bu derlemenin amacı çocuklarda demir eksikliği anemisinin tanı, tedavi ve korunmasını hatırlatmaktır.

Anahtar Sözcükler: Demir eksikliği, anemi, çocuk.

ABSTRACT

Iron deficiency anemia (IDA) is the most widespread nutritional disorder in the world, affecting an estimated over one billion people. Especially it is a significant health problem of infant and children in developing countries. IDA impairs growth and cognitive performance, and reduces physical activity in children. The aim of this review is to remind the diagnosis, treatment and prevention of iron deficiency anemia in children.

Key Words: Iron deficiency, anemia, child.

Yazışma Adresi:
Dr. Bahattin TUNÇ
Üç Yıldız Cad. No:3/1
Subayevleri / Keçiören ANKARA
E-posta: btunc32@yahoo.com

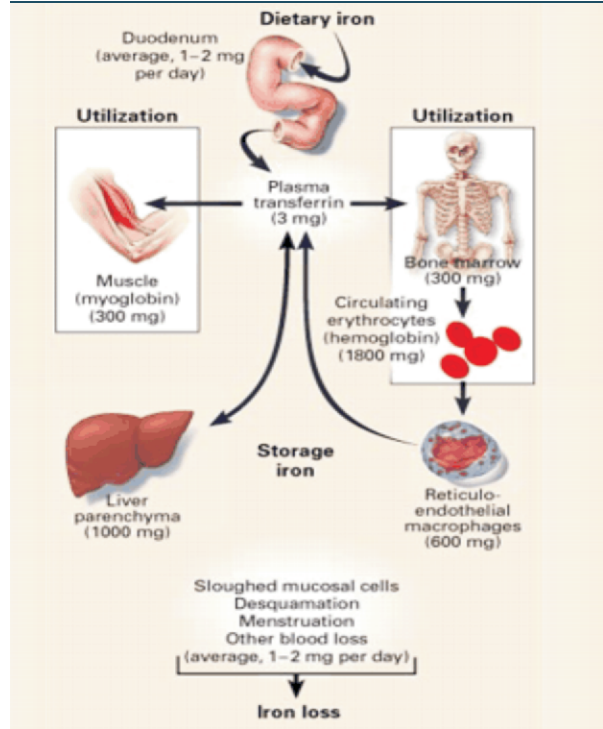
GİRİŞ

Demir eksikliği, ülkemizde ve tüm Dünyada en sık rastlanan nutrisyonel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde süt çocukları, adolesanlar, gebe kadınlar ve düşük sosyoekonomik koşullarda yaşayanlar için önemli bir sağlık sorunudur (1-4). Demir eksikliği anemisinin (DEA) toplum sağlığı problemi olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen henüz insidansında önemli bir düşüş sağlanamamıştır. Dünyada 500 milyondan fazla kişide DEA olduğu tahmin edilmektedir (5). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, DEA gelişmekte olan ülkelerde % 36, gelişmiş ülkelerde % 8 oranında görülmektedir (6,7). Ülkemizde demir eksikliği ve DEA gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Bu oran ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda % 15.2 ile % 62.5 arasında bildirilmiştir (8-10). Süt çocukluğu dönemindeki anemilerin % 48-75'ini DEA oluşturmaktadır (9). Bundan 10 yıl öncesinde demir absorpsiyonunun moleküler mekanizması hakkında çok az şey bilinirken, 1997'de (divalan metal transporter) DMT1'in keşfinden sonra bu alanda hızlı gelişmeler oldu (11). Son dönemde HCP1 (heme carrier protein 1)'in demir metabolizmasındaki yeri belirlendi (12). Yine demir absorpsiyonunda veziküler transportun (transcytosis) önemli bir mekanizma olduğu tesbit edildi (13).

Yapılan çalışmalarda süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliğinin mental ve motor gelişme üzerindeki kalıcı olumsuz etkilerinin gösterilmesi, DEA'da erken tanı, tedavi ve korunmanın önemini ortaya çıkarmıştır (14,15).

Vücut Demir Dağılımı

Demir, dokulara oksijen transportu, elektron transferi, DNA, RNA ve protein sentezi ile pek çok yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve fonksiyonunda görev yapan temel bir elementtir (16). Erişkin insanlarda toplam olarak 4-5 gr demir bulunur (17). Demirin büyük bir kısmı Hb içindedir. Demirin vücuttaki dağılımı incelendiğinde, ortalama olarak Hb'de % 70, ferritin ve hemosiderinde % 25, miyoglobinde % 4, transferrin, sitokrom, katalaz ve diğer enzimlerde %



Şekil 1. Yetişkin bir insanda demir dağılımı: Vücuttaki demir dengesi çok hassas bir mekanizma ile kontrol edilmektedir. Vücuttan günlük ortalama demir kaybı 1-2 mg olup, bu miktar demir yine günlük gıdalarla tekrar vücuda girmektedir. (Nancy C. Andrews ve The New England Journal of Medicine dergisinin izni ile)

1'den daha düşük oranda bulunduğu görülür (16,18) (Şekil 1). Vücut demir dengesi çok hassas ve karmaşık bir mekanizma ile kontrol edilmektedir. Vücutta demir için spesifik bir ekskresyon mekanizması yoktur (19). Krebs siklusu enzim ve kofaktörlerinin yarısı demir içerir veya fonksiyonları için demir gereklidir (16,18).

Demir ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Depo demirinin 1/3'i karaciğerde, 1/3'i kemik iliğinde, kalanı ise dalak ve iskelet kasında bulunur. Ferritin sentezinin regülasyonu, ferritin mRNA'sı ve "Iron Responsive Elements" (IRE) adı verilen bir molekül tarafından regüle edilmektedir. Ferritin sentezinde görevli bir diğer protein de "Iron responsive protein" (IRP)'dir (16). IRP'in IRP-1 ve IRP-2 olmak üzere 2 su-

büniyi bulunmaktadır. Demir eksikliğinde, IRP Ferritin mRNA'sının 5'untranslated (UTR) bölgesinde bulunan IRE'lere bağlanarak ferritin sentezini bloke eder. Demir fazlalığında ferritin sentezi artar, TfR düzeyi azalır. Ferritinin en fazla bulunduğu yer; Hb sentezinin yapıldığı eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir (5).

Demiri depolayan ve intrasellüler olarak detoksifiye eden ferritinin bir kısmı plazmada bulunur. Yaklaşık her mikrogram ferritini; 8 mg plazma depo demiri içermekte olup düzeyi yaşa ve cinsine göre değişmektedir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi sellüler ferritin miktarı ile orantılıdır. Ferritinin inflamatuvar hastalıklarda akut faz reaktanı olarak artmasına rağmen, serum ferritin seviyesi vücut demir deposunun iyi bir göstergesidir (16). DEA'da serum ferritin değeri 10 ng/ml'nin altına düşer. Enfeksiyonlarda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, hemolitik anemilerde, romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda ve malign hastalıklarda serum ferritin düzeyi yükselmektedir (18-22).

Hemosiderin ferritine nazaran daha heterojen yapıda olup, suda erimez. Daha çok makrofajlarda bulunur. Hemosiderindeki demir/protein oranı, ferritinden yüksektir (5). Hemosiderin içindeki demirin kullanılabilirliği, ferritinden çok daha azdır (16). Normal koşullarda demirin çoğu ferritin şeklinde depolanmaktadır. Organizmaya aşırı demir yüklendiği zaman demirin çoğu hemosiderin şeklinde depolanır (18). Doku Prusya mavisi ile boyandığında demir granülleri ışık mikroskopunda görülebilir (5,23).

Transport Kompartmanı

Vücut demirinin yaklaşık % 0.1'i sirkülasyonda bulunur ve tamamına yakını transferrine (Tf) bağlanır (16). Tf, başlıca demir transport proteinidir. Tf karaciğerde sentezlenir ve iki demir atomu bağlar. Molekül ağırlığı 95 bin daltondur. Tf geni 3. kromozomda bulunur. Transferrin farklı genetik varyantları belirlenmiştir. Serumda 200 mg/dl düzeyinde bulunur. Tf sentezinin regülasyonunda depo demiri önemli rol oynar.

Plazma Tf konsantrasyonu demir eksikliğinde artarken, vücutta demir birikmesi durumunda azalır (5,16,23-25). Gebelikte Tf düzeyi yükselirken; malnütrisyon, nefrotik sendrom, protein kaybı yapan bağırsak bozukluklarında ve hemolizde Tf azalır (18). Tf ile ilgili olarak daha yaygın kullanılan parametre transferrin saturasyon yüzdesi (TSY)'dir. Tf'nin ortalama 1/3'ü satüredir. Serum demiri diurnal varyasyon gösterir, sabahları yüksek, akşamları düşük olarak bulunur. Tf'nin +3 değerli demire afinitesi diğer bütün demir bağlayan ajanlardan daha yüksektir (18,26,27).

Transferrin reseptörü (TfR); hücre içine demir alınımı düzenleyen önemli bir membranöz proteindir (28). Demir ihtiyacı olduğunda hücre yüzeyindeki TfR ekspresyonu artar. Bunun plazmada bulunan kısmına solubl transferin reseptörü (sTfR) adı verilmektedir. DEA'da sTfR düzeyi artar (5,18,29).

Demir Absorbsiyonu

Gıda ile alınan demir başlıca iki şekilde bulunur:

- 1. Hem'e bağlı demir (+2 değerlikli):** Hayvansal kaynaklı yiyecekler, Hb ve myoglobinde bulunur.
- 2. İnorganik demir:** Mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunmaktadır. Sindirim sırasında ferrik kompleksler kısmen parçalanır ve demirin daha iyi absorbe olduğu ferröz forma çevrilir (16,18,26).

Demir gastrointestinal traktusun her bölümünden emilebilmekle birlikte, emilimin en önemli bölümü duodenumda gerçekleşir. Bağırsakların distal kısmına doğru emilim giderek azalır (16,17,30,31). Gıdalarla alınan günlük 20-25 mg demirin ancak % 10'u bağırsaklardan emilebilmektedir. Organizmada demir absorpsiyonunu düzenleyen en önemli üç faktör: Diyetteki demir miktarı, demirin emilebilirliği ve organizmanın günlük demir ihtiyacıdır (5).

Demir emilimini etkileyen faktörler lümen içi ve lümen dışı olarak sınıflandırılabilir (27).

Lümen İçi Faktörler

- 1. Demir miktarı:** Demirden zengin diyetle beslenmeden sonraki birkaç gün içinde intestinal yüzeydeki enterositler, demir absorpsiyonuna dirençli hale

gelir. Buna mukozal blok denir (17).

2. Demirin şekli: Ferröz demir, ferrik demirden daha iyi emilir. Hem demiri de yüksek oranda iyonik demirden farklı bir mekanizmayla (Hem taşıyıcı protein) emilir ve emilim oranı, iyonik demir absorpsiyonunu etkileyen faktörlerden bağımsızdır.

3. Gıdalarla ilişki: Besinlerdeki demir emilim oranı % 1-22 arasında değişir. Hayvansal gıdalardaki demir absorpsiyonu daha fazladır. Balık ve hayvan eti, muhtemelen içerdikleri lizin, sistin ve histidin aminoasitleri nedeni ile bitkisel kaynaklı demir emilimini artırır. Askorbik asit, laktoz ve fruktoz gibi basit şekerler, emilimi artırır.

4. Gastrointestinal faktörler: Gastrik sıvısının asiditesi demiri ferik forma çevirerek demir emilimini kolaylaştırır (16). Forma çevirerek demir emilimini kolaylaştırır (16). İntestinal faktörler: Gastrik sıvısının asiditesi demiri ferik forma çevirerek demir emilimini kolaylaştırır (16).

Lümen Dışı Faktörler

1. Demir depoları: Demir depoları arttığında absorpsiyon kısmen azalır, ancak depolar azaldığında demir absorpsiyonu iki üç kat artar (16,17). Gebelik, laktasyon, büyüme dönemleri ve demir eksikliğinde demir absorpsiyonu artar (5).

2. Eritropoetik aktivite: Kemik iliğinde eritropoetik aktivitenin artması (örneğin hemoraji, hemoliz, yüksek irtifa) durumunda emilimde artış görülür (16,17).

3. Büyüme: Süt çocukluğunda ve adolesanda yüksek olan demir emilimi diğer yaşlarda erişkin düzeyine geriler. Demir emilim oranı yaşa direkt bağlı olmadan tartı artışı ile ilişkilidir. Doğumda miadındaki bebekte total vücut demiri yaklaşık 75 mg/kg dır (26,27). Total vücut demiri ile fetus ve yenidoğanın vücut ağırlığı arasında direkt ilişki vardır. Gebeliğin ilk iki trimesterinde fetusa demir transferi önemsenmeyecek seviyededir. Üçüncü trimesterde 4 mg/gün'e çıkar. Doğumda vücuttaki demir miktarı total kan hacmi ve Hb konsantrasyonuna bağlıdır. Kan hacmi; doğum ağırlığı, umbilikal kordonun bağlanma zamanı ve fetomaternal kanama ile ilgilidir. Doğumdan hemen sonra int-

rauterin hayattaki % 45'lik arteryal oksijen satürasyonu % 95'e yükselir ve eritropoetik aktivite baskılanır. Eritropoetin yapımı karaciğerden böbreklere geçiş sürecindedir. Yenidoğan eritrositlerinin ömrünün 60-90 gün gibi daha kısa oluşu ve hızlı büyüme nedeniyle kan hacminin artıp, eritrosit kitlesinin dilüe olması nedeniyle Hb konsantrasyonunda önemli bir düşüş olur. Bu değerler prematürelde yedinci haftada, miadında doğanda 2-3 ayda minimum değerlere iner. Bu faza süt çocuğunun fizyolojik anemisi denir. En düşük değere indikten sonra eritropoetik aktivite tekrar artar. İlk yaş sonunda doğum ağırlığı üç katına çıkarken, vücuttaki demir iki katına çıkar. Doğumdaki demir depoları 5-6 aya kadar demir ihtiyacını karşılar. Diyetle yeterli demir verilmezse 6 aylıktan itibaren demir eksikliği (en fazla 9-15 ay arasında ortalama 1 yaşında) gelişir. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde hem demir depolarının yetersizliği hem de büyüme hızlarının fazlalığı nedeniyle bu sorun daha ciddi boyutlardadır. Bu bebeklere demir tak-

Tablo 1. Günlük demir ihtiyacı

İnfant ve çocuk	1 mg
Adelosan	2-3 mg
Erkek	1 mg
Kadın	2-3 mg
Gebelik	3-4 mg

viyesi yapılmazsa, demir depoları 2-3 aylıkken tükenip 4-5. aylarda DEA gelişir (26,27). Yaş gruplarına göre günlük demir ihtiyacı Tablo 1'de görülmektedir (7).

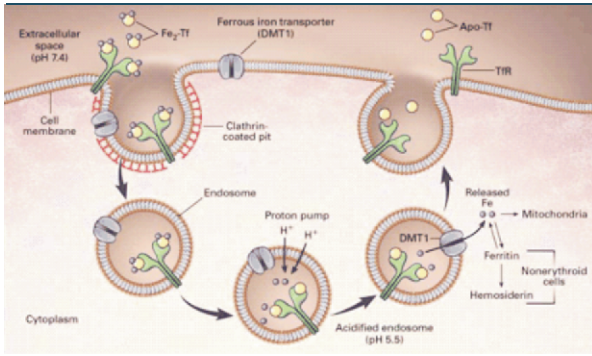
Aktif transportla emilen demirin bir bölümü mukozal hücrelerinden plazmaya birkaç saat içinde geçer ve labil form olarak tanımlanır. Kalanı ise mukozal ferritine bağlanır ve stabil form olarak intrasellüler demir haline geçer. İntrasellüler ferritine bağlı demirin çoğu, mukozal hücrelerinin 2-3 günlük yaşam süresi sonunda hücrelerle birlikte bağırsağa atılır. Anemilerde, hipoksida ve eritropoezin arttığı durumlarda demir emilimi artar. İhtiyaç halinde demir emilimi 20 katına kadar çıkabilir. Eritropoezin azaldığı durumlarda emilen demir büyük bir oranda ferritine bağlanarak stabil

forma dönüşür, villöz kriptlerden hücrelerin lümenine dökülmesi ile vücuttan atılır (18,21,26).

Transferrin-demir (Tf-Fe) molekülünün hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasından sonra TfR/Tf-Fe kompleksi hücre içine alınır. Asidik ortamda (pH<5,5), demir Tf'den ayrıldıktan sonra ya hücre tarafından kullanılır ya da ferritin şeklinde depo edilir. Endozomal asidifikasyon sonucu demirsiz kalan apotransferrinin (ApoTf) TfR'ye afinitesi yüksektir (21). ApoTf/TfR kompleksi endozom ile birlikte tekrar hücre yüzeyine transfer edilir. Hücre yüzeyinde nötral pH'de ApoTf, TfR'ne olan afinitesini kaybeder ve membrandan ayrılır. Böylece reseptör yüzeyi tekrar kullanım için hazır hale gelir (26,30,31) (Şekil 2).

Moleküler Mekanizma

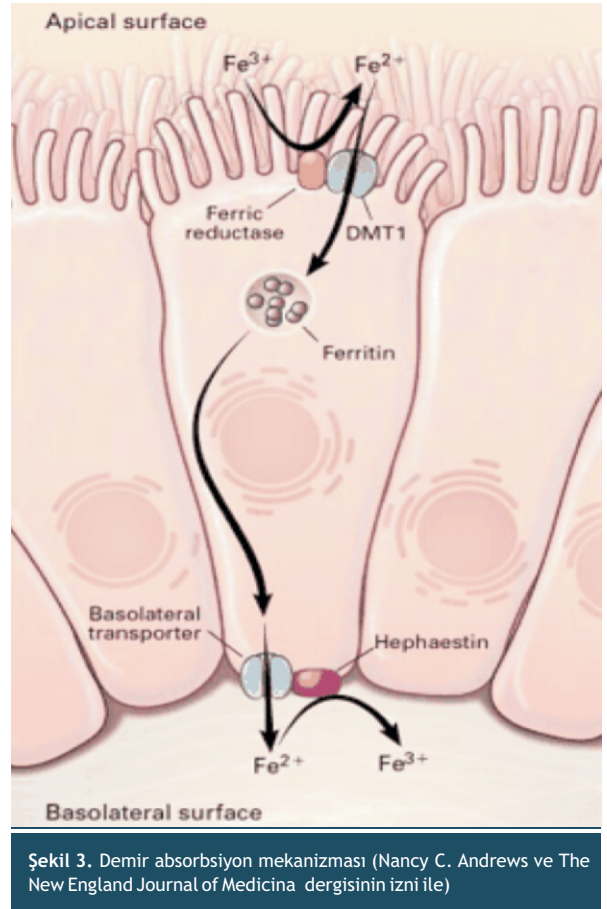
İlk demir transporteri olarak 1997'de keşfedilen divalant metal transporter 1'den sonra demir absorpsiyonu ile ilgili bilgiler hızla gelişmiştir (11) (Şekil 3). Gıdalarla alınan ferrik demir (Fe^{+3}) duodenal sitokrom bredüktaz ile ferröz demire (Fe^{+2}) redükte edilir. Yetişkinlerde demirin intestinal lümeninden enterositlere geçişte bilinen tek transport mekanizması DMT1'dir. İki değerlikli demir DMT1 ile enterosit içine taşınır. Hem demirinin lümeninden enterositlere ab-



Şekil 2. Transferrine bağlı Fe^{2+} hücre yüzeyinde Fe^{2+} -Tf-TfR kompleksini oluşturur. Bu kompleks endositoz ile hücre içine alınır. Endozomda düşük pH'da Fe transferrinden ayrılır ve DMT1'e bağlanarak sitoplazmaya geçer. Apotransferrin-TfR kompleksi hücre yüzeyine gelir. Apotransferrin tekrar dolaşıma katılır. Serbest kalan Fe ya mitokondride HEM sentezine gider veya sitoplazmada ferritin veya hemosiderin şeklinde depo edilir. (Nancy C. Andrews ve The New England Journal of Medicine dergisinin izni ile)

sorbsiyonu Hem carrier protein 1 (HCP1) vasıtası ile olmaktadır (12). Yani Heme bağlı demir inorganik demirden farklı olarak apikal membrandan HCP1 ile taşınmaktadır.

Şekil 1'deki mekanizmaya ilave olarak önemli bir demir absorpsiyon mekanizması da veziküler transport (transcytosis) mekanizmasıdır (13). Ayrıca fetal ve infant ince barsağında laktoferrin reseptörleri bulunmuştur. Anne sütündeki demirin büyük bir kısmının laktoferrine bağlı olmasından dolayı bu reseptörlerin demir uptake'inde önemli olabileceği düşünülmektedir (32). Laktoferrine bağlı olan demir laktoferrin reseptör yoluyla endositoz şeklinde enterosite alınır. İntrasellüler demir ferritin şeklinde depo edilir. Enterosite geçen ferröz demir basolateral membranda bu-



Şekil 3. Demir absorpsiyon mekanizması (Nancy C. Andrews ve The New England Journal of Medicine dergisinin izni ile)

lunan ferroportin (FPN1/REG1) ile karşı tarafa taşınır. İki değerli demir seruloplazmin homoloğu olan hephaestin ile okside edilerek üç değerli demire çevrilir, bu da serum apotransferrinine bağlanarak taşınır (33) (Şekil 3).

Son zamanlarda Fe absorpsiyonunun regülasyonunda Hepsidin önemli rol oynadığı belirlenmiştir (34). Yüksek serum demir konsantrasyonunda bu peptidin hepatik sentezi artar. Dolaşan hepsidin enterositlerin bazolateral membranında bulunan ferroportin ekspresyonunu azaltır. Böylece hepsidin epitelyum hücreindeki demirin kana transportunu bloke eder (35). Tersine demir eksikliği durumunda hepsidin sentezi azalarak intestinal demir absorpsiyonu artar. Hepsidin inflamasyon anemisi, herediter hemokromatosis gibi demir metabolizma hastalıklarında önemli rol oynadığına inanılmaktadır (36).

Hepsinin öncü maddesi prohepsidindir. Yetişkin bayanlarda serum prohepsidin seviyesi serum ferritini ile korele bulunmuştur (37). Sağlıklı yenidoğanlarda yapılan çalışmada serum prohepsidin konsantrasyonu yetişkinlerinkinden yüksek bulunmuş ve prohepsidin ile serum demiri, serum ferritini ve transferin arasında bir korelasyon gösterilememiştir (38).

Gıdalarda bulunan demirin biyoyararlanımı değişiktir. Anne sütündeki demirin biyoyararlanımı % 50, gıdalardaki nonhem demirin ise % 10 olduğu bildirilmiştir (39). İnek sütündeki demirin emilimi de düşüktür. Bu inek sütündeki inhibitör proteinlere bağlıdır (40). Son çalışmalar demir absorpsiyonundaki bu inhibitör etkinin alfa-s-kazeine ve onun kazeinofosfopeptidlerine bağlı olduğunu göstermiştir (41).

Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara göre demir eksikliği nörolojik gelişmeyi negatif yönde etkiler. Bunu miyelinasyonu, beyin metabolizmasını, nörotransmitter fonksiyonları değiştirerek yapar (42). İnfantlarda ve büyük çocuklarda yapılan gözleme dayalı birçok çalışmalar göstermiştir ki, erken dönemde görülen DEA ile çocukluk çağındaki davranış bozuklukları, zayıf motor gelişme ve zayıf kognitif fonksiyonlar arasında yakın bir ilişki vardır (42-44). Meta analiz çalışmaları çocuklarda demir suple-

mentasyonunun mental gelişme skorunu orta derecede düzelttiğini fakat motor gelişme üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermiştir (45).

Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri

Çocuklarda demir eksikliği yapan en önemli üç neden; demir gereksiniminin artması, yetersiz demir alımı ve kan kaybıdır (Tablo 2).

1. Diyetle yetersiz demir alımı: Diyetle alınan demirin ortalama % 10 emildiği gözönüne alınarak, hayatın ilk yılında günlük demir ihtiyacının miadında doğanlar için 1mg/kg/gün (maksimum 15mg/gün), prematüre ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler için ise 2mg/kg/gün (maksimum 15mg/gün) olması hesaplanmaktadır. 1 yaşından sonra 10mg/gün, adolesan çağda ise büyümenin hızlanması ve kızlarda menstrual kayıp nedeni ile 15-20 mg/gün demir ihtiyacı vardır (7,18,26,27,35). Anne sütü 0.5 mg/lt ve inek sütü 1,5 mg/lt demir içerir. Anne sütünün inek sütüne üstünlüğü, fazla demir içerdiğinden değil, emilim oranının yüksek olmasındandır (% 10'a karşın % 50) (26).

2. Hızlı büyüme: Büyüme, süt çocukluğu ve hız-

Tablo 2. Demir eksikliği anemisinin nedenleri

Prenatal Nedenler

- Prematürelilik
- İkiz ve çoğul gebelikler
- Fetomaternal transfüzyon
- Diğer kanama nedenleri

Postnatal Nedenler

- Beslenme yetersizliği
- Ek besinlere geç başlama
- Aşırı inek sütü kullanımı
- Vejeteryan ve semivejeteryan beslenme
- Zayıflama rejimleri, yeme bozuklukları

Emilim bozuklukları

- Kronik ishaller
- Kronik enfeksiyonlar
- Sindirim sistemi anomalileri
- Malabsorpsiyon

Demir gereksiniminin arttığı durumlar

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

lanır. Buna paralel olarak bu yaşlarda DEA insidansı artar. Vücut ağırlığında 1 kg'lık artış, vücut demirinde 35-45 mg'lık bir artış gerektirir. Hızlı büyüme kan hacminin artmasına ve Hb kitlesinin dilüsyonuna neden olur. Prematüre ve DDA bebeklerde demir depoları yetersiz olduğu için kolayca demir eksikliği gelişebilir (7,18,26,35). Amerika Pediatri Akademi Komitesi, term yenidoğanların 9-12. ayda, prematürelerin 6. ayda demir eksikliği açısından taranmasını önermektedir (36). Süt çocuğunun demir ihtiyacı, uygun beslenme ile sağlanamazsa hızla DEA gelişir. Süt çocuklarının 6 aydan daha uzun süre tek başına anne sütü ile beslenmesi, sadece inek sütü veya demir içermeyen formula mama alması gibi yanlış beslenme alışkanlıkları demir eksikliğini kolaylaştıran en önemli faktörlerdir. Demir eksikliğinin gelişmesinde, inek sütünün demir içeriğinin düşük olması yanında, demir emiliminin düşük ve intestinal kan kaybına neden olması önemlidir (7,27,46).

3. Kan kaybı: Kan kaybı; prenatal (ikizden ikize, fetomaternal, intra- veya transplasental), natal (ablas-yo plasenta, plasenta previa) ya da postnatal (göbek, GIS) olabilir. DEA olan süt çocukları ve daha ileri yaşlardaki çocuklarda sıklıkla gaitada gizli kan bulunabilir (31). ABD'de yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklarda % 7, DEA olan çocuklarda ise % 50 oranında gaitada gizli kan saptanmıştır (21,30,31). Anemik çocuklardaki bu yüksek orandan demir eksikliğinin mukoza tabakasına etkisi ile demir içeren enzimlerin eksikliği ve oluşan eksüdatif enteropati sorumlu tutulmaktadır (26,27,31). Demir tedavisi ile kısa sürede düzelme görülür. Kan kaybı, inek sütüne aşırı duyarlılık ve fazla miktarda inek sütü tüketimine bağlı gelişen intestinal inflamasyon sonucu da gelişebilir. Oyun çocukluğu (1-3 yaş) döneminde ana problem günde 750 cc ml'den fazla süt tüketimidir. "Milkakolik sendrom" da denilen bu durum; sütün çocuğun açlığını kolayca bastırması nedeni ile şişenin sonuna kadar içilmesi ile karakterizedir (31).

İnek sütüne karşı hipersensitiviteye; inek sütündeki ısıya duyarlı bir protein olan beta laktoglobulin sebep olur ve ısı ile denatüre edilerek etkisiz hale getirilebilir (22,48). Kronik kan kaybı parazitoz, polip, peptik ülser, meckel divertikülü, hiatus hernisi, özofagus varisi, gastroözofageal reflü, intestinal duplikasyon, hemora-

jik telenjiyektazi, malabsorpsiyon sendromu, giardi-azis, postenfeksiyöz enterit, kronik diare ve enflamatuvar barsak hastalıklarından da kaynaklanabilir (49).

Demir Eksikliğinin Evreleri

Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişebilir (Tablo 3).

1. Prelatent dönem: Anemi görülmez. Eritrositler normal büyüklük, görünüm ve sayıdadır. Ancak demir depolarında azalma sonucunda serum ferritin değerleri düşük bulunmaktadır.

2. Latent dönem: Eritropoezde demir eksikliği ortaya çıktığı için düşük ferritin düzeylerinin yanında eritrosit protoporfirinde artış görülmektedir. Transferrin saturasyonu düşmüştür. Ayrıca serum transferrin reseptör düzeyi (sTfR) de artmış, kemik iliğinde demir deposu tükenmiştir. Retikülosit hemoglobin miktarı azalmıştır. Hematokrit değerleri normaldir.

3. Demir eksikliği anemisi: Hemoglobin, MCV, ferritin, serum demiri ve transferrin saturasyonu azalmış; RDW ve serbest eritrosit protoporfirini artmış bulunmaktadır. Periferik kan yaymasında hipokrom mikroroster anemi vardır (7,50,51).

Anamnez

Aneminin etyolojisini tayin etmek için ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır. Anamnezde; Beslenme durumu, anne sütü alıp almadığı, kanama durumları (hematüri, hematemez, melena, epistaksis, menoraji.), kullanılan ilaçlar, PİKA, ailede anemisi olanlar, aneminin süresi, belirlenmelidir.

Klinik Bulgular

Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan

Tablo 3. Demir eksikliği anemisinin dönemleri (52)

	I. Dönem	II. Dönem	III. Dönem
Ferritin	↓	↓	↓
Demir	N	↓	↓
sTfR	N	↑	↑
SDBK	N	↑	↑
TSY	N	↓	↓
MCV	N	N	↓
RDW	N	N	↑
Hb	N	N	↓
Htc	N	N	↓

esansiyel bir elementtir. Eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklardaki demir eksikliğinin klinik bulguları erişkinlerden bir miktar farklılık göstermekte, daha çok anemi dışındaki bulguları ön plana çıkmaktadır. Hızlı büyüme döneminde sık görülen DEA'nın ortaya çıkmasında yanlış beslenme biçimi, düşük sosyoekonomik durum ve geçirilmiş enfeksiyonlar önemli rol oynamaktadır. Büyüme çağındaki çocuklarda gelişen demir eksikliği, merkezi sinir sisteminin olgunlaşmasını ve psikomotor gelişimi geciktirmektedir. Neonatal ve infantların nörolojik gelişiminde kalıcı hasara yol açması nedeni ile demir eksikliğinin pre-anemik dönemde tanınması ve önlenmesi esastır (14,15). Demir desteği ile aneminin düzelmesine rağmen kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar tam olarak düzelmemektedir (14,15,53).

Ülkemizde ve dünyada DEA en sık süt çocukluğu döneminde; özellikle 6-24 aylar arasında, okul çağında ve pre-adelolan döneminde görülmektedir (54,55). DEA, klinik olarak asemptomatik veya semptomatik olabilir. Sadece depoların azaldığı hafif vakalarda herhangi bir klinik yakınma veya bulgu yoktur. Tanı genellikle rutin laboratuvar incelemesi sonrasında konulur (7,35,46). DEA semptomları, aneminin gelişme hızıyla yakından ilişkilidir. Yavaş gelişen klinik durumlarda devreye giren adaptasyon mekanizmaları sayesinde hastalar çok düşük Hb düzeylerini (< 7.0 g/dl) bile son derece az semptom vererek tolere edebilirler. Hb düzeyinin düşüşü kanda oksijen taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 g/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değerlerin altında ise deri ve mukozalarda solukluk belirginleşir (5,54). Hastalığın erken fazında, halsizlik, huzursuzluk, anoreksi gibi nonspesifik belirtiler görülür. Ağır anemide sıklıkla kalpte üfürüm (yumuşak, apikalde ve sistolik), taşikardi, kardiyomegali, dispne, tırnaklarda kolay kırılma, beyaz çizgilenme, anguler stomatit, tat alma bozukluğu, yutma güçlüğü, poliüri, polidipsi, aşırı uyuma, dikkat eksikliği, letarji, baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama, davranış bozuklukları, Öğrenmede güçlüğü uzursuzluk, iştah-

sızlık, çabuk yorulma, oturma emekleme ve yürümede gecikme görülebilir (21). Kronik DEA'da hastaların % 30'unda mavi sklera, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, olguların % 10-15'inde ise hepatosplenomegali görülebilir. Kronik vakalarda hemolitik anemilerdeki gibi diploe mesafesinde genişleme olabilir (21).

Bazı araştırmacılar hastalardaki santral sinir sistemi bulgularını MAO enzimidaki azalmaya bağlamışlardır (26,30,56). Demir eksikliğinin infantların mental ve motor gelişimini duraklattığına ilişkin pek çok gözlem vardır. Demir eksikliği, dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin sentezini veya katabolizmasını etkilemektedir (56). Bu durum çocukların entelektüel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır (14,15,57,58). Katılma nöbeti ile DEA arasındaki ilişki ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir. Katılma nöbeti olan çocuklarda anemi olmasa bile değişik evrelerde demir eksikliği olabilir. Demir eksikliği bulunan çocuklarda çinko eksikliği de bulunabileceği için bu çocuklarda çinko düzeyleri de araştırılmalıdır (59-61).

Toprak, kil, buz, duvar sıvaları gibi alıılmamış maddelerin yenmesi olarak tanımlanan PİKA, DEA'da sık görülür. İnsidansı % 50'nin üzerindedir (5,18,21). Bu semptomun kesin fizyopatolojisi bilinmemektedir. Kil gastrointestinal sistemde demiri bağlayarak demir eksikliğini artırır.

Laboratuvar Bulguları

Hastaların büyük çoğunluğunda, hipokrom mikrositik anemi vardır. Vücut demir depolarının azalmasını gösteren biyokimyasal kanıtlar tanı koydurucudur. Klasik biyokimyasal belirleyici parametreler; serum demiri, transferrin, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleridir (50,62-64).

Demir eksikliğinde ilk bulgu serum ferritin düzeyinin 10 ng/ml'nin altında oluşudur. İkinci aşamada serum demiri azalırken (<30 g/dl), SDBK artar (>350 g/dl) ve transferin saturasyon yüzdesi (TSY) düşer (<% 15). TSY % 10-15 düzeylerine indiğinde Hb sentezi için demir olmadığından, serbest eritrosit protoporfirini (FEP) olarak adlandırılan Hem prekürsörlerinde artış görülür (54). Tablo 4'de yaşa göre serum ferritin, Tablo 5'de yaşa göre Hb, hematokrit ve

MCV değerleri, Tablo 6'da serum demiri ve TSY değerleri görülmektedir.

DEA oluştuğunda, eritrositlerin normalden daha küçük (mikrositer) ve içlerindeki Hb'nin azalmış (hipokrom) olduğu dikkati çeker. Bu morfolojik değişikliği en iyi ortalama eritrosit volümü (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC); yaşa göre normal değerlerinin altına düşerek yansıtır. MCV, aneminin mikrositik, makrositik ve normositik olup olmadığını belirler. DEA'da MCV <80 fl olmakla birlikte yaş ve cinsiyete göre değerlendirilir. MCV'nin alt sınırı (fl) = 70 + yaş (yıl) şeklinde hesaplanabilir (65). MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden Hb miktarını gösterir. Normal değeri 29±2 pikogramdır. DEA'da MCH düşer. RDW, eritrosit dağılım genişliği, anizositozun göstergesidir. Normal değeri 13.4±1.2 dir. DEA'da artmıştır (>15 fl). Talasemi minör, enfeksiyon ve enflamasyon durumunda RDW normaldir. DEA'da RBC genellikle milimetriküpte 5 milyonun altındadır. MCHC, 100 ml eritrosite düşen Hb miktarını gram cinsinden gösterir. DEA'da en son MCHC etkilenir ve % 30'un altına iner. Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür (Şekil 4). Bu bulgular Hb 10 gr/dl'nin altına düştüğü zaman belirgin olur. Retikülosit sayısı normal veya hafif artmış olabilir. Kanamaya bağlı DEA'da retikülosit % 3-4'e kadar artabilir (54). Lökosit sayısı normal olmakla birlikte % 20'sinde hafif bir lökopeni görülebilir. Trombositoz veya trombositopeni olabilir (7,16,17).

Kemik iliğinde demir boyaması ile demir granüllerine rastlanmaz. Tablo 7'de laboratuvar bulguları toplu olarak gösterilmektedir.

Tablo 4. Serum ferritin değerleri (20)

Yenidoğan	25-200
1 ay	200-600
2-5 ay	50-200
6 ay-15 yaş	7-140
Yetişkin erkek	15-200
Yetişkin bayan	12-150

Tablo 5. Yaşa ve cinsine göre hemoglobin, hematokrit, MCV değerleri (65)

Yaş (yıl)	Hb (g/dl)		Htc (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
0.5-1.9	12.5	11	37	33	77	70
2-6	12.5	11	37	34	81	75
6-12	13.5	11.5	40	35	86	77
12-18 K	14	12	41	36	90	78
12-18 E	14.5	13	43	37	88	78

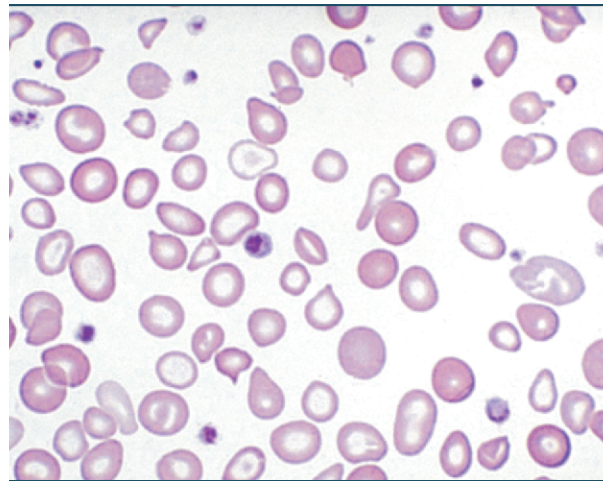
Transferrin Reseptörü ve Serum Solubl Transferrin Reseptörü

TfR, hücre içine demir alımını düzenleyen, her biri 95 KD büyüklüğünde iki eş subünitten oluşan trans-

Tablo 6. Yaşa göre serum demiri ve saturasyon yüzdesi (20)

Yaş	Serum demir(g/dl)	% Transferrin saturasyon
0.5-2	68±3.6 (16-120)	22±1.1 (6-38)
2-6	72±3.4 (20-124)	25±1.2 (7-43)
6-12	73±3.4 (23-123)	25±1.2 (7-43)
18+	92±3.8 (48-136)	30±1.1 (18-46)

membran glukoproteindir. Çoğunluğu eritroblast kaynaklıdır. Vücuttaki demirin % 80'inden fazlası eritropoezis için kullanıldığından, vücuttaki total TfR'nün % 75-80'i kemik iliği eritroid serisinde bulunmaktadır



Şekil 4. Demir eksikliği anemisinde periferik yayma

(47,48,66-68). Hücre yüzeyindeki TfR sayısı demir ihtiyacını belirler. Demir ihtiyacı olduğunda, mRNA translasyonunda azalma ve TfR artışı ile sonuçlanır (21,69-71). TfR ekspresyonu, sitoplazmada IRP'ler tarafından düzenlenir (5,28). Plazma transferrini ile bağlanan TfR kompleksinin hücre yüzeyinden hücre içine hareket etmek sureti ile demir iyonları hücre içine alınır. Tf-TfR kompleksi, hücre yüzeyine geri döner ve ayrılır. Tf yeniden demir atomu bağlamak üzere dolaşımında serbest kalır. Eritroid proliferasyonunun derecesi sTfR düzeyi ile değerlendirilir. DEA'nde eritroid proliferasyon hızının göstergesi olarak serum solübl transferrin reseptörü (sTfR) düzeyi artar (62,67). sTfR, akut faz reaktanlarını arttıran olaylardan etkilenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar, akut veya

Tablo 7. DEA'da Laboratuvar Bulguları

- Hipokrom mikroster anemi
- Serum demiri, Ferritin,
- Demir bağlama kapasitesi Serum transferin reseptör seviyesi
- Kemik iliği boyamasında demir yokluğu
- Trombositosis, özellikle kanamalı hastalarda
- Pediatrik yaş grubunda trombositoz görülebilir
- TfR/ferritin oranı
- Serbest eritrosit protoporfirin
- RBC survival hafif
- Ferrokinetik çalışmalar

kronik enflamasyon olsa da beraberinde demir eksikliği varsa, sTfR düzeyinin arttığını göstermiştir (29,66,68,72).

Eritropoezisin arttığı; hemolitik anemi, talasemi, polistemia vera ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda da sTfR artar (5,25,28). DEA'nde sTfR düzeyinin artması (30,68,70) özellikle serum ferritin düzeyi ile gösterilebilen vücut demir depolarının azaldığı dönemde gerçekleşmektedir (30,69). Biyokimyasal demir eksikliği döneminde sTfR düzeyleri normalin 1,3 katına kadar artarken, derin anemide bu artış 1,3-5,8 kat olabilmektedir. DEA'nde oral demir tedavisine yanıt olarak TfR düzeylerindeki değişiklik ferritin düzeyinden daha erken ortaya çıkmaktadır (68,70).

Ayırıcı Tanı

DEA'nde; Hb, MCV, ferritin ve serum demiri azalır,

SDBK artar. Özellikle hafif vakalarda demir tedavisine başlandıktan ortalama 7 gün sonra ortaya çıkan retikülosit krizinin görülmesi tanıyı destekleyen önemli bir bulgudur (54). DEA'ni, hipokrom mikrositik anemi yapan diğer nedenlerden ayrılması gerekmektedir. Bunlar kronik enflamasyon anemisi (akut enfeksiyon, kollajen doku hastalıkları, KBY, malignensi) hemoglobinopatiler, kurşun entoksikasyonu, bakır eksikliği, sideroblastik anemilerdir. Eğer hastada, KHA ile birlikte demir eksikliği mevcutsa, demir eksikliği tanısında kullanılan parametrelerle tanı koymak güçleşir. Böyle komplike vakalarda kemik iliği aspirasyonu yapmak ve demir boyaları kullanarak demir durumunun değerlendirilmesi gerekebilir. sTfR akut faz reaktanı olmadığı için DEA'nin KHA'ından ayırımında kullanılan bir parametredir (23,28,30,68). DEA'nın ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer bir hastalık beta talasemi taşıyıcılığıdır. RDW'nin normal olması, Hb elektroferezinde HbA₂ yüksekliği (>%3.5) ve RBC artışı ile beta talasemi taşıyıcılığı DEA'ından ayırt edilebilir (Tablo 8).

Tedavi: Temel prensipler

1. Sebebin ortadan kaldırılması
2. Eksikliğin yerine konması
 - a. Oral tedavi
 - b. Parenteral tedavi
 - c. Eritrosit trasfüzyonu
3. Diyetin düzenlenmesi
4. Hasta ve ailenin eğitimi

1. Demir Eksikliği Nedeninin Araştırılması: DEA tedavisinde amaç, demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması olmalıdır. Aksi halde uygulanacak demir tedavisinden bir yarar beklenmemelidir

2. Eksikliğin Tamamlanması: DEA tedavisinde demir, oral veya parenteral yoldan verilebilir. Tedavide ekonomik ve yan etkilerinin az olması nedeniyle öncelikle oral tedavi tercih edilir. Oral demir tedavisinde en sık kullanılan demir tuzu Ferröz sülfat olmakla birlikte mide barsak sistemi üzerine yaptığı irritatif etkileri nedeniyle glukonat, fumarat gibi diğer ferröz demir tuzları da kullanılabilir (Tablo 9). İki değerli (ferröz) demir tuzları, üç değerli (ferrik) oranla daha iyi

emilir (7,18,21,73,74). Oral demir preparatlarının elementer demir olarak, 4-6 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, aç karnına, ve öğünler arasında 6-12 hafta verilmesi yeterli olmaktadır (21,35). Demir C vitamini içeren limonata veya portakal suyu ile birlikte verilirse barsaklardan emilimi artar. Süt ile birlikte alınırsa de-

Tablo 8. DEA'da Ayırıcı Tanı

	DEA	T. trait	Kr. Hast. A
Eritrosit sayı	↓	↑	N
MCV	↓	↓	↓-N
SD	↓	N	↓
SDBK	↑	N	↓
TS	↓	N	N-↓
FERRİTİN	↓	N	↑
sTfR	↑	N	N
Kİ DEMİR	YOK	VAR	VAR
FEP	↑	N	↑

mir emilimi azalır. Bir yaşından küçük bebeklerde demir preparatlarının günde 1 kez kahvaltıdan 30 dakika önce verilmesi ile yan etkiler çok azaltılabilir. Hastanın hemoglobin seviyesi yaşına göre normal düzeye gelince demir preparatı depolarının dolması amacı ile yaklaşık 4-8 hafta daha yarı dozda verilir.

Hastaların % 10-20 sinde demire bağlı yan etkiler görülebilir. Demir ilacının alınından yaklaşık bir saat sonra bulantı, kusma, mide ve karın ağrısı olabilir. Bu durum ilacın yemekten hemen sonra alınması ile geçer veya azalır. Eğer semptomlar devam ederse doz miktarı azaltılır veya tablet, draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçilir. Bazı hastalarda diyare veya konstipasyon olabilir. Demir ilacı alındığı sürece özellikle damla veya şurup kullanıldığında dişler geçici olarak siyaha boyanabilir. İlacı verirken dilin arkasına doğru verilmesi, sonrasında su içirilmesi dişlerin boyanmasını azaltacaktır. Yine ilacın alındığı dönemde çocukların kakasının koyu renkte çıkacağı bildirilmektedir.

Oral tedaviyi tolere edemeyenlerde, aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlarda, GİS emilim bozukluğunda parenteral tedavi uygulanabilir (5,18,21,23). Eritropoetin tedavisi alan KBY'li hemodiyaliz

Tablo 9. Oral Tedavide Kullanılan Demir Preparatları

Ferrogisin sülfat

Ferro sanol damla 30 mg/ml (1mg/damla)
Ferro sanol B şurup 20 mg/5ml
Ferro sanol tablet 50 mg
Ferro sanol duodenal kapsül 100 mg

Ferroz glukonat

Lösferron forte
efervesan tab. 80 mg

Ferroz süksinat

Ferplex oral solusyon 40 mg/15 ml

hastalarında gelişen fonksiyonel demir eksikliği tedavisinde parenteral demir verilmesi daha anlamlıdır. Parenteral demir preparatları ile Hb değerinde yükselme, oral tedaviden hızlı değildir (5). Parenteral tedavide en çok demir dekstran tercih edilmektedir (IV veya IM). Bu mutlaka doktor tarafından önerilmektedir. İM yapılan demir ilacına karşı ani allerjik reaksiyonlar gelişebilir. İlacın gluteal bölgeye derin enjeksiyonla yapılması önerilir. İğnenin yapıldığı yerde ağrı, renk değişikliği gibi lokal reaksiyon olabilir. Ateş, bulantı, kusma, flaşing, titreme, ürtiker, lenfadenopati, atralji parenteral tedavide görülen yan etkilerdir. IV demir preparatları, resüsitasyon malzemelerinin hazır olduğu sağlık kuruluşlarında, yakın monitörizasyonla verilmelidir (5,16,21). Parenteral demir gereksinimi şu formülle hesaplanabilir (5,16,18,21): (Normal Hb- Hasta Hb/ 100) X Kan Volümü (ml) X 3.4 X1.5 = Total Parenteral Demir dozu (mg)

Çıkan sonuç mg cinsinden demir açığını verir. Bu miktar günaşırı olarak ve günlük maksimum doz 100 mg'ı geçmemek koşulu ile derin İM enjeksiyonla verilir. Komplikasyonsuz DEA'da kan transfüzyonunun yeri yoktur. Ancak ani kan kayıpları, Hb seviyesinin hızla yükseltilmesi gereken dekompanze kalp yetmezliği, angina, ciddi pulmoner hastalık ve serebral iskemi gibi acil durumlarda eritrosit süspansiyonu 5-10 ml/kg 3-4 saat içinde vital bulgular yakından izlenerek verilebilir (21).

3. Beslenmenin düzeltilmesi: Anemiye neden olan beslenme hataları düzeltilmelidir.

4. Ailenin ve hastanın eğitimi: Hasta bir taraftan tedavi edilirken diğer taraftan da hasta ve ailesine hastalık hakkında bilgi verilmeli ve hastalıktan korunma yolları öğretilmelidir.

Tedaviye Yanıt

Tedaviye başlanması ile hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur ve kilo alımı başlar (24-48 saat) (22). Ağır DEA'da oral demir tedavisine retikülosit cevabı 2-3. günlerde başlar. 7-8. Günlerde maksimuma ulaşır. Orta ve hafif anemilerde retikülosit cevabı izlenmeyebilir. Etkif demir tedavisi sonucu Hb 0.250.4 g/dl/gün, Hct ise günde % 1 artar (7,18,21,35). Demir depolarının dolmasını (1-3 ay) içerir (28). Mikrositöz, 3-4 ay civarında düzelir (Tablo 10). Demir tedavisinin başarısız olduğu durumlarda Tablo 11'deki alternatifler gözden geçirilmelidir. Vücutta aşırı demir yüklenmesine neden olmamak için oral demir tedavisi beş aydan uzun süreli olmamalıdır.

Korunma

Gelişmekte olan ülkelerde demir destek programları büyük ölçüde problemin çözümünde etkili olmuştur. Özellikle ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın uyguladığı 'Demir gibi Türkiye' projesiyle sorunun çözümünde önemli bir adım atılmıştır.

Bebeklere hayatın ilk yılında, demir içeriği zayıf olduğundan, inek sütü önerilmemelidir. Anne sütündeki demir miktarı fazla olmamakla birlikte yüksek biyoyararlanımı nedeniyle anne sütüyle beslenmenin önemi vurgulanmalıdır (5,7). Bu konuda anneler teşvik edilmeli ve özendirilmelidir. Bebeklerin ilk 6 ay tek başına anne sütü ile beslenmelerinin sağlanması 6. aydan sonra özellikle demirden zengin uygun ek besinlerle iki yaşına kadar emzirmeye devam edilmesi, demirden zengin geleneksel besinlerin tüketiminin artırılması, ebeveynlerin beslenme konusunda eğitimlerinin sağlanması anemiden korunmada etkili olacaktır.

Gebelikte hafif demir eksikliği anemisi fötüsü etkilememekte ancak orta yada ağır demir eksikliği olan annelerin bebeklerinde DEA gelişebilmektedir. Gebelerde DEA'nın önlenmesi bu yönden fötüsü de koruyacaktır.

Anne sütü yoksa litresinde 6-12 mg demir içeren

Tablo 10. Demir tedavisine yanıt

Süre	Yanıt
12-24 saat	intraselüler enzimlerin yerine konması, iritabilitenin azalması, iştah artışı
36-48 saat	kemik iliği yanıtının başlaması, eritroid hiperplazi
48-72 saat	retikülositöz başlaması
4-30 gün	Hb miktarında artma
1-3 ay	demir depolarının dolması

formül mamalar tercih edilmelidir. Bebeklere bir yaşından sonra da günde 500 ml'den fazla inek sütü verilmemelidir (16). Diyetle kırmızı et, balık ve demir emilimini kolaylaştıran C vitamini içeren besinler tavsiye edilirken, demir emilimini bozan çay, fitat ve fosfat verilmemelidir (5,18). Çocuklarda DEA'ni önlemek için;

Tablo 11. Demir tedavisine yanıt alınmadığı durumlar

1. Tedaviye uyumsuzluk
2. Demir replasmanına rağmen kan kaybının devam ediyor olması
3. Altta yatan kronik hastalık anemisi, enflamatuar hastalık, malignite olması
4. Malabsorbsiyon
5. Diğer hematitik madde (folik asit) eksiklikleri
6. Yanıt tanısı: talasemi, sideroblastik anemi
7. Tedavi süresinin yetersiz olması
8. Yüksek gastrik pH: Antiasit, histamin 2 blokörleri

term bebeklere 4. ayda 1 mg/kg/gün, Prematürelere 2. Ayda 2 mg/kg/gün demir verilmesi önerilmektedir. (Tablo 12). Bu tip önlemlerle süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliği prevalansının azaldığı görülmüştür (7,18).

Tablo 12. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde profilaktik demir dozları

Demir Dozu (Ferröz sülfat) (mg/kg/gün)	Doğum Ağırlığı (g)
4	<1000
3	1000-1500
2	1500-2000

KAYNAKLAR

1. Merovitch J, Sherf M, Antebi F, Barhoum-Noufi M, Horev Z, Jaber L, Weiss D, Koren A. The incidence of anemia in an Israeli population: a population analysis for anemia in 34,512 Israeli infants aged 9 to 18 months. *Pediatrics* 2006; 118:1055-1060.
2. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, Lönnnerdal B, Zidenberg-Cherr S. Anemia, iron deficiency, and iron deficiency anemia in 1236-month-old children from low-income families. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1269-1275.
3. Mamiro PS, Kolsteren P, Roberfroid D, Tatala S, Opsomer AS, Van Comp JH. Feeding practices and factors contributing to wasting, stunting, and iron-deficiency anaemia among 323-month old children in Kilosa district, rural Tanzania. *J Health Popul Nutr* 2005; 23:222-230.
4. Siegel EH, Stoltzfus RJ, Khatry SK, Leclercq SC, Katz J, Tielsch JM. Epidemiology of anemia among 4- to 17-month-old children living in south central Nepal. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:228-235.
5. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol* 1999; 105:19-26.
6. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World health organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr* 1999; 129:1669-1674.
7. Oski AF, Brugnara C, Nathan GD. A Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Nathan and Oski's ed. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. W.B Saunders Company, Philadelphia. 2003; 409-419.
8. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. 1997.
9. Gökçay G, Kılıç A: Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi; *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000;43:3-13.
10. Evliyaoglu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formül mama ile beslenenlerde demir durumu. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1996;5:249-259.
11. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boran WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997; 388:482-488.
12. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH; Takeuchi K, Holliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122:789-801.
13. Moriya M, Linder MC. Vesicular transport and apotransferrin in intestinal iron absorption, as shown in the Caco-2 cell model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:301-309.
14. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. *Pediatrics* 2003;112:846-854.
15. Yalçın SS, Yurdakök K, Açıkgöz D, Özmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000; 42:625-630.
16. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 16:327-345.
17. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:893-909.
18. Yıldız İ, Yüksel L: Kan hastalıkları. Onat T (Editörler). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*. İstanbul; Eksen Yayınları. 1996;611-516.
19. Finch CA, Huebers HA. Iron metabolism. *Clin Physio Biochem* 1986;4:5-10.
20. Lanzkowsky P: Hematologic reference values. in Lanzkowsky P (Ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. California: Academic Press. 2005:775-799.
21. Gümrük F, Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;16:265-286.
22. Anttila R, Cook JD, Siimes MA. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferrin receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. *Pediatr Res* 1997;41:224-228.
23. Andrews CN. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan and Oski's (ed). *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders company. 2003; 456-475.
24. Pettersson T, Kivivuo SM, Siimes MA: Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory diseases? *Br J Rheumatol*. 1994;33:740-744.
25. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990;75:102-107.
26. Behrman R: Diseases of the blood. In: Kliegman R, Nelson W, Vaughan V (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 14 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Com. 2004;1614-1616.
27. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003; 49: 1573-1578.
28. Matsuda A, Bessho M., Mori S, Takeuchi T, Abe T, Yawata Y, Mori H., Omeine M, Nakamura Y., Furusawa S., Maeda T., Haginosita S., Hirasawa Y., Kinugasa E., Akizawa T., Kawakami T., Nagata A., Hirashima K. Diagnostic significance of serum soluble transferrin receptors in various anemic diseases. The first multi-institutional joint study in Japan. *Haematologia*. 2002;32:225-238.
29. Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Irjala K. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem* 1997; 43:1641-1646.
30. Brittenham GM: Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and i-

- ron overload in: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ (eds). Hematology. Basic Principles and Practice. 3 th ed. London: Churchill Livingstone 1991;368-392.
31. Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. *N Eng J Med* 1993;329:190-193.
 32. Suzuki YA, Lopez V, Loönnnerdal B. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:2560-2575.
 33. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin clin Nutr Metab Care* 2007; 10:329-335.
 34. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, Loreal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276:7811-7819.
 35. Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:199-203.
 36. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haematol* 2006; 28:75-83.
 37. Hadley KB, Johnson LK, Hunt JR. Iron absorption by healthy women is not associated with either serum or urinary prohepcidin. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:150-155.
 38. Tiker F, Celik B, Tarcan A, Kilicdağ H, Ozbek N, Gurakan B. Serum pro-hepcidin levels and relationships with iron parameters in healthy preterm and term newborns. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 23:293-297.
 39. Chen Z, Griffin IJ, Plumlee LM, Abrams SA. High resolution inductively coupled plasma mass spectrometry allows rapid assessment of iron absorption in infants and children. *J Nutr.* 2005; 135:1790-1795.
 40. Hurrell RF, Lynch SR, Trinidad TP, Dassenko SA, Cook JD. Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:546-552.
 41. Kibangou IB, Bouhallab S, Henry G, Bureau F, Allouche S, Blais A, Guëin P, Arhan P, Bouqle DL. Milk proteins and iron absorption: Contrasting effects of different caseinophosphopeptides. *Pediatr Res.* 2005; 58:731-734.
 42. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.* 2006; 64:34-43.
 43. Kariger PK, Stoltzfus RJ, Olney D, Sazawal S, Black R, Tielsch JM, Frangillo EA, Khalfan SS, Pollitt E. Iron deficiency and physical growth predict attainment of walking but not crawling in poorly nourished Zanzibari infants. *J Nutr.* 2005; 135:814-819.
 44. Siegel EH, Stoltzfus RJ, Kariger PK, Katz J, Khattry SK, LeClerq SC, Pollitt E, Tielsch JM. Growth indices, anemia, and diet independently predict motor milestone acquisition of infants in south central Nepal. *J Nutr.* 2005; 135:2840-2844.
 45. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr.* 2005; 8:117-132.
 46. Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol.* 1999; 106: 270-280.
 47. Ulukol B, Tezcan S, Akar N, Gökce H, Cin S. Evaluation of Erythropoiesis by Serum Transferrin Receptor and Ferritin in infants aged 0-6 months. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21; 293-305.
 48. Dallman PR: Progress in the prevention of iron deficiency in infants. *Acta Pediatr Scand.* 1990;365:28-37.
 49. Schwartz E. Iron deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2000; 1469-1471.
 50. Thomas C, Thomas L. Biochemical and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-1076.
 51. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. *J. Pediatr.* 1999;135:413-415.
 52. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997;89:1052-1057.
 53. Labbe RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor vis-a-vis zinc protoporphyrin. *Clin Biochem.* 2004; 37:165-174.
 54. Ağaoglu L. Kan hastalıkları. Anemiler In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici. Cilt 2.* 16.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002:1042-1064.
 55. Özsoylu Ş. Erythroblastopenic crisis in iron deficiency anemia. *Acta Haematol.* 1989; 81:221.
 56. Suominen P, Lehtonen Veromaa M, Heinonen OJ, Salmi TT, Alanen M, Mötönen T, Rajamäki A, Irjala K. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem.* 2001;47:935-937.
 57. Choi JW, Pai SH. Reticulocyte subpopulations and reticulocyte maturity index (RMI) rise as body iron status falls. *Am J Hematol.* 2001; 67; 130-135.
 58. Ahluwalia N. Diagnostic utility of serum transferrin receptors measurement in assessing iron status. *Nut Rev.* 1998;56:133-141.
 59. Youdim MB, Grahame-Smith DG, Woods HF. Some properties of human platelet monoamine oxidase in iron-deficiency anaemia. *Clin Sci Mol Med.* 1976 ;50:479-485.
 60. Oski F, Honig A, Helu B, Hawanitz P. The Effects of therapy on behavior Performance in nonanemic, iron deficient infants. *Pediatrics.* 1983;71:877-880.
 61. Prasad AS. Recognition of zinc-deficiency syndrome. *Nutrition.*

- 2001;17:67-69.
62. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood*. 1993;81:1067-1076.
63. Cazzola M, Guarzone R, Cerani P, Centenara E, Rovati A, Beguin Y. Red blood cell precursor mass as an independent determinant of serum erythropoietin level. *Blood*. 1993;81:1067-1076.
64. Holmberg L. Soluble transferrin receptor in the diagnosis of anaemia and iron deficiency in childhood. *Acta Paediatr*. 2000; 89;1152-1153.
65. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron deficiency anemia and infant development. Effects of extended oral iron therapy. *J. Pediatr*. 1996; 129:382-389.
66. Lipschitz DA. The anemia of chronic disease. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:1258-1264.
67. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
68. Gençgönül H, Cin S, Akar N, Deda G. Iron and zinc levels in breath-holding spells. *Journal of Ankara Medical School* 2002;2:99-104.
69. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. *Ege Pediatri Bül*. 2003;10:61-65.
70. Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T, Kato I, Kondo H, Sasaki K, Urushizaki I. Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patients with anemias and polycythemia. *Jpn J Med* 1988; 27:64-70.
71. Diaz de Domingo NB, Lardo MM, Gasparini S, Grinspon D, Cantenys N, Carbia CD, Merelli A, Sánchez Avalos JC. Soluble transferrin receptor and erythropoietin in chronic disease anemia with or without iron deficiency. *Medicina (B Aires)* 2001;61:552-556.
72. Dimitriou H, Stiakaki E, Markaki EA, Bolonaki I, Giannakopoulou C, Kalmanti M. Soluble transferrin receptor levels and soluble transferrin receptor / log ferritin index in the evaluation of erythropoietic status in childhood infections and malignancy. *Acta Paediatr*. 2000;89: 1169-1173.
73. Özsoylu Ş. Demir eksikliği kansızlığı. *Bilim ve Teknik* 1991;24:49.
74. Özsoylu Ş, Özbek N. Bioavailability of iron *Experimental Hematol* 1991;19:1065.