

Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde Çinkonun Önemi

The Role of Zinc in The Iron Deficiency Anemia in Childhood

Öz

Demir ve çinko, çocuk büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynayan elementlerdir. Her iki element de hücre bölünme ve farklılaşmasında, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, kemik gelişiminde, zekâ ve algılama fonksiyonunda etkilidir. Bu iki eser elementin eksikliğinin aynı anda bulunması belirtileri derinleştirebilmektedir. Demir eksikliği ve/veya Demir eksikliği anemisi saptanan olgularda, demir tedavisine rağmen anemide düzelme olmazsa başta çinko olmak üzere diğer elementlerin eksiklikleri düşünülmelidir. Son zamanlarda demir ve çinko içeren preparatlar da kullanıma girmiştir. Demir/çinko oranının 2:1 olduğu durumda çinkonun demir emilimini etkilemediğini, çalışmalarda çinko ve demirin birlikte verilmesinin sütçocuklarında büyümeyi sağladığını, boyu uzattığını, motor gelişimini ve davranışları düzenlediğini belirtilmektedir.

Abstract

Iron and zinc are essential elements in childhood growth. Both of them play important role in cleavage and cell differentiation, immunomodulation, bone development, development of intelligence and perception. The clinical signs may be come severe if these both are deficient. The child who had drug resistance iron deficiency and/or iron deficiency anemia has to be investigated for deficiencies of zinc and other elements. Recently, drugs that include zinc together with iron have been debated in terms of treatment efficacy. In the fact that the Fe:Zn ratio is 2:1, both of the elements will be absorbed well and this will lead to linear growth, motor, mental and behavioral development.

Giriş

Demirin (Fe) beslenme ve metabolizmadaki yerini vurgulayan bilimsel çalışmaların temeli Stockholm Karolinska Enstitüsü'nün ilk kimya ve farmakoloji profesörü olan Berzelius'un 1806'da kanın kırmızı rengini veren maddenin Fe içeren organik bir bileşik olduğunu göstermesi ve daha sonra 1838'de bu renkli maddenin yüksek miktarlarda oksijen taşıyabildiğini ve doku solunumunda rol oynadığını saptamasıyla başlar (1).

Bilimsel alandaki ilerlemelerle birlikte, inorganik Fe'nin hemoglobinin yapı taşı olma özelliği 1930'lu yıllarda yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır. Ferröz-sülfat gibi

Yrd. Doç. Dr. Yasemin KARAL
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

Tel/phone: +90 535 732 92 28
mail: yaseminkaral@trakya.edu.tr

Anahtar Kelimeler:
Demir eksikliği anemisi, çinko, çocukluk dönemi.

Keywords:
Iron deficiency anemia, zinc, childhood.

Geliş Tarihi - Received
08/03/2016
Kabul Tarihi - Accepted
21/04/2016

eriyebilir Fe bileşiklerinin kullanımının oral Fe tedavisinde öncelik kazanması da bu dönemde olmuştur (1).

Demir ve Demir Metabolizması

Demir vücuttaki tüm hücreler için gerekli olan, yaşamsal fonksiyonlar açısından son derece önemli olan birçok proteinin yapısında yer alan esansiyel bir elementtir. Fe'nin organizmadaki en önemli görevi hemoglobin aracılığıyla gerçekleştirdiği oksijen taşıma işlevidir. Demir, Ferröz (Fe⁺⁺) ve Ferrik (Fe⁺⁺⁺) durumları arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenizasyon, hidrokilasyon gibi birçok metabolik olayı katalize eder. Sitokromlarda elektron taşıyıcısı olması, Krebs siklusunda rol oynayan birçok enziminin fonksiyonel grubunda yer alması ve hemoglobinin O₂ ve CO₂ taşımaya aracılık etmesi nedeniyle aerobik metabolizmanın Fe'ye bağımlı olduğu söylenebilir.

Vücuttaki demirin %65'i hemoglobinde, %22'si ferritin ve hemosiderinde, %10'u miyoglobinde, %3'lük kısmı ise Fe içeren diğer bileşiklerde bulunur. Hemoglobindeki Fe'nin fonksiyonu dokulara oksijen taşımaktır. Krebs siklusu enzim ve ko-faktörlerinin yaklaşık yarısı Fe içerir veya fonksiyonları için ortamda Fe bulunması gereklidir (2).

Total vücut demiri, diyetle alınan ve bağırsaktan emilen demir ile deri veya mukoza hücrelerinin dökülmesi, kanama gibi çeşitli yollarla kaybedilen demir arasındaki denge sağlanarak korunur.

Dengeli beslenme ile gıdalarla ortalama olarak günde 20-25 mg Fe alınmasına rağmen bunun 1-2 mg'ı emilir. Normalde 120 gün olan yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin yıkılması ile her gün yaklaşık 20 mg kadar Fe açığa çıkar ve 2.5 mg kadar da tekrar hemoglobin yapısına girer. Hemoglobin yapısına giren bu Fe eritrosit yıkımı, vücut depoları, Fe içeren proteinlerin parçalanması yoluyla sağlanır. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemden hücrelerin dökülmesiyle her gün yaklaşık 1 mg Fe kaybı olur.

Demir emilimi primer olarak duodenum ve proksimal jejunumda olur. Gastrointestinal yoldan geçen Fe'nin emilebilir formda olup olmaması, Fe'nin diyetteki miktarı, diyetin kompozisyonu ve gastrik sekresyon, intestinal motilite, cerrahi işlemler ve intestinal hastalıklar gibi gastrointestinal faktörler Fe emilim hızını etkileyen faktörlerdir. Diyetle alınan Fe'nin %90 kadarı Fe tuzları şeklinde olan non-hem Fe'dir (2-4).

Emilim oranı hem Fe'ye göre daha düşük olup, %5 kadarı emilir. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde süt çocuklarında diyetle alınan Fe'nin ana kaynağı non-hem Fe'dir. Non-hem Fe gıdalarda ferrik kompleksler şeklindedir ve emilimi diyetteki diğer faktörlerden ve kişinin Fe durumundan etkilenir. Fe⁺², Fe⁺³'e göre daha kolay emilirken; askorbat, sitrat, aminoasitler ve Fe eksikliği, Fe emilimini artırır. Fizyolojik pH'da ferröz Fe hızla çözülemeyen ferrik forma dönüşür. Gastrik asit sekresyonu duodenumdaki pH'yı düşürerek ferrik Fe'nin çözünürlüğünü ve emilimini kolaylaştırır. Askorbik asit ve sitrat zayıf Fe tutuculardır ve elementin duodenal sıvıda daha yüksek konsantrasyonlarda kalmasını sağlarlar. Hızlanmış eritropoez plazma Fe döngüsünü hızlandırarak gastrointestinal emilimi artırır. Ayrıca kobalt, kurşun, stronsiyum, manganez, çinko gibi metaller emilirken Fe ile yarışır. Non-hem Fe'nin emilimini etkileyen faktörler Tablo 1' de özetlenmiştir (4).

Hem Fe diyetle alınan Fe'nin %10 kadarını oluşturur. Kaynağı et, balık ve kümes hayvanlarıdır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %10-15 kadar iken, gelişmekte olan veya gelişmemiş ülkelerde daha düşüktür (%5-10). Hem Fe'nin emilimi diğer gıdalardan bağımsızdır ve %30'lara varan oranda emilebilir (4).

Conrad ve Umbreit'in modeline göre Fe emilim aşamaları şöyledir (5)

1. Diyetle alınan inorganik Fe, midenin asidik pH'sında münin ile bağlanır ve Fe çözünür hale geçerek ba-

Tablo 1. Fe emilimini etkileyen faktörler (4).

1- Diyetle ilgili faktörler:
a- Emilimi arttıran faktörler; - Askorbik asit (C vitamini), sitrat, aminoasitler
- Et. (Kümes hayvanları, balık ve diğer deniz ürünleri.)
- Düşük pH
b- Emilimi inhibe eden faktörler; - Fitatlar- Fosfat, kalsiyum
- Polifenoller (çaydaki tanin) - Yumurta sarısı
- Oksalat (ispanakta) - Kepek
2- Konak faktörleri;
a- Fe durumu
b- Sağlık durumu (enfeksiyonlar, malabsorbsiyon)

Tablo 2. DSÖ'nün yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları (11).

Yaşa ve cinsiyete göre gruplar	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
6-59 ay arası çocuklar	11	33
5-11 yaş arası çocuklar	11.5	34
12-14 yaş arası çocuklar	12	36
>15 yaş kızlar	12	36
>15 yaş erkekler	13	39

ğırsaktan emilim için hazır hale gelir.

2. Duodenum ve üst jejunum kısımlarında yer alan absorbtif hücrelerin yüzeyindeki integrinler Fe'nin mobil Ferrin ile bağlanıp membrandan geçmesini sağlarlar. Mobil ferrin aynı zamanda emilim yapan hücrelere Fe taşıyıcı protein olarak görev yapar.
3. Eğer hücrede veya dokularda Fe miktarı yeterli ise hücreleri oksidatif yıkımdan korumak için Fe ferritin şeklinde depo edilir.
4. Transferrin reseptörü emilim yapan hücrelerin bazolateral kısmında yer alır ve Fe'nin emilim yapan hücrelerden diğer intestinal hücrelere taşınmasında rol oynar.

Demir eksikliği (DE) ve Demir eksikliği Anemisi (DEA)

DE, ülkemizde ve tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde sütçocukları, adolesanlar, gebeler ve düşük sosyoekonomik düzeydekiler için önemli bir sağlık sorunudur (6-10). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemiktir (11). Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA sıklığı %15.2 ile %62.5 arasında bildirilmiştir (12-14).

DE'nin en önemli göstergesi anemi olduğu için DE ve DEA çoğu zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Hâlbuki anemi olmadan da DE gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir. DE farklı evrelerde ortaya çıkar. Eğer Fe gereksinimi alımın altında kalırsa, ilk önce Fe depolarında azalma olur. Fe depoları azaldıktan sonra hemoglobin düzeyi bir süre normal kalabilir yani anemi olmadan DE görülür. Bu dönemde sadece plazma ferritin düzeyi ve plazma transferin saturasyonu azalır. Fe depoları tüketildikten sonra devam eden negatif Fe dengesi hemoglobinde azalmayla kendini gösterir. Sonuçta vücuttaki Fe depolarının azalması DE, bu durumun daha da ağırlaşmış anemi gelişmesi ise DEA olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı kişilerde eritrosit sayısının azalması veya hemoglobin miktarının o yaş için belirlenen normal hemoglobin

miktarının 5.persentilinin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Anemiyi tanımlarken farklı yaş grupları ve cinsiyetler için normalin alt sınırının belirlenmesi gerekmektedir (15).

DSÖ'nün yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları pratik olduğu için kullanılabilir. Bu değerlerin altı anemi olarak değerlendirilir (Tablo 2). Altı aydan küçük bebeklerde fizyolojik anemi nedeniyle daha düşük değerler görülür, ancak zamanında doğmuş bebeklerde eşlik eden başka bir faktör yoksa fizyolojik anemide hemoglobinin 9 gr/dL'den daha az olması beklenmez (11).

Etiyoloji

Çocuklarda DE'ye yol açan en sık nedenler; hızlı büyüme nedeniyle Fe gereksiniminin artması, yetersiz Fe alımı, kan kayıplarıdır. DE olgularının büyük çoğunluğunda bu üç nedenin birlikte oluşu söz konusudur.

Sütçocukluğu çağında diyetdeki inek sütünün DE'ye yol açmasının nedeni yalnızca gastrointestinal kanamaya neden olması değil, aynı zamanda Fe içeriğinin de az olmasıdır. Ayrıca prematüre bebekler, anneden fetusa Fe geçişinin son aylarda olması nedeniyle yüksek oranda DE riski taşırlar. Miadında doğan bebeklerin doğumda karaciğer ve retiküloendotelial sistem hücrelerinde yer alan Fe depoları ve yüksek hemoglobin konsantrasyonları mevcuttur. Miadında doğan bebeğin total vücut demiri 75 mg/kg kadardır. Gelişme sürecinde ilk aylarda bu yüksek hemoglobin konsantrasyonu düşerken yıkılan hemoglobinden açığa çıkan Fe fizyolojik ihtiyaçlar için kullanılır. Fe'nin yeniden dağılımı yoluyla dördüncü aya kadar total vücut Fe miktarı korunur. Bu aydan sonra depolar azalır ve diyetle Fe alımı önem kazanır (1).

Klinik Bulgular

DEA'da tüm anemilerde görülen anemiye sekonder solukluk, palpasyon, taşikardi, kardiyomegali, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi genel klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. DEA kli-

nik olarak birçok sistemle ilgili bulgu verebilir. Pika, kaşık tırnak, mavi sklera, angular stomatit, dil papillalarında silinme, glossit, gastrik atrofi, özofageal striktür ve hepatosplenomegali (%10-15) gibi bulgular olabilir. Hücrel immünitede azalma yanında enfeksiyonlara eğilim, motor gelişmede gecikme, nöropsikolojik bozukluklar ve davranış bozuklukları DEA da görülebilir (15).

Tanı

DEA depo Fe'nin azalmasıyla başlayan, hemoglobin sentezinin azalmasına dek çeşitli parametrelerin bozulmasına ve birçok sistemi ilgilendiren klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açan bir takım aşamalardan geçer. Bunlardan fonksiyonel kompartmanda azalma olmaksızın yalnız depo Fe'de azalmanın olduğu birinci evre, yani depo Fe'nin azalması aşaması yalnızca ferritin düşüklüğü ile karakterizedir. Serum ferritin düzeyinin düşüklüğü yanında, kemik iliği aspirasyon yaymalarında Fe boyası (Prusya mavisi) ile depo Fe gösterilemez.

İkinci evrede anemi olmaksızın DE söz konusudur. Plazma Fe düşük, demir bağlama kapasitesi (TDBK) artmış ve transferrin saturasyonu azalmıştır. Bu evrede DE'ye sekonder gelişen eritropoeze bağlı olarak hemoglobin değeri normal veya alt sınırdadır. Üçüncü evrede ise hem oluşumu için gerekli olan Fe'deki azalma nedeniyle serbest eritrosit protoporfirininde artma, anemi ve mikrositoz görülür. DEA'nın evresine göre laboratuvar da saptanan değişiklikler Tablo 3'de gösterilmiştir (16).

Tedavi

DEA tedavisinde kullanılan Fe preparatları oral veya parenteral yollarla verilebilmekle birlikte, etkinliği, güvenli ve ekonomik olması, ayrıca parenteral uygulamada görülen sistemik ve lokal reaksiyonlar nedeniyle özellikle çocuk yaş grubunda oral tedavi tercih edilmektedir. Kalp yetmezliği, serebral iskemi gibi durumlar haricinde kan transfüzyonu önerilmemektedir.

DEA'nın ağız yoluyla tedavisinde ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) olarak iki farklı Fe bileşiği kullanılmaktadır. Ferröz bileşikler Fe emilimi açısından çok küçük farklılıklar gösterirken, ferrik bileşiklerin emilimi daha azdır. Daha fazla ferröz bileşiklerle olmak üzere, %10-20 has-

tada Fe'ye bağlı sıklıkla gastrointestinal sisteme ait yan etkiler görülebilir. Bulgular preparatın yemekten sonra alınması, tek dozda kullanılması, doz azaltımı veya tablet, draje veya sıvı formüllerden bir diğerine geçme yoluyla azaltılabilir (15). En sık kullanılan tedavi dozu günde 3-6 mg/kg'dır. Dozun bölünmesi konusunda da farklı öneriler vardır. Yapılan çalışmalarda özellikle sindirim sistemi yan etkileri görülen çocuklarda günde tek dozun da etkin olduğu gösterilmiştir (17).

Çinko ve DEA

Çinko (Zn) ve Fe besinsel eksikliklerine en sık rastlanan eser elementlerdir. Biyolojik eser elementler içinde olağanüstü özelliklere sahip olan çinko tüm hücrelerin büyüme ve replikasyonu için gerekli bir esansiyel elementtir (18). Zn eksikliği de DE gibi ekonomik açıdan düşük düzeyde olan toplumlarda sık görülmektedir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalarda Fe ve Zn eksikliğinin birbirine eşlik ettiği gösterilmiştir (19-21). Zn'den fakir diyetle beslenen hastaların aynı zamanda kullanılabilir Fe elementleri de düşüktür. Ancak metabolik çalışmalarda Fe ve Zn arasında bir antagonistik ilişki olduğunu düşündürecek bulgulara ulaşılmıştır (22,23).

Dünyanın her ülkesinde Fe ve Zn eksikliği bildirilmekle birlikte, sıklık oranı toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir (24,25).

Zn ve Fe eksikliğinde görülebilecek bulgu ve belirtiler oldukça fazla olup, birbirleriyle benzerlikler gösterebilmekte ve daha da önemlisi bu iki eser elementin eksikliğinin aynı anda bir arada bulunması belirtileri derinleştirebilmektedir (26).

İran'da 1950'li yılların sonlarında Halsted tarafından izlenen ileri derecede büyüme gelişme geriliği olan hastada Prasad (27) gelişme geriliği, demir eksikliği anemisi, hepatosplenomegali, jeofaji, mental gerilik gibi klinik bulgulardan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceğini düşünmüştü. Fakat Prasad'dan önce jeofajili çocuklarda anemi, gelişme geriliği ve hepatosplenomegali geliştiğini 1943 yılında Türk doktor Memduh Tayanç ifade etmiş ve Türk Tıp Dergisi'nde yayınlamıştı. Türk çocuklarında ve kadınlarda demir eksikliği ve çinko eksikliği ve jeofaji çalışmalarını ilk olarak Aydan Çavdar ve arkadaşları yap-

Tablo 3. DEA evreleri ve laboratuvar değişiklikleri (16)

	Ferritin	Serum demiri	TDBK	Transferrin.Sat.Hb	MCV	RDW
Evre1	↓	N	N	N	N	↑
Evre2	↓	↓	↑	↓	N	↑
Evre3	↓	↓	↑	↓	↓	↑

tı ve dünya literatürüne önemli katkılarda bulundu (28,29).

Erdoğan ve ark.'ları (30) yaptıkları çalışmada yaşları 1-12 yıl arasında değişen, DEA tanısı konmuş 35 çocuktan oluşan çalışma grubu ile 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubunu Zn eksikliği açısından incelemiş ve DEA tanısı alan grupta serum Zn düzeylerini anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlardır.

Toplumların çoğunda Fe ve Zn eksikliğinin birlikte bulunduğu göz önüne alındığında her 2 elementi de içeren ürünlerin sıklıkla reçetelendiği bilinmektedir. Buna rağmen pek çok çalışmada Fe ve Zn'nun birlikte kullanımının her iki elementin birbirinin düzeyini ters yönde etkileyebileceğini gösterilmiştir (31,32). Örneğin yüksek dozlarda Fe ilavesi serum Zn emilimini azaltırken, benzer şekilde Zn ilavesi insanlardaki non-hem Fe'nin emilimini azaltır (33).

Fe ve Zn elementlerinin bağırsaktan ortak reseptör ile taşınması nedeniyle birbirinin emilimini engellediğini savunan yayımlar olsa da, diğer bazı çalışmalarda Fe verilmesinin Zn emilimini engellediği, Zn verilmesinin ise Fe emilimini engellemediği, bunun da bağırsaktan bu reseptör dışında başka bir taşınma yeri olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür (34,35). Kolsteren ve ark.'ları (36) hemoglobin düzeyleri 10 gr/dL'nin altında olan 216 anemik hastada yaptıkları çalışmada DEA'da Zn ölçümü yapılmadan Fe ve Zn kullanımının, sadece Fe kullanımından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Özellikle büyümenin hızlı olduğu sütçocukluğu ve adolesan döneminde yetersiz beslenme sonucu ortaya çıkan Fe ve Zn eksikliği önemli klinik bulgulara yol açmaktadır. Dolayısıyla sadece Fe veya Zn kullanımını sonrası bulgularda yeterli düzelme olmayabileceği ve bu iki elementin uygun durumlarda bir arada kullanılmasının olası faydalarının olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde Arcagök ve ark.'larının (37) yaptığı bir çalışmada DE'ye Zn eksikliğinin %9 oranında eşlik ettiği ve bu sonuçtan yola çıkarak her DE'de değil, ancak beslenme yetersizliğinin olduğu bölgelerde, büyüme-gelişme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, bağışıklık sistemi bozukluğu sonucu sık enfeksiyon geçirme ve DE'nin görüldüğü çocuklarda, kısıtlı laboratuvar imkanlarının olduğu yerlerde, serum Zn düzeyinin bakılmadığı durumlarda Fe ve Zn içeren preparatların kullanılmasının fayda getirebileceğini ifade edilmiştir.

Fe ve Zn'nin birlikte verilmesinin faydalı etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Berger ve ark.'ları (38) yaptıkları çalışmada Zn ve Fe'nin birlikte verilmesinin süt-

çocuklarında büyümeyi sağladığını göstermişlerdir. Bir diğer çalışmada Fahmida ve ark.'ları (39) hemoglobini düşük olan sütçocuklarında yalnız Zn kullanımını yerine Zn ve Fe birlikte kullanımının boyu uzattığını göstermişlerdir. Black ve ark.'ları (40) yaptıkları çalışmada ise Fe ve Zn'nin birlikte kullanılmasının sütçocuklarının motor gelişimini ve davranışlarını düzenlediğini belirtmişlerdir.

Son zamanlarda Fe ve Zn içeren preparatlar da kullanıma girmiştir. Bu iki elementin aynı anda kullanılmasının birbirlerinin emilimine olan etkileri üzerine yapılan çalışmalar göstermiştir ki; Fe veya Zn ancak yüksek dozlarda verilmesi durumunda birbirlerinin emilimini bozmaktadır. Olivares ve ark.'ları (41) yapmış oldukları çalışmada Fe/Zn oranının 2:1 olduğu durumda Zn'nin Fe emilimini etkilemediğini, fakat bu oranın arttığında Zn'nin Fe'in emilimini azalttığını göstermişlerdir.

Tüm bu bilgiler ışığında DEA'sı olan çocuklarda Zn düzeyi bakma olasılığı bulunmuyor ve tedaviye rağmen hastanın klinik ve laboratuvar bulguları beklenen ölçüde düzelme kaydetmiyorsa, literatürde belirtildiği gibi uygun konsantrasyonda Fe ve Zn içeren preparatların kullanılması önerilmektedir. Fe ve Zn içeren preparatların birlikte kullanımının etkisini göstermek için daha fazla klinik çalışmaya gerek vardır.

Kaynaklar

1. Dallman PR. Progress in the prevention of iron deficiency in infants. *Acta Pediatr Scand* 1990; 365: 28-37.
2. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16 (3): 265-287.
3. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993; 329 (3): 190-93.
4. World Health Organisation: Preventing and Controlling Iron Deficiency Anemia through Primary Health Care. Geneva 1989.
5. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorption-the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *Am J Haemat* 1993; 42: 67.
6. Schneider JM, Fujii ML, Lamp CL, Lönnerdal B, Zidenberg-Cherr S. Anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in 12-36 months old children from low-income families. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1269-75.
7. Mamiro PS, Kolsteren P, Roberfroid D, Tatala S, Opsomer AS, Van Comp JH. Feeding practices and factors contributing to wasting, stunting and iron deficiency anemia among 3-23-month old children in Kilosa district, rural Tanzania. *J Health Popul Nutr* 2005; 23: 222-30.
8. Siegel EH, Stoltzfus RJ, Khatri 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: 228-35.

9. Derman O, Oksüz-Kanbur N, Yenicesu I, Klink E. Iron deficiency anemia in a group of Turkish adolescents: frequency and contributing factors. *Int J Adolesc Med Health* 2005; 17: 179-86.
10. Kara B, Cal S, Aydoğan A, Sarper N. The prevalence of anemia in adolescents: a study from Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28: 316-21.
11. World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention, and control. A guide for program managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
12. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1997.
13. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1996; 5: 249-59.
14. Gür E, Yıldız I, Celkan T. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 346-50.
15. Özdemir N. Çocuklarda demir eksikliği anemisi *Türk Ped Arş* 2015; 50: 11-19.
16. Kırmızıtaş A. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda çözünebilir transferrin reseptörü, eritrosit çinko düzeyi ve serum çinko düzeyinin tanıdaki yeri (Tez). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; 2005.
17. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment anemia. *Pediatrics* 2001; 108: 613-16.
18. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al. Maternal and child under nutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243-60.
19. Prasad AS. Clinical spectrum of human zinc deficiency. In: Prasad AS, ed. *Biochemistry of Zinc*. New York: Plenum Press, 1993; 219-58.
20. Torbjörn L, Bo L, Hans S, et al. Zinc deficiency. *BMJ* 2003; 326: 409-10.
21. Sreedhar B. Zinc supplementation and its interactions with iron. *BMJ* 2003; 75:10-12.
22. Wieringa EA. Iron and zinc interactions. *Am J Clin Nut* 2004; 80: 787-88.
23. O'Brien KO, Zavaleta N, Caulfield LE. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000; 130: 2251-55.
24. Albayrak Z. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeyi ve tedavinin değerlendirilmesi (Tez). İstanbul: Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, 2003.
25. De la Cruz-Góngora V, Gaona B, Villalpando S, Shamah-Levy T, Robledo R. Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2012; 54: 135-45.
26. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000; 130: S1378-83.
27. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 537-49.
28. Arcasoy A, Cavdar AO, Babacan E. Decreased iron and zinc absorption in Turkish children with iron deficiency and geophagia. *Acta Haematol* 1978; 60: 76-84.
29. Cavdar O, Arcasoy A, Cin S, Babacan E, Gözdaşoğlu S. Geophagia in Turkey: iron and zinc deficiency, iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases. *Prog Clin Biol Res* 1983; 129: 71-97.
30. Erdoğan S, Akyol B, Önal H, Önal Z, Keleş ES. Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 2003; 3: 49-55.
31. Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 1986; 116: 927-35.
32. Sandström B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001; 2: 181-85.
33. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandström B, Lönnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 152-56.
34. Rosado JL, Lopez P, Munoz E, Martinez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 13-19.
35. Schultink W, Merzenich M, Gross R. Effects of iron-zinc supplementation on the iron, zinc and vitamin A status of anemic preschoolchildren in Indonesia. *Food Nutr Bull* 1997; 18: 311-17.
36. Kolsteren P, Rahman SR, Hilderbrand K, Diniz A. Treatment for iron deficiency anemia with a combined supplementation of iron vitamin A and zinc in women of Dinajpur, Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 102-106.
37. Arcagök B, Özdemir N, Yıldız İ, Celkan T. Çocukluk çağında demir eksikliğinin kan çinko düzeyi ile ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2013; 56: 63-70.
38. Berger J, Ninh NX, Khan NC, et al. Efficacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 443-54.
39. Fahmida U, Rumawas JS, Utomo B, Patmonodewo S, Schultink W. Zinc-iron, but not zinc alone supplementation, increased linear growth of stunted infants with low haemoglobin. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16: 301-309.
40. Black MM, Baqui AH, Zaman K, et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 903-910.
41. Olivares M, Pizarro F, Ruz M. Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans. *Biol Trace Elem Res* 2007; 117: 7-14.