



Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi

Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children

Nihal Özdemir

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Demir eksikliği tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliğin en önemli göstergesi anemi olduğu için demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi çoğu zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Halbuki anemi olmadan da demir eksikliği gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir. Çocuklarda görülen demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri hızlı büyümeyle birlikte yetersiz alım, düşük doğum ağırlığı ve fazla miktarda inek sütüne bağlı sindirim sistemi kayıplardır. Demir eksikliği gelişen olgularda özellikle de büyük çocuklarda yetersiz alım dışlanıyorsa veya ağızdan demir tedavisine yetersiz yanıt var ise alta yatan neden olarak kan kaybı akla gelmelidir. Demir eksikliği anemisi tedavisinde temel prensipler; demir eksikliğine neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması, eksikliğin yerine konulması, beslenmenin düzeltilmesi, hasta ve ailenin eğitimi olmalıdır. Bu yazıda demir eksikliği anemisinin tanı ve tedavisindeki pratik yaklaşımlar ve merkezimizin deneyimleri gözden geçirilmiştir.

(Türk Ped Arş 2015; 50: 11-9)

Anahtar Kelimeler: Anemi, çocuk, demir eksikliği

Abstract

Iron deficiency is the most common nutritional deficiency worldwide and an important public health problem especially in developing countries. Since the most important indicator of iron deficiency is anemia, the terms "iron deficiency" and "iron deficiency anemia" are often used interchangeably. However, iron deficiency may develop in the absence of anemia and tissues may be affected from this condition. The most common causes of iron deficiency in children include insufficient intake together with rapid growth, low birth weight and gastrointestinal losses related to excessive intake of cow's milk. If insufficient intake can be excluded and there is insufficient response to oral iron treatment in patients with iron deficiency especially in older children, blood loss should be considered as the underlying cause. The main principles in iron deficiency anemia management include; investigation and elimination of the cause leading to iron deficiency, replacement of deficiency, improvement of nutrition and education of the patient and family. In this article, the practical approaches in the diagnosis and treatment of iron deficiency and the experience of our center have been reviewed.

(Türk Ped Arş 2015; 50: 11-9)

Keywords: Anemia, child, iron deficiency

Giriş

Demir eksikliği (DE) tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliğin tüm dünyada kaç kişiyi etkilediğine dair kesin bir veri yoktur, ancak anemi DE'nin dolaylı bir göstergesi olarak kullanıldığında, gelişmekte olan ülkelerdeki okul öncesi çağıdaki çocuklar ve gebelerin çoğunda ve gelişmiş ülkelerdekilerin de en az %30-40'ında DE görüldüğü tahmin edilmektedir (1). 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 (1). Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığı % 15,2 ile % 62,5 arasında bildirilmiştir (2-5).

Demir eksikliğin en önemli göstergesi anemi olduğu için DE ve DEA çoğu zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Halbuki anemi olmadan da DE gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir. Demir eksikliği farklı evrelerde ortaya çıkar. Eğer demir gereksinimi alımın altında kalırsa, ilk önce demir depolarında azalma olur. Demir depoları azaldıktan sonra hemoglobin düzeyi bir süre normal kalabilir yani anemi olmadan demir eksikliği görülür. Bu dönemde sadece plazma ferritin düzeyi ve plazma transferin saturasyonu azalır. Demir depoları tüketildikten sonra devam eden negatif demir dengesi hemoglobinde azalmayla kendini gösterir. Sonuçta vücuttaki demir depolarının azalması DE, bu durumun daha da ağırlaşp anemi gelişmesi ise DEA olarak tanımlanmıştır.

Sağlıklı kişilerde eritrosit sayısının azalması veya hemoglobin (Hb) miktarının o yaş için belirlenen normal

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Nihal Özdemir, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta / E-mail: gnozdemir@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 14.11.2014 **Kabul Tarihi / Accepted:** 05.01.2015

©Telif Hakkı 2015 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI:10.5152/tpa.2015.2337

hemoglobin miktarının 5 persentilinin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Anemiye tanımlarken farklı yaş grupları ve cinsiyetler için normalin alt sınırının belirlenmesi gerekmektedir. Demir eksikliği anemisi, dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir. Çocukluk çağında en fazla süt çocukluğu ve menstruasyon gören ergenlerde görülür; ancak büyüme hızı artmış ve gereksinimleri yeterince karşılanmayan tüm çocuklar risk altındadır.

Bu yazıda, çocuklarda en sık görülen hastalıklardan biri olan demir eksikliğinin tanısı ve tedavisindeki önemli noktalar çocuk doktorlarına yol göstermesi açısından derlenmiş, bu konuda son yıllarda yapılan yayınlar yeniden gözden geçirilmiş ve merkezimizin deneyimleri aktarılmaya çalışılmıştır.

Etiyoloji

Çocuklarda görülen DEA'nın en sık nedenleri hızlı büyüme ile birlikte yetersiz alım, düşük doğum ağırlığı ve fazla miktarda inek sütüne bağlı sindirim sistemi kayıplardır. İntrauterin dönemde tek demir kaynağı plasentadan geçen demirdir. Gebeliğin son döneminde fetusteki total demir miktarı 75 mg/kg'dır. Doğumdan sonraki dönemde fizyolojik bir anemi de geliştiği için önemli miktarda kan kaybı yoksa, demir depoları ilk altı ayda eritropoezi sağlamak için yeterlidir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya perinatal kan kaybı olan bebeklerde, depolar daha küçük olduğundan daha erken tükenir. Göbek kordonunun geç bağlanması demir durumunu iyileştirebilir ve demir eksikliği riskini azaltır (6). Anne sütündeki demir miktarı ilk bir ayda en fazladır ancak laktasyonun ilerleyen dönemlerinde gittikçe düşerek yaklaşık beş aylık dönemde 0,3 mg/L kadar iner (7). Bu miktar yine de kişiden kişiye değişiklik gösterir. Annenin diyetinin anne sütündeki demir miktarını etkilemediği gösterilmiştir (8). Tipik olarak anne sütünden alınan demirin miktarı az olmasına rağmen emilimi oldukça yüksektir (%50). Eğer ilk altı ayda anne sütü yanında başka besinler de veriliyorsa bunların anne sütündeki demirin emilimini bozduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu besinlerin anne sütüyle farklı öğünlerde verilmesi gerekir. Sonuç olarak emilim miktarı fazla olsa da büyüme için gerekli olan miktardan az olduğu için bebekler ilk altı ayda gıdalarla alacakları demiri miktarı artana kadar demir depolarından kullanırlar.

Altıncı aydan sonra verilen ek besinlerin özellikle demir, çinko, fosfor, magnezyum, kalsiyum ve B6 vitamini açısından zengin olması gerekir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 6-23 aylık bebeklerde de-

mir gereksiniminin %98'nin ek gıdalardan sağlanması gerekir (9, 10). Ek gıdaların bu miktarda demir gereksinimini karşılayabilmesi için fazla miktarda et, balık, yumurta ve C vitamininden zengin yiyecekler içermesi gerekir. Yine süt çocuğu beslenmesinde yapılan bir hata da erken dönemde ve fazla miktarda inek sütü verilmesidir. Süt çocuklarında, inek sütü içindeki ısıya hassas proteinlerin neden olduğu kronik bağırsak kan kaybı görülebilir. Aynı zamanda inek sütündeki demirin emilimi anne sütüne göre çok daha azdır. Yine inek sütü beslenmede diyetle alınabilecek demirden zengin gıdaların yerini almış olur ve inek sütünün içindeki kalsiyum ve kazeinofosfopeptidler demir emilimini bozabilir. Altıncı aydan sonra demir depolarını neredeyse tamamen tüketmiş süt çocukları demirden fakir gıdalarla beslenirse kolaylıkla demir eksikliği gelişir.

Demir eksikliği gelişen olgularda özellikle de büyük çocuklarda yetersiz alım dışlanıyorsa veya ağızdan demir tedavisine yetersiz yanıt var ise altta yatan neden olarak kan kaybı akla gelmelidir. Gizli kanamayla gelişen kronik demir eksikliği anemisi çocuklarda nispeten nadirdir ve peptik ülser, Meckel divertikülü, polip, hemanjiyom, veya enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi sindirim sistemi sorunları nedeniyle ortaya çıkabilir. Fark edilmeyen kan kayıpları çok daha nadir olarak çölyak hastalığı, kronik ishal veya pulmoner hemosideroz gibi kanamalara bağlı olabilir; öykü ile ayrırcı tanı yapmak mümkündür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde parazitozların da demir eksikliğine katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır. Ergen kız çocuklarının %2'sinde demir eksikliği anemisi görülür, daha çok büyüme atağı ve menstrüel kan kaybına bağlıdır (11). Ergenlik dönemindeki kızlarda ayrıntılı menstrüasyon öyküsü alınmalı ve yine beklenenden fazla kanaması olan kızlarda von-Willebrand hastalığı gibi altta yatan kanama bozuklukları akılda tutulmalıdır.

Klinik bulgular

Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu hemoglobin sentezi için kullanıldığından, demir eksikliğinin en önemli bulgusu anemidir. Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görüldüğü gibi anemiye ikincil klinik bulgular olabileceği gibi hiç klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki sırasında da tanı konulabilir. Yavaş ilerleyen solukluk bazen aileler tarafından farkedilmeyebilir. Demir eksikliği anemisinde görülen klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir. Demir eksikliği anemisinin üzerinde en fazla durulan bulgusu nörokognitif sistem üzerine etkileridir. Birçok iyi düzenlenmiş ileriye dönük yapılan çalışma, demir eksikliği olan çocuklarda motor ve bilişsel gerilik ve duygulanım bozuklukları görüle-

bildiğini göstermiştir (12-14). Lozoff ve ark. (15) demir eksikliği anemisi olan çocukların tamamen sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldıklarında daha kolay yorulduklarını, daha az oyun oynadıklarını ve daha tutuk olduklarını göstermiştir. Daha da önemlisi bu etkiler tedaviden 10 yıl sonra da devam etmiştir (16). Demir eksikliği anemisine ilerlememiş DE de mental ve motor işlevlerde bozulmaya neden olabilir ve bu etkiler kalıcı olabilir. Demir eksikliğin hangi mekanizmayla nörokognitif bozukluklara neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığı, miyelinizasyonu bozduğu veya sinir dokusunda görevli çeşitli enzimlerin işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (17-19). Yine demir eksikliğin başka bir önemli ancak tartışmalı klinik etkisi de immünolojik sistem üzerine etkileridir (20-22). Bunun dışında son dönemde yapılan bazı çalışmalarda ve 2010 yılında yapılan bir meta-analizde; DEA'nin ateşli konvülsiyonla kuvvetli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (23, 24).

Tablo 1. Demir eksikliği bulguları

Cilt	İmmünite bozuklukları
Solukluk	Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç
	T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu
<i>Tırnaklar</i>	
Kaşık tırnak	<i>Merkezi sinir sistemi</i>
	İritabilite-halsizlik
<i>Kas ve iskelet sistemi</i>	
Efor kapasitesinde azalma	Bayılma
Egzersiz kısıtlılığı	Papil ödemi
	Psödötümör serebri
<i>Kalp ve damar sistem</i>	6. sinir felci
Kalp debisinde artış	Huzursuz bacak sendromu
Taşikardi	Katılma nöbeti
Kardiyomegali	Uyku bozukluğu
Kalp yetersizliği	Dikkat eksikliği
	Öğrenme güçlüğü
<i>Sindirim sistemi</i>	Davranış bozukluğu
İştahsızlık	Algılama işlevlerinde azalma
Angüler stomatit	Motor ve mental gelişme testlerinde gerilik
Atrofik glosit	
Yutma güçlüğü	<i>Ağır metal emiliminde artış</i>
Pika	Kurşun zehirlenmesi
Glutene duyarlı enteropati	
Plummer-Vinson sendromu	

Tanı ve laboratuvar bulguları

Tıpta genel kural olarak tüm hastalıkların tanısında iyi bir öykü ve fizik bakı temeldir. Yapılan bir çalışmada iyi bir öykü ile anemi tanısının %71-79 özgül ve özgünlükte konulabileceği gösterilmiştir (25). Özellikle prenatal dönem, beslenme, anne sütü ve ek besinlere başlama zamanları, kanama öyküsü iyi sorgulanmalıdır. Fizik bakıda anemi ve eşlik edebilecek diğer sistemik hastalıkların bulguları aranmalıdır.

Laboratuvarında kullanılabilecek testler Tablo 2'de özetlenmiştir. İlk yapılması gereken tam kan sayımı ve birlikte periferik yayma istemektir. Tam kan sayımı iyi değerlendirildiğinde, çocukluk çağına birçok hastalığının tanısında çok sayıda ipucu verebilir (26). Tam kan sayımında öncelikle hemoglobin ve hemotokrit değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal mi, yani anemi var mı kontrol edilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hemotokrit alt sınırları pratik olduğu için kullanılabilir, bu değerlerin altı anemi olarak değerlendirilir (Tablo 3). 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.

Tablo 2. Demir eksikliği düşülen hastalarda istenebilecek tetkikler

- Tam kan sayımı - Periferik kan yayması - Retikülosit - Üre, kreatinin - Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyon indeksi - Ferritin - Serum solubl transferin reseptör düzeyi^a - Serbest eritrosit protoporfirini^a
^a Pratikte az kullanılırlar

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hemotokrit alt sınırları

Yaş ve cinsiyete göre gruplar	Hemoglobin (g/dL)	Hemotokrit (%)
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

Eritrositler, içlerindeki hemoglobin miktarı azaldığında normalden daha küçük ve soluk görünürler. Bu bulgu tam kan sayımında ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobininin (MCH) azalmasıyla kendini gösterir. Periferik yaymada ise eritrositler mikrositik ve hipokromdur. Ortalama eritrosit hacmi ve MCH birbirine koşuttur yani mikrositik eritrositler aynı zamanda hipokromdur. Ortalama eritrosit hemoglobini 27 pg altında ise düşüktür. Ortalama eritrosit hacminin normal değeri erişkinlerde 80-99 fL arasında değişir, ancak çocuklarda yaşa göre normal değerlere bakılmalıdır. Yoğun bir poliklinik temposu için basitçe kullanılabilecek formüller de vardır (Tablo 4). Burada dikkat edilmesi gereken alt sınır için formül 10 yaşından küçükler için kullanılır, çünkü 10 yaşından sonra alt sınır erişkinlerde olduğu gibi 80 fL'dir.

Tablo 4. Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları

Kan sayımı:
RDW>14
RBC: düşük
Hb, Htc: yaşa ve cinsiyete göre düşük
MCV: yaşa ve cinsiyete göre düşük
MCV alt sınır saptanırken: 70+yaş (<10 yaş için)
(MCV<72 ise genellikle anormaldir)
MCV için üst sınır: 84+yaşx0,6 (>6 ay için)
(MCV>98 her zaman anormaldir)
MCH<27 pg
MCHC<%30
Trombositoz
Nadiren: Trombositopeni, lökopeni
Periferik yayma:
Hipokromi
Mikrositoz
Anizokromi
Anizositoz
Kalem hücreler
Nadiren: Bazofilik noktalanma, hedef hücreler, hipersegmente nötrofiller
Serum ferritin <12 ng/mL
^a Serum demiri: <30 mcg/dL
^a TDBK>480 mcg/dL
Transferin saturasyonu (Demir/TDBKx100) <%16
Metzner indeksi (MCV/RBC) >13
^a Yaş, cinsiyete ve diğer etmenlere göre değişebilir. Birlikte değerlendirilmelidirler
Hb: hemoglobin; Htc: hematokrit; RDW: eritrosit dağılım genişliği; TDBK: total demir bağlama kapasitesi

Besinsel eksikliklere bağlı anemilerde talasemi gibi doğuştan anemilerin aksine homojen olmayan bir eritrosit hacmi vardır, eritrositler hemoglobinin miktarlarına göre farklı büyüklüklerde olabilir. Bu periferik yaymaya anizositoz, kan sayımına ise eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış olarak yansır. Temelde kan sayımında anemi ile birlikte RDW artışı var ise besinsel eksiklik düşünmek gerekir; birlikte MCV düşük ise demir eksikliği, MCV yüksek ise B12 veya folik asit eksikliği söz konusu olabilir. Ancak beslenme bozukluğu olan çoğu çocukta hepsinin birden azaldığı yoksunluk veya Karans anemisinin hiç de az görülmediği akılda tutulmalıdır. Normal bir RDW ve mikrositoz demir eksikliği anemisinin çok talasemi taşıyıcılığını düşündürür. Kan sayımı sonuçlarında genelde iki ayrı RDW sonucu dikkati çeker; RDW-CV ve RDW-SD. Bu aslında istatistiksel bir hesap farkından kaynaklanır. RDW-SD; eritrosit dağılım genişliğinin standart sapmasıdır ve her bir eritrositin MCV'den yaptığı sapmaların ortalamasıdır; normal aralığı 37-54 fL'dir. RDW-CV ise eritrosit dağılım hacminin-değişkenlik katsayısıdır ve standart sapmanın ortalama eritrosit hacmine göre % ifadesidir. RDW-CV daha güvenilir bir ölçümdür ve >14 ise anormaldir. Eritrosit dağılım genişliği aynı zamanda demir eksikliği anemisinde kan sayımında ilk değişen değişkendir. Buna koşut olarak DEA'nin periferik yaymadaki ilk bulgusu da anizositozdur.

Hemoglobin dağılım genişliği (HDW) çoğu kişi tarafından kan sayımı sonuçlarında dikkat edilmeyen bir değişkendir. Eritrositlerdeki hemoglobinin dağılımını gösterir ve demir eksikliğinde artmıştır. Periferik yaymaya bu bulgu anizokromi olarak yansır. Ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu kan sayımı cihazları tarafından dolaylı olarak ölçülür ve klasik olarak demir eksikliğinde azalır. Yine kan sayımındaki eritrosit sayısına da dikkat etmek önemlidir. Eritrosit sayısı etkin olmayan eritropoez (eritrosit yapımı artmıştır ancak perifere çıkmadan önce kemik iliğinde yıkım gerçekleşir) ile giden talasemilerde yüksek iken, demir eksikliği anemisinde yetersiz yapıma bağlı olarak azalmıştır. Eritrosit sayısı ve MCV değerini kullanarak elde edilen bir formül, DEA'ni talasemi taşıyıcılığından ayırmada faydalı olabilir. Hem talasemi taşıyıcılığı hem de DEA'de MCV düşerken, eritrosit sayısı DEA'de azalmakta talasemi taşıyıcılığında artmaktadır. Bu durumda MCV/RBC'de DEA'de RBC düşük olduğundan daha büyük, talasemide ise RBC sayısı daha büyük olduğundan sonuçta daha küçük bir sayı elde edilmektedir. Metzner indeksi denilen bu formül sonucu 13'ün altındaysa talasemi, 13'den büyükse DEA düşündürür.

Bunlar dışında DEA bağlı olarak tam kan sayımında trombositoz ortaya çıkabilmektedir. Trombositozun nedeni DEA'da artan eritropoetinin megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyon vererek trombosit artımına yol açmasıdır. Çok nadiren de olsa DEA bağlı trombositopeni görülebilmektedir (27). Lökosit sayısı normal olmakla birlikte yine lökopeni de görülebilir. Ancak özellikle lökopeni ve/veya trombositopeninin eşlik ettiği anemi olgularında öncelikle diğer tanıların düşünülmesi gerekir. Kan sayımında ve periferik yaymada eozinofili altta yatan bir parazitoz yönünden ipucu verebilir. Bu noktada kan sayımı ve periferik yayma kuvvetle DEA düşündürüyorsa direkt tedaviye başlanabilir. Şüphede olduğunda da tedavi tek başına iyi bir tanı koyma yöntemidir. Ancak en baştan demir değişkenlerini istemek bilimsel olarak daha doğru olur, bunun dışında başka tanı düşündürecek bulgular varsa veya anemi demir tedavisine cevap vermiyorsa yararlıdır. Aslında kan sayımı DEA tanısında yeterli olabilir ancak demir eksikliğinin erken dönemlerinde normal olabilir. Demir eksikliği vücutta üç dönemde gelişir.

1. Prelatent dönem: Demir depoları azalmış veya yoktur; serum demir yoğunluğu, hemoglobin ve hematokrit normaldir. Kemik iliği depo demirinde azalma veya yokluğun gösterilmesi ve serum ferritininin düşük olması ile demir eksikliğinin bu evresi tanınır.

2. Latent dönem: Depo demirine ek olarak serum demiri (SD) ve transferrin saturasyonu azalmaktadır. Hemoglobin ve hematokrit normal sınırlar içindedir.

3. Belirgin DEA: Depo demiri, serum demiri, transferrin saturasyonunun yanı sıra hemoglobin ve hematokrit değerleri de azalmıştır ve anemi ortaya çıkar.

Demir eksikliği olan bir çocukta bu evrelerin gelişmesinden dolayı tüm değişkenlerde aynı anda değişiklik olmayabilir. Yine demir değişkenlerini değerlendirirken çok dikkatli olmak gerekir. Serum ferritin düzeyi vücut demir deposunun en iyi göstergesidir ve DE'de ilk azalan biyokimyasal değişkendir. Serum ferritin düzeyinin 10-12 µg/L'den daha düşük olması DE'nin kuvvetli destekleyicisidir, ancak ferritin bir akut faz göstergesidir ve enfeksiyon, enflamasyonda artabileceği unutulmamalıdır. Plazma demiri, demir vücutta tüketildikçe azalır ancak değeri gün içerisinde değişiklik gösterdiğinden ve diyetten etkilendiğinden örneklerin sabah ve aç karnına alınması gerekir. Plazma demiri ayrıca kronik hastalık anemisinde de azalacağından DEA ile ayrılcı tanı açısından faydalı değildir. Plazmadaki de-

mir bağlama kapasitesi (total demir bağlama kapasitesi-TDBK) serum demiri azaldıkça artar. Serum demirinin TDBK bölünmesiyle elde edilen değer transferin saturasyonunu gösterir ve DE'de düşer. Yine demir ve TDBK de akut faz reaktanlarıdır ve enflamasyon/enfeksiyonda artarlar.

Hematolojik ve biyokimyasal testlerin bazı eksikliklerinden dolayı kesin tanıda kullanılmak için daha yeni bazı yöntemler geliştirilmiştir. Çinko protoporfirini (ZnPP), serbest eritrosit protoporfirini, serum solübl transferin reseptörü (sTfR) ve retikülosit hemoglobin miktarı gibi ek değerlendirmelerin faydası olabilir (28). Normal hemoglobin ömrü 120 gün olan eritrositlerden bakıldığından tanıda gecikme olacaktır, ancak retikülosit ömrü sadece 24-48 saat olduğundan retikülosit hemoglobini daha erken düşer. Bazı çalışmalarda DEA tanısında en hassas değişken olarak gösterilmiş olsa da, Türkiye için en önemli kısıtlayıcı özelliği talasemi taşıyıcılığında da düşük olmasıdır. Serum transferin reseptörü bazı laboratuvarlarda immünoassay yöntemiyle bakılabilmektedir. Bu reseptör retikülositler üzerinde bulunmaktadır ve DEA'de transferin reseptörlerinde artış olur. Çinko protoporfirini demir olmadığında demir yerine çinko geçmesiyle oluşur ve bu nedenle DEA'de artar. Kemik iliği serum demirinin ilk azaldığı yer olduğu için kemik iliği aspirasyonu DEA tanısında altın standarttır, ancak rutinde kullanılmaz. Bazı olgularda ancak birden fazla testin bir arada kullanılmasıyla kesin tanı konulabilir. Bunlar dışında retikülosit sayısı normal veya düşük olabilir. Özellikle tedaviye iyi cevap vermeyen olgularda üre ve kreatinin değerleri eşlik eden böbrek yetersizliği açısından kontrol edilmelidir. Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları Tablo 4'de özetlenmiştir (29-32).

Önlem

Amerikan Pediatri Akademisi, Dünya Sağlık Örgütü ve diğer bilinen pediatri örgütleri tüm dünyada en sık görülen besinsel eksiklik olan demir eksikliğinin önlenmesi için birçok öneride bulunmuştur. Bunlar arasında besinlerin demirden zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zenginleştirilmiş formüle besinlerin verilmesi, ilk bir yıl inek sütünün verilmemesi, 9-12. ayda bebeklerin demir eksikliği açısından taranması ve bebeklere demir profilaksisi verilmesidir (33).

Bu yöntemlerin her birinin tartışılan noktaları vardır. Demir eksikliğinin ilerleyen evrelerinde anemi gelişeceğinden, 9-12. aylarda sadece kan sayımıyla yapılacak

taramalarda DE olan birçok çocuk atlanacak ve geri dönüşümsüz nörokognitif değişiklikler çoktan gelişmiş olacaktır. Besin zenginleştirilmesi eksik mikrobeseinlerin ek gıdalara katılmasıdır. Zenginleştirilmiş besinlerin herkes tarafından tüketilebiliyor olması gerekir, ancak bu her zaman özellikle de yoksul ve kırsal bölgede yaşayan kişiler için mümkün değildir. Besinlerin zenginleştirilmesi ile ilgili tad değişiklikleri, biyoyararlanım azalması gibi teknik sorunlar da görülebilmektedir (34). Demir profilaksisi de tartışmalı bir konudur. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2011 yılında profilaksi önerisini zamanında doğmuş anne sütü alan bebekler için yapması ile birlikte birçok karışt düşünce ortaya konulmuştur (35, 36). Yapılan çalışmaların bir kısmında demir damlasıyla profilaksinin besinlerle ya da formüla sütle takviyeyle karşılaştırıldığında faydası yetersiz bulunmuştur (37, 38). Demir ve diğer mikrobeseinlerin karşılanmasında en ideal yol besinin niteliğinin iyileştirilmesidir. Özellikle hayvansal besinlerin tüketiminin artırılması sonucu başta demir olmak üzere pek çok gereksinim karşılanacaktır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde et tüketimi oldukça azdır ve geleneksel olarak yufka ve lavaş gibi mayasız ekmek, tahıl, un tüketimi fazladır. Birçok Türk ailesi için çay vazgeçilmezdir. Biz de yaptığımız bir çalışmada, 6-9 aylık ilk altı ay anne sütü aldıktan sonra ek gıdaya geçen bebeklerde yapılan önerilere rağmen takipte demir depolarının azaldığını gösterdik (39).

Sonuç olarak üzerinde fikir birliğine varılan önlemler erken doğumun önlenmesi, doğum sırasında özellikle erken doğan bebeklerde göbek kordonunun geç bağlanması, ilk altı ay sadece anne sütü verilmesi, anne sütüne ek verilen gıdaların anne sütüyle ayrı öğünlerde verilmesi, bir yaşından önce inek sütü verilmemesi, anne sütü yerine formüla süt kullanılacaksa demirden zenginleştirilmiş formülaların verilmesi ve ek gıdaların özellikle hem demiri yönünden zengin olmasına dikkat edilmesidir.

Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde temel prensipler; tanının konulması, DE neden olan durumun araştırılıp ortadan kaldırılması, eksikliğin yerine konulması, beslenmenin düzeltilmesi, hasta ve ailenin eğitimi olmalıdır. Diyetle demir iki şekilde bulunur; non-hem demiri ve hem demiri. Non-hem demiri et dışındaki besin maddelerinde, hem demiri ise et ve et ürünlerinde bulunur. Hem demirinin emilimi çok daha fazladır ancak diyetle demirin sadece %10'u hem demiridir. Hem demirinin emilimi çevresel etmenlerden çok az

etkilenirken, non-hem demiri diğer besin maddelerinden, ortam pH'dan etkilenir. Bu nedenle demir eksikliğinin önlenmesinde ve tedavisinde et ve et ürünlerinin miktarının artırılması çok önemlidir. Demir açısından zengin diğer besinler yumurta, iyi pişmiş kuru baklagiller, yeşil sebzeler ve kuru meyvelerdir.

Literatüre baktığımızda demir tedavisi ile ilgili yayınlar yetersiz sayıdadır. Bunun bir nedeni hafif demir eksikliğinin yeteri kadar önemsenmemesi ve sonuçta DEA tedavisinin iyileştirilmesi için yapılan araştırmaların daha az önceliğe sahip olmasıdır. Yayınlarında demir tedavisinin dozu, içeriği, süresi ve takibi ile ilgili çok farklı öneriler vardır. Bunun sonucunda birçok doktor çok düşük dozda veya uygun olmayan içerikte demir tedavisi uygulamakta ve tedavi başarısız olmaktadır veya yüksek doz sonucu yan etkiler nedeniyle çoğu hasta tedaviyi bırakmaktadır. Piyasada çok farklı içerikte demir preparatı vardır ve bunların bir kısmı da gıda takviyesi olarak geçmekte ve Gıda Tarım Hayvancılık Bakanlığı denetimindedir. Demir tedavisinde ekonomik oluşu ve yan etkilerinin az olması nedeniyle öncelikle ağızdan tedavi tercih edilir. Demir preparatları +2 ferröz veya +3 ferrik şekilde olabilir. Ferrik şekli emilim için önce ferröz şekle dönmelidir. Bu nedenle biyolojik olarak önemli olan +2 değerlikli ferröz demirdir. Ağızdan tedavide en sık kullanılan iki değerlikli ferröz demir preparatları ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz fumarat ve ferröz süksinatdır. İlk kez 1950 yılında Nathan Smith (40) yaptığı bir çalışmada 1970 demir preparatı içinde en ucuz ve etkini ferröz sülfat olarak göstermiştir. Halen ferröz sülfat en sık olarak kullanılan preparattır; bunun nedeni o zamandan bugüne yapılan çalışmaların sayısının yetersiz olması olabilir. Ferröz sülfatın (ferröz sülfat kompleksi: Türkiye'de örnek preparat Ferrosanol®) emilimi çok iyi, biyoyararlanımı yüksektir, fakat sindirim sisteminde irritasyon, kabızlık, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi yan etkileri olabilmektedir. Ülkemizde damla ve şurup şekilleri vardır: Ferrosanol® sırasıyla 1 damla: 1 mg, 1 ölçek: 20 mg elementer demir içerir. Bunun dışında daha büyük çocuklar için draje (40 mg elementer demir) ve kapsül (100 mg elementer demir) bulunmaktadır.

En sık kullanılan tedavi dozu günde 3-6 mg/kg'dır. Literatüre ve hematoloji ile ilgili temel kitaplara baktığımızda dozla ilgili farklı öneriler vardır. Örneğin Nathan ve Oski Hematoloji Kitabı'nda öneri 3 mg/kg; Lankowsky Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kitabı'nda 4,5-6 mg/kg/gün, Williams Hematoloji Kitabı'nda 6 mg/kg/gündür. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kont-

rol Merkezi 1998 yılında dozu basitleştirmek ve uyumu arttırmak için 3 mg/kg/gün elementel demir kullanımını önermiştir, ancak bu klinik çalışmalara değil uzman görüşüne dayanan bir öneridir. Biz kendi merkezimizde hastaların uyumunu arttırmak için 3-4 mg/kg/gün ferröz demiri iki doza bölerek yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra vermekteyiz. Dozun bölünmesi konusunda da farklı öneriler vardır. Yapılan çalışmalarda özellikle sindirim sistemi yan etkileri görülen çocuklarda günde tek dozun da etkin olduğu gösterilmiştir (41). Bunun dışında farklı uygulama yöntemleri de tartışılmaktadır. Bir gün önce alınan demirin ertesi gün alınan demirin emilimini bozduğu, mukozal engelleme oluşturduğu düşünülmektedir. Bu nedenle güneşir ya da haftada bir tedavi de tartışılmaktadır. Yine merkezimizde önceki yıllarda yapılan bir çalışmada her gün ve haftada bir alınan demir tedavilerinin etkinlikleri arasında fark bulunmamıştır (42, 43).

Askorbik asidin demir emilimini arttırdığı bilinmektedir, ancak demirle birlikte C vitamini içeren preparatların kullanılmasının maliyeti yüksektir. Türkiye’de çocuklar için +2 değerlikli demir içeren bir diğer preparat içinde ferröz fumarat vardır. Çinko, C vitamini, folik asitle demir ve sadece çinko ve demir içeren iki formu bulunmaktadır (Sırasıyla; Ferrozinc®, Ferrozinc-G®, 1 ölçek: 40 mg elementer demir). Biz merkezimizde yaptığımız bir tez çalışmasında demir eksikliğine %9 oranında çinko eksikliğinin eşlik ettiğini gösterdik (44). Ancak demir preparatlarına rutin olarak çinko eklemekle ilgili yeterli çalışma henüz yoktur. Beslenme yetersizliğinin olduğu bölgelerde, büyüme-gelişme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, bağışıklık sistem bozukluğu sonucu sık enfeksiyon geçirme ile birlikte demir eksikliğinin görüldüğü çocuklarda, kısıtlı laboratuvar imkanları nedeniyle serum çinko düzeyine de bakılmıyorsa demir ve çinko içeren preparatların kullanılmasının fayda getirebileceğini düşünmekteyiz.

Demir emiliminin hızı aneminin ağırlığına da bağlıdır. Tedavinin ilk ayında en yüksek değerlere ulaşmaktadır. Hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık ve halsizlik gibi bulgular tedaviye başlanmasıyla birlikte hızla kaybolur. Tedavinin başlangıcından itibaren 7-10. günler arasında retikülosit artışı beklenir. On gün sonra Hb’de 1 gr/dL veya daha fazla artış gözlenmişse tanı doğru demektir. Bu durumda demir depolarını doldurmak için tedaviye en az iki ay daha devam edilebilir. Tedavi süresi beş ayı geçmemelidir. Eğer bir aylık tedavi sonrasında yetersiz yükselme var ise tedaviye uyumsuzluk, demir replasmanına rağmen devam eden kan

kaybı, demir emilim veya kullanımında bozukluk, yüksek mide pH (antiasit veya H2 reseptör blokerleri kullanımı), yanlış tanı veya demir ilacının etkisiz olduğu düşünülmelidir.

Ağızdan demir tedavisi tolere edilemediğinde, aneminin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda, çölyak hastalığı veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi sindirim emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir. Çocuklarda besinsel eksikliğe bağlı DEA’de parenteral ve ağızdan demir tedavilerini karşılaştıran çok fazla çalışma yoktur ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. İlk piyasaya çıkan parenteral demir ilaçlarında istenmeyen etkilerin fazla olması nedeniyle doktorlar arasında bir çekince ortaya çıkmıştır, ancak son yıllarda piyasada olan demir ilaçları daha güvenlidir ve istenmeyen yan etkileri oldukça azdır. Ancak bu yan etkilerin gerçekleştiği zaman ciddi olduğu unutulmamalıdır. Özellikle hızlı infüzyon sonrasında alerji, anafilaksi, tansiyon düşüklüğü, bulantı kusma ve karın ağrısı gibi bulgular gelişebilir. Düşük moleküler ağırlıklı demir dekstran öncesi test dozu yapılması gereklidir, diğer ilaçlar için yapılmasına gerek yoktur. Antihistamik ve steroidle ön tedavi sadece ilaç alerjisi öyküsü veya astımı olan hastalar için gereklidir. Parenteral demir ilaçlarının bir diğer dezavantajları da ağızdan tedaviye nazaran pahalı olmalıdır. Parenteral demir tedavisiyle aneminin düzeltilmesi ağızdan te-

Tablo 5. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi intravenöz demir tedavisi protokolü

Verilecek demir= kgx (istenilen Hb-hasta Hb g/L) X0,24+depo demiri

Not: Hb g/L olarak alındığı için sonucu 10 ile çarpın

35 kg’a kadar istenilen Hb: 130 g/L

Demir deposu: 15 mg/kg

35 kg üzerinde istenilen Hb: 150 g/L

Demir deposu: 500 mg

Verilecek venofer ampül sayısı= total demir eksikliği (mg)/100

Verilecek miktar günde en az 0,15 mL/kg=3 mg/kg

En fazla 0,35 mL/kg=7 mg/kg

1 ampül venofer=100 mg demir içerir. Bir kutuda 5 ampül vardır.

İlaç ışıktan korunarak verilmelidir.

Verilecek demir dozu hesaplandıktan sonra günlere yayılarak (5-7 gün) ilaç verilir.

İlaçtan sonra ve tedavinin 21. günü tam kan sayımı yapılarak tedavi yanıtı incelenmelidir.

daviden hızlı değildir. Parenteral demir tedavisi intramusküler (im) veya intravenöz (iv) yoldan yapılır. Biz kliniğimizde en çok demir sukroz (Venofer®) tercih etmekteyiz. Bir seferde yüksek dozda verilmesi hipotansiyon, karın ağrısı, kusma ve ishale neden olabildiğinden, hastanın kliniğe ardışık günlerde gelerek ilaç alması gerekmektedir. Parenteral demir ihtiyacı için kliniğimizde kullanılan protokol Tablo 5'de gösterilmiştir. Kan transfüzyonunun konjestif kalp yetersizliği dışında DEA tedavisinde yeri yoktur.

Sonuç olarak demir eksikliği anemisi dünyada ve Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Tanı ve tedavideki pratik yaklaşımlar ve merkezimizin deneyimleri bu yazıda yeniden gözden geçirilmiştir. Demir eksikliği anemisi tedavisinde doz, yan etki, uyum ve tedavi süresi gibi temel değişkenleri araştırarak düşük maliyetli, akılcı ve rastgele kontrollü çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek alınmadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

- World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
- Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.
- Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 3-13.
- Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri J Pediatr 1996; 5: 249-59.
- 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. [\[CrossRef\]](#)
- van Rheenen P. Less iron deficiency anaemia after delayed cord-clamping. Paediatr Int Child Health 2013; 33: 57-8. [\[CrossRef\]](#)
- Siimes MA, Vuouri E, Kuitunen P. Breast milk iron: a declining concentration during the course of lactation. Acta Paediatr Scand 1979; 68: 29-31. [\[CrossRef\]](#)
- Celada A, Busset R, Gutierrez J, et al. No correlation between iron concentration in breast milk and maternal iron stores. Helv Paediatr Acta 1982; 37: 11-6.
- Food and Agriculture organization (FAO), World Health Organization (WHO). Requirements of vitamin A, iron, folate, and vitamin B12. Rome, Food and Agriculture Organization, 1988.
- Dewey KG. Nutrition, growth and complementary feeding of the breastfed infant. Pediatr Clin North Am 2001; 48: 87-104. [\[CrossRef\]](#)
- Ballin A, Berar M, Rubinstein U, et al. Iron state in female adolescents. Am J Dis Child 1992; 146: 803-5. [\[CrossRef\]](#)
- Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. Am J Dis Child 1979; 133: 315-22. [\[CrossRef\]](#)
- Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron deficient infants. Pediatrics 1983; 71: 877-80.
- Akman M, Cebeci D, Okur V, et al. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. Acta Paediatr 2004; 93: 1391-6. [\[CrossRef\]](#)
- Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron deficiency anemia. Child Dev 1998; 69: 24-36. [\[CrossRef\]](#)
- Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. Pediatrics 2000; 105: E51. [\[CrossRef\]](#)
- Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, et al. Iron deficiency decreases dopamine D(1) and D(2) receptors in rat brain. Pharmacol Biochem Behav 2001; 69: 409-18. [\[CrossRef\]](#)
- Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, et al. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. J Neurosci Res 2004; 77: 681-9. [\[CrossRef\]](#)
- Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. J Nutr 2001; 131: 568S-579S.
- Eddison ES, NBajel A, Chandy M. Iron homeostasis: new players, newer insights. Eur J Haematol 2008; 81: 411-24. [\[CrossRef\]](#)
- Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. J of Pediatr 1975; 86: 899-902. [\[CrossRef\]](#)
- Joynson DH, Walker DM, Jacobs A, Dolby AE. Defect of cell mediated immunity in patients with iron deficiency anaemia. Lancet 1972; 2: 1058-9. [\[CrossRef\]](#)
- Idro R, Gwer S, Williams TN, et al. Iron deficiency and acute seizures: results from children living in rural

- Kenya and a meta-analysis. PloS One 2010; 5: e14001. [\[CrossRef\]](#)
24. Kig D, King A. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? Arch Dis Child 2014; 99: 960-4. [\[CrossRef\]](#)
 25. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. Pediatrics 1996; 98: 1138-42.
 26. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri: anemiler sempozyumu. 19-20 Nisan 2001; s117-25.
 27. Özdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated with iron deficiency anemia and iron therapy: a report of two cases. Turk J Haematol 2011 28, 243-4. [\[CrossRef\]](#)
 28. Celkan T, Özkan A, Apak H, ve ark. Kronik hastalık anemisinin ayrıncı tansında solübl transferrin reseptörü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 217-23.
 29. Celkan T, Apak H, Özkan A, ve ark. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. Turk Arch Ped 2000; 35: 226-31.
 30. Öner AF, Bay A. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2005; 1: 7-15.
 31. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi. Turk Arch Ped 2009; 44: 14-8.
 32. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematoloji Derneği; Ulusal tedavi Kılavuzu, 2011.
 33. Baker RD, Greer FR. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010; 126: 1040-50. [\[CrossRef\]](#)
 34. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. İçinde: Coşkun T (ed). Demir: emilimi, metabolizması ve eksikliği. Ankara: Danone Enstitüsü sağlık için beslenme 2010; 7: 49-56.
 35. Furman LM. Exclusively breastfed infants: iron recommendations are premature. Pediatrics 2011; 127: e1098-9. [\[CrossRef\]](#)
 36. Hernell O, Lönnnerdal B. Recommendations on iron questioned. Pediatrics 2011; 127: e1099-10. [\[CrossRef\]](#)
 37. Domellöf M, Lind T, Lönnnerdal B, Persson LA, Dewey KG, Hernell O. Effects of mode of oral iron administration on serum ferritin and haemoglobin in infants. Acta Paediatr 2008; 97: 1055-60. [\[CrossRef\]](#)
 38. Gokcay G, Ozden T, Karakas Z, et al. Effect of iron supplementation on development of iron deficiency anemia in breastfed infants. J Trop Pediatr 2012; 58: 481-5. [\[CrossRef\]](#)
 39. Apak H, Özdemir GN, Tüysüz G, Kutlubay B, Erginöz E, Kuçur M. Altıncı aydan itibaren devam sütü ile beslenenin bebeklerde hemogram ve demir parametreleri üzerine etkisi (Preliminer çalışma). Turk Arch Ped 2014; 49 (Suppl 1): S19.
 40. Smith NJ. Iron as a therapeutic agent in pediatric practice. J Pediatr 1958; 53: 37-50. [\[CrossRef\]](#)
 41. 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: 613-6. [\[CrossRef\]](#)
 42. Tezel G, Celkan T, Özkan A, Apak H, Yüksel L, Yıldız İ. Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi tedavisinde günlük ve haftalık demir tedavilerinin karşılaştırılması The Journal of the Child 2004; 4: 107-2.
 43. Celkan T. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve günde bir kullanımı. Turk Arch Ped 2011; 46: 184. [\[CrossRef\]](#)
 44. Arcagök B, Özdemir N, Yıldız İ, Celkan T. Çocukluk çağı demir eksikliğini kan çinko düzeyi ile ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2013; 56: 63-70.