

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

ÇOCUKLARDA DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
TANISINDA ORAL DEMİR ABSORBSİYON TESTİNİN YERİ
VE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
ETYOLOJİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. NURDAN KAYKI AKSOY

DANIŞMAN
DOÇ. DR. MEHMET AKIN

DENİZLİ - 2016

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

ÇOCUKLARDA DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
TANISINDA ORAL DEMİR ABSORBSİYON TESTİNİN YERİ
VE DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ
ETYOLOJİSİNİN DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. NURDAN KAYKI AKSOY

DANIŞMAN
DOÇ. DR. MEHMET AKIN

DENİZLİ - 2016

Doç. Dr. Mehmet AKIN danışmanlığında Dr. Nurdan KAYKI AKSOY tarafından yapılan “Çocuklarda Dirençli Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Oral Demir Absorbsiyon Testinin Yeri ve Dirençli Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması 23/11/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Doç. Dr. Mehmet AKIN

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Yusuf Ziya ARAL

ÜYE: Yrd. Doç. Dr. Halil KOCAMAZ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr.

.....

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER

Dekan a.

Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Çalıőmamı yönlendiren, destekleyen, eğitimimde her daim yardımcı olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet AKIN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Dolunay GÜRSES baőta olmak üzere bütün hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezin istatistiki değerlendirmesinde yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet ERĐİN ve Dr. Ayően TİL'e,

Beraber baőladıđımız bu yolda beni yalnız bırakmayan her zaman destek olan Dr. Gürsel ŐEN, Dr. Selvi ALTINTAŐ ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Sadece bu süreçte değer, tüm hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmaksızın yanımda olan annem, babam, kardeőim ve sevgili eőime teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurdan KAYKI AKSOY

Kasım 2016

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
GRAFİKLER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 DEMİR VE DEMİR METABOLİZMASI	3
2.1.1 Demir Emilimi	3
2.1.2 Demirin Hücre İçine Alınması	4
2.1.3 Organizma Demir Dengesi.....	5
2.2 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	6
2.2.1 Tanımı ve Sıklığı.....	6
2.2.2 Epidemiyoloji.....	7
2.2.3 Etiyoloji.....	7
2.2.4 Klinik Bulgular	10
2.2.5 Labaratuvar Bulguları ve Tanı.....	13
2.2.6 Ayırıcı Tanı	15
2.2.7 Tedavi ve Korunma	16
2.3 DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	18
2.3.1 Çölyak Hastalığı.....	19
2.3.2 Helicobacter Pylori Enfeksiyonu.....	20
2.3.3 İnek Sütü Protein Alerjisi.....	22
2.3.4 Otoimmün Gastrit.....	24

2.3.5 Demir Dirençli Demir Eksikliği Anemisi (IRIDA).....	25
2.4 Oral Demir Absorbsiyon Testi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1 Labaratuvar tetkikleri	29
3.2 İstatiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

ÇH	Çölyak Hastalığı
DE	Demir Eksikliği
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
DDEA	Dirençli Demir Eksikliği Anemisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DMT 1	Divalan Metal Transporter 1
EIA	Enzym immunoassay
ELISA	Enzym- Linked Immunabsorbment Assay
EMA	Antiendomisyum antikor
FeBK	Demir Bağlama Kapasitesi
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri
HP	Helicobakter Pylori
IFA	İmmunfluoresans Antikor Testi
Ig A	İmmunglobulin A
Ig G	İmmunglobulin G
Ig E	İmmunglobulin E
IRIDA	Iron-refractory Iron Deficiency Anemia
IRP	Iron Regulatory Protein
IRE	Iron Responsive Element
ISC	Iron-Sulfur Cluster
İSPA	İnek Sütü Protein Alerjisi
MALT	Mukoza Kökenli Lenfoid Doku
MCH	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	Ortalama Eritrosit Volümü
MT-2	Matriptase-2
ODAT	Oral Demir Absorbsiyon Testi

RDW	Eritrosit Dağılım Genişliği
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences
SS	Standart Sapma
sTfR	Serum Transferrin Reseptörü
TDBK	Total Demir Bağlama Kapasitesi
TS	Transferrin Saturasyonu
TURHEP	Türkiye Helicobacter Pylori Prevalans Araştırması
tTG	Doku Transglutaminaz
UTRs	Untranslated Regions

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Transferrin döngüsü.....	4

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1 Oral demir absorpsiyon testi değerleri.....	35
Grafik 2 Oral demir absorpsiyon testinin ROC eğrisi.....	37

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa	No
Tablo 1	Demir eksikliği anemisi nedenleri.....	9	
Tablo 2	Demir eksikliği anemisinin klinik bulguları.....	12	
Tablo 3	Yaşa göre serum ferritin değerleri.....	14	
Tablo 4	Yaşa göre Hb , Hct ve MCV değerlerinin normal dağılımı.....	14	
Tablo 5	Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında kullanılan testler.....	15	
Tablo 6	Demir eksikliği anemisinde tedaviye cevap.....	17	
Tablo 7	Demir tedavisine yanıt alınmadığı durumlar.....	18	
Tablo 8	Hastaların cinsiyet ve yaşa göre verileri.....	30	
Tablo 9	Hastaların hematolojik verilerinin tanımlayıcı özellikleri.....	31	
Tablo 10	DEA ve DDEA'li hastaların cinsiyet dağılımı.....	31	
Tablo 11	Demir eksikliği anemili ve dirençli demir eksikliği anemili hastaların hematolojik verileri.....	34	
Tablo 12	Oral demir absorpsiyon testi değerleri.....	35	
Tablo 13	Dirençli demir eksikliği anemili hastaların doku transglutaminaz Ig A, antiendomisyum antikor, gaitada Helicobacter pylori antijeni pozitif ve negatiflik dağılımları.....	36	

ÖZET

Çocuklarda dirençli demir eksikliği anemisi tanısında oral demir absorpsiyon testinin yeri ve dirençli demir eksikliği anemisi etiyolojisinin değerlendirilmesi

Dr. Nurdan KAYKI AKSOY

Oral demir absorpsiyon testi (ODAT), demir eksikliği anemisi (DEA) olan hastalarda emilim problemlerinin taranmasında basit ve güvenli bir yöntem olarak görülmektedir. Son yapılan çalışmalarda ODAT demir eksikliği olan hastalarda demir emilimini değerlendirmede rutin bir klinik test olarak önerilmektedir. Klinik ve laboratuvar olarak DEA tanısı konulan 6 hafta oral demir tedavisi sonucu hemoglobin değerinde 1gr/dl'nin altında artış olan hastalarda dirençli demir eksikliği anemisi (DDEA) düşünülmelidir. Dirençli demir eksikliği olgularında Çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, *Helicobacter pylori*'ye yönelik dair tarama önerilmektedir. Çocuklarda DDEA tanısını koyduracak süre ve doz konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı; DEA tanısıyla başvuran hastalarda yapılan ODAT ile DEA ve DDEA ayırımını yapmak ve DDEA'nin etyolojisine yönelik Çölyak hastalığı ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu prevalansını saptamaktır.

Çalışmamızda çocuk hematoloji polikliniğine DEA ön tanısı konan 18 ay-17 yaş arası 78 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara ODAT yapıldı. 8 saatlik açlık sonrasında hastaların hemogram, serum demir, demir bağlama kapasitesi, serum ferritin düzeyine bakıldı. 4-6 mg/kg/gün +3 değerlikli demir oral yoldan verilerek uygulandı ve 2-4 saat sonra yalnızca serum demir düzeyi bakıldı. DDEA tanısı 6 haftalık oral demir tedavisi almalarına rağmen hemoglobin değerinde 1 gr/dl'den daha az artış olarak kabul edildi. DDEA olanlara etiyolojiye yönelik serum doku transglutaminaz Ig A, anti-endomisyum antikor ve gaitada *Helicobacter pylori* antijeni testleri yapıldı.

DEA'li ve DDEA'li hastaların tedavi öncesinde hemoglobin değerleri arasında istatistiksel fark yokken ($p>0,05$), her iki grup arasında tedavi sonrası 6. hafta hemoglobin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

DDEA'li olan hastalarda 0. saat ve 3. saat serum demir düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). DDEA olan hastaların 3. saat serum demir düzeyi DEA olanlara göre düşük bulundu. ODAT' nin ROC eğrisine göre eğri altındaki alan 0,96 ($p<0,001$) olup kesim değeri 30 mg/dl alındığında sensitivitesi %74,4, spesifitesi %93 saptandı. DDEA'li olan 38 hastada etiyolojiye yönelik bakılan doku transglutaminaz Ig A 5 (%12,8) kişide pozitif, antiendomisyum antikor 5 (%12,8) kişide pozitif ve gaitada Helicobacter pylori antijeni 6 (%15,4) kişide pozitif saptandı.

Bu çalışmayla çocuklarda demir emilimini değerlendirmede ODAT'nin yararlı ve güvenilir bir test olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda demir emiliminin DDEA olanlarda azaldığı görülmüştür. DDEA'nde etiyolojiye yönelik tarama yapılması ve demir emilimini değerlendirmede ODAT'nin kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bunun için kontrollü, geniş kapsamlı ve uzun çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Dirençli demir eksikliği anemisi, oral demir absorpsiyon testi, Çölyak hastalığı, Helicobacter pylori

SUMMARY

The place of oral iron absorption test in the diagnosis of refractory iron deficiency anemia in children and the evaluation of refractory iron deficiency anemia etiology.

Dr. Nurdan KAYKI AKSOY

Oral iron absorption test (OIAT) is seen as a simple and safe method in searching absorption problems in patients with iron deficiency anemia (IDA). In recent studies, OIAT is recommended as a routine clinical test in evaluation of iron absorption in patients with iron deficiency. It shall be considered that the patients diagnosed with IDA by clinical examination and laboratory results and hemoglobin values of whom increase under 1 gr/dl after six week oral iron treatment have refractory iron deficiency anemia (RIDA). In refractory iron deficiency cases, a research for Celiac disease, autoimmune gastritis and Helicobacter pylori is recommended. There are not any clear information about the period and dosage that is necessary for the diagnosis of RIDA in children. The objective of this study is to discriminate between IDA and RIDA by OIAT performed to patients who applied to a hospital with the diagnosis of IDA and to determine Celiac disease and Helicobacter pylori infection prevalence relating to the etiology of RIDA.

In this study, 78 pediatric patients aged between 18 months and 17 years pre-diagnosed with IDA in pediatric hematology polyclinic were evaluated retrospectively. OIAT was performed to all patients. After 8 hour fasting, the level of hemogram, serum iron, iron binding capacity and serum ferritin of patients was measured. 4-6 mg/kg/day trivalent iron was administered orally and after 2-4 hours, only serum iron level was measured. The diagnosis of RIDA was considered as the increase less than 1 gr/dl in hemoglobin value despite six-week oral iron treatment. Serum tissue transglutaminase Ig A, anti-endomysium antibody tests and Helicobacter pylori test in stool were performed relating to etiology to patients with RIDA.

While there was no statistical difference between the hemoglobin values of patients with IDA and with RIDA before the treatment ($p>0,05$), a statistically significant difference was determined between the sixth week hemoglobin values of two groups after treatment ($p<0,001$). No statistical difference was detected between the 0. hour and 3. hour serum iron levels of patients with RIDA ($p>0,05$). The third hour serum iron level of patients with RIDA was detected lower than those with IDA. When, according to ROC curve, the area of OIAT under the curve was 0,96 ($p<0,001$) and the cut-off value was taken as 30 mg/dl, the sensitivity of it was determined as %74,4 and the specificity as %93. When tests relating to etiology performed to 38 patients with RIDA, it was detected that the tissue transglutaminase Ig A was positive in five patients (%12,8) and antiendomysium antibody was positive in 5 patients (%12,8), and Helicobacter pylori antigen in stool was positive in six patients (% 15,4).

With this study, we think that OIAT is beneficial and safe for the evaluation of iron absorption in children. It was seen in this study that the iron absorption decreased in patients with RIDA. We think that OIAT may be used to evaluate iron absorption and to search for etiology in RIDA. However we need controlled, comprehensive and long-term studies for this.

Key words: Refractory iron deficiency anemia, oral iron absorption test, Celiac disease, Helicobacter pylori.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demir, vücutta birçok mekanizma üzerinde etkili olan önemli eser elementlerden biridir. Gastrointestinal sistemden emilen demir öncelikle metabolizmanın düzenlenmesinde kullanılmaktadır. Demirin en önemli görevi hemoglobin aracılığı ile dokulara oksijen taşımaktır. Ayrıca DNA, RNA ve protein sentezine katılmak, elektron transportu, hücre solunumu ve pek çok enzimin yapı ve fonksiyonuna katkıda bulunmak demirin diğer görevleri arasındadır (1). Demir eksikliği en sık görülen nütrisyonel eksikliklerdir, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde %36 oranında, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir (2). DEA tüm yaş gruplarında en sık görülen anemi nedenidir. En sık 6-24 ay arasındaki süt çocuklarında ve adolesanlarda görülmektedir (3).

Çocuklarda DEA'nin en önemli nedenleri arasında demir gereksiniminin artması, hızlı büyüme, yetersiz demir alımı, kan kaybı yer almaktadır (4). Bunların yanı sıra malabsorbsiyon sendromları, Çölyak hastalığı, uzun süreli ishaller, intestinal volvulus ve invajinasyon operasyonları sonrası, gastrektomilerden sonra, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da demir emilimi olumsuz etkilenmektedir. Antiasitler, H₂ reseptör blokörleri, asit pompa inhibitörleri ve aklorhidri gibi gastrik pH'ın arttığı durumlarda da demir emilimi olumsuz etkilenmektedir (1). *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunun oral demir tedavisine dirençli DEA'ne yol açtığı bildirilmiştir. HP tedavisinde kullanılan antiasitler ve motilite artırıcılar da demir eksikliğine neden olabilmektedir (5).

Oral demir absorpsiyon testi (ODAT) popüler olmasa da, DEA olan hastalarda emilim problemlerinin taranmasında basit ve güvenli bir yöntem olarak görülmektedir. ODAT demir eksikliği ve özellikle demir malabsorbsiyonunu dışlamak için yararlı bir tanı aracıdır (6). ODAT'nin normal olgularda ve patolojik durumlarda hastalık, basitlik ve tekrarlanabilirliği nedeniyle demir emilimini araştırmada kullanılabileceği bildirilmiştir (7). Son yapılan çalışmalarda ODAT, DEA olan hastalarda demir emilimini değerlendirmede rutin bir klinik test olarak önerilmektedir (8).

Çocuklarda dirençli demir eksikliği anemisi (DDEA) tanısında ODAT değerleri ile ilgili veri literatürde bulunmamaktadır. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda dirençli demir eksikliği anemisi tanısı 4-6 hafta boyunca 100 mg oral elemental demir tedavisine hemoglobin düzeyinde en az 1g/dl yanıt alınmaması olarak tanımlanmaktadır. Dirençli DEA olgularında demir dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA), Çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, HP enfeksiyonu araştırılması önerilmektedir (9). Bu çalışmanın amacı; DEA tanısıyla başvuran hastalarda yapılan ODAT ile DEA ve DDEA ayırımını yapmak ve DDEA'nin etiolojisine yönelik Çölyak hastalığı ve HP enfeksiyonu prevalansını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DEMİR VE DEMİR METABOLİZMASI

Demir vücutta hem denilen yapıda bulunduğu gibi hemsiz demir biçiminde de bulunmaktadır (10). Sağlıklı bir insanın vücudunda 50-70 mmol arası demir bulunmaktadır. Bunun yaklaşık %70 kadarı ferröz (Fe^{+2}) formda hemoglobinde, %25-%29 kadarı ferrik (Fe^{+3}) formda ferritinde, %0,1 lik kısmı transferrine bağlı olarak ve kalan kısmı ise miyoglobin ve sitokromda bulunmaktadır (11).

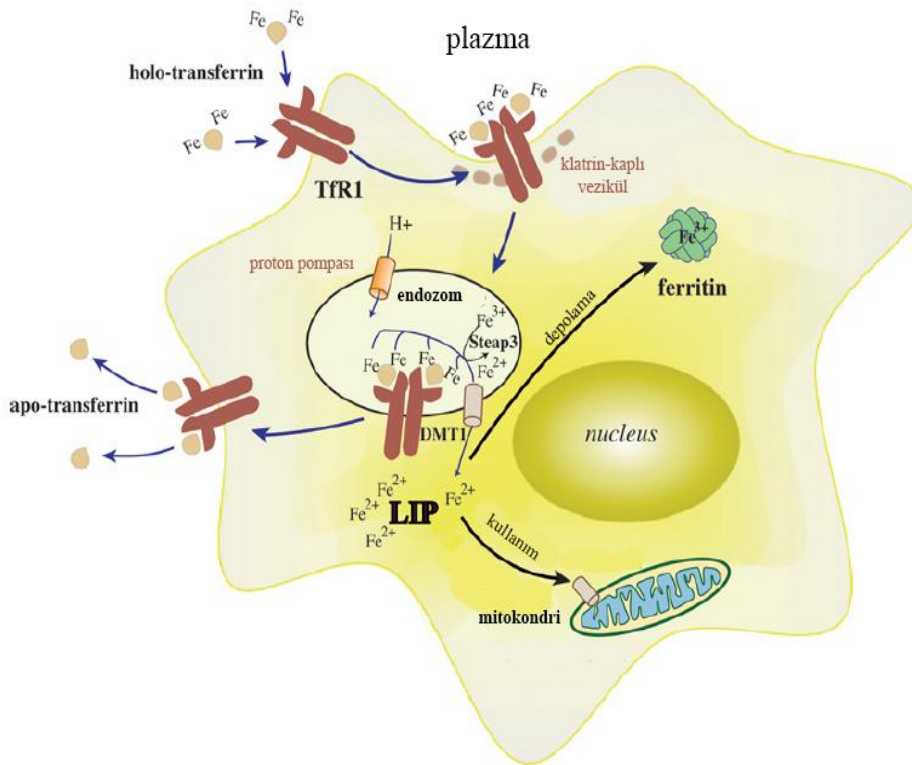
2.1.1 Demir Emilimi

Yetişkin bir insan vücudunda 4-5 gram demir bulundurmasına karşılık günlük 1-2 mg demiri vücudundan deri, sindirim veya üriner yoldan atar. Kadınlarda ek olarak menstruel kayıplarda bu demir atılımına katılmaktadır. Yetişkin bir erkek günlük yaklaşık 8 mg demire ihtiyaç duyarken kadınlarda bu sayı 18 mg olarak belirlenmiştir (12). Normal bir diyet hem formunda ve non-hem formunda demir içerir, alınan demir en çok duodenumda aktif transport işlemi ile emilmektedir. Diyetteki non-hem demir primer olarak Fe^{3+} formunda bulunur ve intestinal epitelden taşınmadan önce ferritin redüktaz enzimi ile Fe^{2+} formuna indirgenir ve divalant metal transporter 1 (DMT1) tarafından enterosit içine alınır (13). Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır. Eğer organizmanın demir ihtiyacı varsa, hefaestin ile Fe^{2+} formu Fe^{3+} formuna dönüştürülür ve ferroportin ile plazmadaki transferrine yüklenir. Hem demiri, taşıyıcı tarafından enterosit içine absorbe edilir ve enterosit içine girdiğinde hem oksijenaz tarafından Fe^{2+} molekülü açığa çıkarılır ve hem olmayan molekülün geçtiği yollara katılır (13, 14).

2.1.2 Demirin Hücre İçine Alınması

a. Transferrin Döngüsü

Gelişmekte olan eritrosit hücreleri, plazma transferrini tarafından demiri alır. Demir yüklü holo-transferrin, hücre yüzeyinde bulunan transferrin reseptör 1'e yüksek afinite ile bağlanır ve bu kompleks klatrin kaplı veziküllerden endositoz ile alınır ve bir endozom oluşur. Bu endozomun değerini proton pompası 5,5 seviyesinde tutarak demir transferinden Fe^{+3} şeklinde ayrılır ve transferrin yeniden plazmaya döner. Daha sonra endozom içindeki ferreredüktaz aracılığı ile ferrik demir ferröz demir formuna indirgenerek DMT1 aracılığı ile sitoplazmaya gönderilir. Sitoplazmaya gönderilen demir, mitokondriye hem sentezi için gönderilir ya da diğer metabolik işlerde kullanılır. Bu döngünün son aşamasında ise apotransferrin Fe^{+3} iyonlarını yakalamak için kana salgılanır (15, 16).



Şekil 1. Transferrin döngüsü (16)

b. Diğer Demir Alım Mekanizması

Makrofajlar demir alımı için transferrin döngüsünü kullanabilirler ve buna ek olarak kırmızı kan hücrelerini fagosite ederek yüksek miktarda demir alımı gerçekleştirebilirler. Makrofajlar intravasküler hemoliz sırasında sirkülasyona salınan hemoglobin ve hemi temizleme özelliğine sahiptir. Serbest hemoglobin haptoglobin ile karmaşık oluşturur ve aynı şekilde serbest hem de hemopeksin tarafından tutularak makrofajlar tarafından endositoza uğrar. Makrofajlardan demir transportu, DMT1 benzeri bir transport proteini olan Nramp-1 yolu ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin olarak depolanmaktadır (17-19).

2.1.3 Organizma Demir Dengesi

a. Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesi

Demirin taşınması, depolanması ve salınması ile ilgili tüm demir metabolizması proteinlerinin sentezini de içeren hücresel demir homeostazisi posttranskripsiyonel mekanizma ile düzenlenmektedir (20). Özellikle IRP (iron regulatory protein) ve IRE (iron responsive element) posttranskripsiyonel düzenlemeden sorumludur ve hücre içi demir düzeylerinden sorumlu demir metabolizma proteinlerinin sentezinde hızlı değişimlere izin vermektedir (21). Sitoplazmada demir seviyesi düştüğünde IRP'ler (IRP ve IRP2) demir metabolizmasında görev alan mRNA'ları içeren IRE'lerin 5' veya 3' UTRs (untranslated regions) bölgelerine bağlanırlar veya nükleaz saldırılarına karşı mRNA stabilitesini arttırlar. IRP'ler 3' IRE ye bağlandığında mRNA stabilize olmakta ve protein sentezi artmakta, 5' IRE'ye bağlandığında ise mRNA translasyonu tetiklenmekte ve protein sentezi azalmaktadır (22).

Hücrede demir seviyesinde artma olduğunda ise IRP'ler IRE'lere bağlanma yeteneğini yeteneğini ISC (Iron-Sulfur Cluster) (4Fe-4S) olarak kaybeder. Bu demir-sülfür kümesi alımı ile IRP 1 sitozolik akonitaza dönüşür. IRP 2 ise parçalanıp IRE'ye bağlanamayacak hale gelir. Sonuç olarak; IRP/IRE bağlanması olmayacağı

için transferrin reseptör 1 ve DMT 1 mRNA stabiliteleri azalıp yıkımı artarken, ferritin ve ferroportin mRNA'larının ise stabilitesi artıp üretimi artacaktır ve hücre içine demir alımı dururken, sitoplazmadaki demir ya depolanacak ya da ferroportin yoluyla plazmaya verilmektedir (20, 23).

b. Sistemik Demir Dengesinin Düzenlenmesi

Sistemik demir dengesi hepsidin hormonunun keşfi ile anlaşılmaya başlanmıştır. Hepsidin, büyük çoğunluğu hepatositlerde sentezlenen 25 aminoasit içeren bir peptid hormondur. Bu hormon üç ana kaynaktan (duedonumda demir emilimi, makrofajların yaşlı eritrositler üzerinden çıkarılan ve tekrardan plazmaya salınan demiri ve hepatositlerdeki depo demir) gelen demirin plazmaya girişini inhibe etmektedir. Hepsidin etkisini hepatositlerde, enterositlerde, retiküloendotelial makrofajlarda ve plesantal trofoblastların yüzeyinde yoğun bir şekilde bulunan ferroportin üzerinden gösterir. Ferroportine bağlanarak ferroportinin membrandan kaybına yol açarak demirin plazmaya geçişini engeller. Organizmada demir konstantrasyonunda artış ve inflamasyon hepsidin sentezini arttırmaktadır (23-25).

2.2 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.2.1. Tanımı ve Sıklığı

Demir eksikliği (DE), dünyada en sık rastlanan nütrisyonel eksikliklerdendir (26). DEA tüm yaş gruplarında görülmektedir ve özellikle 6-24 ay arasındaki süt çocuklarında ve adölesan dönemde aneminin en yaygın nedenidir (3). DSÖ'nün 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemiktir (27).

Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (28,29). DE ve DEA çoğu zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Anemi olmadan da DE gelişebilir (4).

DE hemoglobin (Hb) oluşumunu engellemeyecek miktarda vücut demirinin eksik olmasıdır. DEA ise demir eksikliği sonucu Hb miktarının yaşa göre değerlerin 2 SS altına düşmesidir (30).

2.2.2 Epidemiyoloji

DEA dünyada en sık görülen anemi nedenidir (1). Anemi prevalansı yaşa, cinsiyete, coğrafyaya, beslenme alışkanlıklarına ve sosyoekonomik durumlara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. En sık 6-24 ay arasındaki süt çocuklarında, ergenlerde, gebe ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmektedir (3).

Dünya çapında anemi prevalansı 2010 yılında %32,9 olarak belirlenmiştir (31). DSÖ'nün verilerine göre, DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelere %8 oranında görülmektedir (2). DEA en sık yaşamın ilk iki yılında özellikle 6-24 aylar arasında görülmektedir (28). Düzenli beslenme, büyüme hızında azalma ve buna bağlı olarak demir gereksiniminde azalma nedeniyle 24. aydan sonra DEA riski azalmaktadır (32). Ülkemizde DE ve DEA gelişmiş ülkelere göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (28, 29). İzmir'de 1000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 6 ay-15 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı %30,1 olarak bulunmuştur ve yine aynı çalışmada bu oran, yaşları 13-24 ay arasındaki çocuklarda en yüksek olup %44,4 olarak tespit edilmiştir (33). İstanbul'da çocuk ve adolesanlardan oluşan bir grupta yapılan çalışmada DEA sıklığı %40 bulunurken, Erzurum bölgesinde 10-13 yaşları arasındaki çocuklarda %15,2 bulunmuştur. Adana'da yapılan başka bir çalışmada süt çocuklarında DE %78, DEA ise %62,5 olarak bulunmuştur (34).

2.2.3 Etiyoloji

Çocuklarda demir eksikliği yapan en önemli üç neden; yetersiz demir alımı, demir gereksiniminin artması ve kan kaybıdır. Yenidoğan bebeğin yüksek Hb konsantrasyonu yaşamın ilk 2-3 ayı boyunca düşer. Demirin önemli bir kısmı kullanılabilir hale getirilir ve depo edilir. Bu depolar term bebeklerde yaşamın ilk 6-9

ayı içinde kan yapımı için genellikle yeterlidir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde veya perinatal kan kaybı olanlarda, depo demiri erken tüketilir ve diyet kaynakları başlıca öneme sahip olmaktadır. Zamanında doğmuş bebeklerde yetersiz diyet demiri nedeni ile gelişen DEA en sık 9-12. aylarda ortaya çıkmaktadır (35). Prematüreler, düşük doğum ağırlıklı bebekler, çoğul gebelikler, çok fazla inek sütü tüketen ya da ek gıdaya geçişten sonra sürekli anne sütü alan süt çocukları DE yönünden risk altındadır. Plasental problemler nedeniyle olan kanamalar, fetomaternal kanamalar, umbilikal kord rüptürü ve uygunsuz kord bağlanması, kan değişim işlemleri ile olan kayıplar da DEA'ne yol açmaktadır (1). Süt çocukluğu döneminde anne sütü veya inek sütü ile beslenme DE gelişimi açısından önemlidir. Anne sütü 0,5 mg/L ve inek sütü 1,5 mg/L demir içerir. Anne sütünün inek sütüne üstünlüğü, anne sütüne emilim oranının yüksek olmasıdır. Anne sütündeki demirin yaklaşık yarısı emilirken, inek sütündeki demirin %10'u emilmektedir (36).

Büyüme, süt çocukluğu ve pubertede hızlanır. Buna paralel olarak bu dönemlerde DEA sıklığı artar. Vücut ağırlığında 1 kg 'lık artış, vücut demirinde 35-45 mg'lık bir artış gerektirir (34). Ergenlikte özellikle kız çocukları menstruasyon sebebiyle DEA riski altındadır. Gebelik ve laktasyonda demir ihtiyacının arttığı durumlardır. Hamile ergenlerde DEA riski en fazladır (35).

DE gelişen her olguda özellikle büyük çocuklarda altta yatan neden olarak kan kaybı akla gelmelidir. Çocuklarda gizli kanamaya bağlı gelişen kronik demir eksikliği anemisi peptik ülser, Meckel divertikülü, polip, hemanjiyom, telenjiyektazi veya inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi sindirim sistemi lezyonları nedeniyle ortaya çıkabilir. Gelişmekte olan ülkelerde parazitözlerinde demir eksikliğine neden olduğu unutulmamalıdır. Bazı coğrafik bölgelerde, kancalı kurt enfeksiyonu DEA'nin önemli bir nedenidir (35, 36).

Kan kaybı, inek sütüne aşırı duyarlılık ve fazla miktarda inek sütü tüketimine bağlı gelişen intestinal inflamasyon sonucu da gelişebilmektedir. İnek sütüne karşı hipersensitiviteye, inek sütündeki ısıya duyarlı bir protein olan beta laktoglobulin sebep olur. Bu protein allerjen olup bebeklerde gastrointestinal irritasyon yapar ve kanamaya yol açarak DE'ne neden olabilir (37).

Malabsorbsiyon sendromları, Çölyak hastalığı, uzun süreli ishaller, intestinal volvulus, invajinasyon operasyonları sonrası ve gastrektomilerden sonra demir

emilimi olumsuz etkilenmektedir (1). HP enfeksiyonunun, belirgin bir kanamaya neden olmadan oral demir tedavisine dirençli DEA'ne yol açtığı ve bu durumun gastrik atrofi ile veya otoimmünite ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. HP tedavisinde kullanılan antiasitler ve motilite artırıcılar da DE'ne neden olabilmektedir. Gastrik pH'ın arttığı antiasitler, H₂ reseptör blokörleri, asit pompa inhibitörleri ve aklorhidri gibi durumlarda da demir emilimi olumsuz etkilenebilmektedir (5). Diyetteki besin öğelerinin içerdiği demirin niteliği de emilimi etkiler. Askorbik asit, aminoasitler ve sitratlar demirin emilimini arttıran faktörlerdir. Tüm tahıl ve fasulye türü bitkilerde bulunan fitik asit, pancar ve ıspanakta bulunan oksalik asit, çay, kahve, çikolatada bulunan tanin ise demir emilimini inhibe eden faktörler arasında yer alır (38). DEA' ne yol açan nedenler Tablo 1' de gösterilmektedir:

Tablo 1. DEA nedenleri (36)

<p>1) Diyete bağlı alım azlığı</p> <p>2) Artmış demir ihtiyacı</p> <ul style="list-style-type: none">a. Düşük doğum ağırlıklı bebekler, prematürelerb. Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul doğumlarc. Adolesan evresid. Gebelike. Siyanotik konjenital kalp hastalığı <p>3) Kan kaybı</p> <ul style="list-style-type: none">a. Prenatal, perinatal devre<ul style="list-style-type: none">✓ Transplasental, retroplasental, intraplasental kanamalar✓ Plasenta previa✓ Fetomaternal kanama✓ Umbilikal kord rüptürü

Tablo 1'in devamı

<p>b. Postnatal devre</p> <ul style="list-style-type: none">✓ İntestinal hemoraji✓ İnek sütü alerjisi✓ Anatomik lezyonlar✓ İlaçlar✓ İntestinal parazitler✓ Henoch-Schönlein purpurası✓ Safra kesesi (hemokolesistit, kolelitiazis)✓ Akciğer (pulmoner hemosideroz, Goodpasture sendromu)✓ Burun kanaması✓ Uterus (menstruel kanama)✓ Kalp (intrakardiyak miksoma, valvüler protez ve yamalar)✓ Böbrekler (travmatik hemolitik anemi, hematüri, nefrotik sendrom)✓ Ekstrakorporeal (hemodializ, travma)✓ Sık aralıklarla kan vericiliği
--

2.2.4 Klinik Bulgular

Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu hemoglobin sentezi için kullanılmasından dolayı DE'nin en önemli bulgusu anemidir. DEA'nde anemiye ikincil klinik bulgular olabilir veya hiçbir klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki sırasında da tanı konulabilir (39).

DEA semptomları aneminin gelişme hızıyla yakından ilişkilidir. Hastalığın erken fazında, halsizlik, huzursuzluk, anoreksi gibi nonspesifik belirtiler görülür.

Sulukluk DE'nin en önemli klinik bulgusudur, ancak Hb 7-8 gr/dl altına düşene kadar fark edilmez. Solukluk en fazla konjunktiva, avuç içi çizgilerinde ve tırnak yatağında fark edilir. Derin anemide ise kalpte üfürüm, taşikardi, kardiyomegali,

dispne, iştahsızlık, çabuk yorulma, aşırı uyuma, baş ağrısı, baş dönmesi, kulakta çınlama, davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, letarji, huzursuzluk, oturma, emekleme ve yürümede gecikme görülebilir (35, 40). PIKA, kaşık tırnak ve mavi sklera gibi bulguların varlığı DEA'ni destekler. Tırnak ve saçlar kolay kırılır. Dil papillalarında atrofi, angüler stomatit ve glossit görülebilir. Olguların %10-15'inde ise hepatosplenomegali görülebilir. PIKA toprak, kil, buz, duvar sıvaları gibi maddelerin yenmesi olarak tanımlanmaktadır ve DEA'de sık görülür. İnsidansı %50'nin üzerindedir ve fizyopatolojisi bilinmemektedir. Bu maddeler bağırsakta demiri bağlayıp emilimi azaltırlar ve anemiye daha da şiddetlendirirler (40). DEA'nde enfeksiyonlara eğilim artar. Bu hastalarda T lenfositlerin sayısı ve fonksiyonunda, nötrofillerin hücre içi bakteri öldürme fonksiyonunda, PPD cevabında, blastik dönüşüm ve kemotaksiste azalma olduğu gösterilmiştir (41, 42).

DEA'nin üzerinde en fazla durulan bulgusu nörokognitif sistem üzerine etkileridir. DEA'nde apati, irritabilite, dikkat zayıflığı, mental skorlarda gerilik gibi santral sinir sistemi bulguları da gelişebilmektedir. DE'nin nörokognitif sistem üzerine olan etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar hastalardaki santral sinir sistemi bulgularını monoamin oksidaz enzimindeki azalmaya bağlamışlardır (43). Bazı çalışmalarda DE'nin dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığı, miyelinizasyonu bozduğu veya sinir dokusunda görevli çeşitli enzimlerin işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (44-46). DE, dopamin, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter enzimlerin sentezini veya katabolizmasını etkilemektedir. Bu durum çocukların entelektüel ve kişilik gelişiminin bozulmasına neden olmaktadır (47, 48). DEA'nin klinik bulguları Tablo 2 'de özetlenmiştir.

Tablo 2. DEA ‘nin klinik bulguları (36)

1.Cilt bulguları

Kaşık tırnak
Glossit
Angular stomatit
Mukozalar ve konjonktivada solukluk

2.Kas-İskelet sistemi

Efor kapasitesinde azalma
Egzersiz kısıtlılığı

3. Kalp ve damar sistem

Kalp debisinde artış
Taşikardi
Kardiyomegali
Kalp yetersizliği

4.Gastrointestinal sistem

İştahsızlık
Angüler stomatit
Atrofik glosit
Yutma güçlüğü
Pika
Glutene duyarlı enteropati

5. Santral sinir sistemi

İritabilite-halsizlik
Bayılma
Papil ödemi
Psödötümörserebri
6. sinir felci
Huzursuz bacak sendromu
Katılma nöbeti
Uyku bozukluğu
Dikkat eksikliği
Öğrenme güçlüğü
Davranış bozukluğu
Algılama işlevlerinde azalma

6. İmmunolojik sistem

İnfeksiyonlara eğilimin artması
T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu

2.2.5 Laboratuvar Bulguları ve Tanı

DEA'nin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişebilir.

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

2. Latent demir eksikliği evresi: Eritropoezde demir eksikliği ortaya çıktığı için depo demiri azalmıştır. Serum demiri ve transferin saturasyonu azalmaktadır. Hb ve hematokrit (Hct) miktarları normaldir.

3. Demir eksikliği anemisi evresi: Depo demir, serum demiri, transferin saturasyonu ile birlikte Hb ve Hct değerleri de azalmıştır. Kırmızı kürelerde mikrositoz ve hipokrominin görüldüğü belirgin anemi gelişir (1).

DEA'nde Hb ve Hct, yaş ve cinse göre olması gereken değerden -2 SS düşüktür. Hastaların büyük çoğunluğunda, hipokrom mikrositik anemi vardır. Vücut demir depolarının azalmasını gösteren biyokimyasal kanıtlar tanı koydurucudur. Klasik biyokimyasal belirleyici parametreler; serum demiri, transferrin, transferin saturasyonu ve ferritin düzeyleridir. İlk olarak doku demir depoları azalır, bu laboratuvara bir demir depo proteini olan ve vücut demir depolarını gösteren serum ferritin düzeyinde azalma olarak yansımaktadır. Enfeksiyonlarda, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, hemolitik anemilerde, romatoid artrit gibi kronik hastalıklarda ve malign hastalıklarda serum ferritin düzeyi yükselir. Serum ferritin düzeyi 12 ng/mL'nin altına düşmesi demir eksikliğinin ilk bulgusudur. İkinci aşamada serum demiri azalır (<30 mg/dL), serum total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar (>350 mg/dL) ve transferin saturasyonu (TS) düşer (<%15). TS %10-15 düzeylerine indiğinde Hb sentezi için demir olmadığından, serbest eritrosit protoporfirini olarak adlandırılan Hem prekürsörlerinde artış görülmektedir (49).

Tablo 3'de yaşa göre serum ferritin, Tablo 4'de yaşa göre Hb, Hct ve ortalama eritrosit volümü (MCV) değerleri görülmektedir.

Tablo 3. Yaşa göre serum ferritin değerleri (26)

Yaş	ng/dl
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 4. Yaşa göre Hb, Hct ve MCV değerlerinin normal dağılımı (26)

Yaş (yıl)	Hb (g/dl)		Hct (%)		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	11,5	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

DEA oluştuğunda, eritrositlerin normalden daha küçük (mikrositer) ve içlerindeki Hb'nin azalmış (hipokrom) olduğu dikkati çeker. Bu morfolojik değişikliği en iyi MCV, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC); yaşa göre normal değerlerinin altına düşerek yansıtır. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) DE'nde artmıştır. RDW normal değeri %12-14 olup, >%14 DEA lehinedir. MCV, aneminin mikrositik, makrositik ve normositik olup olmadığını belirler. DEA'nde MCV <80 fl olmakla birlikte yaş ve cinsiyete göre değerlendirilir. MCV'nin alt sınırı (fl) = 70 + yaş (yıl) şeklinde hesaplanabilir (50). MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden Hb miktarını gösterir. Normal değeri 29 ± 2 pikogramdır. DEA'nde MCH düşer. Periferik kan yaymasında karakteristik olarak eritroid seride hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür. Retikülosit sayısı normal veya hafif artmış olabilir. Ciddi DEA'nde

retikülosit %3-4'e kadar artabilir. Lökosit sayısı normal olmakla birlikte %20'sinde hafif bir lökopeni görülebilir. Trombositoz veya trombositopeni olabilir (49). Hücre düzeyinde demir eksikliğinin en iyi göstergelerinden birisi serum transferrin reseptörü (sTfR) artışıdır. DEA'nde sTfR artarken, kronik hastalık anemisinde normal düzeydedir. Serum ferritinin aksine, sTfR infeksiyon, kronik hastalıklar ve inflamatuvar olaylardan etkilenmez (51).

2.2.6 Ayırıcı Tanı

DEA'ni, anemi yapan diğer nedenlerden ayrılması gerekmektedir. Bunlar kronik enflamasyon anemisi (akut enfeksiyon, kollajen doku hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, malignensi), hemoglobinopatiler, kurşun intoksikasyonu, bakır eksikliği, sideroblastik anemiler ve IRIDA'dır. sTfR akut faz reaktanı olmadığı için DEA'nin kronik hastalık anemisinden ayırımında kullanılan bir parametredir (52). Beta talasemi taşıyıcılığı ülkemizde en çok akla gelmesi gereken bir diğer ayırıcı tanıdır. Bu hastalarda MCV'nin kırmızı küre sayısına bölünmesiyle elde edilen Mentzer indeksi 13'ün altındadır ve Hb elektroforezinde HbA2 %3,5'in üzerindedir (53). Tablo 5'de DEA ayırıcı tanısında kullanılan testler gösterilmiştir.

Tablo 5. DEA ayırıcı tanısında kullanılan testler (36)

	DE	Akut/kronik hastalık anemisi	Talasemi taşıyıcılığı
Hb	Düşük	Düşük	Düşük
MCV	Düşük	Normal, düşük	Düşük
Ferritin	Düşük	Normal, yüksek	Normal
TDBK	Yüksek	Düşük	Normal
Serum demiri	Düşük	Normal	Normal
TS	Düşük	Normal	Normal
Hb A2	Normal	Normal	Artmış

(DE: Demir eksikliği, MCV: Ortalama eritroisit volümü, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, TS: Transferrin saturasyonu)

2.2.7 Tedavi ve Korunma

a. Tedavi

DEA tedavisinde temel ilkeler; DE neden olan sebebin ortadan kaldırılması, eksikliğin yerine konulması, beslenmenin düzeltilmesi, hasta ve ailenin eğitimi olmalıdır. DEA tedavisinde demir, oral veya parenteral yoldan verilebilir. Tedavide ucuz ve yan etkilerinin az olması sebebi ile öncelikle oral tedavi tercih edilir. En çok kullanılan oral demir preparatı +2 değerli (sülfat, glukonat, fumarat) demir tuzları içeren preparatlardır. Tedavide ilk tercih ferröz sülfat olsa da ferröz fumarat, süksinat, glukonat da iyi emilir fakat daha pahalıdır. Ferröz sülfatın emilimi çok iyi, biyoyararlanımı yüksektir, ancak gastrointestinal sistemde irritasyon, ishal, kabızlık, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi yan etkilere yol açabilmektedir. İki değerli (ferröz) demir tuzları, üç değerlilere (ferrik) oranla daha iyi emilir (32). Ağızdan demir tedavisi 3-6 mg/kg/gün elementer demir miktarı olacak şekilde ve günde 2-4 dozda, aç karnına öğünler arasında önerilmektedir. Demir tedavisine kan değerleri normale döndükten sonra 8 hafta devam edilmelidir (54). Oral tedaviyi tolere edemeyenlerde, aneminin hızla düzeltilmesi gereken durumlarda, sindirim sistemi emilim bozukluğunda ya da sosyal nedenlerle (oral tedaviye uyumsuzluk) parenteral tedavi uygulanabilir. Bu tür durumlarda en çok demir dekstran tercih edilmektedir. Demir glukonat ve demir sükroz bileşenleri de kullanımdadır. Parenteral demir gereksinimi şu formülle hesaplanabilir:

$(\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}/100) \times \text{Kan Volümü (mL)} \times 3.4 \times 1.5 = \text{Total Parenteral Demir dozu (mg)}$ (49).

Komplikasyonsuz DEA'nde kan transfüzyonunun yeri yoktur. Ani kan kayıpları, Hb seviyesinin hızla yükseltilmesi gereken dekompanze kalp yetmezliği, anjina, ciddi pulmoner hastalık ve serebral iskemi gibi acil durumlarda eritrosit süspansiyonu 5-10 mL/kg 3-4 saat içinde vital bulgular yakından izlenerek verilebilir (26).

b. Korunma

Bebeklere hayatın ilk yılında, demir içeriği zayıf olduğundan, inek sütü önerilmemelidir. İlk altı ay sadece anne sütü ile beslenme DE gelişiminin önlenmesinde en önemli unsurlardan biridir. Zamanında doğan normal doğum ağırlıklı bebeklere 4. aydan itibaren 1 mg/kg/gün, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere 2. aydan sonra 2 mg/kg/gün, 1000 gr'dan az doğum tartılı bebeklere 4 mg/kg/gün koruyucu demir başlanmasının anemiyi önlediği gözlenmiştir. İlk on yaşa kadar besin içeriğinde 10 mg/gün, on iki yaşından sonra ise 12 mg/gün demir önerilmektedir (55, 56).

c. Tedaviye Yanıt

Tedaviye başlanması ile hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur ve kilo alımı başlamaktadır. Demir tedavisi sonrasında 5-10. günlerde retikülosit seviyesinde artış görülür. Retikülosit artışından sonra ilk 7-10. günlerde hemoglobin seviyesi 0,25-0,4 g/dl/gün veya Hct seviyesinde %1 artış olur. Tedaviye başladıktan 6-8 hafta sonra hemoglobin düzeyi ve kırmızı küre indeksleri normale dönmektedir (36). DEA 'de tedaviye cevap Tablo 6'da özetlenmiştir (35).

Tablo 6. DEA 'de tedaviye cevap

Tedavi sonrası geçen süre	Cevap
12-24. saat	Hücre içi demir enzimleri işlev kazanmaya başlar. İrritabilite ve iştahsızlık iyileşmeye başlar.
36-48. saat	Kemik iliği yanıtı başlar. Eritroid hiperplazi gelişir.
48-72. saat	Retikülositoz başlar ve 5-7. günler doruğa ulaşır.
4-30. günler	Hemoglobin düzeyi yükselir.
1-3. aylar	Depolar dolar.

Demir tedavisine yanıt alınmadığı durumlar Tablo 7' de özetlenmiştir (36).

Tablo 7. 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 hematinik madde eksiklikleri (folik asit)
6. Yanlış tanı, talasemi, sideroblastik anemi
7. Tedavi süresinin yetersiz olması
8. Yüksek gastrik ph, antiasit, histamin 2 blokerleri kullanımı

2. 3 DİRENÇLİ DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Klinik ve laboratuvar olarak DEA tanısı konulan 6 hafta oral demir tedavisi sonucu Hb değerinde 1gr/dl'nin altında artış olan hastalarda DDEA düşünülmelidir. Literatürde yetişkin hastalarda oral demir tedavisine direnç 4-6 hafta en az 100 mg/gün elemental demir kullanımına rağmen Hb değerinde 1 gr/dl'den az artış olması olarak tanımlanmıştır (9). Çocuklarda ise DDEA tanısını koyduracak süre ve doz konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır. DDEA denmeden önce yanlış tanı, yetersiz süre tedavi uygulanması, yetersiz dozda tedavi uygulanması, kronik hastalık öyküsü, emilimi etkileyen ilaç kullanımı öyküsü durumlarının dışlanmış olması gerekmektedir.

DDEA olgularında IRIDA, Çölyak hastalığı, otoimmün gastrit ve HP'ye yönelik tarama önerilmektedir. Herhangi bir neden bulunamayan olgularda nedeni açıklanamayan dirençli DEA tanısı konulmaktadır. Erişkin DDEA'ne sahip hastaların yaklaşık %4-5'i Çölyak hastalığı, %20-27'sinde otoimmün gastrit, %19'unda HP enfeksiyonu saptanmıştır. DEA için beklenenden yüksek serum ferritin olan olgularda herediter demir eksikliği düşünülmelidir. HP enfeksiyonu, otoimmün gastrit, Çölyak hastalığı ve IRIDA'nın DDEA etyolojisinde akılda tutulması gerekmektedir (9).

2.3.1 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın kişilerde, glutenin diyetle girmesiyle ortaya çıkan, proksimal ince bağırsak mukoza iltihabı ile karakterize bir otoimmün hastalıktır (57). Dünyada sıklığı %0,5-1 olmakla birlikte ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. İngiltere’de %0,33, Amerika’da %1, İran’da %0,6- 0,96 olarak bildirilmiştir (58). Türkiye’de hastalığın prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte, Diyarbakır’da yapılan bir çalışmada %0,51 olarak saptanmıştır (59). Türkiye’de sağlıklı okul çağındaki çocuklarda yapılan başka bir çalışmada prevalansın %0,47 olduğu bildirilmiştir (60). Çölyak patogeneğinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Hastalık ailesel özellik taşımakta ve sıklıkla aynı ailede birden fazla kişide görülebilmektedir. Çalışmalarda ÇH’nın birinci derece akrabalarında %10-12 oranında ÇH saptandığı bildirilmektedir (61,62). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlarda 2 kat daha fazla bulunmuştur. ÇH’nın insan lökosit antijenleri (HLA) ile güçlü bir bağlantısı vardır. Hastalığa özgün en sık görülen antikorlar HLA DQ2 veya HLADQ8 haplotipleridir (63).

ÇH’da klinik, asemptomatikten ağır malabsorpsiyona kadar değişmektedir ve tüm olguların tanı anında %33-67’sinin asemptomatik olduğu bildirilmiştir (64, 65). Klinik semptomlar diyetle gluten girmesiyle birlikte gelişen gelişme geriliği, karında distansiyon, kronik ishal, kusma ve huzursuzluk, daha büyük yaşlarda boy kısalığı, DEA, osteoporoz, ergenlikte gecikme, diş bozuklukları, artrit, kronik karın ağrısı ve nörolojik sorunlar şeklindedir (64).

Anemi ÇH’nın en yaygın hematolojik komplikasyonudur ve tanıdaki prevalansı %12-69 arasında değişmektedir (66). Anemiler içinde de DEA en sık görülen anemidir. DEA oluşma mekanizması artan demir kaybı veya demir emilim bozukluğu ile ilişkili olarak düşünülmüştür. Buna ek olarak, oral demir takviyesine dirençli DEA ÇH ‘nın en sık extraintestinal bulgusudur ve belirgin malabsorpsiyon olmadan da hastalığın tek bulgusu olabilmektedir (67). Açıklanamayan DEA’si ile prezente olan hastalarda ÇH prevalansı %20 gibi yüksek olarak bildirilmiştir (66, 67).

ÇH'da tarama amaçlı serolojik testlerin en değerli yöntemler olduğu bildirilmiştir. İmmunglobulin A (Ig A) yapısındaki anti-doku transglutaminaz (tTG) ve antiendomisyum (EMA) otoantikoları hastalığın tanısı ve izleminde birbirleriyle iyi uyum gösteren, yüksek güvenilirliğe sahip serolojik testler olarak kullanılmaktadır (68). EMA'nın sensitivitesi %85-98, spesitivitesi %95-97 iken; doku transglutaminaz Ig A'nın sensitivitesi %90-98, spesitivitesi %95-97 olarak bildirilmiştir (69). ÇH'nın yaklaşık %2-3'ünde Ig A eksikliğine bağlı olarak Ig A temelli serolojik testler negatif bulunabilmektedir. Bu nedenle tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra Ig A da istenmelidir ve düşük bulunan olgularda immunglobulin G (Ig G) temelli testler istenmelidir (69, 70).

İnce barsak biyopsisi hastalığın tanısında halen altın standarttır (64). ÇH'da ince barsak mukozasının karakteristik histolojik görünümü; düz bir mukoza, normal villüs yapısında bozulma ve küçülme, villüs/kript oranında değişme şeklinde özetlenebilir (59). Kesin tedavi diyetten glutenin çıkarılmasıdır (71).

2.3.2 Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

HP gram negatif, spiral şeklinde, hareketli bir bakteridir. İlk kez 1983 yılında patolog Robin Warren ve gastroenterolog Barry Marshall tarafından *Campylobacter Pyloridis* adıyla tanımlanmıştır (72).

HP toplumda sık görülen, gastrit ve peptik ülserle neden olan bir mikroorganizmadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon genellikle çocukluk çağında kazanılmakta ve tedavi edilmezse hayat boyu devam etmektedir. İlerleyen yaşlarda mide kanseri, mukoza kökenli lenfoid doku (MALT) lenfoma gelişiminden de sorumlu tutulmaktadır (73).

Dünya üzerinde prevalansı yaklaşık %50 olup, coğrafi bölge, yaş ve sosyoekonomik durumdan etkilenmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda HP enfeksiyonu sıklığının %65'lere kadar yükseldiği tahmin edilmektedir (74). Ülkemizde HP'ye yönelik epidemiyolojik çalışmalar konusunda, erişkinlerdeki en kapsamlı çalışma 2003 yılında yapılan TURHEP (Helicobacter Pylori Prevalans Araştırması) çalışmasıdır. Bu çalışmada, 18 yaş üstü erişkinlerde 5.549 kişide, 13C üre nefes testi kullanılarak HP 'nin genel prevalansı % 82,5 olarak tespit edilmiş,

prevalans erkeklerde %84, kadınlarda %81 olarak bulunmuştur (75, 76). Yine ülkemizde 10 yaş altı çocuklarda yapılan bir çalışmada HP enfeksiyonu prevalansının %52,9'dan %56,6'ya yükseldiği bildirilmiştir (77).

HP'nin bulaşma yolları kesin olarak bilinmemekle birlikte mikroorganizmanın vücuda girişi açısından kalabalık ortamlarda yaşama, kötü sağlık bilgisi koşulları, düşük sosyoekonomik düzey, kötü beslenme, 0 kan grubunda olma, annenin eğitim düzeyinin düşük olması risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (75). Çalışmalar sonucunda bulaşmanın insandan insana olduğu, fekal-oral, oral-oral, gastrik-oral ve iyatrojenik yolla bulaşın en sık tanımlanan bulaş yolları olduğu ileri sürülmektedir (78).

HP, primer olarak mide antrumunda kolonize olur. Genellikle mukus tabakasının altında gastrik epitel üzerinde bulunur. Gastrik enflamasyonun mekanizmasında HP'de bulunan gastrik mukozal hasara neden olan üreaz enziminin rol oynadığı düşünülmektedir. Üreaz, gastrik mukoza yüzeyindeki üreyi, amonyak ve bikarbonata parçalar. Açığa çıkan amonyak gastrik mukozal epitel hücrelerine toksik olmakla birlikte; mukozal yüzeyde pH'yı artırmakta ve mukus sekresyonunu bozmaktadır. Duyarlı bir kişide, HP enfeksiyonundan sonra kronik aktif gastrit, duodenal ve gastrik ülser, gastrik kanser ve MALT lenfoma gelişebilir (72).

Son dönemde yapılan araştırmalar sonucunda HP enfeksiyonunun, inatçı demir eksikliği anemisi, idiyopatik trombositopenik purpura, felç, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve iskemik kalp hastalığı gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıklarla da ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (75). HP enfeksiyonu olan hastalarda DEA gelişiminde olası mekanizmalar; kronik eroziv gastrite sekonder gizli kan kaybı, kronik gastrite bağlı ortaya çıkan hipoklorhidri veya aklorhidri ve bunun sonucunda demir emiliminin azalması, bakteri tarafından demir alımının ve emiliminin artması olarak sayılabilir. HP enfeksiyonu ve açıklanamayan DEA olanlarda eradikasyon tedavisi verilmelidir (79).

HP tanısını koyduracak özgül belirti ve bulgu yoktur. Bu nedenle düşünülen hastalarda HP varlığı ancak laboratuvar olarak gösterilebilir. Tanıda kullanılan testler, invaziv olmayan ve invaziv olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İnvaziv testler direkt mikroskopik inceleme ve direk floresan antikor yöntemi, kültür, hızlı üreaz testi, histolojik inceleme ve moleküler yöntemlerdir.

İnvaziv olmayan testler ise serolojik testler, üre nefes testi, idrarda veya kanda C13 ölçümü, fekal antijen testidir. Çalışmamızda invaziv olmayan fekal antijen testi kullanılmış olup, fekal antijen testi poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanılarak, EIA (enzyme immunoassay) yöntemiyle gaitada HP antijeninin saptanması temeline dayanır. Çocuklarda HP enfeksiyonunun tanısında ve tedavi sonrası eradikasyon sağlanıp sağlanmadığını göstermek için kullanılabilir. Testin duyarlılığı ve özgüllüğü kullanılan yöntemle göre değişmektedir. Monoklonal antikor kullanılarak yapılan test, poliklonal antikor kullanılarak yapılan testten daha duyarlı (%96'ya karşılık %91) ve özgüldür (%97'ye karşılık %93). Ancak tedavi sonrasında kullanıldığında duyarlılık (%86) ve özgüllük (%92) oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Dışkıda HP antijeni tedaviden iki hafta sonra negatifleşmektedir (72).

Bir bakteri olması nedeniyle HP tedavisinin temeli antibiyotiklerdir. Çocuklarda HP eradikasyon oranı düşüktür ve reenfeksiyon sıktır. Standart üçlü tedavi bir proton pompa inhibitörü, klaritromisin ve amoksisilin / veya metronidazol içermektedir. Üçlü tedavinin süresi de halen tartışmalı olup merkezlere göre 7-14 gün süreyle verilmektedir. Hızla gelişen direnç sorunu nedeniyle, ülkeden ülkeye/bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, üçlü tedavi alan hastaların %10-45'inde HP eradike edilememektedir. Eradikasyonu etkileyen diğer faktörler ise tedaviye uyumun yeterli olmaması, yan etkiler nedeniyle ilaçların yeterli sürede alınmaması olarak sayılabilir (79, 80).

2.3.3 İnek Sütü Protein Alerjisi

İnek Sütü Protein Alerjisi (İSPA) erken çocuklukta en sık görülen besin alerjisidir. Yaşamın ilk yılında pik yapmakta; süt çocuklarının %2-3'ünde görülmektedir. Altı yaş ve üzerinde sıklığı %1'in altına düşmektedir (81, 82).

İSPA immunglobulin E (Ig E) aracılı veya Ig E aracılı olmayan, birden fazla sistemi ilgilendiren klinik yakınmalar ile karşımıza çıkmaktadır. Gastrointestinal sistem, yabancı antijenleri bloke ederek onların dolaşıma girmesini engelleyecek, immunolojik ve immunolojik olmayan komponentlere sahiptir. Antijen sunan hücreler, retiküloendotelial sistemde bulunmakta ve oral tolerans gelişiminde rol oynamaktadır.

Retikuloendotelial sistemi aktive eden faktörler, bu hücrelerin aktivasyonunu artırarak ve CD8(+) hücre oluşumunu engelleyerek oral tolerans gelişimini azaltırlar. Küçük süt çocuklarında besinlere karşı ileri derecede hassasiyetin nedeni, alınan protein miktarının fazlalığına, bağırsaktaki salgısal Ig A düzeyinin düşük olmasına ve bağırsak ilişki lenfoid dokunun olgunlaşmasının tamamlanmamasına bağlıdır (83).

İSPA süt çocuklarında değişik derecelerde ve geniş bir yelpazede semptomlar oluşturabilmektedir. Erken reaksiyonlar ve geç reaksiyonlar arasında ayırım önemlidir. Erken reaksiyonlar alerjen alındıktan sonra birkaç dakika ile 2 saat arasında değişen sürede ortaya çıkmakta ve bunların Ig E aracılı olma olasılığı daha yüksektir. Geç reaksiyonlar ise alerjen alındıktan 48 saat, hatta 1 hafta sonrasına kadar belirti verebilir. İSPA ile ilişkili belirti ve bulgular çok farklı organ sistemlerini içerebilir. Klinikte deri bulgularına %50-60, gastrointestinal bulgularına %50-60 ve solunum sistemi bulgularına %20-30 oranlarında rastlanmaktadır (82, 83). Sindirim sistemindeki klinik belirti ve bulgular inflamasyona, dismotiliteye ve her ikisinin birlikte bulunmasına bağlı olabilir. Oral ve peroral şişlik, disfaji, kusma, regürjitasyon, dispepsi, erken doyma, anoreksi, gıda reddi, ishal gelişme geriliği, karın ağrısı, ciddi kolik ve inatçı kabızlık görülebilmektedir. Kronik demir eksikliği anemisi süt çocukları ve çocuklarda İSPA'nın tek bulgusu olabilir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde, inek sütü proteinlerine karşı duyarlanma, primer olarak atopik egzemanın alevlenmesine ve/veya alerjik proktokolitise neden olabilmektedir. Ölüme yol açan nadir anaflaktik şok vakaları da bildirilmiştir (82).

Spesifik Ig E ve cilt prick testi her yaşta yararlı tanısal testlerdir. Spesifik Ig E varlığı ve/veya inek sütüne karşı pozitif cilt prick testi, inek sütü proteinine duyarlılığı göstermektedir. Tek başına tanı koydurmazlar, daima klinik ile birlikte değerlendirilmelidir. İSPA tedavinin temel prensipleri; doğru tanı, reaksiyonların tedavisi, eliminasyon diyeti, 2 yaş altındaki çocuklarda uygun mama kullanımı, destek tedavisi, büyüme ve gelişmenin takibi ve eğitime dayanmaktadır. Anne sütü alan bebeklerde de İSPA olabileceği unutulmamalıdır. Bu bebeklerde anne sütüne devam edilmeli, klinik reaksiyonların annenin inek sütü alımı ile ilişkisi kesin olarak gösterilmişse, annenin diyetinden süt ve süt ürünleri çıkarılmalıdır. Anne sütü almayan bebeklerde inek sütü proteini içermeyen mamaların kullanımı

önerilmektedir. İSPA yaşla birlikte düzelmektedir. Hastaların %50'sinde 1 yaşında, %75'inde 3 yaşında, %90'ında 6 yaşında tolerans gelişir (83).

2.3.4 Otoimmün Gastrit

Gastrit mide mukozasının inflamasyonudur. Otoimmün gastrit kronik gastritlerin %10'unu oluşturur (84). Başka bir çalışmada otoimmün gastritin yetişkinlerde gastrit vakalarının %20'sini oluşturduğu gösterilmiştir. Klinik olarak asemptomatik seyretmesinden dolayı dünyadaki prevalansı belirsizdir ancak midedeki inflamatuvar lezyon yıllar sonra kronik atrofik gastrite ilerlediği zaman semptomatik olmaktadır (85, 86).

Otoimmün gastrit; mide fundus ve korpusuna sınırlı kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve gastrik parietal hücrelerde bulunan proton pompa, H⁺ / K⁺ adenosin trifosfat ve daha az bir ölçüde intrinsik faktöre karşı otoantikolar ile karakterizedir. Gastrik H / K ATP az'a karşı hücrel ve humoral bağışıklık yanıtları ile birlikte kronik inflamasyon oluşmaktadır. Kronik inflamasyonun sebebi immunpatojenik süreçte parietal hücrelerin CD-4 T yardımcı Tip-1 ile çok özel aktivasyonu olarak düşünülmektedir (86).

Histolojik olarak oksintik mukozadaki gastrik glanduler yapıların kaybı ile karakterizedir ve uygunsuz bez yapıları ile yer değiştirmektedir. Bunun sonucunda aklorhidri, düşük serum pepsinojen düzeyi ve hipergastrinemi görülmektedir. Otoimmün gastritin korpus atrofisi ve mide fibrozisine ilerlemesi ile intrinsik faktör üreten mide parietal hücrelerinin kaybı nedeni ile vitamin B12 emilim bozukluğu ve pernisiyöz anemi görülmektedir. Hipo/aklorhidri olması durumunda demir emiliminde bozulma olduğu bilinmektedir. DEA aklorhidri ve mukozal korpus atrofisi ile alkali gastrik anemisi olarak Faber tarafından 1909 yılında tanımlanmıştır (85, 87). Aklorhidrik gastrik atrofi veya otoimmün atrofik gastrit kronik idiyopatik demir eksikliği ile ilişkilidir ve gastrointestinal kan kaybı olmayan %20 hastada dirençli demir eksikliğinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Açıklanamayan demir eksikliği olan hastalarda otoimmün gastrit için araştırılmalıdır (88).

Otoimmün gastrit klasik olarak yetişkinlerde pernisiyöz anemi ile ilişkilidir ve son zamanlarda genç hastalarda DEA ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (86).

Çocuklarda otoimmün gastrit çok nadir bir durumdur, pediatrik birkaç yayın vardır (89, 90). Bir çalışmada 5 çocuk hastada DEA değerlendirilmesi sırasında otoimmün gastrit saptanmıştır.

Otoimmün gastritin erken bir hematolojik göstergesi olarak DEA dikkate alınmalıdır (86). Otoimmün gastrit için serum belirteçleri pariyetal hücre antikoru ve intrinsik faktör antikordur, dolayısıyla ailesel ve/veya kişisel otoimmün hastalık hikâyesi olanlarda pariyetal hücre antikor paneli taranması vurgulanmaktadır (85, 86).

2.3.5 Demir Dirençli Demir Eksikliği Anemisi (IRIDA, Iron-refractory iron deficiency anemia)

IRIDA (Iron-refractory iron deficiency anemia) aşırı hepsidin üretimine bağlı bir hastalıktır. IRIDA, karaciğerden sentezlenen tip 2 transmembran serin proteaz olan matriptase-2 (MT-2)'yi kodlayan TMPRSS6'nın mutasyonuna bağlı otozomal resesif geçiş gösteren bir bozukluktur. IRIDA'lı hastalar oral demir tedavisine dirençli ve parenteral demire kısmi yanıt olan hipokrom mikrositer anemi ile karakterizedir (91). Anemi hipokrom mikrositer olup, transferin saturasyonu düşük, ferritin normal ya da yüksek olabilmektedir (9, 92). Genom kökenli yapılan çalışmalar, TMPRSS6'nın, serum demiri, transferin saturasyonu, hemoglobin ve eritrosit varyasyonlarındaki genetik kontrol üzerinde rolü olduğunu göstermiştir (92).

MT-2, demir homeostazı regülatörü olan, hepsidin down regülasyonu için gerekli bir transmembran serin proteazdır. Hepatik hücrelerde yapılan in vitro çalışmalar MT-2'nin hepsidin ekspresyonunda bir aktivatör olan hemojuvelini böldüğünü düşündürmektedir. TMPRSS6'yı içeren mutasyonlarda bu fonksiyon bozularak IRIDA ile sonuçlanmaktadır ve bu nedenle serum hepsidini uygunsuz olarak yüksektir. Hastalar hepsidin ekspresyonunu baskılayarak demir eksikliğine yanıt verememektedir (9).

IRIDA oral demire dirençlidir ve intravenöz demire de kısmen yanıt vermektedir. Hepsidin artışı makrofajlardan demirin plazmaya salınımının hapsine neden olmaktadır. İntravenöz demir retiküloendotelial hücreler tarafından alınmakta ve bu hücreler demir yüklü olduğunda, büyük olasılıkla artan demir plazma transferine ihraç edilmektedir. Artan hepsidin seviyelerine rağmen demir

eritropoezde kullanılabilir hale gelmekte ve anemideki kısmi düzelme için bir açıklama olabilmektedir (93).

IRIDA çeşitli klinik ve labaratuvar bulguları ile karşımıza çıkabilir. Hastalar genellikle çocukluk döneminde teşhis edilmektedir. Hastalar çoğunlukla anemi ile karşımıza çıkar ancak büyüme ve gelişmeleri normaldir. Doğuştan hipokromik mikrositer anemi, çok düşük MCV (anemi ile orantısız hipokromi ve belirgin mikrositoz), düşük transferin saturasyonu, anormal demir emilimi, defektif demir kullanımı, otozomal resesif kalıtım hastalığının temel özellikleridir (94).

Prevalansı bilinmese de özellikle çocuk ve genç yetişkinlerde diğer dirençli DEA nedenleri dışlandığında IRIDA dikkate alınmalıdır. Türkiye gibi sık akraba evliliği olan ülkelerde IRIDA oranı % 22 olarak rapor edilmiştir (94, 95). Bu nedenle IRIDA 'da artan farkındalık önemlidir (94).

2.4 ORAL DEMİR ABSORBSİYON TESTİ

ODAT demir eksikliği hastalarında demir emiliminin çalışılmasında yaklaşık 50 yılı aşkın süredir bilinmektedir. ODAT'nin basitliğine ve güvenilirliğine rağmen bu teknik hiç bir zaman popüler olmamıştır. 1990'larda ODAT'nin araştırılması için çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Bu test normal veya artmış demir depoları ile demir eksikliğine sahip bireylerde demir emiliminin yüksek olmasına dayanmaktadır (8).

Croby ve O'Neil-Cutting'in tanımlaması, ODAT'nin demir eksikliği için duyarlı bir belirteç olabileceğini açıklamaktadır (7). Costa ve arkadaşları ODAT'nin normal olgularda ve patolojik durumlarda sensitivite, basitlik ve tekrarlanabilirliği nedeniyle demir emiliminin up-regülasyonunu araştırmada da kullanılabileceğini bildirmiştir (6).

ODAT, DE ve özellikle demir malabsorbsiyonunu dışlamak için yararlı bir tanı aracıdır (8). Çeşitli çalışmalarda düşük doz (5-20 mg) ODAT'nin fizyolojik demir emilimini daha iyi yansıttığı belirtilmiştir. Costa ve arkadaşlarının 37 sağlıklı bireyde 10 mg ferröz sulfat ile yapılan ODAT'nde üç saat içinde 17 olguda plazma demirinde önemli bir artış görülmüştür (6).

ODAT'nin referans aralığını belirlemeye yönelik 122 sağlıklı gönüllüde yapılan başka bir çalışmada 10 mg demir sülfat verilmiştir (96). Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ODAT, bir gece açlık sonrası sabah 8'de başlanmış, 52,8 mg elemental demir 160 mg demir sülfat şeklinde verilmiştir. Serum demiri uygulamadan hemen önce ve demir alımından 3 saat sonra ölçülmüştür (8). Çocuklarda yapılmış ODAT'ne ait veri literatürde bulunmamaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamızda Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Polikliniği'nde 2015 yılında DEA ön tanısı konan 18 ay-17 yaş arası 78 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Tam kan sayımında hipokrom mikrositer anemili, demir, demir bağlama kapasitesi, TS ve serum ferritin değerleri DEA ile uyumlu olan olgular çalışmaya dahil edildi. DEA ön tanılı 18 ay-17 yaş arası çocuk hastalarda Hb değerleri yaşa göre düşük, serum demiri azalmış, demir bağlama kapasitesi artmış ve ferritin değerinin 12 ng/dl ve altında olması DEA olarak değerlendirildi (36). Çalışmada dışlanma kriteri olarak; hastaların malignite, kronik hastalık, enfeksiyon tanılarının olmamasına, eşlik eden başka hastalık olmamasına, diğer hipokrom ve mikrositer anemi tanılarının olmamasına dikkat edildi.

Tüm hastalara ODAT yapıldı. ODAT Crosby ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi bir gece açlık sonrası başlandı (7). Sekiz saatlik açlık sonrasında hastaların hemogram, serum demir, demir bağlama kapasitesi, serum ferritin düzeyine bakıldı. 4-6 mg/kg/gün +3 değerlikli demir oral yoldan verildi ve 2-4 saat sonra yalnızca serum demir düzeyi bakıldı. DEA olan çocuklarda ODAT'ne cevap alma kriteri olarak 6 haftalık oral demir tedavisi sonrasında Hb değerinde 1 gr /dl üzerinde olan yükseliş değerleri kabul edildi.

DDEA tanısı 6 haftalık oral demir tedavisi almalarına rağmen Hb değerinde 1 gr/dl'den daha az artış olarak kabul edildi (9). DDEA kabul edilenlere etyolojiye yönelik serum doku transglutaminaz Ig A, antiendomisyum antikor ve gaitada HP antijeni testleri yapıldı. DEA ve DDEA'li hastaların 6 hafta sonrasında tüm tetkikleri tekrarlandı.

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 27.10.2015 tarih ve 18 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlatıldı.

3.1 Laboratuvar tetkikleri

Hastalardan elde edilen serum örneğinden aynı gün demir, demir bağlama kapasitesi (FeBK), TDBK, ferritin, Ig A, doku transglutaminaz Ig A düzeyleri, venöz tam kan örneğinden hemogram ölçümü yapıldı. Hemogram standart olarak hazırlanmış EDTA'lı tüpe alınan venöz tam kandan siyanürsüz-fotometrik ölçüm yöntemi (Seimens, Advia212i, Erlangen, Germany) ile çalışıldı. Hastaların serum örneğinden demir kolorimetrik, FeBK fotometrik, TDBK hesaplamalı test (serum demiri+FeBK) ve ferritin elektrokemilüminesans yöntemi ile (Cobas 8000 Otoanalizör, Roche Diagnostics, Mannheim Almanya) ile çalışıldı.

Doku transglutaminaz Ig A serum örneğinden ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile (Quantalite, Dynex, İnova) çalışıldı.

Antiendomisyum antikor serum örneğinden Immunfluoresans Antikor Testi (IFA) yöntemi ile (Euroimmun IFF, Eurostar 2 mikroskop) çalışıldı.

Gaitada HP testi, Helicobacterpylori Antijen (HP Ag) test kiti ile çalışıldı, bu test HP antijenine karşı oluşan monoklonal antikorlar kullanılarak antijeni saptayan immunokromotografik bir testtir.

3.2 İstatiksel Analiz

Veriler, "statistical package for the social sciences" (SPSS) paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Ayrıca ODAT değerleri için uygun kesim noktasının belirlenmesinde ve bu kesim noktasına göre duyarlılık, seçicilik değerlerinin hesaplanmasında ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 78 hasta alındı. Çalışmaya katılan 78 hastanın yaş aralığı 1,5-17 yaş arasında değişmekle beraber ortalama yaş $8,44 \pm 5,78$ saptandı. Hastaların 29'u (%37,2) erkek, 49'u (%62,8) kızdır. Erkeklerin yaş ortalaması $4,25 \pm 4,19$ ve yaş aralığı 1,5-17 yaş arasında değişmekteydi. Kızların yaş ortalaması $10,9 \pm 5,17$ ve yaş aralığı 1,5-17 yaş arasında değişmekteydi. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre verileri Tablo 8' de gösterildi.

Tablo 8. Hastaların cinsiyet ve yaşa göre verileri

Cinsiyet	n	%	Yaş Ortalaması	Yaş Aralığı
Erkek	29	37,2	$4,25 \pm 4,19$	1,5-17
Kız	49	62,8	$10,9 \pm 5,17$	1,5-17
Toplam	78	100	$8,44 \pm 5,78$	1,5-17

Bütün hastaların hematolojik parametreleri ele alındığında; başlangıçta Hb $9,15 \pm 1,20$ g/dl, Hct % $30,43 \pm 3,58$, MCV $64,59 \pm 7,44$ fl, MCH $19,45 \pm 3,03$ pg, RDW % $18,79 \pm 3,21$, kırmızı küre (RBC) $4,64 \pm 0,44$ iken; 6 hafta sonra Hb $10,30 \pm 1,72$ g/dl, Hct % $33,92 \pm 4,56$, MCV $68,61 \pm 8,39$ fl, MCH $20,81 \pm 3,72$ pg, RDW % $19,63 \pm 4,36$, olarak bulundu. Kan demir profili incelendiğinde demir $19,89 \pm 6,04$ g/dl, serum TDBK $401,52 \pm 67,36$ µg/dl, ferritin $5,18 \pm 2,86$ ng/dl, TS % $5,17 \pm 2,04$ idi, 6 hafta sonrasında ise demir $40,06 \pm 30,40$ g/dl, serum TDBK $388,02 \pm 63,30$ µg/dl, ferritin $10,65 \pm 10,81$ ng/dl, TS % $10,87 \pm 8,45$ saptandı. Hastaların hematolojik verilerinin tanımlayıcı özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların hematolojik verilerinin tanımlayıcı özellikleri

	Başlangıç	6 hafta sonra
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD
Hb (g/dl)	9,15 ± 1,20	10,30 ± 1,72
Hct (%)	30,43 ± 3,58	33,92 ± 4,56
MCV (fl)	64,59 ± 7,44	68,61 ± 8,39
MCH (pg)	19,45 ± 3,03	20,81 ± 3,72
MCHC (%)	30,05 ± 2,26	30,18 ± 2,57
RDW (%)	18,79 ± 3,21	19,63 ± 4,36
Demir (g/dl)	19,89 ± 6,04	40,06 ± 30,40
TDBK (µg/dl)	401,52 ± 67,36	388,02 ± 63,30
Ferritin (ng/dl)	5,18 ± 2,86	10,65 ± 10,81
TS (%)	5,17 ± 2,04	10,87 ± 8,45

Hastalar DEA ve DDEA olarak iki gruba ayrıldı. 39 tane DEA’li hastanın 24’ü (%49) kız, 39 tane DDEA’li olan hastanın 25’i kız (%51) idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). DEA’li hastaların 15’i (%51,7) erkek, DDEA olan hastaların 14’ü (48,3) erkek idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. DEA ve DDEA’li hastaların cinsiyet dağılımı

	DEA		DDEA		P
	n(39)	%	n(39)	%	
Cinsiyet					
Kız	24	49	25	51	>0,05
Erkek	15	51,7	14	48,3	>0,05

DEA'li olan hastaların tedavi öncesi başlangıç Hb değerleri $9,32 \pm 1,14$ g/dl, DDEA'li olan hastaların $8,97 \pm 1,25$ g/dl olarak bulundu. DEA'li olan DDEA'li hastaların tedavi öncesinde Hb değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta Hb değerleri DEA'li olanlarda $11,41 \pm 1,35$ g/dl, DDEA'li olanlarda $9,19 \pm 1,29$ g/dl olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta Hb değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

DEA'li olan hastaların tedavi öncesi başlangıç Hct değerleri $\%31,29 \pm 2,82$, DDEA'li hastaların $\% 29,5 \pm 4,06$ olarak bulundu. Her iki grup arasında tedavi öncesi Hct değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta Hct değerleri DEA'li olanlarda $\%36,66 \pm 3,61$, DDEA'li olanlarda ise $\%31,18 \pm 3,7$ olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta Hct değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

DEA'li olan hastaların tedavi öncesi MCV değerleri $67,02 \pm 7,1$ fl, DDEA'li olan hastaların $62,15 \pm 7,05$ fl olarak bulundu. Her iki grup arasında tedavi öncesi MCV değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta MCV değerleri DEA'li olanlarda $73,02 \pm 7,49$ fl, DDEA'li olanlarda $64,20 \pm 6,84$ fl olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta MCV değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

RDW değeri DEA'li olan hastaların tedavi öncesinde $\%18,48 \pm 3,73$, DDEA'li hastalarda $\%19,1 \pm 2,61$ olarak bulundu. Her iki grup arasında tedavi öncesi RDW değerleri açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta RDW değerleri DEA'li olanlarda $\%20,52 \pm 5,65$, DDEA'li olanlarda $\%18,75 \pm 2,24$ olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta RDW değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).

Serum demir düzeyi DEA'li hastaların tedavi öncesinde $20,51 \pm 6,41$ g/dl, DDEA'li olanların ise $19,28 \pm 5,67$ g/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında tedavi öncesi serum demir düzeyleri açısından istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta serum demir değerleri DEA'li hastalarda $49,89 \pm 37,5$ g/dl, DDEA'li hastalarda $30,23 \pm 16,28$ g/dl olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta serum demir düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Serum TDBK DEA'li hastaların tedavi öncesinde $393,64 \pm 68,81$ µg/dl, DDEA'li hastaların ise $409,41 \pm 65,82$ µg/dl olarak bulundu. Her iki grup arasında tedavi öncesi TDBK değerleri açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta TDBK değerleri DEA'li hastalarda $378,53 \pm 59,25$ µg/dl, DDEA'li hastalarda $397,51 \pm 66,51$ µg/dl olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta serum TDBK düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).

TS değeri DEA olan hastalarda tedavi öncesinde $\%5,40 \pm 2,19$, DDEA olanlarda ise $\%4,91 \pm 1,86$ olarak bulundu. DEA'si olan ve DDEA olan hastaların tedavi öncesi TS değerlerinde istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta TS DEA'si olanlarda $\%13,81 \pm 10,2$, DDEA'si olanlarda $\%7,92 \pm 4,64$ olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta serum düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Serum ferritin düzeyleri DEA olan hastalarda tedavi öncesinde $5,40 \pm 3,11$ ng/dl, DDEA'li olanlarda ise $4,95 \pm 2,60$ ng/dl olarak bulundu. DEA olan ve DDEA olan hastaların serum ferritin düzeylerinde fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta serum ferritin düzeyleri DEA'si olanlarda $15,42 \pm 13,24$ ng/dl, DDEA'li olanlarda $5,87 \pm 3,82$ ng/dl olarak bulundu. Tedavi sonrası 6. hafta serum düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Tablo 11'de DEA ve DDEA'li olanların hematolojik verileri özetlenmiştir.

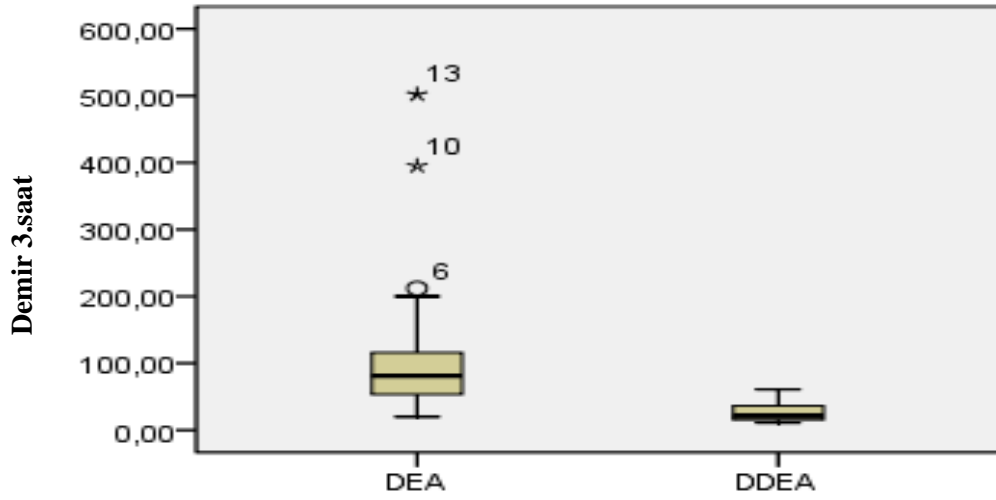
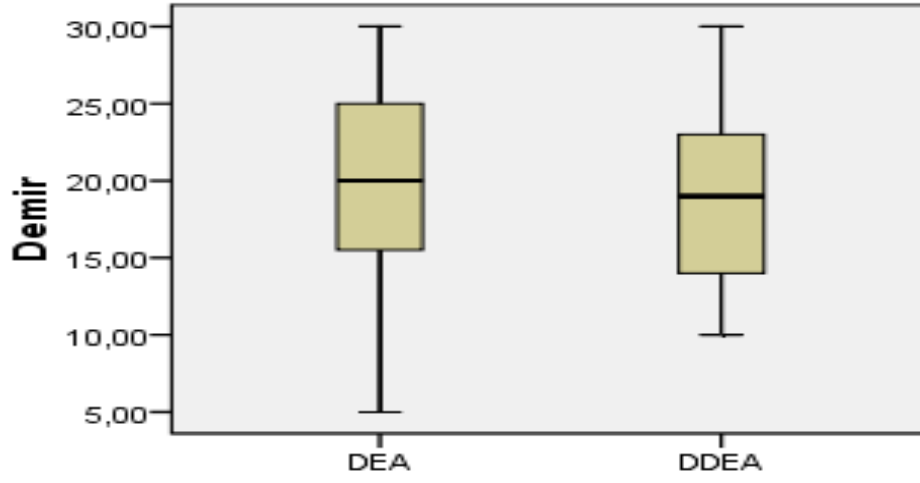
Tablo 11. DEA ve DDEA’li hastaların hematolojik verileri

	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	DEA	DDEA	P	DEA	DDEA	P
Hb (g/dl) (ort ± SS)	9,32 ± 1,14	8,97 ± 1,25	>0,05	11,41 ±1,35	9,19 ±1,29	<0,001
Hct (%) (ort ± SS)	31,29 ± 2,82	29,57± 4,06	<0,05	36,66 ±3,61	31,18 ±3,70	<0,001
MCV (fl) (ort ± SS)	67,02 ± 7,10	62,15± 7,05	<0,05	73,02 ±7,49	64,20 ±6,84	<0,001
RDW (%) (ort ± SS)	18,48 ± 3,73	19,10± 2,61	>0,05	20,52 ±5,65	18,75 ±2,24	>0,05
Demir (g/dl) (ort ± SS)	20,51 ± 6,41	19,28± 5,67	>0,05	49,89 ±37,5	30,23 ±16,2	<0,05
TDBK (µg/dl) (ort ± SS)	393,6 ± 68,8	409,4± 65,8	>0,05	378,5 ±59,2	397,5 ±66,5	>0,05
Ferritin (ng/dl) (ort ± SS)	5,40 ± 3,11	4,95 ± 2,60	>0,05	15,42 ±13,2	5,87 ± 3,82	<0,001
TS (%) (ort ± SS)	5,44 ± 2,19	4,91 ± 1,86	>0,05	13,81 ±10,2	7,92 ± 4,64	<0,05

ODAT değerlerinde 0. saat serum demir düzeyi DEA olan hastalarda $20,51 \pm 6,41$ g/dl, 3. saat serum demir düzeyi $104,66 \pm 93,39$ g/dl olarak bulundu. DEA olan hastalarda 0. saat ve 3. saat serum demir düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). DDEA’li olan $19,28 \pm 5,67$ g/dl, 3. saat serum düzeyi $26,25 \pm 13,44$ g/dl olarak bulundu. DDEA’li olan hastalarda 0. saat ve 3. saat serum demir düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tablo 12 ve Grafik 1’de ODAT değerleri verilmiştir.

Tablo 12. ODAT değerleri

Serum Fe(g/dl)	O. saat Fe	3.saat Fe	P
DEA	20,51 ± 6,41	104,66 ± 93,39	<0,001
DDEA	19,28 ± 5,67	26,25 ± 13,44	>0,05



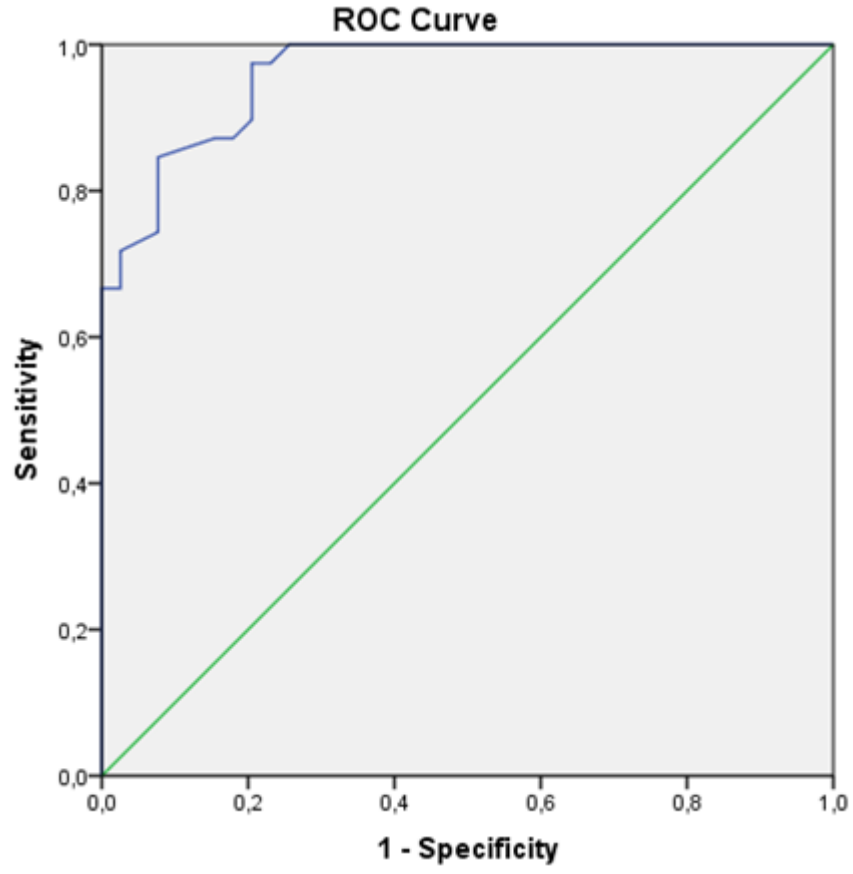
Grafik 1: ODAT değerleri

DDEA'li hastalarda bakılan doku transglutaminaz Ig A 5 (%12,8) kişide pozitif, 34 (%87,2) kişide negatif saptandı. Antiendomisyum antikor 5 (%12,8) kişide pozitif, 34 (%87,2) kişide negatif saptandı. Gaitada HP antijeni 6 (%15,4) kişide pozitif, 33 (%84,6) kişide negatif saptandı (Tablo 13).

Tablo 13. DDEA olan hastaların dokutransglutaminaz Ig A, Antiendomisyum antikor, gaitada HP antijeni pozitif ve negatiflik dağılımları

	Pozitif		Negatif	
	n	%	n	%
Doku transglutaminaz Ig A	5	12,8	34	87,2
Antiendomisyum Antikor	5	12,8	34	87,2
Gaitada HP Antijeni	6	15,4	33	84,6

ODAT'nin ROC eğrisi Grafik 2'de gösterilmiştir.



Grafik 2: ODAT'nin ROC eğrisi

Grafik 2'de görülen ODAT'nin ROC eğrisinde eğri altındaki alan 0,960 ($p < 0,001$) olup kesim değeri 30 mg/dl alındığında sensitivitesi %74,4, spesifitesi %93 saptandı.

5. TARTIŞMA

DE tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur (27). Dünya çapında aneminin 1,62 milyon kişiyi (nüfusun %24,8'ini) etkilediği bildirilmiştir. DSÖ'nün verilerine göre anemi prevalansı okul öncesi çağı çocuklarda (%47) ve hamile kadınlarda (%42) olduğu bildirilmiştir (97). DEA dünyada ve ülkemizde en sık görülen anemi nedenidir (1). En sık 6-24 ay arasındaki süt çocukları ve ergenlerde görülmektedir (3). Yapılan çalışmalarda süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliğinin mental ve motor gelişme üzerindeki kalıcı olumsuz etkilerinin gösterilmesi, DEA'de erken tanı, tedavi ve korunmanın önemini ortaya çıkarmaktadır (47, 48).

Son yıllarda çeşitli hastalıklarda etkilenen demir emilimi nedeniyle, demir metabolizması üzerine yapılan yeni çalışmalar demir emiliminin moleküler mekanizmalarını açığa çıkarmaya başlamıştır. Demir emilim düzeyinin belirlenmesi klinikte patolojik durumların tanısında yardımcı olacaktır. ODAT ilk olarak 60 yıl önce tanımlanmıştır. Demir emiliminin incelenmesinde ilk olarak demir radyoizotopu kullanılmıştır, ancak kullanımının sadece araştırma merkezlerinde olması ve radyasyon maruziyeti nedeni ile klinik kullanımı kısıtlanmıştır. 1984 yılında Crosby ve arkadaşları tarafından intestinal demir emiliminin değerlendirilmesinde ilk olarak oral ferröz sülfat uygulamasını içeren bir prosedür uygulanmıştır (98).

1990'larda ODAT'nin araştırılması için çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Bu test normal veya artmış demir depoları ile demir eksikliğine sahip bireylerde demir emiliminin yüksek olmasına dayanmaktadır (8). Crosby ve O'Neil-Cutting'in tanımlaması, ODAT'nin demir eksikliği için duyarlı bir belirteç olabileceğini açıklamaktadır (7). Costa ve arkadaşları ODAT'nin normal olgularda ve patolojik durumlarda hassaslık, basitlik ve tekrarlanabilirliği nedeniyle demir emiliminin up-regülasyonunu araştırmada da kullanılabilceğini bildirmiştir (6). Çeşitli çalışmalarda düşük doz (5-20 mg) oral demir emilim testinin fizyolojik demir emilimini daha iyi yansıttığı belirtilmiştir.

Costa ve arkadaşlarının 37 sağlıklı bireyde 10 mg ferröz sülfat ile yaptıkları ODAT 'nde üç saat içinde 17 kişide plazma demirinde önemli bir artış görülmüştür (6). ODAT' nin referans aralığını belirlemeye yönelik Jensen ve arkadaşlarının 122 sağlıklı gönüllüde yaptığı bir çalışmada 10 mg demir sülfat verilmiştir. 1. 2. ve 3.saat serum demir düzeyleri bakılmış, menopoz öncesi kadınlarda 0-34 mmol/l ve demir eksikliği olmayan diğer tüm sağlıklı bireyler (erkek ve postmenopozal kadınlarda) için 0 -11 mmol /l referans aralıkları tespit edilmiştir (96).

Fonseca ve arkadaşları 25 romatoid artritli hastada ODAT ile demir depolarını değerlendirmiştir. ODAT, DEA olan aktif romatoid artritli hastalarla kronik hastalık anemisi olanları ayırt etmeye yardımcı olmuştur (99).

Joosten ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptığı bir çalışmada, 76 yaşlı ve 30 sağlıklı yetişkine düşük doz (20 mg) oral demir ile ODAT yapılmıştır. 76 yaşlı hastanın 34 tanesinde DEA, 21'inde kronik hastalık anemisi, 23'ünde anemi saptanmış, 11'inde anemi saptanmamış. ODAT Crosby ve arkadaşlarının tanımladığı gibi 8 saatlik açlık sonrası yapılmış ve 20 mg ferröz sülfat alımından sonra 60. dakika, 120. dakika ve 180. dakikada serum demir seviyelerine bakılmıştır. 0. saatten sonraki maksimum serum demir artışı değeri kronik hastalık anemisi olanlarda demir eksikliği olanlara göre belirgin düşük bulunmuştur. Bu çalışmada test için %97 spesitivite, %50 sensitivite saptanmıştır. ODAT'nin vücut demir depolarının değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olduğu, demir emilimini değerlendirmede de rutin klinik test olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (100).

Jensen ve arkadaşları kemik iliği depolarını tahmin etmek ve aneminin farklı kategorilerinin ayrımı için 85 anemik hastaya 10 mg ferröz sulfat ile ODAT uygulanmıştır. Hastalar primer kemik iliği hastalığı, DEA, kronik hastalık anemisi ve kronik inflamatuvar hastalığı (vaskulit vb.) olanlar olarak gruplara ayrılmıştır. ODAT sonuçlarında DEA olanlarda kronik hastalık anemisi olanlara göre yüksek bulunmuştur ve ODAT için %100 spesitivite, %46 sensitivite saptanmıştır. ODAT'nin DEA ve kronik hastalık anemisi ayrımında yardımcı olabileceği düşünülmüştür (101).

Son yıllarda ODAT ile ilgili yapılan çalışmalardan Kobune ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 17 sağlıklı yetişkin, 18 DEA'li, 14 kronik hastalık anemisi olan hastada diğer çalışmalardan farklı olarak 100 mg sodyum ferröz sülfat kullanılarak ODAT uygulanmıştır. 15. 30. 60. 120. dakika ve 180. dakika serum demir düzeylerine bakılmış, ayaktan hastalar için testin uygulanabilirliği göz önüne alındığında 120. dakika serum demiri en uygun parametre olacağı düşünülmüştür. 120. dakikada serum demiri DEA olanlarda kronik hastalık anemisi olanlara göre yüksek bulunmuştur. ODAT'nin gastrointestinal demir emiliminin değerlendirilmesinde yararlı bir tarama testi olduğu sonucuna varılmıştır (98).

İsviçre'de 25'i erkek, 24'ü kadın olmak üzere 49 sağlıklı gönüllüye 200 mg +2 değerlikli demir verilerek ODAT uygulanmış, testin 2. ve 4. saatinde serum demir değerlerinde artış görülmüştür. ODAT'nin 2. veya 4. saatinden sonra en az 9 mmol / l bir artış görülmüş, test başlangıcına göre %50-200'lik artış saptanmıştır. ODAT'nin açıklanamayan DEA'nde ve oral demir takviyesine rağmen Hb ve/veya ferritin değerlerinde yeterli artış olmayan hastalarda demir emilim bozukluğunu değerlendirmede yardımcı olabileceği kanısına varılmıştır (102).

Ülkemizde Hacibekiroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral demir tedavisine yanıt vermeyen 46 DEA'li hastaya 160 mg +2 değerlikli demir sülfat verilerek ODAT uygulanmış, 40 hastada test başlangıcına kıyasla 3. saat serum demir düzeyleri 91 mcg/dl'yi aşmış, ODAT sonrası serum demir düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. 3. saat serum demir düzeyinde artış olmayan 6 hastada ileri araştırma yapılmış, 4 hastada HP enfeksiyonu ile ilişkili kronik atrofik gastrit saptanmış, 2 hastada herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. ODAT'nin DEA'li hastalarda demir emilimini değerlendirmede rutin klinik bir test olarak önerilebileceği sonucuna varılmıştır (8).

Yine ülkemizde Sılay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DEA olan yaşlı hastalarda demir emilimini değerlendirmek için ODAT yapılmıştır. 65 yaşlı ve 65 genç hastaya ODAT uygulanmış, yaşlı hastalarda genç hastalara göre ODAT değerleri düşük bulunmuştur. Yaşlı hastalarda genç hastalara göre demir emiliminin azaldığı, yaşlı hastalarda DEA saptandığında tedavi başlanmadan önce ODAT uygulanması, ODAT düşük olanlarda intravenöz demir tedavisi önerilebileceği sonucuna varılmıştır (103).

Son yapılan çalışmalarda ODAT, DEA olan hastalarda demir emilimini değerlendirmede rutin bir klinik test olarak önerilmektedir. Çocuklarda yapılmış ODAT'ne ait veri literatürde bulunmamaktadır. Yetişkinlerde yapılan ODAT ile ilgili yapılan çalışmalarda +2 değerlikli demir kullanılmıştır. İki değerli (ferröz) demir tuzları, üç değerlilere (ferrik) oranla daha iyi emilir, ancak gastrointestinal sistemde irritasyon, ishal, kabızlık, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi yan etkilere yol açabilmektedir (32). DEA olan çocuklarda +3 değerlikli demir içeren preparatların ferröz sülfat içerenlere göre tercih edilebilir olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (104). Demir +3 değerlikli palmitöz içeren komplekslerin demir sülfat içerenler kadar etkili olduğu, çocuklarda ferröz sülfata göre daha iyi tolere edilebilirlik ve tedaviyi kabul edilebilirlik açısından üstün olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (105). Çalışmamızda çocuklarda demir emilimini değerlendirmek için DEA ön tanısıyla başvuran çocuk hastalarda ODAT yapılmıştır. Çalışmamızda bu bilgiler ışığında ODAT için +3 değerli oral demir kullanılmıştır. ODAT için %74,4 sensitivite, %93 spesitivite saptandı. DDEA'si olan hastalarda 0. saat ve 3. saat serum demir düzeyleri arasında istatikselsel fark bulunmamış olup, DDEA olan hastalarda 3. saat serum demir değerleri DEA olan hastalara göre düşük bulunmuştur. Bu bulgular yapılan çalışmalarla uyumlu saptanmıştır.

DEA çocuklarda dünya çapında hala yaygın hematolojik hastalıktır. DEA tedavisinde ilk tercih oral demir takviyesidir. Ancak bazı hastalarda oral demir takviyesine yanıtızsızlık mevcuttur, parenteral demir tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (106). Klinik ve laboratuvar olarak DEA tanısı konulan 6 hafta oral demir tedavisi sonucu Hb değerinde 1gr/dl'nin altında artış olan hastalarda DDEA düşünülmelidir. Literatürde yetişkin hastalarda oral demir tedavisine direnç 4-6 hafta en az 100 mg/gün elemental demir kullanımına rağmen Hb değerinde 1 gr/dl den az artış olması olarak tanımlanmıştır (9). Çocuklarda DDEA tanısını koyduracak süre ve doz konusunda net bir bilgi bulunmamaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ÇH'nın nedeni açıklanamayan anemilerin bir bölümünden sorumlu olduğu konusunda fikir birliği oluşmuş gibi görünmektedir. Oral demir takviyesine dirençli DEA ÇH'nın en sık extraintestinal bulgusudur ve belirgin malabsorbsiyon olmadan da hastalığın tek bulgusu olabilmektedir (66, 67,107).

ÇH'nda anemi prevalansı değişmekte olup son çalışmalara göre %12 ile %69 arasında değişmektedir (66). Açıklanamayan DEA'si ile prezente olan hastalarda ÇH prevalansı %20 gibi yüksek olarak bildirilmiştir (66, 67).

Çocuk ve yetişkinlerde yapılan çalışmalarda ÇH olan hastaların %46-65,8'inde DEA rapor edilmiştir (108). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ÇH olan çocukların %48,2-80,1'inde DEA bildirilmiştir (109- 111).

DEA olan hastalarda serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile yapılan çalışmalarda ÇH sıklığı %0-%8,7 arasında saptanmıştır (66). DEA ile başvuran hastalarda rutin ince barsak biyopsisi yararlılığını değerlendiren başka bir çalışmada hastaların %8,7'sinde ÇH saptanmıştır (112).

İran'da Zamani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4120 DEA olan hastanın 206'sında (95'i erkek) DEA nedeni saptanamamıştır. Nedene yönelik yapılan incelemede 31 hastada tTG Ig A ve EMA pozitif saptanmış, 30 hastada (%14,6) duodenal biyopside ÇH saptanmış, 1 hastada biyopsi normal saptanmıştır. Açıklanamayan DEA'nde gastrointestinal sistem bulguları olmasa bile ÇH akılda tutulması gerektiği fikrine varmışlardır (113).

Ülkemizde Kalaycı ve arkadaşları tarafından DEA'li çocuklarda yapılan ilk prevalans çalışmasında 2-16 yaş arasında DEA'li olan 135 çocuk hastanın 6 (%4,4) tanesinde EMA antikorları pozitif bulunmuştur ve biyopside ÇH gösterilmiştir. DEA'nin ÇH'da sık görüldüğü ve çocuklarda ÇH'nın tek belirtisi olabileceği sonucuna varmışlardır (107).

Türkiye'de sağlıklı okul çağındaki çocuklarda yapılan başka bir prevalans çalışmasında, seroloji ve kanıtlanmış biyopsi ile ÇH prevalansı 1.115 (%0,87) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada yetersiz beslenme ve DEA'si olan çocuklarda ÇH açısından daha dikkatli olunması konusunda fikir birliğine varılmıştır (114).

Klinisyenlerin gastrointestinal bulgusu olmayan veya asemptomatik ÇH ile DEA arasındaki ilişkinin farkında olması gerektiği bildirilmiştir (107,113). Özellikle demir tedavisine dirençli olan hastalarda ÇH yüksek oranlarda bildirilmiştir (66, 67, 107).

Corracio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DEA ile hematoloji kliniğine başvuran 85 hastanın 5 tanesinde (%5,8) ÇH tespit edilmiştir, 5 hasta oral demir tedavisine cevap vermeyen grupta olmasından dolayı DDEA olanlarda ÇH prevalansı %20 saptanmıştır (115).

Türkiye’de açıklanamayan DEA olan 25’i erkek, 59’u kadın 84 yetişkin hastada yapılan çalışmada 7 hastada ÇH saptanmış, ÇH prevalansı %8,3 saptanmıştır. Oral demir tedavisine direnç olan hastalarda ÇH için serolojik testlerin yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (116).

Hershko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 150 DEA olan hastada oral demir tedavisine direnç 2 aylık demir tedavisine rağmen Hb değerlerinde 1 gr/dl’den daha az artış olarak tanımlanmıştır. 150 hastanın 82’sinde (%63) oral demire direnç mevcut olup, 48 hastada 2 aylık tedaviye rağmen Hb değerlerinde 1 gram/dl’den daha az artış görülmüş. Bu hastaların 8’inde (%5) ÇH saptanmıştır (88).

Balamtekin ve arkadaşlarının ÇH’nin gastrointestinal sistem bulguları olmayan klinik modelini araştırmak için 220 çocukta yaptıkları bir çalışmada tek bulgusu DDEA olan 19 hastada (%8,6) ÇH tanısı konulmuştur (110).

Türkiye’de çocuklarda başka yapılan bir çalışmada ise DEA olan, gastrointestinal sistem bulguları olmayan yaşları 2-16 arasında olan 61 çocuk hastada tTG Ig A bakılmış ve 13 hastada t TG Ig A pozitif saptanmıştır (%21,3). 61 hastanın 25 tanesinde oral demire direnç saptanmış ve bu 25 dirençli demir eksikliği olan hastanın 7 (%28) tanesinde ÇH tespit edilmiştir. DEA olan çocuklarda ÇH için tTG Ig A ile tarama yapılması konusunda fikir birliğine varılmıştır (117).

Çalışmamızda oral demir tedavisine direnç 6 haftalık oral demir tedavisine rağmen hemoglobin değerinde 1 gr/dl’den daha az artış olarak kabul edilmiştir. Yaşları 1,5-17 yaşları arasında olan 78 DEA’li olan çocuk hasta çalışmaya alındı ve 39’unda (%50) oral demire direnç saptandı. DDEA’si olan hastalarda ÇH için yapılan doku t TG Ig A ve EMA 5 hastada (% 12,8) pozitif saptandı. Çalışmamızdaki bu bulgular açıklanamayan DEA olan hastalarda ÇH ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

HP enfeksiyonu dünyada en yaygın görülen kronik mikrobiyal enfeksiyondur. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı gelişmiş ülkelere göre daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda HP enfeksiyonu sıklığının %65'lere kadar yükseldiği tahmin edilmektedir (74, 77). Son yıllarda HP ile DEA arasında ciddi ilişki olduğu öne sürülmüştür. Son meta-analizlerde HP enfeksiyonu DE ve DEA ile ilişkili olduğu ve HP enfeksiyonu tedavisi ile anemi ve demir depolarının iyileşebileceği sonucuna varılmıştır (118, 119).

Annibale ve arkadaşlarının gastrointestinal sistem semptomları olmayan vakalarda DEA'nin gastrointestinal nedenlerini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada 668 hastanın 71'i çalışma kapsamına alınmış. Bu hastaların 36'sında gastrointestinal kanama nedeni saptanamamış ve kanama nedeni bulunmayan 13 hastada HP gastriti, 19'unda atrofik gastrik, 4'ünde ÇH tespit edilmiştir (120).

Alaska'da Parkinson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2080 hastada HP enfeksiyonu ve serum ferritin düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış, 20 yaş altındaki hastalarda daha belirgin olmak üzere HP enfeksiyonu ile düşük ferritin düzeyleri arasında önemli ilişki bulunmuşlardır (121).

Milman ve arkadaşlarının 2794 sağlıklı erişkinde yaptığı bir çalışmada HP Ig G pozitif grupta negatif olan gruba göre serum ferritin düzeyi düşük bulunmuş ve bu farklılık erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda anlamlı saptanmıştır. HP enfeksiyonunun genel olarak düşük ferritin düzeyi ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (122).

Çocuklarda ilk olarak DEA'si ve HP enfeksiyonu ilişkisi 1991 yılında Blecker ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 15 yaşında DEA'si olan ve HP enfeksiyonuna bağlı kronik hemorajik gastriti olan kız hastada HP enfeksiyonu tedavisi sonrasında Hb değerleri normale gelmiştir (123).

Dufour ve arkadaşları 7 yaşındaki erkek çocukta 15 aylık oral demir tedavisine rağmen Hb değeri yükselmeyen bir çocukta HP Ig G, hızlı üreaz testi pozitif saptanmış ve yapılan üst gastrointestinal sistem biyopsisinde antrum örneklerinde yoğun bakteri (HP) tespit edilmiştir. HP eradikasyon tedavisi sonrasında oral demir preparatı verilmeden Hb ve demir depolarında yükselme görülmüş ve açıklanamayan tedaviye dirençli DEA vakalarında HP araştırılması görüşüne varılmıştır (124).

Carnicer ve arkadaşları tarafından açıklanamayan DEA'ne sahip ve 2 yıldır oral demir tedavisine dirençli, 11 yaşındaki kız hastada hızlı üreaz testi, üst gastrointestinal sistem biyopsisi histopatolojisi HP için pozitif saptanmıştır. HP tedavisi düzenlenmiş, oral demir tedavisi verilmeyen hastanın 5 hafta sonraki kontrolünde Hb ve ferritin değerlerinde yükselme saptanmıştır. HP enfeksiyonu olan hastalarda belirgin kanama olmadan ciddi DEA olabileceği, HP eradikasyonu yapılmadan anemi tedavi edilmesi etkisiz olacağı bildirilmiştir (125).

Choe ve arkadaşları tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada yaşları 10-17 arasında değişen, 33 'ü kız 10'u erkek olmak üzere 43 çocuk hasta çalışmaya alınmış, DEA olan preadelösan çocuklarda HP eradikasyonun anemi tedavisi üzerine etkisi araştırılmıştır. Hastalara serolojik inceleme, hızlı üre nefes testi ve endoskopik inceleme sonrası histopatoloji yapılmış 43 hastanın 25'inde (%58,1) HP tespit edilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmış, A grubuna oral demir ve HP eradikasyonu amacıyla üçlü tedavi, B grubuna demir yerine plasebo ve üçlü tedavi, C grubuna oral demir ve üçlü tedavi yerine plasebo verilmiştir. Tedavi sonrası 4. haftadaki ilk kontrolde ortalama Hb değeri artmış olup, en belirgin artış A grubunda olmuştur. HP eradikasyonunun demir tedavisine verilen yanıtı artırdığı, genç erişkinlerde DEA olduğunda HP açısından dikkat edilmesi sonucuna varılmıştır (126).

Yine Choe ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 15-17 arasında değişen oral demir tedavisine dirençli 21 kız hastada HP eradikasyon tedavisinin anemi üzerine etkileri incelenmiştir. Hastaların hepsine biyopsi yapılmış, 14 hastada histolojik olarak HP pozitif saptanmıştır. Hastalara eradikasyon tedavisi ve 6 hafta devam edecek oral ferröz sülfat tedavisi verilmiştir. Hb ve serum ferritin değerlerinin eradikasyon tedavisi sonrası yükseldiği görülmüştür (127).

İran'da Darvishi ve arkadaşlarının 6 yaş altındaki çocuklarda DEA ile HP enfeksiyonu ilişkisini incelemek için yaptıkları çalışmada, yaşları 40 -75 ay arası okul çağı öncesi 70 DEA'li çocuğa HP Ig G bakılmış ve hastaların 50'sinde (%81,3) seroloji pozitif saptanmış, çocuklarda DEA ile HP enfeksiyonu arasında ilişki saptanmış, dirençli demir eksikliği olan çocuklarda olası etken olarak HP enfeksiyonu düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (128).

Ülkemizde Kürekçi ve arkadaşlarının HP enfeksiyonu ile DE ve DEA arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada üre nefes testi ve gaitada HP

antijen testi ile HP enfeksiyonu tespit edilen 6-16 yaşları arasında olan 140 çocuk hasta çalışmaya alınmıştır. 18 (%12,5) hastada DEA ve 36 (%25,7) hastada DE saptanmış. Hastaların tamamında eradikasyon tedavi sonrası serum ferritin seviyeleri yükselmiş, DEA'li hastalarda Hb değerleri yükseldiği görülmüştür. HP enfeksiyonun çocuklarda DE ve DEA ile ilişkili olduğu, HP eradikasyonu ile oral demir tedavisi verilmeden DEA ve DE'nin düzelebileceği sonucuna varılmıştır (129).

Muhsen ve arkadaşlarının İsrail'de okul çağındaki çocuklarda ve bebeklerde DEA ile HP enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları bir çalışmada, yaşları 6-9 yaş arasında olan 200 okul çağındaki çocuk ve 6-18 aylık 197 bebek çalışmaya alınmış. Hastalarda Hb ve ferritin düzeyleri ve HP tespit etmek için gaitada HP antijeni incelenmiş. Gaita örneklerinde ELISA yöntemi ile monoklonal antikor ile HP antijeni bakılmış. Okul çağındaki çocuklarda 110 (%60,1) çocukta HP pozitif saptanırken 29 bebekte HP pozitif saptanmış. Anemi prevalansı HP pozitif okul çağı çocuklarda %15,5, HP pozitif bebeklerde %34,5 saptanmıştır. Bu çalışmada HP saptamak için sadece HP monoklonal antikorlara dayalı dışkı antijeni kullanılmış, HP enfeksiyonun okul çağındaki çocuklarda anemi ile ilişkisi yüksek saptanmıştır (130).

Bizim çalışmamızda da DDEA'li olan etyolojiye yönelik hastalarda monoklonal antikor yöntemi kullanılarak immunokromatografik bir test olan gaitada HP antijeni bakılmıştır. DDEA olan 39 hastada etyolojiye yönelik bakılan gaitada HP antijeni 6 hastada pozitif (%15,4) saptandı. Çalışmamızın sonuçları çocuklarda tedaviye dirençli DEA'si ve HP enfeksiyonu ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızın sonucunda çocuklarda demir emilimini değerlendirmede ODAT'nin yararlı ve güvenilir bir test olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda demir emiliminin dirençli DEA olanlarda azaldığı görülmüştür. Ayrıca DDEA olanlarda etyolojiye yönelik yapılan araştırmada t TG Ig A ve EMA 5 hastada (%12,8) pozitif ve gaitada HP antijeni 6 hastada (%15,4) pozitif saptandı. Çocuklarda DDEA'nde etyolojiye yönelik tarama yapılması ve demir emilimini değerlendirmede ODAT'nin kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Ancak bunun için kontrollü, geniş kapsamlı ve uzun çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan 78 DEA olan hastanın yaş aralığı 1,5-17 yaş arasında değişmekle beraber ortalama yaş $8,44 \pm 5,78$ saptandı. Hastaların 29'u (%37,2) erkek, 49'u (%62,8) kızdı. Erkeklerin yaş ortalaması $4,25 \pm 4,19$ ve yaş aralığı 1,5-15 yaş arasında değişmekteydi. Kızların yaş ortalaması $10,9 \pm 5,17$ ve yaş aralığı 1,5-17 yaş arasında değişmekteydi.

2. Hastalar DEA ve DDEA olarak iki gruba ayrıldı. 39 tane DEA'li hastalardan 24'ü (%49) kız, 39 tane DDEA'li olan hastalardan 25'i kız (%51) olarak bulundu ve istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). DEA'li hastaların 15'i (%51,7) erkek, DDEA'si olan hastaların 14'ü (%48,3) erkek olarak bulundu ve istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).

3. DEA'li ve DDEA'li hastaların tedavi öncesinde Hb değerleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). İki grup arasında tedavi sonrası 6. hafta Hb değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

4. DEA'li ve DDEA'li hastaların tedavi öncesi Hct değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Her iki grup arasında tedavi sonrası 6. hafta Hct değerleri arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

5. Her iki grup arasında tedavi öncesi MCV değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta MCV değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

6. Tedavi öncesi serum demir düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası 6. hafta serum demir düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

7. DEA ve DDEA olan hastaların tedavi öncesinde serum ferritin düzeylerinde her iki grup arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Her iki grup arasında tedavi sonrası 6. hafta serum ferritin düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

8. ODAT değerlerinde DEA'li olan hastalarda 0. saat ve 3. saat serum demir düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). DDEA'li olan hastalarda 0. saat ve 3. saat serum demir düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). DDEA olan hastaların 3. saat serum demir düzeyi DEA olanlara göre düşük bulundu.

9. ODAT'nin ROC eğrisine göre eğri altındaki alan 0,96 ($p<0,001$) olup kesim değeri 30 mg/dl alındığında sensitivitesi %74,4, spesifitesi %93 saptandı.

10. DDEA'li olan hastalarda etyolojiye yönelik bakılan t TG Ig A 5 (%12,8) kişide pozitif, 34 (%87,2) kişide negatif saptandı. EMA 5 (%12,8) kişide pozitif, 34 (%87,2) kişide negatif saptandı. Gaitada HP antijeni 6 (%15,4) kişide pozitif, 33 (%84,6) kişide negatif saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Wilson DB. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2009; 521-42.
2. World Health Organization. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers, Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1989.
3. Türk Hematoloji Derneği. Ulusal Tedavi Klavuzu 2011. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. Bölüm II. Sayfa 13-20.
4. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. Turk Pediatri Arş 2015;50(1):11-19.
5. Marignani M, Angeletti S, Bordi C, Malagnino F, Mancino C, Delle Fave G, Annibale B. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1997;32(6):617-22.
6. Costa A, Liberato LN, Palestra P, Barosi G. Small-dose iron tolerance test and body iron content in normal subjects. Eur J Haematol 1991;46(3):152-27.
7. Crosby WH, O'Neil-Cutting MA. A small-dose iron tolerance test as an indicator of mild iron deficiency. JAMA 1984 Apr 20;251(15):1986-87.
8. Hacibekiroglu T, Akinci S, Basturk AR, Bakanay SM, Ulas T, Guney T, Dilek I. A forgotten screening test for iron deficiency anemia: oral iron absorption test. Clin Ter 2013;164(6):495-97.
9. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 2014;123(3):326-33.
10. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr 2010;91(5):1461S-67S.

11. Brandenberger H, Maes RA, eds. Analytical toxicology for clinical, forensic and pharmaceutical chemists (Vol. 5). Berlin-New York: Walter de Gruyter 1997:297.
12. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research* 2012;1823(9):1434-43.
13. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Demir ve demir metabolizması. *Güncel Pediatri* 2012;10: 65-69.
14. Tüzün Y, Yakut M. Demir metabolizması ve herediter hemokromatozis. *Güncel Gastroenteroloji* 2009;13(2):94-97.
15. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nature Genetics* 2005;37(11),1264–69.
16. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochemical Journal* 2011;434(3),365–81.
17. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SKA, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 2001;409 (6817),198-201.
18. Hvidberg V, Maniecki MB, Jacobsen C, Højrup P, Møller HJ, Moestrup SK. Identification of the receptor scavenging hemopexin-heme complexes. *Blood* 2005;106 (7),2572-79.
19. Soe-Lin S, Apte SS, Andriopoulos B, Andrews MC, Schranzhofer M, Kahawita T, et al. Nramp1 promotes efficient macrophage recycling of iron following erythrophagocytosis in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009;106(14), 5960-65.
20. Lane DJR, Merlot AM, Huang MLH, Bae DH, Jansson PJ, Sahni S, Kalinowski, et al. Cellular iron uptake, trafficking and metabolism: Key molecules and mechanisms and their roles in disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* 2015;1853(5), 1130-44.

21. Rouault TA. The role of iron regulatory proteins in mammalian iron homeostasis and disease. *Nature Chemical Biology* 2006;2(8),406-14.
22. Guo B, Phillips JD, Yu Y, Leibold EA. Iron regulates the intracellular degradation of iron regulatory protein 2 by the proteasome. *Journal of Biological Chemistry* 1995;270(37), 21645-51.
23. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008;93(1):90-97.
24. Singh B, Arora S, Agrawal P, Gupta SK. Heparin: A novel peptide hormone regulating iron metabolism. *Clinica Chimica Acta* 2011;412(11-12),823-30.
25. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000;5: 299-309.
26. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2008;2(2):43-57.
27. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for program managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
28. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.
29. Gür E, Yıldız I, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in Istanbul. *J Trop Pediatr* 2005;51(6):346-50.
30. Andrews N. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Kenneth R, Nathan DG, Oski SH (editors). *Hematology of Infancy and Childhood*. 5th ed, Philadelphia. WB Saunders, 1998: 423-61.

- 31.** Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014 30;123(5):615-24.
- 32.** 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; 409-19.
- 33.** Şükrü A, Genel F, Atlıhan F, Serdarlıoğlu E. 6 ay-15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000;7(4);175-80.
- 34.** Sağlık Bakanlığı, 12-23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu. Ankara, 2009, Çocuklarda demir eksikliği anemisi. Bölüm II. Sayfa 7.
- 35.** Montgomery RR, Scott JP. Anemias of inadequate production. Iron-deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20.th edit. WB Saunders Company, Philadelphia, 2015; 2323-26.
- 36.** Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. *Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 5th Ed 2011;38-57.
- 37.** Özsoylu S. Süt çocuğunun beslenmesi ve anne sütü. Ankara; TSTV yayınları No: 1: 1-34.
- 38.** Mao X, Yao G. Effect of vitamin C supplementations on iron deficiency anemia in Chinese children. *Biomed Environ Sci* 1992;5(2):125-29.
- 39.** Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: a comprehensive review. *Nutr Rev* 1996; 54: 295-317.
- 40.** Gümrük F, Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;3:265-85.
- 41.** Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46:329-34.

- 42.** Chandra RK. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch Dis Child* 1973; 48: 864-70.
- 43.** Youdim MB, Grahame-Smith DG, Woods HF. Some properties of human platelet monoamine oxidase in iron-deficiency anaemia. *Clin Sci Mol Med* 1976;50 (6): 479-85.
- 44.** Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D(1) and D(2) receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 409-18.
- 45.** Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J, 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: 681-89.
- 46.** Beard JL. Iron biology in immunefunction, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(2S-2):568S-79S.
- 47.** Lozoff B, Beard J, Connor J, Beard J, Connor J, Felt B, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006;64:34-91.
- 48.** Yalcin SS, Yurdakok K, Acikgoz D, Ozmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000;42(6):625-30.
- 49.** Ağaoğlu L. Kan hastalıkları, Anemiler In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri cilt 2* 16 B İzmir Nobel Tıp Kitapevleri:2002;1042-64.
- 50.** Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron deficiency anemia and infant development: effects on extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996;129:382-89.
- 51.** Punnonen K, Rajamäki A. Evaluation of iron status of finnish blood donors using serum transferrin receptor. *Transfus Med* 1999;9(2):131-34.

- 52.** Brittenham GM: Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and iron overload in: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al(eds). Hematology. Basic Principles and Practice. 3 th ed. London: Churcill Livingstone 1991; 368-92.
- 53.** Timur Ç, Ulukutlu L, Yüksel L, Ergeneman G, Yıldız İ. Demir eksikliği ile beta talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısında RDW'nin değeri. Türk Pediatri Arşivi 1999; 34: 39-42.
- 54.** Glader B. Iron-deficiency anemia. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed, Philadelphia: W.B Saunders, 2004: 1614-16.
- 55.** Iron fortification of infant formulas. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition . Pediatr 1999; 104: 119-23.
- 56.** Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. J Pediatr 1991;118(5):687-92.
- 57.** Baghbanian M, Farahat A, Vahedian HA, Sheyda E, Zare-Khormizi MR. The prevalence of celiac disease in patients with iron-deficiency anemia in center and south area of Iran. Arq Gastroenterol 2015;52(4):278-82.
- 58.** Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol 2012 14;18(42):6036-59.
- 59.** Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, Öztürk Y. Erzurum ve çevresinde erişkin popülasyonunda endoskopik Çölyak (gluten) hastalığı sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2013;12(1):13-16.
- 60.** Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Am J Gastroenterol 2011;106(8):1512-17.

- 61.** Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):377-81.
- 62.** Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak hastalığı, *Güncel Pediatri* 2005;2:47-50.
- 63.** Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.
- 64.** Tuhan H, Işık S, Abacı A, Şimşek E, Anık A, Anal Ö, et al. Hashimoto tiroiditi tanılı çocuk ve ergenlerde çölyak hastalığı. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51: 100-05.
- 65.** Leonard MM, Fogle R, Asch A, Katz A. Screening for celiac disease in a pediatric primary care setting. *Clin Pediatr (Phila)* 2016; 55: 214-18.
- 66.** Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
- 67.** Karaman K, Akbayram S, Kar S, Demirören K. Prevalence of celiac disease in children with iron deficiency anemia in Van Lake Region of Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38.143-46.
- 68.** Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (Çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji* 15/1, 2011;58-72.
- 69.** Yönal O, Özdil S, Çölyak hastalığı. *Güncel gastroentereoloji* 18/1, 2014;93-100.
- 70.** Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.

71. Kuloğlu Z. Çölyak hastalığı. Türkiye Çocuk Hastalık Dergisi 2014; 2: 105-11.
72. Usta Y, Özen H. Helicobacter pylori enfeksiyonu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 136-45.
73. Çaltepe G, Genç G, Yüce Ö, Kalaycı AG, Özkaya O, Hökelek M. Henoch-schönlein purpuralı çocuklarda helicobacter pylori sıklığı. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2016; 1: 27-30.
74. Gheibi Sh, Farrokh-Eslamlou HR, Noroozi M, Pakniyat A. Refractory iron deficiency anemia and Helicobacter Pylori infection in pediatrics: A review. Iran J Ped Hematol Oncol 2015;5(1):50-64.
75. iftel S, Okçu N, Dursun H, Albayrak F, Usta S. Bölgemizde Helicobacter Pylori sıklığı. Akademik Gastroentoloji 2016; 15(1):1-14.
76. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of Helicobacter pylori in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. BMC Public Health 2013;13: 1215.
77. Ozen A, Ertem D, Pehlivanoglu E. Natural history and symptomatology of Helicobacter pylori in childhood and factors determining the epidemiology of infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42: 398-404.
78. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175- 86.
79. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56(6):772-81.
80. Şimşek İ, Binicier ÖB. Helicobacter pylori .İç Hastalıkları Dergisi 2011;18:13-26.
81. Sichere SH. Epidemiology of food allergy. J Allergy Clin Immunol 2011;127:594-602.

- 82.** Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(2):221-29.
- 83.** Koca T, Akçam M. İnek sütü protein alerjisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42 (2): 268-73.
- 84.** Gürsan N. Gastritlerin sınıflandırılması ve derecelendirilmesi. *EAJM* 38, 2006; 113-18.
- 85.** Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):459-62.
- 86.** Gonçalves C, Oliveira ME, Palha AM, Ferrão A, Morais A, Lopes AI. Autoimmune gastritis presenting as iron deficiency anemia in childhood. *World J Gastroenterol* 2014;20(42):15780-86.
- 87.** Hershko C, Patz J, Ronson A. The anemia of achylia gastrica revisited. *Blood Cells Mol Dis* 2007;39(2):178-83.
- 88.** Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005;90(5):585-95.
- 89.** Russell AC, Black JO, Schwartz DA, Correa H, Rosen MJ. 15-year-old girl with metaplastic atrophic gastritis and enterochromaffin-like cell hyperplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55: e148-e51.
- 90.** Greenwood DL, Crock P, Braye S, Davidson P, Sentry JW. Autoimmune gastritis and parietal cell reactivity in two children with abnormal intestinal permeability. *Eur J Pediatr* 2008;167(8):917-25.

- 91.** Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40(5):569-71.
- 92.** Gürsel O, Eker İ, Kürekçi AE, Demir metabolizması ve bozuklukları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2015; 1: 71-77.
- 93.** Akin M, Atay E, Oztekin O, Karadeniz C, Karakus YT, Yılmaz B, et al. Responsiveness to parenteral iron therapy in children with oral iron-refractory iron-deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2014; 31:57-61.
- 94.** Yılmaz Keskin E, Yenicesu İ. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Turk J Haematol* 2015;32(1):1-14.
- 95.** Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. *J Biosoc Sci* 2008;40:137- 48.
- 96.** Jensen NM, Brandsborg M, Boesen AM, Yde H, Dahlerup JF. Low-dose oral iron absorption test: establishment of a reference interval. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58(6):511-19.
- 97.** World Health Organization. World prevalence of anemia 1993-2005. WHO Global Database on Anemia. Switzerland,2008.
- 98.** Kobune M, Miyanishi K, Takada K, Kawano Y, Nagashima H, Kikuchi S, et al. Establishment of a simple test for iron absorption from the gastrointestinal tract. *Int J Hematol* 2011;93(6):715-19.
- 99.** Fonseca A, Beswick K, Kelsey SM, et al. Low-dose iron absorption test and the anaemia of rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* 1987;26 (Suppl 2):110.
- 100.** Joosten E, Vander Elst B, Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalized patients. *Eur J Haematol* 1997;58:99-103.

- 101.** Jensen NM, Brandsborg M, Boesen AM, Yde H, Dahlerup JF. Low dose oral iron absorption test in anaemic patients with and without iron deficiency determined by bone marrow iron content. *Eur J Haematol* 1999; 63: 103-11.
- 102.** Kloepfer K, Schmid P, Wuillemin WA, Rüfer A. Reference values for oral iron absorption of bivalent iron in healthy volunteers. *Swiss Med Wkly* 2015 22;145:w14063.
- 103.** Silay K, Akinci S, Yalcin A, Guney T, Ulas A, Ozer O, et al. The status of iron absorption in older patients with iron deficiency anemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(17):3142-45.
- 104.** Ozsurekci Y, Unal S, Cetin M, Gumruk F. Comparison of ferrous sulfate, polymaltose complex and iron-zinc in iron deficiency anemia. *Minerva Pediatr* 2015 22.
- 105.** Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: A randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr* 2011:524520.
- 106.** Cook JD. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):319-32.
- 107.** Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr* 2005;94(6):678–81.
- 108.** Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatr Int* 2015;57(1):107-12.
- 109.** Dinler G, Atalay E, Kalaycı AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009; 5(4): 282-86.

- 110.** Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010;52(3):239-44.
- 111.** Kuloğlu Z, Kirsacıoğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei Med J* 2009;50(5):617-23.
- 112.** Grisolano SW, Oxentenko AS, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(9):756-60.
- 113.** Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, Amiri A, Najafi S, Alimohamadi SM, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14(48):7381-85.
- 114.** Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(8):689-91.
- 115.** Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998;43(3):673-78.
- 116.** Çekin AH, Çekin Y, Sezer C. Celiac disease prevalence in patients with iron deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23 (5): 490-95.
- 117.** Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:334-38.
- 118.** Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13(5):323-40.
- 119.** Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16(7):886–96.

- 120.** Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001;111(6):439-45.
- 121.** Parkinson AJ, Gold BD, Bulkow L, Wainwright RB, Swaminathan B, Khanna B, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* in the Alaska native population and association with low serum ferritin levels in young adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7(6):885-88.
- 122.** Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jørgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115(2):268-74.
- 123.** Blecker U, Renders F, Lanciers S, Vandenplas Y. Syncope's leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur J Pediatr* 1991;150 (8):560-61.
- 124.** Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17(2) :225-27.
- 125.** Carnicer J, Badía R, Argemí J. *Helicobacter pylori* gastritis and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25(4):441.
- 126.** Choe YH, Kim SK, Son BK, Lee DH, Hong YC, Pai SH. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4(2):135-39.
- 127.** Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 2000;89(2):154-57.
- 128.** Darvishi M, Ziari K, Mohebbi H, Alizadeh K. Association between iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection among children under six years in Iran. *Acta Med Iran* 2015;53(4):220-24.

129. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E, Senses Z, Okutan V, et al. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005;51(3):166-69.

130. Muhsen K, Barak M, Henig C, Alpert G, Ornoy A, Cohen D. Is the association between *Helicobacter pylori* infection and anemia age dependent? *Helicobacter* 2010;15(5):467-72.