



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

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE İZOLE FERRİTİN
EKSİKLİĞİNİN 1-5 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA BİLİŞSEL
FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİ SONRASI BİLİŞSEL
FONKSİYONLARDAKİ DEĞİŞİMİN GÖZLEMLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Bahri Can DURAN

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Gürbüz AKÇAY

ŞUBAT 2022
DENİZLİ

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan tez sorumlusu hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Gürbüz AKÇAY'a,

Uzmanlık eğitimi süresince hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Dolunay GÜRSES olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Tezimin hazırlanmasında emek harcayan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL hocam ve psikolog Hidayet İMANÇLI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleriyle hep yanımda olan ve eğitimime çok büyük katkı sağlayan canım abim Taner ATILGAN'a,

Yoğun mesai saatlerinde ve nöbetlerde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, güzel anılar biriktirdiğim asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve tüm bu zorlu süreçte desteğini esirgemeyen annem Ayşe DURAN, babam Ali DURAN ve kardeşim Sena DURAN'a,

Tezimin tüm aşamalarında hep yanımda olan, desteğini hiç esirgemeyen, bu sürecin en güzel şekilde atlatılmasında baş rol oynayan canım eşim Selma Aybike DURAN'a, gönülden teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Bahri Can DURAN

Denizli, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ixx
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demir metabolizması, dağılımı, emilimi ve transportu	3
2.1.1. Demir	3
2.1.2. Demir metabolizması.....	3
2.1.3. Demir dağılımı ve emilimi.....	4
2.1.4. Hem demir emilimi.....	6
2.1.5. Non-hem demir emilimi	7
2.1.6. Demirin hücreler tarafından alınması ve transportu	8
2.2. Organizmanın demir dengesinin düzenlenmesi	10
2.2.1. Hücresel düzeyde düzenleme	10
2.2.2. Sistemik demir dengesi ve hepsidin	10
2.3. Hematopoez	12
2.3.1. Eritrositlerin gelişimi.....	12
2.3.2. Hemoglobin.....	13
2.3.2.1. Hemoglobinin oksijenle birleşmesi	14
2.3.2.2. Hemoglobinin yıkımı.....	14
2.4. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi	14
2.4.1. Tanımı ve sıklığı.....	14
2.4.2. Etiyoloji	16
2.4.3. Klinik bulgular.....	18
2.4.4. Tanı ve laboratuvar bulguları	20
2.4.5. Demir eksikliğinin önlenmesi.....	23
2.4.6. Tedavi	24
2.4.7. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve izlem	26
2.5. Demir eksikliğinin beyin gelişimi ve nörolojik fonksiyonlar üzerine etkisi	26
2.6. Bebeklik ve çocukluk döneminde büyüme ve gelişme	30
2.7. Gelişimin izlenmesi ve gelişim testlerinin önemi.....	32
2.8. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE).....	34
2.8.1. AGTE'deki alt testler	34
2.8.2. AGTE'nin uygulanması	35

2.8.3.	Alt Test Puanlarının Hesaplanması	35
2.8.4.	Toplam puanın (T puanı) hesaplanması ve yorumlanması.....	35
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1.	Çalışma şekli	36
3.2.	Laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi	38
3.3.	Ankara Gelişim Tarama Envanteri	38
3.4.	İstatistiksel analiz	39
4.	BULGULAR	40
5.	TARTIŞMA	56
6.	SONUÇ	65
7.	KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	:	Anabilim Dalı
BD	:	Bilim Dalı
DE	:	Demir Eksikliği
DEA	:	Demir Eksikliği Anemisi
AGTE	:	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
THD	:	Türk Hematoloji Derneği
UNICEF	:	Birleşmiş Milletler Uluslararası Çocuklara Acil Yardım Fonu
Fe	:	Demir
Fe ⁺³	:	Ferrik Demir
Fe ⁺²	:	Ferröz Demir
GİS	:	Gastrointestinal Sistem
mg	:	Miligram
µg	:	Mikrogram
L	:	Litre
gr	:	Gram
µm	:	Mikrometre
µmol	:	Mikromol
dL	:	Desilitre
kg	:	Kilogram
ml	:	Mililitre
fL	:	Femtolitre
pg	:	Pikogram
pH	:	Potansiyel Hidrojen
HO-1	:	Hem Oksijenaz 1
PCFT	:	Proton-coupled folate transporter
HCP1	:	Heme Taşıyıcı protein 1
FLVCR	:	Kedi lösemi virüsü alt grubu C reseptörü ile ilişkili protein
DMT 1	:	İki Değerlikli Metal Taşıyıcısı 1
Tf	:	Tansferrin
TfR	:	Transferrin Reseptörü
sTfR	:	Serum Transferin Reseptörü
TFS	:	Transferrin Saturasyonu
IRP	:	Iron Regulation Protein
IRE	:	Iron Responsive Elementler
DCytb	:	Duedenal sitokrom b
RNA	:	Ribonükleik asit
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
mRNA	:	Messenger ribonükleik asit
SPSS	:	Statistical Package for Social Sciences
HAMP	:	Hepcidin antimicrobial peptide
IL-6	:	İnterlökin 6
JAK	:	Janus Kinase
STAT3	:	Signal transducer and activator of transcription 3
FPN	:	Ferroportin

ATP	:	Adenozin trifosfat
Hb	:	Hemoglobin
Hct	:	Hematokrit
CRP	:	C-reaktif protein
SD	:	Serum demiri
SF	:	Serum ferritini
Hep	:	Hepsidin
MCH	:	Ortalama eritrosit hemoglobin düzeyi
MCHC	:	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV	:	Ortalama eritrosit hacmi
RBC	:	Kırmızı kan hücresi
ZPP	:	Eritrosit çinko protoporfirin
TDBK	:	Total demir bağlama kapasitesi
RDW	:	Eritrosit dağılım genişliği
DB	:	Dil Bilişsel
İM	:	İnce Motor
KM	:	Kaba Motor
SB	:	Sosyal Beceri ve Öz bakım
GG	:	Genel Gelişim
CAL	:	Cognitive activity of language
FMD	:	Fine motor development
SD	:	Social development and self-care skills
GMD	:	Gross motor development
GD	:	General development
GABA	:	Gama amino bütirik asit
IQ	:	Intelligence quotient
WISC-R	:	Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği
VEP	:	Visual Evoked Potential (Görsel Uyarılmış Potansiyel)
C/S	:	Sezaryen
NSVD	:	Normal spontan vajinal doğum
TL	:	Türk Lirası
A.S.	:	Anne sütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Sistemik demir metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan yapılar.....	4
Şekil 2: Demirin vücuttaki döngüsü.....	5
Şekil 3: Enterositten demir emilimi ve geçişi.....	7
Şekil 4: Hücrel demir alımı ve transferrin döngüsü	9
Şekil 5: Hücre dışına demir çıkışını arttıran ve azaltan faktörler.....	11
Şekil 6: Hepsidin ekspresyonu ve serum demir düzeyine etki eden faktörler.....	11
Şekil 7: Demir eksikliği gelişme aşamaları.....	15
Şekil 8: Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği	40
Şekil 9: Ortalama anne sütü alma süreleri.....	41
Şekil 10: Ortalama demir profilaksisi kullanma süreleri.....	42
Şekil 11: Anne eğitim durumu grafiği	44
Şekil 12: Baba eğitim durumu grafiği.....	44
Şekil 13: Tedavi öncesi T puanlarının karşılaştırılması	47
Şekil 14: Vaka gruplarının tedavi öncesi ve sonrası T puanlarının karşılaştırılması.....	48
Şekil 15: Tedavi sonrası T puanlarının karşılaştırılması	49
Şekil 16: Hemogloblin düzeyi ile T puanı arasındaki ilişki	53
Şekil 17: Ferritin düzeyi ile T puanı arasındaki ilişki.....	53

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1: Besinlerin demir içerikleri	6
Tablo 2: Demir eksikliği anemisinin nedenleri.....	16
Tablo 3: Demir eksikliği ve DEA'nin klinik ve hematolojik bulguları	19
Tablo 4: DSÖ'nün yaşa ve cinsiyete göre Hb ve Hct alt sınırları	20
Tablo 5: Demir eksikliği anemisinin laboratuvar ve periferik yayma bulguları	21
Tablo 6: Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi.....	26
Tablo 7: Ülkemizde kullanılan gelişim testleri.....	33
Tablo 8: Doğum şekli dağılımları.....	40
Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen çocukların gruplara göre yaş, doğum haftası, doğum kilosu, anne sütü alma süreleri, anne ve baba yaşları, demir profilaksisi kullanma süreleri ve aylık gelir düzeyleri	43
Tablo 10: Ebeveyn eğitim durumları.....	43
Tablo 11: Tedavi öncesi (T.Ö.) ve tedavi sonrası (T.S.) laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 12: Tedavi öncesi AGTE sonuçları	47
Tablo 13: Tedavi sonrası AGTE değerlendirme sonuçları.....	50
Tablo 14: Tedavi öncesi ve sonrası T puanlarındaki değişim.....	50
Tablo 15: Tedavi öncesi Hb, ferritin ve AGTE test sonuçları ile doğum haftası, doğum kilosu, demir profilaksi süresi ve anne sütü (A.S.) alım süreleri arasındaki ilişki	51
Tablo 16: Çalışma gruplarından bağımsız olarak tüm çocukların tedavi öncesi AGTE sonuçları ile değişkenler arasındaki ilişki.	54
Tablo 17: Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların tedavi öncesi hemoglobin ve ferritin düzeyleri ile doğum haftası, doğum kilosu, demir profilaksi süresi ve anne sütü (A.S.) alım süreleri arasındaki ilişki.....	55

ÖZET

Demir eksikliği anemisi ve izole ferritin eksikliğinin 1-5 yaş arası çocuklarda bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi ve tedavi sonrası bilişsel fonksiyonlardaki değişimin gözlemlenmesi

Dr. Bahri Can Duran

Amaç: Demir; doğada en çok bulunan element olsa da demir eksikliği (DE) tüm dünyada en sık karşılaşılan besinsel eksiklik olarak karşımıza çıkmaya devam etmekte ve özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Demirin insan organizmasında yaygın kullanılması nedeniyle eksikliği durumunda birçok sistem etkilenir ve birçok farklı klinik bulgu görülebilir. Bu klinik bulgulardan birisi de bilişsel fonksiyonlarda gerilemedir. DE'nin tedavi edilmediği veya geç tedavi edildiği durumlarda, çocuklarda zekâ seviyelerinde kalıcı düşmeye neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Bunun yanında erken dönemde saptanıp tedavi edilen DE'nin bilişsel fonksiyonlarda kalıcı etki bırakmadığına dair çalışmalar da mevcuttur.

Çocuklarda gelişimin değerlendirilmesi dil bilişsel aktivite, ince ve kaba motor beceri, sosyal beceri ve öz bakım, genel gelişim olmak üzere beş temel alana ayrılarak yapılmaktadır. Türkiye'de çocukların gelişimini değerlendirme amacıyla yaygın olarak kullanılan Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi elde edilmesini sağlayan bir değerlendirme aracıdır.

Bu çalışma ile demir eksikliği anemisi (DEA) veya izole ferritin eksikliği olan çocuklarda AGTE'yi uygulayarak, DEA ve izole ferritin eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini ve meydana gelebilecek olumsuz etkinin, erken tanı ve tedavi ile düzeltilbilir olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Polikliniklerimize muayene amacıyla getirilen 1-5 yaş arası çocuklar elde edilen verilere göre 19 kişilik DEA, 21 kişilik izole ferritin eksikliği ve 39 kişilik kontrol grubu şeklinde 3 gruba ayrıldı ve uzman psikolog tarafından çocuğa bakım veren kişi eşliğinde AGTE ile değerlendirildi. Ardından vaka gruplarına oral demir tedavisi uygulandı ve tedavi sonrası AGTE tekrarlanarak sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi AGTE sonuçları karşılaştırıldığında DEA ve izole ferritin eksikliği grubunun, dil bilişsel aktivite (DB), ince motor gelişim (İM), sosyal

beceri ve öz bakım (SB) ve genel gelişim (GG) alanlarındaki sonuçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0,05$). Kaba motor beceri (KM) sonuçlarına baktığımızda yalnızca izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Ayrıca vaka gruplarındaki katılımcıların toplam test puanını ifade eden T puanları, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptandı ($p<0,05$).

Vaka gruplarındaki katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası AGTE sonuçları incelendiğinde; DEA grubu için tedavi sonrası DB, İM, KM, SB, GG sonuçları ve T puanı tedavi öncesine göre anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$). İzole ferritin eksikliği grubunda ise tedavi sonrası DB, İM, GG sonuçları ve T puanı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken ($p<0,05$), KM ve SB alanlarındaki artış anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hemoglobin (Hb) ve ferritin düzeyleri ile AGTE sonuçları arasındaki ilişkiye baktığımızda; kan Hb düzeyi ile DB, GG ve T puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde, SB ile pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcutken ($p<0,05$), İM ve KM ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Serum ferritin düzeyinin etkisine baktığımızda; DB, İM, KM, SB ile serum ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde ilişki mevcut iken, GG ve T puanı ile pozitif yönde, güçlü ilişki saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç-Tartışma: Çalışmamız sonucunda anemi ve serum demir düzeylerindeki düşüşten önceki aşama olan izole ferritin eksikliği aşamasının bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediğini ve bu etkinin tedavi ile farklı derecelerde düzeltilebilir olduğunu gördük. Serum ferritin düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasında pozitif yönde doğrusal bir ilişki saptanmış ve en yüksek test puanları, 20-40 $\mu\text{g/L}$ serum ferritin düzeylerinde izlenmiştir. Bu sonuçlar bize daha iyi bilişsel fonksiyonlar için DEA'nin önlenmesinin yanında, serum ferritin düzeylerindeki düşüşlerin de engellenmesinin, ferritin düzeylerinin şu anki normal aralığın alt sınırından daha yüksek seviyelerde tutulmasının ve yalnızca ferritin eksikliği tespit edilmişse de tedavi edilmesinin gerekli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, ferritin, bilişsel fonksiyonlar

ABSTRACT

Evaluation of the effects of iron deficiency anemia and isolated ferritin deficiency on cognitive functions in children aged 1-5 years and observing the change in cognitive functions after treatment

Dr. Bahri Can Duran

Aim: Although iron is the most abundant element in nature, it remains the most common nutritional deficiency in the world and is one of the leading health problems especially in developing countries such as our country. Due to the widespread use of iron in the human organism, many systems are affected in deficiency situations and many different clinical findings can be seen. One of these findings is the decline in cognitive development. There are studies showing that ID causes a permanent decline in intelligence levels in children when left untreated or treated late. However, there are studies showing that ID detected and treated in early childhood does not have a permanent effect on cognitive functions.

Evaluation of development in children is generally made by dividing five basic areas: gross motor movements, fine motor movements, language skills, cognitive and social skills. Ankara Developmental Screening Inventory, which is widely used in Turkey to evaluate the development of children, is an assessment tool that provides in-depth and systematic information about the development of infants and children.

In this study, we aimed to examine the effects of iron deficiency anemia (IDA) and isolated ferritin deficiency on cognitive functions by applying AGTE in children with IDA or isolated ferritin deficiency, and to examine whether cognitive dysfunction can be corrected with early diagnosis and treatment by applying a control test after treatment.

Methods: Children aged 1-5 years who were brought to our outpatient clinics for general examination were divided into groups as 19-person IDA group, 21-person isolated ferritin deficiency group and 39-person control group according to the data obtained and were evaluated with AGTE in the presence of the child's caregiver. Then, 3-6 months of oral iron therapy was applied to the children in the IDA group and isolated ferritin deficiency group. When the treatment was completed, AGTE was applied again, and the results were compared.

Results: As a result of applying AGTE to the study groups before treatment; The results of both the IDA group and the isolated ferritin deficiency group were found to be statistically significantly lower ($p < 0,05$) than the control group in the areas of cognitive activity of language (CAL), fine motor development (FMD), social development and self-care skills (SD), and general development (GD). When we look at the gross motor development (GMD) results, a statistically significant difference was found only between the isolated ferritin deficiency group and the control group ($p < 0,05$). When compared in terms of T scores; T scores of the participants in the case groups were found to be statistically significantly lower than the control group ($p < 0,05$). When the AGTE results of the participants in the case groups were examined before and after the treatment CAL, FMD, GMD, SD, GD results and T score were statistically significantly higher after treatment than before for the IDA group ($p < 0,05$).

When we look at the relationship between hemoglobin and ferritin levels and AGTE results; while there is a statistically significant, positive, and moderate correlation between the blood hemoglobin level and CAL, GD and T scores, and a positive and weak correlation with SB ($p < 0,05$), no significant correlation was found between FMD and GMD ($p > 0,05$). When we look at the effect of serum ferritin level; While there was a statistically significant, positive, and moderate correlation between CAL, FMD, GMD, SD and serum ferritin levels, a strong positive correlation was found between GD and T scores ($p < 0,05$).

Discussion: As a result of our study, we have seen that cognitive functions can be adversely affected in the isolated ferritin deficiency stage, which is the stage before anemia or a decrease in serum iron levels, and these effects can be improved to different degrees with treatment. A positive linear relationship was found between serum ferritin level and cognitive functions in our study, and the highest test scores were observed at 20-40 $\mu\text{g/L}$ serum ferritin levels. These results showed us that in addition to preventing IDA for better cognitive functions, keeping serum ferritin levels in a higher range, and treating ferritin deficiency alone without anemia may be beneficial.

Keywords: Iron deficiency anemia, ferritin, cognitive functions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir; doğada en çok bulunan, hücrenel metabolizmada, hemoglobin (Hb) ve myoglobin gibi oksijen taşıyan proteinlerin ve dinamik ve esnek yapısı sayesinde redoks aktivitesi gören enzimlerin yapısında bulunan, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir (1, 2).

Anemi, sağlıklı bireylerde hemoglobin konsantrasyonu ve/veya kırmızı küre sayısının, o yaş için belirlenen 5 persentil değerinin altında olmasıdır. Birçok parametre gibi eritrositlerle ilgili tüm değerler doğumdan itibaren yaşla birlikte önemli değişimler gösterdiğinden anemiyi tanımlarken farklı yaş grupları ve cinsiyetler için normalin alt sınırının belirlenmesi ve o sınırlara göre değerlendirme yapılması gerekmektedir (3).

Tüm dünyada en sık karşılaşılan besinsel eksiklik olan demir eksikliği (DE), özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Demirin insan organizmasında yaygın kullanılması nedeniyle eksikliği durumunda birçok sistem etkilenir ve birçok farklı klinik bulgu ortaya çıkabilir (3). Bu bulgulardan birisi de bilişsel fonksiyonlarda gerilemedir. Son dönemde DE ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkiye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. DE'nin tedavi edilmediği veya geç tedavi edildiğinde, çocuklarda zekâ seviyelerinde kalıcı düşmeye neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (4). Bunun yanında erken çocukluk döneminde saptanıp tedavi edilen DE'nin bilişsel fonksiyonlarda kalıcı etki bırakmadığında dair çalışmalar da vardır (5). Ayrıca son yıllarda yapılan bir çalışmada izole ferritin eksikliği ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişki araştırılmış ve erken çocukluk döneminde meydana gelen izole ferritin eksikliğinin, bilişsel fonksiyonlardaki gerilik ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır (6).

Çocuklarda gelişimin değerlendirilmesi ince ve kaba motor beceri, dil bilişsel aktivite, sosyal beceri ve öz bakım alanları olmak üzere genellikle beş temel alana ayrılarak yapılmaktadır. Gelişim tarama testleri; genellikle kısa bir zaman diliminde çok sayıda çocuğu değerlendirmek amacıyla geliştirilen ve sağlıklı olduğu öngörülen çocuklar arasından herhangi bir gelişimsel sorunu olan ya da gelecekte böyle bir durum gösterme olasılığı bulunanları belirleme amacı taşıyan ölçüm araçlarıdır. Son yıllarda gelişim tarama testlerinin kullanımının ve çocukların gelişimsel takibinin yaygınlaştırılması amacıyla, çocuk sağlığı ve gelişimi ile ilgilenen uzmanlar tarafından duyarlılığı yüksek ve kullanımı kolay çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Fakat ülkemizde bebeklik ve erken çocukluk dönemi için kullanılabilecek gelişim tarama ölçekleri sınırlı

sayıdadır. Her toplumun yapısına uygun özgün tarama testlerinin geliştirilmesi ihtiyaçların doğru tespit edilebilmesi için çok önemlidir (7).

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) 1994 yılında Savaşır ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi elde edilmesini sağlayan bir değerlendirme aracıdır. AGTE, 0-6 yaş bebek ve çocukların gelişimini ve becerilerini çocuğa en yakın olan, bakım veren kişiden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirmektedir (8). Çocuğun annesi, bakıcı, çocuğa bakan aile bireyi, baba ya da öğretmen gibi çocuğu en iyi tanıyan, bakım veren ve çocuğun gelişimini yakından izleyen kişiden alınan bilgiler doğrultusunda testin uygulaması esas alındığı için test ile uzun süreli genel gözleme dayalı bilgiler sorgulanmakta ve bu sayede sonuçları olumsuz etkileyebilecek yorgunluk, uyku ve hastalık gibi geçici durumların değerlendirmeyi etkilemesinin önüne geçilmektedir. Testin en önemli özelliği yaş gruplarına göre değerlendirme yaparak gelişimsel gecikme açısından erken tanı ve gerekli müdahalenin yapılabilmesine olanak sağlamasıdır (9).

Biz bu çalışmayla, Denizli ili Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematolojisi ve Sağlıklı Çocuk İzlem polikliniklerinde takipli 1-5 yaş arası, DEA olan, yalnızca ferritin düşüklüğü saptanan ve ferritin değerleri normal olan ve anemisi olmayan çocuklara AGTE testini uygulayarak, DEA'nin ve izole ferritin eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini incelemek istedik. Ayrıca anemisi olan ve izole ferritin düşüklüğü saptanan hastalara tedavi başlayıp, tedavi bitiminde kontrol test uygulayarak DE'nde gelişebilecek bilişsel fonksiyon bozukluğunun, erken tanı ve tedavi ile düzeltilebilir olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Bunun yanında anemi gelişmeden yalnızca ferritin eksikliği meydana geldiğinde bilişsel fonksiyonlarda etkilenme olup olmadığı, DEA gelişmeden izole ferritin eksikliği aşamasında tanı koyulup tedavi uygulandığında kognitif fonksiyonlardaki kötüleşmenin önüne geçilebilir mi? Sorusuna cevap aramayı ve serum ferritin düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demir metabolizması, Dağılımı, Emilimi ve Transportu

2.1.1. Demir

Demir organizma için hayati öneme sahip olan esansiyel bir elementtir. Yeryüzünün yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır ve aynı zamanda yeryüzünde en çok bulunan ikinci metaldir. Demirin biyolojik olarak önemi eski zamanlardan beri bilinmesine rağmen, özellikle son dekatta yapılan çalışmalarla demir ve demir metabolizmasıyla ilgili büyük gelişmeler olmuştur (10, 11).

Demir, biyolojik olarak vazgeçilmez öneme sahip bir element olmasına rağmen organizmada eser miktarda bulunmaktadır. Temel biyolojik işlevlerde gerekli demir düzeyini sağlamak ve fazlalığında gelişebilecek toksisiteyi engellemek amacıyla demirin alınması, taşınması, depolanması ve atılımını sağlayan çeşitli proteinlerle düzenlenmiş hassas homeostatik mekanizmalar mevcuttur (12).

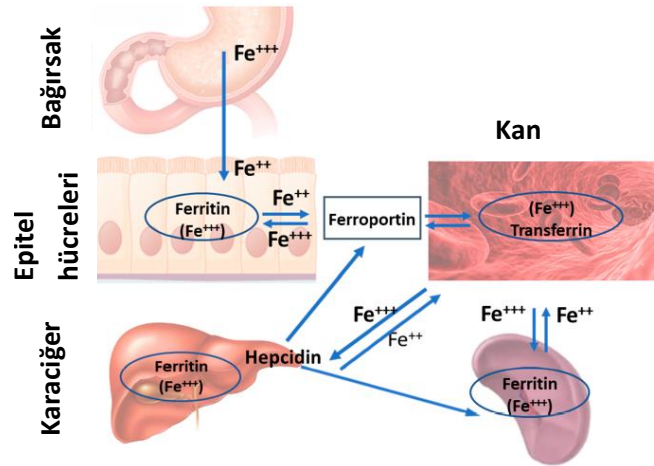
2.1.2. Demir Metabolizması

Demir vücuttaki tüm işlevleri sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe^{+3}) veya ferröz (Fe^{+2}) formda bulunur (13). Birçok *hemoprotein* ve *non-hem* demir içeren proteinler için kofaktör olarak demir gereklidir. Çünkü demir, proteinlere bağlanarak, oksijen taşınmasına, elektron transferine veya katalitik reaksiyonlara aracılık etmesine izin veren esnek koordinasyon kimyası ve redoks aktivitesine sahiptir (11). Bu sayede, oksijen bağlanması ve taşınmasından sorumlu olan hemoglobin ve miyoglobin oluşumunda, oksijen metabolizmasında yer alan katalaz ve peroksidaz enzim işlevlerinde, elektron taşınmasında, mitokondriyal solunumla ilgili sitokromların yapısında, DNA ve RNA sentezinde, hücre proliferasyonunda ve farklılaşmasında, gen regülasyonunda, ilaç metabolizmasında ve steroid sentezinde önemli rol oynamaktadır (10, 14). Demirin bu redoks aktivitesi bir taraftan gerekli olmakla birlikte, fazlalığında oluşan serbest demir, reaktif oksijen türevlerinin yayılmasına ve fenton kimyası yoluyla hidroksil radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açarak toksik etkiye neden olmaktadır. Bu nedenle insan vücudunda demir hiçbir zaman serbest bırakılmamaya çalışılır. Transferrinle taşınır, ferritinde depolanır ve organizmada konsantrasyonu çok sıkı denetim altındadır (13).

Demir insan vücudunda, enterositlerde depolanabilir veya karaciğerde sentezlenen ve glukoprotein yapısında bir plazma proteini olan transferrine (Tf) bağlı olarak dolaşıma katılabilir. Daha sonra dokular tarafından dolaşımdan alınarak; kemik

iliğinde eritropoezde, kas dokusunda oksijen kullanımı ve depolanmasında görevli hemoprotein olan myoglobin sentezinde, dokulara oksijen taşınmasında görevli olan diğer bir hemoprotein olan hemoglobin sentezinde, solunum yapan hücrelerde hayati bir fonksiyon olan oksidatif fosforilasyonun gerçekleştirilmesinde görevli sitokromlar ve enzimlerin yapısında kullanılır (10).

Retikuloendotelyal sistem (RES) elemanı olan dalak, karaciğer ve kemik iliği makrofajları, yaşlanmış eritrositleri parçalayarak demirin geri dönüşümünde görev alırlar. Organizmada bulunan demirin ortalama %70'i hemoglobinde, %10'u miyoglobin, sitokromlar ve enzimlerin yapısında bulunur. Kalan yaklaşık %20'si gereğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelyal sistem makrofajlarında depolanır. Karaciğerin depo görevinin yanında diğer önemli bir işlevi de plazma demir konsantrasyonunun fizyolojik aralıkta tutulmasıdır. Karaciğerde sentezlenen hepsidin hormonu sayesinde, demir enterosit ve makrofajlardan dolaşıma geçerek plazma demir konsantrasyonunun istenen seviyede tutulmasını sağlar (10, 15).



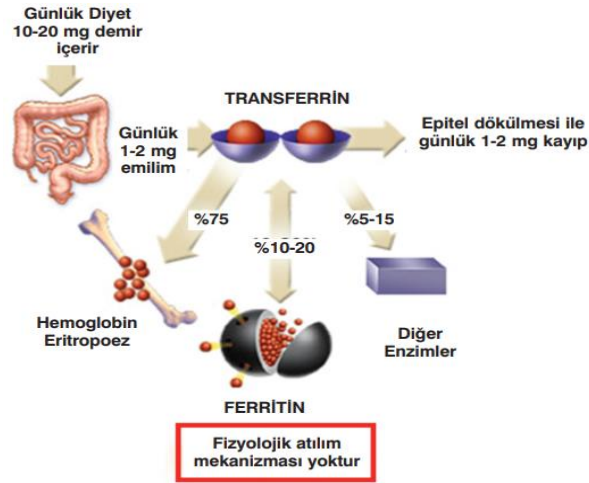
Şekil 1. Sistemik demir metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan yapılar (10)

2.1.3. Demir Dağılımı ve Emilimi

Zamanında doğan bir yenidoğanın vücudunda ortalama 0,5 g demir bulunmaktadır. Bu miktar yetişkinlerde 5 g'a kadar çıkabilmektedir (16). Organizmada bulunan demirin ortalama %70'i hemoglobinde, %10'u miyoglobin, sitokromlar ve enzimlerin yapısında bulunur. Kalan yaklaşık %20'si gereğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retikuloendotelyal sistem makrofajlarında depolanır. Organizmada demiri atan fizyolojik bir mekanizma yoktur. Gastrointestinal sistemden dökülen epitel

hücreleri ile kanamalar dışında demir kaybı olmaz. Bu sebeple fazlası toksik olan bu elementin sistemik dengesi asıl olarak emilimin kontrolü ile sağlanmaktadır (17).

Doğumdan itibaren insan vücudundaki demir düzeyinin değişimi düşünüldüğünde, yaşamın ilk 15 yılında günlük ortalama 0,8 mg demir emilmesi gerekmekte; ayrıca epitel hücre yıkımı ve kanamalar ile kaybedilen miktarlar düşünüldüğünde çocuklukta pozitif demir dengesini sağlamak için günde yaklaşık 1-2 mg demir absorbe edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle diyetteki demirin de ortalama %10'u emildiğinden, mevcut demir seviyelerini korumak için günlük 10-20 mg demir alınmalıdır (17, 18). Sonuç olarak, demir düzeyi vücutta istenilen düzeye ulaştığında, mevcut demir düzeyi fizyolojik aralıkta tutulmaya çalışılır ve günde yaklaşık 1-2 gr demir duodenum ve proksimal jejunumdan emilir ve yine 1-2 gr demir GİS epitel hücrelerinin dökülerek dışkıya karışması ile atılır (17).



Şekil 2. Demirin vücuttaki döngüsü (17)

Süt çocukluğu dönemi dışında 1.000 kalorilik karışık bir diyetle genellikle 6 mg demir bulunur. Ancak anne sütü 0,3-1,2 mg/L ve inek sütünün 0,3-0,6 mg/L demir içermesi nedeniyle anne sütünden oluşan 1.000 kalorilik diyetle yaklaşık 0,75-1,5 mg'lık demir bulunur. Ayrıca anne sütündeki demirin biyoyararlanımı %50, inek sütündeki demirin ise %10'dur (19-21).

Tablo 1: Besinlerin demir içerikleri (21)

	Demir (mg)
Süt	0,3 – 1,2/litre
Yumurta	1,2/tane
Tahıl	90– 150/gr
Sebzeler	
Sarı	3-9/gr
Yeşil	9 – 1,2/gr
Etler	
Sığır	12– 60/gr
Meyveler	6-12/gr

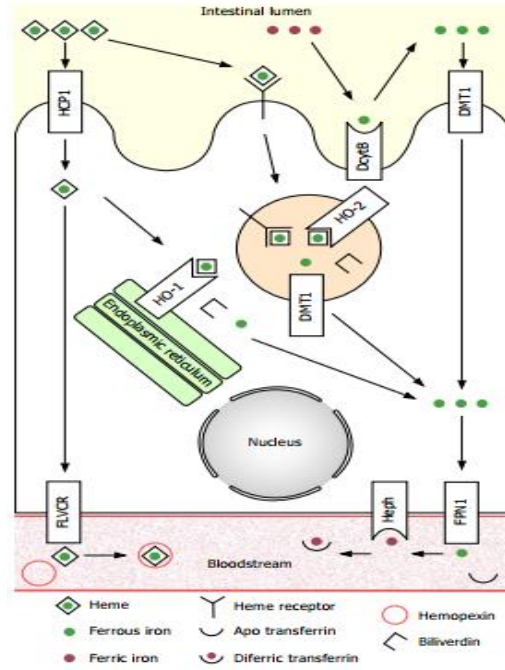
Demir diyetle hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanan organik *hem demiri* ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik *non-hem demiri* olmak üzere iki şekilde bulunur. Besinlerle alınan demirin yaklaşık %90'ı *non-hem demiri*dir. *Non-hem demir* gıdalarda ferrik (Fe^{+3}) formda bulunur ve ancak %5'i emilir. Emilimi diyetteki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. *Hem demiri* ise diyetle alınan demirin %10'u kadardır ve yaklaşık olarak %30'u emilir. *Hem demiri* ferröz (Fe^{+2}) formda olup, etle beslenenlerde vücut depo demirini sağlamada önemli yeri vardır. *Hem ve non-hem demirin emilim yolları tamamen farklıdır* (22).

Ette bulunan hemoglobin barsakta intestinal enzimlerle *hem* ve globuline ayrılmakta, globulin yıkım ürünleri *hemi* ve inorganik demiri çözünür halde tutarak absorpsiyonunu kolaylaştırmaktadır. *Hem demirinin* emilimi için, inorganik demir emiliminde gereken düşük duodenal pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. *Hem demiri* besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece kalsiyumun olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (23).

2.1.4. Hem Demir Emilimi

Hem, biyolojik olarak önemli bir demir kaynağıdır. Çok eski tarihlerden itibaren, *hem demirinin* enterosit tarafından emilebileceğinden şüphe duyuluyordu ve bu şüphe *hem demir emiliminin* ilk kez gösterildiği 1955 yılında giderildi (24). Şu anda, *hem demirinin* diyetteki önemi göz ardı edilemeyecek kadar büyüktür. Son çalışmalar, miyoglobin ve hemoglobin gibi *hem* kaynaklarından elde edilen demirin, vücuda alınan total demirin yalnızca üçte birini oluşturmasına rağmen, ortalama bir kişinin toplam demir depolarının üçte ikisini oluşturduğunu göstermektedir. *Hem demirinin* önemi, özellikle *non-hem demir* ile kıyaslandığında, ince bağırsak lümeninin ağırlıklı olarak alkali koşullarında yüksek biyoyararlanımına atfedilebilir (25).

Hem, duodenal enterosite eskiden *hem* vezikülü denilen şimdi ise yeni tanımlanan *hem* taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Enterositten plazmaya çıkarken inorganik demirle aynı yolu kullanır. *Hem* hücre içine alındıktan sonra enterositlerdeki HO-1 (*hem* oksijenaz 1) tarafından katalize edilerek ferröz (Fe^{+2}) forma dönüştürülür. Günümüzde *hem* molekülünün emilimiyle ilgili 2 hipotez bulunmaktadır. Hipotezlerden birincisi 1979'da ince bağırsağın mikrovillus membranında *hem* bağlayıcı bir proteinin keşfine dayanmakta ve reseptör aracılı endositoz ile *hem* alımını öne sürmektedir. Son yıllarda gündeme gelen diğer bir hipotez, ince bağırsak lümeninden sitoplazmaya, plazma membranları boyunca doğrudan *hem* aktarma kapasitesine sahip olan PCFT / HCP1 [51,52] ve FLVCR [53] olmak üzere iki *hem* taşıyıcısının keşfine dayanmaktadır (Şekil 3) (25).



Şekil 3. Bağırsak enterositinden demir emilimi ve geçişi (25)

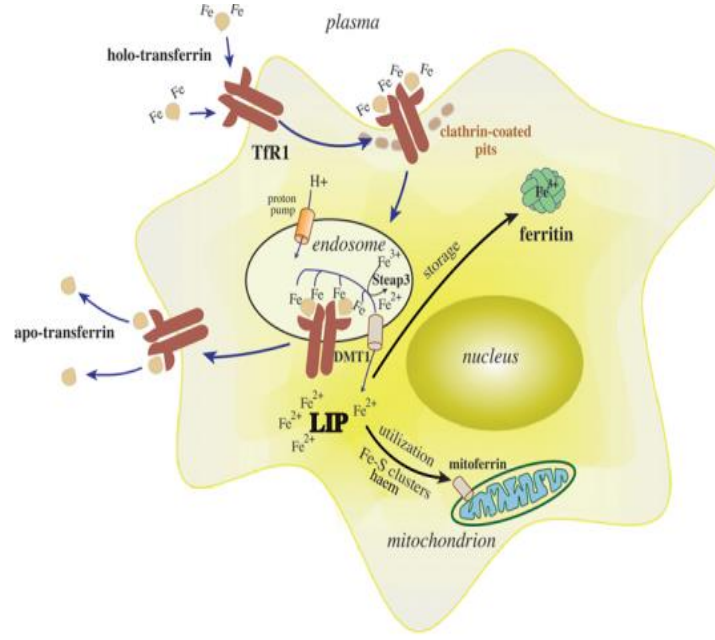
2.1.5. Non-hem Demir Emilimi

Hem olmayan demir; organizmaya çoğunlukla ferrik formda (Fe^{+3}) sunulur. Enterosit tarafından emilmek için, askorbik asit ile birlikte midenin düşük pH'ı tarafından ferröz (Fe^{+2}) forma indirgenir. Farklılaşmış enterositler yüzeylerinde diyetle demir emilimi için gerekli proteinleri eksprese ederler. Ferröz demir, iki değerlikli metal taşıyıcısı (DMT 1) ile enterosit içine alınır, enterosit içine alınan demirin bir kısmı ferritin olarak depolanır. Organizmaya demir alınacaksa, emilimin ardından bir transmembran

protein olan hefastin ile ferröz form, ferrik forma okside edilir, sonrasında ferroportin ile plazmadaki transferrine aktarılır (26). *Non-hem demir* absorpsiyonunu etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Besin içeriğinde yer alan fosfat, oksalat, fitat ve tannat, *non-hem demiri* ile bağlanarak emilemeyecek moleküllerin oluşumuna ve çökmesine neden olur. Ancak diyet ile C vitamini alınması, düşük intestinal pH *non-hem demirin* emilimini arttırmaktadır. Kalsiyumun ise her iki formun da emilimini olumsuz etkilediği bilinmektedir (27).

2.1.6. Demirin Hücreler Tarafından Alınması ve Transportu

Demir emilimi asıl olarak duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir (15). Demir, enterosit tarafından emildikten sonra, yaşamsal işlevler için sistemik dolaşıma geçerek ihtiyaç duyulan doku ve organlara taşınmalıdır. Bu taşıma işlevi karaciğerde yüksek miktarda sentezlenen ve glikoprotein yapısında olan transferrin tarafından gerçekleştirilir. Ferröz demir hücre içine alındıktan sonra ya ferritin olarak depolanıp dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da ferroportin aracılığı ile bazolateral membrandan plazmaya geçmektedir. Ferroportin ile dışarı verilen ferröz demir seruloplazmin ve homoloğu olan hefastin ile okside edilip ferrik hale geldikten sonra plazmada transferin ile portal dolaşımdan hücrelere taşınır (17). Her transferrin (Tf) molekülü iki adet ferrik demiri güçlü şekilde bağlar. Demir bağlı transferrin molekülüne diferrik transferrin ya da holo-transferrin adı verilir ve hücre yüzeyinde transferrin reseptörüne (TfR) bağlanmasıyla oluşan Tf/TfR kompleksi endositozla hücre içine alınır. Demir, Tf'den endozom içinde ayrılır ve sitoplazmaya gönderilirken boş kalan Tf (apo-transferrin) ve TfR plazma ve hücre yüzeyine geri dönerek yeni döngülerde kullanılır (Şekil 4). TfR1 ve TfR2 olmak üzere 2 çeşit transferin reseptörü vardır. TfR1 duodenumda, enterositlerin bazolateral bölgelerinde ve demir kullanan diğer hücrelerde bulunur, TfR2 ise başta karaciğer olmak üzere kan hücrelerinde ve duodenumdaki kript hücrelerinde bulunur. Transferrin reseptörünün ekstrasellüler parçası serumda yer almaktadır. Serum transferin reseptör (sTfR) düzeyi ölçümü, canlının demir ihtiyacını direkt olarak göstermektedir. Demir eksikliğinin ilk dönemlerinde, serum ferritin düzeyindeki düşüşten bile önce sTfR düzeyi artacağından, serum düzeyi ölçümü ile erken dönemde canlının demir eksikliği ve demire gereksinimi olduğu saptanabilir (11, 28).



Şekil 4. Hüresel demir alımı ve transferrin döngüsü (11)

Farklı hücre tipleri demiri farklı yollarla hücre içine alırlar. Diyetle alınan demir enterositin apikal yüzünde bulunan divalant metal transporter 1 (DMT1) ile alınırken, makrofajlar fagosite ettikleri eritrositlerden demir alırlar. Eritrosit parçalanmasıyla açığa çıkan hemoglobinden; *hem oksijenaz* ve *biliverdin redüktaz* ile bilirubin oluşur. Makrofajların vakuolar membranlarından demir transportu yine DMT1 ile olmaktadır. Makrofajlarda açığa çıkan, demir ya makrofaj ferroportini ile plazmaya verilmekte ya da makrofaj içinde ferritin olarak depolanmaktadır. Makrofajdan demir plazmaya verilirken transferrine yüklenebilmesi için yine ferrik forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon işlemi plazmada bulunan, bakıra bağlı ferrioksidaz işlevi gören seruloplazmin rol alır. Sitoplazmadaki demir ise mitokondrideki *hem* sentezinde kullanılmaya, ferritin olarak depolanmaya ya da diğer metabolik işlerde kullanılmaya gider (16, 28).

Hepatositlerde ise demir alımı transferrin reseptörleri (TfR1, TfR2) aracılığı ile olur. Hepatositler portal dolaşımdan aldıkları demiri depolarlar ve gerektiğinde ferroportin yolu ile tekrar dolaşıma verirler. Normal şartlarda transferrin demirle saturasyonu (TS) %30 orandadır. Transferrinin demir bağlama kapasitesi tamamen dolduğunda plazmada transferrine bağlı olmayan serbest demir oluşur. Bu demir özellikle karaciğer ve kalp hücrelerine kolaylıkla girebilir ve hüresel düzeyde hasar oluşturabilir (29).

2.2. Organizmanın Demir Dengesinin Düzenlenmesi

Organizmanın demir dengesi sistemik ve hücresele düzeyde düzenlenir (11).

2.2.1. Hücresele Düzeyde Düzenleme

Hücre içi demir konsantrasyonları, iki demir düzenleyici protein olan iron regulation proteinleri (IRP1 ve IRP2) tarafından düzenlenir. Eğer hücre içi demir düzeyi düşük ise demir emiliminde görev alan iki protein olan askorbat bağımlı duodenal sitokrom b (DCytb) ve DMT1'in ekspresyonu artmaktadır. Bu proteinlerin sentezi IRP'ler ile mRNA'lar üzerindeki demir düzenleyici eleman olan iron responsive elementler (IRE) arasındaki ilişkiye bağılıdır. Bu nedenle, hücre dışı demir konsantrasyonları normal aralıkta olduğu sürece, hücresele demir homeostazı, sitoplazmik demir konsantrasyonlarına göre IRP/IRE sistemi tarafından korunur (11).

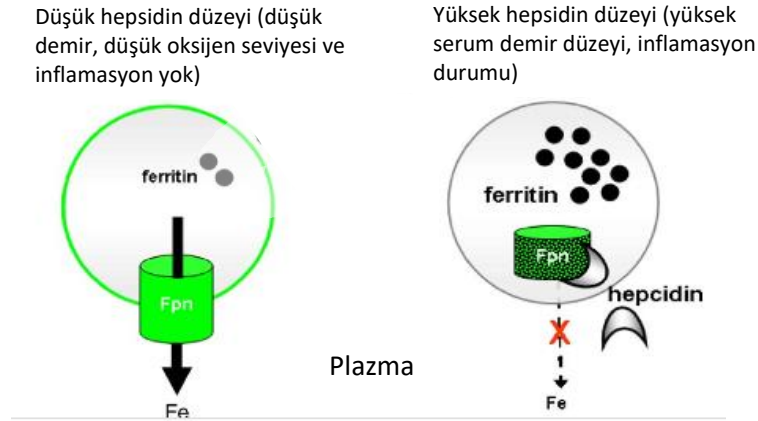
2.2.2. Sistemik Demir Dengesi ve Hepsidin

Esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan ve idrarla atılan bir peptid hormon olan hepsidin, sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. 19. kromozomda bulunan HAMP (hepcidin antimicrobial peptide) geninde kodlanmakta ve bu genin mutasyonu ile ağır demir birikimi olmaktadır. Hepsidin hücre içi demir kullanımını ve depolanmasını koordine eder ve demirin plazmaya çıkışını engelleyerek hücre içi demir seviyesini düzenler. (17, 30).

Hepsidin reseptörü, bir transmembran protein olan ferroportindir. Ferroportin vertebralılarda hücresele demir atıcı işlevi gören tek proteindir. Makrofajlar, enterosit, hepatosit ve plasental hücreler dahil tüm hücre ve dokularda bulunmaktadır. Ferroportin demirin hücreden plazmaya çıkışını ve transferrine yüklenerek taşınmasını sağlar. Hepsidin ferroportine bağlanması, hücre içine alımı ve lizozomal yıkımına yol açarak ferroportinin membrandan kaybına neden olur. Ayrıca hepsidin/ferroportin sistemi ile patojenlerin demiri almaları engellenerek konakçı savunmasına katkı sağlanır. Hepsidin düzeyinin artması, demirin emilimini ve makrofajlardan plazmaya çıkışını azaltarak hemoglobin sentezi ve eritropoez için kullanılacak demir düzeyinde düşüşe neden olur. Bu sebeple hepsidin arttığı bütün durumlarda anemi görülmektedir (17, 31).

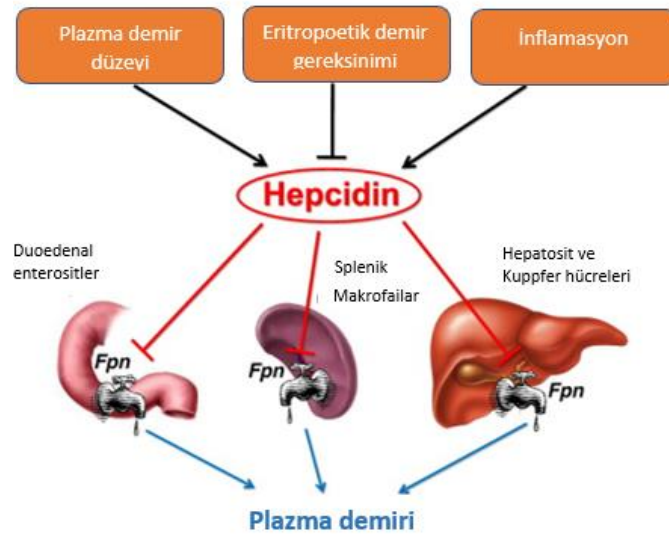
Hepsidin, hipoferrinemi etkisi dışında, eritroid öncül hücrelerin çoğalmalarını engelleyerek eritropoezi baskılayıcı etki de göstermektedir. Ayrıca enfeksiyonlar esnasında oluşan superoksit ve hidrojen peroksitin de demir regülatuar protein'in (IRP), demir responsive element'lere (IRE) bağlanmasını azaltarak, demir metabolizmasını olumsuz etkilediği bilinmektedir. Kronik hastalık gibi enflamasyon durumlarında, baskın

olarak IL-6 ve diğer sitokinler aracılığı ile JAK-STAT3 yolu aktivitesinde artış meydana gelir ve bu da hepsidin transkripsiyonunun artmasına sebep olur. Bu sayede demirin enterositlerden emilimi ve makrofajlardan plazmaya geçiş azalır. Sonuçta hemoglobin sentezi ve eritropoez için kullanılacak demir azalarak anemi gelişmesine sebep olur. Düşük demir düzeyi, anemi ve hipoksi durumlarında ise tam tersine hepsidin sentezinin azalması sonucunda hücre yüzeyinde ferroportin artar. Bu sayede demir emilimi ve makrofajlardan tekrar dolaşıma verilen demir miktarı artar (31, 32).



Şekil 5. Hücre dışına demir çıkışını arttıran ve azaltan faktörler (32).

Sonuç olarak hepsidin ekspresyonu ve dolayısıyla bağırsaktan demir emilimi; intra-ekstraselüler demir düzeyi (demir tarafından düzenlenen yol), eritropoetik hız, hipoksi (eritroid düzenleyici yol) ve inflamasyon (inflamatuvar yol) gibi durumlardan etkilenir (Şekil 6) (32).



Şekil 6. Hepsidin ekspresyonu ve serum demir düzeyine etki eden faktörler (32).
(Fpn:Ferroportin)

2.3. Hematopoez

Hematopoez, organizmanın kan hücresi oluşturması anlamına gelir (33). Hematopoezin intrauterin hayatta; mezoblastik, hepatik ve miyeloid olmak üzere üç evresi vardır. Mezoblastik dönem adı verilen birinci evre ekstraembriyonik yapı olan vitellüs kesesinde (yolk salk) 10-14. günde başlar ve 10-12. gebelik haftasında sonlanır. Kan adacıklarının dış kısımlarında damarlar oluşurken ilk ortaya çıkan kan hücreleri olan hemositoblastlar, bu adacıkların ortasında görülür (34).

Primitif megaloblastik hücreler olan eritrosit seri hücreleri embriyoda ilk karşılaşılan kan hücreleridir. Bu hücreler iri çekirdekli ve hipokromiktir. Hematopoez bu şekliyle yaklaşık olarak 6 hafta sürer. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez şekline dönmeye başlar ve onuncu gebelik haftasında ise kan yapımının %90'ı normoblastik hale gelir (35).

İkinci evreyi hepatik dönem oluşturur. Gebeliğin 6-8. haftalarında başlar ve 15-28. gebelik haftaları arasında başlıca hematopoez yeri haline gelir ve bundan sonra azalarak doğumdan sonraki bir haftaya kadar devam eder.

Üçüncü evre miyeloid evredir. Hematopoez kemik iliğinde ilk olarak 15-16. gebelik haftalarında başlar ve gebeliğin son aylarında ve postnatal dönemde başlıca hematopoetik organ haline gelir. İntrauterin 3. ayda kısa süreli de olsa kısmen dalak, timus ve lenf nodlarında da kan yapımı görülür (36). Ancak ileri derece prematüre bebeklerde kemik iliğinin yetersiz hematopoezi nedeniyle ekstramedüller hematopoezde artış görülebilir. İnfantil dönemde neredeyse tüm kemik iliği kavileri aktif şekilde hematopoetiktir. Ancak yaş ilerledikçe hematopoez santral kemiklere (vertebra, sternum, kostalar ve pelvis) doğru kayar ve kemik iliği kademeli olarak yağ ile yer değiştirir. Hemoliz veya kemik iliği hasarı gibi durumlarda, hematopoezin yapılamadığı kemik iliği kavilerinde, hematopoetik elemanların yeniden artması ya da hematopoezin yer değiştirmesinde gecikme görülebilir. Hematopoetik hücreler şunlardan oluşur:

- 1) Tüm myeloid ögeleri oluşturabilen pluripotent progenitör kök hücreler,
- 2) Miyeloid, eritroid ve megakaryositik seri hücreleri,
- 3) Postmitotik olgun hücreler (18).

2.3.1. Eritrositlerin Gelişimi

Kandaki tüm hücreler, kemik iliğinde bulunan pluripotent hematopoetik kök hücreden (çok yönlü potansiyele sahip hematopoetik hücre) gelişir. Sayıları yaşla azalan bu hücreler yaşam boyunca tüm kan hücrelerinin üretiminden sorumludur. Kök hücreler

tek yönlü unipotent kök hücreye dönüşerek eritrosit ya da lökosit gibi belirli hücre tiplerinin gelişmesini sağlarlar. Bu hücrelere yönlendirilmiş hücre adı verilmektedir. Unipotent hücreler morfolojik olarak pluripotent hücreler gibi büyük lenfositlere benzer görünürler (37).

Eritrositer seriye ait tanımlanabilen ilk hücre proeritroblasttır. Kök hücrelerin uzun süre uyarımı ile çok sayıda hücre gelişmektedir. Bir proeritroblast oluşuktan sonra birçok kez bölünerek 8-16 tane olgun eritrosit oluşturur. Proeritroblastlardan oluşan ilk kuşağa bazik boyalarla boyandığı için, bazofil eritroblast denilmekte ve bu evredeki eritroblastlardan çok az hemoglobin sentezlenmektedir. Sonraki evreyi oluşturan hücreler yeteri kadar hemoglobin sentezlediği için polikromatofilik görünüm alırlar ve bu sebeple de polikromatofil eritroblast adını verilmektedir. Bir sonraki evrede bulunan hücreler büyük miktarda hemoglobin sentezlediği için kırmızı boyanırlar ve bu sebeple ortokromatik eritroblast olarak adlandırılırlar (37). Hücreler nihayetinde ortalama %34'e kadar hemoglobin ile dolduğunda, nükleus yoğunlaşarak küçülür ve hücre dışına atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum kaybolur ve az miktarda golgi aparatı kalıntısı, mitokondri ve diğer sitoplazmik organellerden oluşan bazofilik materyal içeren bu evredeki hücrelere retikülosit denir. Sonraki iki gün içinde retikülositlerdeki bazofilik materyaller de kaybolur ve böylece olgun eritrositler meydana gelir. Retikülositlerin yaşam süreleri çok kısa olduğu için kandaki bütün eritrositlerin %1'den azını oluşturur (38).

Olgun eritrosit, 8 µm çapında çekirdeksiz disk morfolojisindedir. Kapiller damar duvarında bir taraftan diğer tarafa geçebilen oldukça esnek ve katlanabilir yapıdadır. Hücre içi ATP yapımı sayesinde eritrosit membran bütünlüğü devam ettirilir. Ortalama yaşam süreleri 100-120 gündür (39).

2.3.2. Hemoglobin

Her hemoglobin molekülü aynı yapıdaki iki globin zincirini barındırır. Globin zincirleri alfa, beta, epsilon, gama, zeta adlarıyla ifade edilen farklı hemoglobinlerde farklı yapıdadır. Örneğin Gower 1 hemoglobini 2 zeta ve 2 epsilon zinciri içerir. Ardından Portland hemoglobini ortaya çıkar ve 2 zeta, 2 gama zinciri içermektedir. Gebeliğin 37. gününde embriyonun içerdiği hemoglobin yapısı Gower 1 (%42), Gower 2 (%24), hemoglobin F (%34)'den oluşur. Gestasyonun üçüncü ayından itibaren, doğuma kadar olan süreçte baskın olan hemoglobin çeşidi 2 alfa ve 2 gama zinciri içeren hemoglobinin F'tir ve 6 aylık fetüsün total hemoglobin kapasitesinin %90-95'ini oluşturur. Bu oran

daha sonra azalarak doğumda yaklaşık %70 civarına gelir. Hemoglobin ve eritrosit yapım hızında doğumu izleyen ilk birkaç gün içinde süratle düşüş meydana gelir ve eritrosit yaşam süresinin de nispeten kısa olması sebebiyle, yaklaşık 2. ayda hemoglobin değerleri en düşük seviyeye iner (ortalama 11g/dL). Bundan sonra yapım hızı artarak üçüncü ayda en yüksek düzeye ulaşır (20).

2.3.2.1. Hemoglobinin Oksijenle Birleşmesi

Hemoglobin molekülünün en önemli özelliği oksijene gevşek ve geri dönüşümlü olarak bağlanabilme yeteneğidir. Hemoglobinin vücutta başlıca fonksiyonu parsiyel oksijen basıncının yüksek olduğu akciğer dokusunda oksijene bağlanabilme ve ardından parsiyel oksijen basıncının akciğerden çok daha düşük olduğu doku kapillerlerinde oksijeni bırakma özelliğidir. Oksijen, hemoglobin molekülündeki demir atomunun koordinasyon bağlarından bir tanesi ile gevşek şekilde bağlanır ve bu sayede aşırı derecede gevşek olan bu bağ kolayca bozulabilmektedir. Oksijen, dokularda bağlantının zayıf ve kolayca tersinir olması nedeni ile çözülmüş moleküler oksijen halinde doku sıvılarına geçer (37).

2.3.2.2. Hemoglobinin yıkımı

Eritrositler, özellikle karaciğer (Kupffer hücreleri), dalak ve kemik iliği gibi dokular tarafından fagosite edildiğinde hemoglobin açığa çıkar. Makrofajlar bundan sonraki birkaç saat ya da gün içinde demiri hemoglobinden ayırarak serbest halde kan dolaşımına katılmasını sağlarlar. Serbest demir ise transferrine bağlanarak eritrosit yapımı için kemik iliğine veya ferritin olarak depo edilmek üzere karaciğer ve diğer dokulara taşınır. Makrofajlar tarafından bir safra pigmenti olan bilirubine çevrilen hemoglobin molekülünün porfirin bölümü de kana geçtikten sonra, karaciğerden safraya atılır (37).

2.4. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi

2.4.1. Tanımı ve Sıklığı

Anemi, demir eksikliğinin en önemli göstergesi olduğundan, demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA) terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılır. Ancak anemi yokluğunda DE gelişebilir ve dokular bu durumdan etkilenebilir. Demir eksikliği, normal fizyolojik fonksiyonları sürdürmek için yeterli demirin olmaması, demir depolarının azalması ve dokulara yeterli demirin sağlanamaması durumudur. Henüz bu aşamada hemoglobin (Hb) düzeyi ve eritrosit parametreleri normaldir, ancak serum

demiri azalmış ve serum total demir bağlama kapasitesi artmıştır. Demir eksikliği anemisi ise DE durumu eritropoezi etkilemeye başladığında, Hb düzeyleri yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş normal değerlerin altına düştüğünde gelişir (40, 41).

Demir ihtiyacı alımın altında ise öncelikle demir depoları azalır. Demir depoları azaldıktan sonra hemoglobin seviyeleri bir süre normal kalabilir, bu da anemi yokluğunda DE gözlemlendiği anlamına gelir. Bu dönemde, sadece plazma ferritin seviyesi ve plazma transferrin saturasyonu azalmaktadır. Demir depoları tükendikten sonra devam eden negatif demir dengesi, hemoglobinde azalma ile kendini gösterir. Sonuç olarak, vücut demir depolarının azalması DE; bu durumun kötüleşmesi ve anemi gelişimi DEA olarak tanımlanmıştır (40). Demir eksikliği üç aşamada gelişmektedir. Bunlar;

Prelatent dönem: Demir depoları azalır veya yoktur, serum demir konsantrasyonu, hemoglobin ve hematokrit (Hct) normaldir. Demir eksikliğinin bu aşaması, kemik iliğindeki demir depolarının azalması veya yokluğu ve serum ferritin seviyesinin azalması ile kendini gösterir (42).

Latent dönem: Azalmış demir depolarına ek olarak serum demiri (SD) ve transferrin doygunluğu azalır. Hemoglobin ve hematokrit normal sınırlar içindedir (42).

Belirgin DEA: Demir depolarının tükenmesine ek olarak, serum demiri ve transferrin saturasyonu, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri azalır (42).

DEMİR DURUMU				
	Normal	Evre 1 Depo demir düzeyinde azalma	Evre 2 Fonksiyonel demir düzeyinde hafif düşüş (Demir eksikliği)	Evre 3 Fonksiyonel demir eksikliği (Demir eksikliği anemisi)
Depo demir				
Taşınan demir				
Fonksiyonel demir				
Hematolojik değişiklikler	Normal	↓ Ferritin	↓ Ferritin; ↓SI; ↓Tsat; ↓Hep; ↑TIBC; ↑sTfR; ↑rbZp	↓Ferritin; ↓SI; ↓Tsat; ↓Hep; ↓Hb; ↓MCV; ↓MCH; ↑sTfR; ↑rbZp

Şekil 7. Demir eksikliği gelişme aşamaları (42)

Anemi, insan sağlığını önemli ölçüde etkileyen hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkeler için çok önemli küresel bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliği anemisi, DSÖ tarafından 2002 yılında, küresel hastalık yüküne katkı sağlayan en önemli

faktörlerden biri olarak kabul edildi. Demir eksikliği için küresel anlamda sayısal veriler bulunmamakla birlikte, sanayileşmemiş ülkelerde okul öncesi çocukların ve hamile kadınların büyük bölümünün, sanayileşmiş ülkelerde ise en az %30-40'ında DE olduğu tahmin edilmektedir (43, 44). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yayımladığı rapora göre, 5 yaş altındaki çocukların %42'sinde demir eksikliğinin anemiye neden olduğu tahmin edilmektedir (45). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1999 ile 2002 yılları arasında toplanan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi veri sonuçları, 1-3 yaş arasında DE'nin %9,2, DEA'nın ise %2,1 oranlarında görüldüğünü ortaya koymaktadır (46).

Ülkemizde çocuklarda yapılan birçok çalışmada DEA sıklığı bölgelere, topluluklara ve yaş gruplarına göre farklı oranlarda saptansa da sıklığı genel olarak yüksek bulunmuş ve %15,2 ile %62,5 arasında olduğu belirtilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü 1993-2005 verilerine göre Türkiye'de okul öncesi anemi prevalansı %32,6 olarak belirtilmiştir. Ülkemiz Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 raporlarına göre "Demir gibi Türkiye Projesi" ile çocuk yaş grubunda DEA sıklığının %30'lardan %6,3'e gerilediği saptanmıştır (41).

2.4.2. Etiyoloji

Çocuklarda görülen DEA'nın en yaygın nedenleri; yetersiz alımın yanı sıra hızlı büyüme, düşük doğum ağırlığı ve aşırı inek sütü tüketimine bağlı gastrointestinal kanamalardır (40). Bunun dışında çok çeşitli nedenler bulunmaktadır ve Tablo 2'de özetlenmiştir (14).

Tablo 2. Demir eksikliği anemisinin nedenleri (14)

1) Diyetle yetersiz alım
2) Yetersiz emilim <ul style="list-style-type: none">• Zayıf biyoyararlanım• Antiasit tedavisi veya yüksek gastrik pH• Enterositlerin kaybı veya işlev bozukluğu• Kobalt, kurşun alımı
3) Artan demir ihtiyacı: Büyüme, düşük doğum ağırlığı, prematürelilik, çoğul doğumlar, ergenlik, gebelik, siyanotik doğuştan kalp hastalığı
4) Kan kaybı <ul style="list-style-type: none">a. Prenatal-Perinatal dönem<ul style="list-style-type: none">• Fetomaternal kanama• Plasental anormallikler• Retroplasental, intraplasental kanama• Doğumda veya doğumdan önce fetal kan kaybı• İkizden ikize kanama• Umbilikal kord rüptürü ve umbilikal kord anormalliklerib. Postnatal dönem<ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal sistem kanamaları• İnek sütü alerjisi

<ul style="list-style-type: none"> • Anatomik bağırsak lezyonları (Özofagus varisleri, hiatus herni, peptik ülser hastalığı, leiomyomata, meckel divertikülü, bağırsak duplikasyonu, kalıtsal hemorajik telenjiektazi) • İlaç kullanımı • İntestinal paraziter enfeksiyonlar • Henoç Schönlein purpurası <p>c. Hepatobiliyer sistem</p> <p>d. Solunum sistemi: İdiyopatik pulmoner hemosideroz, goodpasture sendromu, IgA eksikliğinin eşlik ettiği demir immobilizasyonu, tüberküloz, bronşektazi</p> <p>e. Burun kanaması</p> <p>f. Menstruel kanamalar</p> <p>g. Kardiyovasküler sistem: İntrakardiyak miksomata, kapak protezleri</p> <p>h. Böbrekler: Hematüri, enfeksiyöz nedenler, mikroanjyopatik hemolitik anemi, nefritik sendrom, berger hastalığı, goodpasture sendromu</p> <p>i. Ekstrakorporeal: Hemodiyaliz, travma</p>
5) Bozulmuş emilim: Malabsorpsiyon sendromları, çölyak hastalığı, kronik diyare, inflamatuvar bağırsak hastalığı, helicobacter pylori enfeksiyonu ile ilişkili kronik gastrit
6) Eritroid öncüllerine yetersiz iletim <ul style="list-style-type: none"> • Atransferrinemi • Anti-transferrin reseptör antikoları
7) Hücre içi anormal taşıma/kullanım <ul style="list-style-type: none"> • Eritroid demir transfer defekti • Hem biyosentez defekti

Ayrıca intrauterin dönemdeki tek demir kaynağının plasentadan geçen demir olması sebebi ile uteroplasental yetmezliğe yol açan maternal diyabet ve pre-eklampsi gibi hastalıklarda fetusun ferritin düzeyi düşebilmektedir. Anne karnında geçen süre ve bebeğin doğum ağırlığı, ileri aylardaki demir gereksinimini etkileyen en önemli etmenlerdir. Bunun yanında, preterm bebeklerin, term bebeklere göre demir depolarının %40-70 oranında daha az olması ve büyüme hızlarının daha yüksek olması sebebi ile erken dönemde demir eksikliği daha fazla görülmektedir. Bu bebekler demir ile desteklenmedikleri takdirde yaşamın ikinci üçüncü aylarında demir eksikliği tablosuna girebilirler. Bunun yanında yaşamın ilk 6 ayında anne sütü, inek sütüne ve demirle zenginleştirilmemiş ticari bebek mamalarına göre daha iyi düzeyde demir sağlar. Bunun nedeni anne sütündeki demirin biyoyararlanımının ve emiliminin inek sütüne göre daha yüksek olmasıdır. Uzun süre emzirmek DEA gelişmesini kısmen önler. Özellikle anne sütündeki demir miktarı ilk ayda en yüksek seviyededir ancak sonraki dönemlerde kademeli olarak azalmakta ve yaklaşık beşinci ayda 0,3 mg/L'ye kadar düşmektedir. Bu nedenle altıncı aydan sonra anne sütü demirden zenginleştirilmiş besinlerle desteklenmelidir (4, 40).

Bu nedenler göz önüne alınarak, DSÖ, UNICEF, Mikronütrient Forumu ve Uluslararası Nütrisyonel Anemi Danışma Kurulu, DEA'nin %5'in üzerinde görüldüğü

ülkelerde, 4. aydan itibaren rutin demir desteği önermekte, Sağlık Bakanlığı “Demir Gibi Türkiye Programı” kapsamında, 2004 yılından bu yana, 4. aydan bir yaşına kadar ücretsiz demir desteği sağlamaktadır. Miadında doğan bebeklere 4. aydan sonra, 1 mg/kg/gün dozunda; prematüre ve 2500 g altında doğan bebeklere 2. aydan sonra 2 mg/kg/gün dozunda elementer demir içeren damlalar başlanarak, 1 yaşına kadar demir profilaksisine devam edilmesi önerilmektedir (47).

Diğer bir neden olan aşırı inek sütü tüketimi (750 ml/gün üzerinde) de DE'nin en önemli nedenlerindedir. İnek sütü mide boşalma zamanını uzatır. Bu uzama demirin diğer besinlerle etkileşimini arttırır, emilimini azaltır. Ayrıca inek sütü içerdiği laktoglobulinle gelişebilecek allerji nedeniyle mukozal kanamaya yol açabilir. Bu sebeple on iki aydan büyük çocuklara verilecek inek sütü miktarı günde en çok 450-500 ml ile sınırlandırılmalıdır (48).

Altıncı aydan sonra verilen katı besinler özellikle demir, çinko, fosfor, magnezyum, kalsiyum ve B6 vitamini açısından zengin olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 6-23 aylık bebeklerde demir ihtiyacının %98'i katı besinlerle karşılanmalıdır. Katı gıdalar, demir ihtiyacını karşılamak için et, balık, yumurta ve C vitamini yönünden zengin ürünleri içermelidir. Altıncı aydan sonra neredeyse tüm demir depolarını tüketen bebekler demirden fakir beslenirse DE kolayca gelişir (48, 49).

Hastalarda ve özellikle büyük çocuklarda, yetersiz alım dışlanabiliyorsa veya oral demir tedavisine yetersiz yanıt varsa altta yatan neden olarak kan kaybı düşünülmelidir. Gizli kanamayla gelişen DEA çocuklarda görece daha düşük oranda görülür ve peptik ülser, Meckel divertikülü, polip, hemanjiyom veya enflamatuar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal problemler sonucu ortaya çıkabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde parazitozun da DE'ne katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır. Ergen kızların %2'sinde DEA görülür ve çoğunlukla büyüme atağı ve âdet kanamaları ile ilişkilidir. Ergen kızlarda ayrıntılı adet öyküsü alınmalı ve anormal kanaması olanlarda Von-Willebrand hastalığı dahil altta yatan kanama bozuklukları akılda tutulmalıdır (48, 50).

2.4.3. Klinik Bulgular

Demir eksikliği olan çocuklar genellikle asemptomatiktir ve herhangi bir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar tetkikleri sırasında teşhis edilir. Demir eksikliği ve DEA'nin semptomları spesifik değildir. Bazen tek belirti kılcalların en belirgin olduğu konjonktiva, tırnak yatakları, avuç içi gibi bölgelerde gelişen solukluk olabilir. Ancak

genellikle hemoglobin 7-8 g/dL'ye düşene kadar görülmez ve yavaş ilerleyen bu solukluk aileler tarafından gözden kaçabilir. Hafif ve orta dereceli DE'nde 2,3-difosfogliserat seviyelerindeki artış sonucunda oksijen ayrışma eğrisinde sola kayma gibi düzenleyici mekanizmalar sayesinde bazen huzursuzluk dışında semptom görülmeyebilir. Ancak hemoglobin seviyesi 5 g/dL'nin altına düştüğünde, sınırlılık, iştahsızlık, letarji gelişir ve sıklıkla sistolik üfürüm duyulabilir. Hemoglobindeki düşüş devam ederse taşikardi ve kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar da görülebilir (18, 40).

Demir eksikliğinin aneminin ötesinde bazı sistemik etkileri de vardır (49). Demir, merkezi sinir sistemindeki çeşitli metabolik süreçlerde görev almaktadır. Hem DE hem de DEA'si bozulmuş motor ve bilişsel gelişimde gerileme ve duygu durum bozukluklarına neden olabilir. Demir eksikliği ve DEA'nin, miyelin üretimi ve dopamin reseptör ekspresyonunun azalmasına, sinaptogenezin bozulmasına, psikomotor gelişimi ve zihinsel kapasiteyi olumsuz etkileyen bazal ganglionların işlevinde düşüşe neden olabileceği vurgulanmaktadır (51). Demir eksikliği kusurlu interlökin (IL) 2 ve IL 6 üretimi dahil olmak üzere lenfosit işlevleri üzerindeki olumsuz etkileriyle ve ayrıca polimorfonükleer lökosit işlev bozukluğuna neden olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır (52). Demir eksikliği anemisi durumunda artmış olan eritropoetinin, megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyonu sonucunda trombositoz görülmektedir. Ayrıca bu durumun inme riskini arttırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır (53). Demir eksikliği anemisinde görülen klinik ve hematolojik bulgular Tablo 3'te özetlenmiştir (14).

Tablo 3: DE ve DEA'nin klinik ve hematolojik bulguları (14)

Genel	Büyüme geriliği
Cilt	Solukluk, el ve ayaklarda soğukluk, kaşık tırnak, saç ve tırnaklarda kolay kırılma
Nörolojik	Huzursuzluk, yorgunluk ve azalmış aktivite Mental ve motor işlevlerde azalma, gelişme testlerinde gerilik Azalmış bilişsel performans, davranış ve uyku bozuklukları, dikkat eksikliği Nefes tutma nöbetleri, papil ödem Huzursuz bacak sendromu
Gastrointestinal Sistem	İştahsızlık Epitelyal dokularda hasar (angular stomatit, glossit) Pika, disfaji, özefageal web Malabsorbsiyon sendromları Azalmış mide asiditesi, enteropati İntestinal permeabilitede artış
Kardiyovasküler Sistem	Kalp atım hızı ve kardiyak debide artış Kardiyak hipertrofi, yetmezlik Plazma hacminde artış

Kas ve İskelet Sistemi	Miyogloblin ve sitokrom C eksikliği Efor kapasitesinde azalma Kemik genişlemesinde radyografik değişiklikler Kırık iyileşmesinde olumsuz etki
İmmünolojik	Artan enfeksiyon eğilimi Lökosit işlev bozukluğu Lökosit miyeloperoksidazda azalma Kutanöz aşırı duyarlılıkta azalma
Hücreyel Değişiklikler	1.Eritrositler: Etkisiz eritropoez, azalmış eritrosit ömrü Otohemoliz artışı, azalmış hem üretimi, azalan globin ve α -zincir sentezi Azalmış glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesi Hücre zarında oksidatif hasar, serbest eritrosit protoporfirinde artış Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinin bozulması 2.Diğer dokular: Hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom oksidaz, sitokrom C) Demir içeren enzimlerde azalma (süksinik dehidrojenaz) Monoamin oksidazda azalma, tirozin hidroksilazda azalma Hücreyel büyüme, DNA, RNA ve protein sentezinde değişiklikler Plazma çinkosunda azalma

2.4.4. Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Tüm hastalıkların teşhisinde olduğu gibi ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin DEA'nde de önemi büyüktür. Bir çalışmada aneminin %71 duyarlılık ve %79 özgüllük ile ayrıntılı bir öykü ile teşhis edilebileceği gösterilmiştir. Özellikle doğum öncesi dönem, beslenme, anne sütü alım süresi, katı yiyeceklere başlama zamanları ve kanama öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve eşlik edebilecek diğer sistemik hastalıkların belirtileri açısından dikkatli olunmalıdır (54).

Demir eksikliği anemisi düşünülen bir hastadan ilk istenmesi gereken tetkikler tam kan sayımı ve periferik yaymadır. Öncelikle tam kan sayımında Hb ve Hct değerleri yaşa ve cinsiyete göre normal aralıkta mı kontrol edilmelidir. Bu değerlendirme için DSÖ'nün belirlediği yaşa ve cinsiyete göre Hb ve Hct alt sınırları kullanılmakta, bu sınırların altında kalan değerler anemi olarak değerlendirilmektedir (Tablo 4). Altı aydan küçük bebeklerde fizyolojik anemi nedeniyle daha düşük değerler görülebilmekte, ancak zamanında doğan bebeklerde ek risk faktörü yoksa fizyolojik anemi sebebiyle hemoglobinin 9 gr/dL altına düşmesi beklenmemektedir (43).

Tablo 4. DSÖ'nün yaş ve cinsiyete göre Hb ve Hct alt sınırları (43)

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

Eritrosit içerisindeki hemoglobin miktarının azalması, eritrositin normalden daha küçük ve soluk görünmesine sebep olur. Bu bulgu tam kan sayımına azalmış ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) şeklinde yansır. Periferik yaymada ise mikrositik ve hipokromik şekilde görülürler. Ortalama eritrosit hacmi ve MCH birbirine koşuttur yani mikrositik eritrositler eş zamanlı olarak hipokromiktir. Ortalama eritrosit hemoglobin değerinin alt sınırı 27 pg'dir ve bu değer altı düşük kabul edilir. Ortalama eritrosit hacminin normal değeri ise erişkinlerde 80-99 fL arasında değişir, ancak çocuklarda yaşa göre normal değerler kullanılmalıdır. Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılabilecek bazı laboratuvar bulguları, formüller, testler ve yaşa göre normal aralıklar tablo 5'te gösterilmiştir. Burada dikkat edilmesi gereken MCV alt sınırı için formül 10 yaşından küçüklerde kullanılabilir. Çünkü 10 yaşından sonra alt sınır erişkinlerde olduğu gibi 80 fL'dir (40, 55).

Tablo 5. Demir eksikliği anemisinin laboratuvar ve periferik yayma bulguları (40, 55)

Hemoglobin (g/dL)	6 ay-5 yaş <11 6-11 yaş <11,5
Hematokrit (%)	6 ay-5 yaş <33 6-11 yaş <34
Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (µm ³)	6-24 ay <70 11 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler için <80 Yaşa ve cinsiyete göre düşük MCV alt sınır saptanırken: 70+yaş (<10 yaş için)
Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH)	<27 pg
Serum ferritin (SF) (µg/L)	≤5 yaş <12 5 yaşından büyük çocuklarda <15 Tüm yaş gruplarında enfeksiyon varlığında <30
Serum demiri (SD) (mcg/dL)	<30
Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) (mcg/dL)	>480
Eritrosit dağılım genişliği (RDW)	>14
Eritrosit çinko protoporfirini (ZPP) (µmol/mol heme)	≤5 yaş >70; 5 yaşından büyük çocuklarda >80 5 yaşından büyük çocuklarda yıkanmış eritrositlerde >40
Transferrin saturasyonu (%)	(Demir/TDBKx100) < 16
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)	<%30
Serum transferrin reseptörü (sTfR)	Hastanın yaşı, etnik kökeni ve test yöntemine göre normal değerler değişir
Hepsidin (ng/mL)	Genellikle ≤10
Periferik Yayma	Hipokromi, mikrositoz, anizokromi, anizositoz, kalem hücreler Nadiren: Bazofilik noktalanma, hedef hücreler, hipersegmente nötrofiller

Besin eksikliği ilişkili anemilerde talasemi gibi konjenital anemilerin aksine eritrosit dağılım hacmi homojen değildir ve içerdikleri hemoglobin miktarlarına göre eritrositler farklı büyüklüklerde olabilir. Bu durum periferik yaymaya anizositoz şeklinde, kan sayımına ise eritrosit dağılım genişliğinde (RDW) artış olarak yansır. Temel olarak tam kan sayımında anemiye eşlik eden RDW artışı var ise besinsel eksiklik akla gelmeli; beraberinde MCV de düşük ise demir eksikliği, MCV yüksek ise B12 veya folik asit eksikliği düşünülmelidir. Ancak beslenme bozukluğu olan çoğu çocukta hepsinin birlikte azaldığı yoksunluk anemisinin de görülebileceği unutulmamalıdır. Eritrosit dağılım genişliği normal iken mikrositoz görülmesi demir eksikliği anemisinden çok talasemi taşıyıcılığını düşündürür. Kan sayımı sonuçlarında genelde iki ayrı RDW sonucu dikkati çeker; RDW-CV ve RDW-SD. Bu durum istatistiksel hesaplama farkından kaynaklanır. RDW-SD; eritrosit dağılım genişliğinin standart sapmasını yani her bir eritrositin MCV'den yaptığı sapmaların ortalamasını ifade eder ve normal aralığı 37-54 fL'dir. RDW-CV ise eritrosit dağılım hacminin değişkenlik katsayısıdır ve standart sapmanın ortalama eritrosit hacmine göre % şeklinde ifadesidir. RDW-CV daha güvenilirdir ve >14 ise anormaldir. Demir eksikliği anemisinde tam kan sayımında ilk değişen parametre RDW'dir. Periferik yaymadaki ilk bulgu ise anizositozdur (40).

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu kan sayımı cihazlarında dolaylı olarak ölçülen ve klasik olarak demir eksikliğinde azalan bir parametredir. Kan sayımında dikkat edilmesi gereken en önemli parametrelerden birisi de eritrosit sayısıdır. Etkin olmayan eritropoezin (eritrosit yapımı artmıştır ancak perifere çıkmadan önce kemik iliğinde yıkım gerçekleşir) olduğu talasemi sendromlarında eritrosit sayısı artarken, demir eksikliği anemisi gibi nutrisyonel anemilerde yetersiz yapıma bağlı olarak azalır. Talasemi taşıyıcılığı ve DEA'nde MCV değerinin düşmesi, eritrosit sayısının ise DEA'nde azalırken talasemi taşıyıcılığında artması sebebi ile bu parametreler iki mikrositer anemiyi birbirinden ayırt etmek için kullanılmış ve Metzner indeksi geliştirilmiştir. Ortalama eritrosit hacminin, eritrosit sayısına bölümü ile elde edilen bu indeks 13'ün altındaysa talasemi, 13'ün üstündeyse DEA düşündürür (40).

Tam kan sayımında DEA ile ilişkili olarak görülebilen diğer bir durum ise trombositozdur. Nedeni ise DEA'nde artan eritropoetin düzeylerinin megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyona neden olması ve trombosit yapımına yol açmasıdır. Genellikle lökosit sayısı normal olmakla birlikte nadiren de olsa lökopeni de görülebilir (56).

Daha önceki bölümlerde de anlatıldığı üzere DEA'nin üç ayrı evrede gelişmesinden dolayı tüm parametrelerde aynı anda değişiklik olmayabilir. Vücut depo demirinin göstergesi olan serum ferritin düzeyi, DE'nde azalan ilk parametredir. Serum ferritin düzeyinin 12 µg/L'den daha düşük olması DE'nin kuvvetli destekleyicisidir, ancak ferritin bir akut faz göstergesi olduğu için değerlendirilirken enfeksiyon ve enflamasyon durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Demir tüketildikçe plazma demir konsantrasyonu azalır ancak değeri gün içerisinde değişiklik gösterdiği ve diyetten etkilendiği için örneklerin sabah ve aç karnına alınması gerekir. Ayrıca plazma demiri kronik hastalık anemisinde de azaldığı için DEA ile ayrıca tanı açısından faydalı değildir. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ise serum demiri azaldıkça artar. Serum demirinin TDBK'ne bölünmesiyle transferrin saturasyonu değeri elde edilir ve bu değer DE'nde düşer. Yine birer akut faz reaktanı olmasından dolayı demir ve TDBK değerlerinin enflamasyon ve enfeksiyon durumlarında artabileceği unutulmamalıdır (57).

Hematolojik ve biyokimyasal testlerin bazı eksiklikleri nedeniyle kesin tanı için çinko protoporfirini (ZnPP), serbest eritrosit protoporfirini, çözünebilir transferrin reseptörü (sTfR) ve retikülosit Hb miktarı gibi bazı yeni ek değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir (55). Retikülositlerin yaşam süresi 24-48 saat olduğu için eritrositler ile kıyaslandığında retikülositlerin hemoglobin düzeyi daha erken düşer. Bazı çalışmalarda DEA tanısında en hassas değişken olarak gösterilmiş olsa da Türkiye için en önemli kısıtlayıcı özelliği talasemi taşıyıcılığında da düşük saptanmasıdır. İmmünoassay yöntemiyle değerlendirilebilen serum transferrin reseptörü retikülositler üzerinde bulunmaktadır ve DEA'nde düzeyi artmaktadır. Çinko protoporfirini, DE durumunda demirin yerine çinko geçmesiyle oluşur ve bu nedenle DEA'nde düzeyi artar (47, 58, 59)

2.4.5. Demir Eksikliğinin Önlenmesi

Tüm dünyada en sık karşılaşılan besinsel eksiklik olan DE'nin önlenmesi için Amerikan Pediatri Akademisi ve DSÖ gibi bazı topluluklar besinlerin demirden zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zenginleştirilmiş formül besinlerin verilmesi, ilk bir yıl inek sütünün verilmemesi, 9-12. ayda bebeklerin DE açısından taranması ve demir profilaksisi verilmesi gibi bazı önerilerde bulunmuştur (46). Ancak bu önerilerin, DE'nin ilerleyen evrelerinde anemi gelişeceğinden, 9-12. aylarda yalnızca tam kan sayımı taraması yapılmasıyla birçok çocukta DE'nin atlanması ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda yaşayan popülasyonun zenginleştirilmiş besinleri tüketmesinin zor olması gibi birçok tartışmalı noktası vardır. Sonuçta görüş

birliğine varılan bazı önlemler; erken doğumun önlenmesi, doğum sırasında göbek kordonunun geç bağlanması, ilk altı ay boyunca yalnızca anne sütü verilmesi, ek gıdaların anne sütüyle farklı zamanlarda verilmesi, inek sütünün 1 yaşından önce verilmemesi, anne sütü yerine formül mama verilecekse demirden zenginleştirilmiş mamaların kullanılması ve ek gıdaların özellikle *hem demiri* yönünden zengin olmasına dikkat edilmesidir (40).

Demir eksikliği anemisinin çok yoğun olduğu ülkemizde ise önlem amacıyla, Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılından itibaren hayatın ilk yılında çocuklara “Demir Gibi Türkiye” projesi kapsamında demir profilaksisi sağlanmaktadır. Bu proje kapsamında anne sütü ve/veya ek gıda ile beslenen term bebeklere 4-12 ay arası destek amaçlı 1 mg/kg/gün dozla ferrik demir preparatı, preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklere 2. ayda 2 mg/kg/gün demir desteği ücretsiz verilmektedir (41).

2.4.6. Tedavi

Demir eksikliği anemisinin yönetimindeki temel noktalar; tanının konulması, eksikliğe neden olan durumun saptanması, eksikliğin giderilmesi, eğer neden beslenme bozukluğu ise beslenmenin düzenlenmesi ve hasta ile ailenin eğitimidir. Özellikle süt çocukluğu ve adölesan dönemde DEA gelişmesine en sık yol açan neden, artan demir ihtiyacının beslenme ile karşılanamamasıdır. Bu sebeple beslenmenin düzenlenmesi çok önemlidir. Özellikle et ve et ürünlerinde bulunan *hem demirinin* emiliminin daha iyi olması ve dış etkenlerden çok az etkilenmesi sebebi ile tedavide et ve et ürünlerinin tüketiminin arttırılması, yumurta, iyi pişmiş kuru baklagiller, yeşil sebzeler ve kuru meyve gibi demir açısından zengin diğer besinlerin de öğünlere eklenmesi büyük önem taşımaktadır (40).

Tedavinin amacı, hemoglobinin düzeyini yaşa göre normal aralığa getirmek, yeterli düzeyde demir deposu sağlamak, bu sayede enzim ilişkili birçok sistemik bozukluğu meydana gelmeden önce engellemek, meydana geldiyse de düzeltmek, kişinin semptomlarını ve prognozunu iyileştirerek yaşam kalitesini arttırmaktır (60).

Tedavi hastanın mevcut koşul ve klinik durumuna göre düzenlenmelidir. Eğer bir engel yok ise, ekonomik oluşu ve yan etkilerinin az olması nedeniyle öncelikle oral tedavi tercih edilir. Demir eksikliği anemisi olan çocukların büyük çoğunluğunda oral tedavi yeterli ve etkili olmaktadır. En sık görülen ve tedaviye uyumu azaltan yan etkiler; bulantı, kusma, dispepsi, kabızlık, ishal, gaz, dışkının siyah renkli olması, dişlerin siyaha boyanması gibi gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkilerdir. Bu sebeple tedavi

başlangıcında olası yan etkilere ilişkin ailenin bilgilendirilmesi ve eğitimi, tedaviye uyumu oldukça arttıracaktır (40, 61).

Ferröz (+2 değerlikli) ve ferrik (+3 değerlikli) olmak üzere iki çeşit demir preparatı bulunmaktadır. Klinik uygulamada ferröz sülfat, ferröz glukonat ve ferröz fumarat gibi iki değerlikli demir preparatları daha yaygın olarak kullanılmakta ve DSÖ'nün önerdiği gibi ferrik demir preparatlarına tercih edilmektedir. En çok tercih edilen ferröz sülfat preparatları genellikle iyi biyoyararlanım gösterirken (%10 ila 15 arasında), ferrik preparatların biyoyararlanımı, ferröz sülfattan 3 ila 4 kat daha azdır. Bunun nedeni, ferrik demirin alkali ortamda son derece zayıf çözünürlüğü ve absorbe edilmeden önce ferröz demire dönüşme gerekliliğidir. Piyasada bulunan demir preparatları içerdiği demirin dozu ve kimyasal durumu açısından büyük farklılık göstermektedir. Ferröz sülfat, tolere edilebilirliğinin daha iyi ve etkinliğinin yüksek olmasının yanında düşük maliyeti göz önüne alındığında, bu preparatlar arasında DE'nin ve DEA'nin standart tedavisi olmaya devam etmektedir (14, 62).

Literatürde farklı tedavi yaklaşımları olmakla birlikte en sık önerilen ve kullanılan terapötik doz, elementer demir cinsinden hesaplanmış olup, 3'e bölünmüş dozda günlük toplam 3-6 mg/kg dozdur. Maksimum doz günlük 200 mg'dır (18). Demir emilimini arttırmak için ilacın öğün aralarında (2 saat aralık) alınması ve emilimini azaltan ilaçlarla birlikte kullanılmaması önerilir. Demir emilimini azaltan ilaçlar arasında; antiasitler, proton pompa inhibitörleri, histamin 2 reseptör antagonistleri, alüminyum, magnezyum, kalsiyum veya çinko içeren bazı ilaçlar bulunmaktadır. Demir, bifosfonatlar, tetrasiklin, kinolon, levodopa, metildopa, levotiroksin, penisillamin gibi ilaçların emilimini düşürür. Bu ilaçlar ile demir ilaçları arasında en az 2 saat ara verilmesi önerilir (49).

Oral destek tolere edilmediğinde veya hasta oral tedaviye yanıt vermiyorsa, aneminin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda, çölyak hastalığı veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi sindirim sistemi emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir. Parenteral demir tedavisi intravenöz veya intramuskuler olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Günümüzde biyokimyasal özellikler, yan etkiler ve dozaj açısından çeşitli farklılıklar gösteren intravenöz demir preparatları mevcuttur. Demir sükroz ve ferrik glukonat yaygın kullanılan intravenöz demir preparatlarıdır. Demir sükroz ile ilişkili ilaç yan etki oranları düşük saptanmıştır. Bir başka intravenöz demir bileşiği olan demir izomaltoz son zamanlarda kullanım onayı almıştır (40, 63). İntramuskuler tedavide;

parenteral bir demir formu olan demir dekstran güvenle ve etkili şekilde kullanılabilir. Ancak ağırlı oluşu, çocuklarda kas kitlesinin fazla olmaması ve emiliminin değişkenliğinden dolayı nadiren tercih edilmektedir (64).

Demir eksikliği anemisinde eritrosit süspansiyonu transfüzyonu; anemiye bağlı ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliğinde, hemoglobin düzeyi ≤ 4 g/dl saptandığında ve acil cerrahi operasyon planlanan durumlarda hemoglobin seviyesini 9-10 g/dl üzerine çıkartarak anesteziyi güvenli hale getirmek için kullanılabilir (10).

2.4.7. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi ve İzlem

Hastalarda gözlenen huzursuzluk, iştahsızlık ve halsizlik gibi bulgular tedaviye başlanmasıyla birlikte hızla kaybolur. Tedavinin başlangıcından itibaren 7-10. günler arasında retikülosit artışı beklenir. Bir aylık demir tedavisinden sonra tekrarlanan hemogram kontrolünde hemoglobinde 1-2 g/dl artış göstermelidir (Tablo 6). Tedavi başlangıcından 2-3 ay sonra hemogram kontrolü tekrarlanarak hemoglobinin normalizasyonu (yaşa göre ayarlanmış normal değerlere göre) değerlendirilebilir ve normal değerlere ulaşıldıysa bile depoları yenilemek için 2-3 ay daha tedaviye devam edilmelidir. Eğer bir aylık tedavi sonrasında yetersiz yükselme var ise tedaviye uyumsuzluk, demir replasmanına rağmen devam eden kan kaybı, demir emilim veya kullanımında bozukluk, yüksek mide pH'ı (antiasit veya H₂ reseptör blokerleri kullanımı), yanlış tanı veya ilacın etkisiz olduğu düşünülmelidir (14, 47).

Tablo 6. Demir eksikliği anemisinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (47)

Tetkik	Uygulama	Özel durumlar
Retikülosit	Tedaviye başlandıktan 5-7 gün sonra yüksek değerler görülür.	Hafif anemilerde bu yükselme görülmeyebilir.
Hemoglobin	Tedavi başlandıktan 2-4 hafta sonra Hb'de 1-2 g/dl yükselme görülür.	Bu yükselmenin görülmesi ile demir eksikliği tanısı konulur.
RDW	Tedavi başlandıktan sonra yükselir, genellikle 4-6 hafta sonra normale döner.	
MCV	Genellikle üç ay sonra normale döner.	Alta yatan, talasemi minör gibi mikrositer anemilerde düzelme olmaz.

2.5. Demir Eksikliğinin Beyin Gelişimi ve Nörolojik Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Demir oksijen taşınması, adenozintrifosfat (ATP) üretimi, deoksiribonukleik asit (DNA) sentezi, mitokondriyal işlevler gibi esansiyel vücut işlevlerinin yanında;

miyelinizasyon, nörotransmitter sentezi, nöronal oksidatif metabolizma, serotonin sentezi (tirozin hidroksilaz) gibi özgül beyin işlevlerinde rol oynayan enzimlerin yapısında bulunması sebebiyle normal beyin gelişimi için gereklidir. İnsan beyininde demir birikimi fetusta gebeliğin erken dönemlerinde başlayıp, son üç ayda en yüksek hızına ulaşırken 50'li yaşlara kadar devam etmektedir. Beyindeki ortalama demir konsantrasyonu çinko dışında tüm diğer metallerden fazladır (65). Plazma havuzundan beyin içerisine demir alınması ve dağıtılması belirli bir düzen içerisinde gerçekleşir. Kan-beyin bariyeri, plazmadan serebral spinal sıvıya, koroid pleksus ise beyin iç kısımlarına doğru demir taşınmasını sağlar. Beyindeki tüm bölgeler, bazal gangliyonlar, substantia nigra ve özellikle demir bakımından zengin olan derin serebellar çekirdekler ile aynı miktarda demir içermez. En yüksek demir konsantrasyonu globus pallidus, kaudat nukleus, putamen ve substantia nigra da bulunur.

Beyin bazal oksijen tüketiminin %20'sini oluşturan yüksek enerji ihtiyacına sahiptir. Çeşitli mitokondriyal enzimler; mitokondriyal ferrodoksinler, sitokromlar ve akonitaz enzimi dahil olmak üzere kofaktör olarak demiri kullanır. Demir-sülfür (Fe-S) kümeleri, hem ve bakır (Cu) elektron taşıma zincirini oluşturan mitokondriyal iç zar komplekslerinin temel bileşenleridir. Hem, sülfür oksidaz için bir kofaktördür ve sülfür içeren amino asitlerin metabolizması için önemlidir. Sitratın, izositrat'a dönüşümünü katalize eden trikarboksilik asit döngüsü enzimi akonitaz, aktif bölgesinde bir [4Fe-4S] kümesi içerir. Bu nedenle DE mitokondri morfolojisini değiştirir, işlevini bozar ve mitokondriyal DNA'ya zarar verir. Bu nedenle beyindeki mitokondriyal elektron taşıma zinciri ile ATP üretmek için yüksek demir seviyelerine ihtiyaç duyarlar (66-68).

Yalnızca DE değil, fazlalığı da beyin gelişimi için son derece zararlıdır. Demir eksikliğinde, nörotransmitter sentezi, myelin formasyonu ve aksonal iletim, enzimatik işlevler ve ATP sentezinde bozulma meydana gelirken, fazlalığında, oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, proteinlerin agregasyonu ve hücre ölümü görülebilmekte ve her iki durumda da geniş çaplı nörotoksisite ve nörodejenerasyon meydana gelmektedir (69).

Demir; duygu, dikkat, ödül, hareket ve diğer çeşitli işlevlerle ilgili nörotransmitterler; dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin sentezini ve sinyalizasyonunu etkiler. Bu nörotransmitterler; fenilalanin hidroksilaz, tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz dahil olmak üzere bir dizi demire bağımlı enzim

tarafından sentezlenir. Eksikliğinde enzim aktivitesini etkileyerek bölgesel monoamin metabolizmasının bozulmasına neden olur.

Beyinde dopamin ve demir dağılımı ilişkili olup en fazla korpus striatumda bulunmaktadır. Striatum dopaminerjik reseptörlerden zengin olup, bilişsel ve duygusal süreçleri, bellek, pozitif davranışlar ve motor işlevleri düzenlemektedir (67, 70). Demir eksikliği durumunda dopamin ile ligandların nörotransmitter reseptörlerine bağlanmasının değiştiği, dopamin reseptörlerinin ve taşıyıcı proteinlerin sayısının azaldığı saptanmıştır. Demir eksikliği; hücre dışı dopamin ve norepinefrinde artışa, D1, D2 reseptörlerinde ve tüm monoamin taşıyıcılarında azalmaya neden olmaktadır. Hücre dışı monoamin düzeyindeki artış, taşıyıcı protein ve reseptörlerdeki azalma nedeniyle nörotransmitterlerin hücre içine girememesine bağlanmıştır Hücrede demir miktarı arttırıldığında ise taşıyıcı protein miktarı ve dopaminin hücre içine alımı artmaktadır (70).

Birçok çalışma demir eksikliğinin erken tanı ve tedavi ile önlenebilir sonuçları olan önlenebilir bir hastalık olduğunu açıkça göstermektedir. Bu önlenebilir sonuçlardan biriside DE olan bireylerde, yaşam döngülerinin erken dönemlerinde ve belki de daha sonraki zamanlarda da meydana gelen bilişsel fonksiyonlarda bozulmadır. Fetal dönem veya bebeklik döneminde maruz kalınan DE'nin miyelinizasyonu bozarak mental ve motor aktivite bozukluğuna neden olabildiğine dair çalışmalar vardır. Demir eksikliğinin neden olduğu bilişsel bozukluklar arasında dikkat, zeka ve duyuşsal algı işlevleri ile ilgili olanların yanı sıra duyuş ve davranışlarla ilgili olanlar da yer almaktadır (65, 71). Daha yüksek hemoglobin seviyelerinin daha iyi merkezi sinir sistemi fonksiyonu sağladığı ve bu bağlamda yüksek hemoglobin seviyeleri ile yüksek bilişsel başarı düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda, birçok organın hemoglobin konsantrasyonunda herhangi bir düşüş olmadan önce morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal değişiklik gösterdiği, anemi gelişmeden önce, izole demir eksikliği aşamasında bilişsel fonksiyonlarda bozulma olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle izole demir eksikliği de erken önlem alınması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur (66, 72).

Mezensefalondan başlayan ve beyin çeşitli kısımlarına uzanan mezokortikal, nigrostriatal ve mezolimbik olmak üzere üç adet dopaminerjik yolak bulunmaktadır. Mezokortikal yolak hafıza, dikkat ve öğrenme ile; nigrostriatal yolak bilişsel aktivite, alışma, duyuşsal-motor koordinasyon ve hareketlerin başlatılması ile; mezolimbik yolak

haz duyusu, ödül, motivasyon, bağımlılık ve istek ile ilişkilidir (73). Demir dengesinin bozulması, bu yolları derinden etkileyerek bilişsel aktivitede ve sosyal davranışlarda değişiklikler meydana gelmesine neden olur (74). Dopaminerjik nöron işlevlerindeki bozukluk; uzak bellek, dikkat, sorulara yanıt verirken zorlanma ve ince, kaba, ardışık hareketleri değiştirmektedir. Dopaminin davranış aktivasyon-inhibisyon sisteminde temel rol oynaması sebebi ile DEA duygulanım değişikliklerine (kararsızlık, azalmış olumlu etki ve sosyal etkileşim) yol açabilir. Bununla birlikte çocuk ve ergenlerde anemi olmadan DE'nin bulunması da bilişsel gelişimde bozulmaya ve nöropsikolojik etkilere neden olabileceği gösterilmiştir (75).

Demir eksikliği, glutamat dekarboksilaz, glutamat dehidrogenaz ve gama amino bütirik asit (GABA) transaminaz enzim aktivitelerinde de önemli azalmalarla ilişkilidir. Demir eksikliğinin, santral sinir sisteminin başlıca uyarıcı nörotransmitteri olan glutamat konsantrasyonunda ve erken beyin gelişiminde çok önemli ve başlıca baskılayıcı nörotransmitter olan GABA içeriğinde tedavi ile geri dönüşümlü azalmaya neden olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (76).

Demir eksikliği çocukluk döneminde çok sık karşılaşılan besinsel eksiklik olduğu için, bu durumun çocuklar üzerindeki etkileriyle ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Demir eksikliğinin bilişsel ve davranışsal etkileri üzerine yapılan çoğu çalışma, infantil dönem ve erken çocukluk dönemine odaklanmaktadır. Dünya genelindeki birçok çalışmada, DE olan bebeklerde düşük bilişsel test skorları gösterilmiş, hemoglobin değerinde her 1 gr/dL düşüş için IQ'da (zekâ bölümü) 1,73 puan azalma bildirilmiştir. Bununla birlikte, erken dönemde DEA saptanan çocuklarda bilişsel gelişme geriliğinin daha ileriki yaşlarda da devam ettiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmalarda çoğunlukla Bayley Skalası ya da WISC-R testi kullanılmıştır. Ayrıca, dil becerisi, toplam IQ, okuma, yazma, aritmetik, uzak bellek ve seçici dikkat içeren özgül bilişsel becerilerin anemik grupta daha düşük olduğu saptanmıştır. Beş yaşında test edilen yargılama, nedensellik, bellek, konsantrasyon, odaklanma ve dikkat skorları hayatlarının ilk yılında anemisi olan çocuklarda daha düşük saptanmış ve nörolojik olgunlaşmalarının da geciktiği bildirilmiştir (77, 78).

Patricia ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada, 1-3 yaş arası çocuklarda serum ferritin düzeyi ile kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişki incelenmiş, 17 µg/L'lik serum ferritin düzeyine tekabül eden yüksek test skoruyla, yüksek serum ferritin değerlerinin daha yüksek kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır (6).

Idjradinata ve arkadaşlarının 12-18 ay arası yaş grubunda Bayley zihinsel ve motor gelişim ölçeklerini kullanarak gerçekleştirdiği başka bir çalışmada ise DEA olan bebeklerin, anemisi olmayan gruba göre mental ve motor gelişim testlerinde daha kötü performans sergiledikleri, demir tedavisi sonrası test sonuçlarında DEA olmayan grubu yakaladıkları gözlemlenmiştir (5).

Morley ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise daha farklı sonuçlar elde edilmiştir. Dokuz ila 18 aylık dönemde demir desteği içeren formül mama kullanımının gelişim üzerine etkisini araştıran bu çalışmada demir desteği verilen ve verilmeyen bebeklerin 18 aylıkken Bayley mental ve psikomotor gelişim ölçekleri değerlendirildiğinde herhangi bir fark bulunmamıştır (79).

Monga ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada visual evoked potential (VEP) kullanılarak DEA'nin etkileri değerlendirilmiştir. Görsel analiz, bilişsel ve yürütücü işlevlerin çok önemli kısmını oluşturmaktadır. VEP ise, görsel analitik yolu incelemek için çok etkili bir yöntemdir. Bu çalışma, DEA olan bebeklerde, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha uzun VEP mutlak tepe gecikme sürelerinin saptandığını göstermektedir (80).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise DE ve DEA olan hastalar Denver II gelişim testiyle değerlendirilmiş ve DEA olanlar için test skorunda anormal sonuçlar saptanmıştır (81).

Ayrıca literatürde, demir eksikliğinin katılma nöbetleri, psödötümör serebri ve inme gibi sekonder etkilerinin de olabileceğine dair çeşitli yayınlar mevcuttur (82, 83).

Sonuç olarak DE ve DEA'nin bilişsel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisi olduğunu gösteren birçok yayın bulunmakla birlikte, bu etkilerin geri dönüşümlü olup olmadığı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır.

2.6. Bebeklik ve Çocukluk Döneminde Büyüme ve Gelişme

Bebeklik ve çocukluk dönemi, büyüme ve gelişmenin çok yoğun yaşandığı, kritik öneme sahip dönemlerdir. Büyüme hücre sayısı, büyüklüğü ve organ boyutlarının artmasını, gelişme ise organların matürasyonunu ve fonksiyonlarının değişimini ifade etmektedir. İntrauterin dönemde başlayan büyüme ve gelişme yetişkinliğe kadar devam etmektedir (84, 85).

Büyüme süreci; süt çocukluğu, çocukluk ve ergenlik dönemi olmak üzere 3 temel döneme ayrılarak incelenebilir. Büyümenin izlemi aynı yaş grubundaki sağlıklı çocukların ölçüleri kullanılarak standardize edilmiş eğri ve tablolar kullanılarak yapılmaktadır. Bu izlemlerde özellikle vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ölçümü, beden kitle indeksi ve vücut bölümlerinin birbirine oranları değerlendirilmektedir. Büyümenin izleminde kullanılan çok çeşitli rehberler bulunmaktadır (85).

Dünya Sağlık Örgütü, 2006 yılında, 0 - 59 ay arası çocuklar için, 6 ülkenin büyüme verilerini kullanarak uluslararası büyüme standartlarını içeren yeni istatistiksel dağılım yayınlamıştır (86). Neyzi ve arkadaşları tarafından 2008 yılında, 0-18 yaş grubu için vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kitle indeksi değerlerini, 0-3 yaş grubu içinse baş çevresi referans değerlerini de içerecek şekilde ulusal büyüme eğrilerini güncellenmiştir (85).

Beyin gelişimi, intrauterin hayatta yumurtanın döllenenmesinden birkaç hafta sonra başlar ve yetişkinlik dönemine kadar devam eder ancak, en hızlı olduğu dönemler 3. trimester ve doğum sonrası infantil ve erken çocukluk dönemidir. Doğduğu anda bir bebeğin beyninde yüz milyar nöron vardır, fakat bunların çoğu arasındaki sinaptik bağlantı daha oluşmamıştır. Doğumdan itibaren 3 yaşına kadar bu nöronlar ses, görüntü, dokunma, tat alma ve koku alma gibi dış uyaranlar sayesinde ortalama 700-1000 sinaps/saniye gibi bir hızla birbirine bağlanmaya başlar. Doğumda, her nöronda ortalama 2500 sinaps varken, çocuk 2-3 yaşına geldiğinde bu sayı her nöron için yaklaşık 15,000 sinaps olur. Katlanarak artmakta olan nöron ağları yeteri kadar kullanılmazsa yok olurlar. Nöronların bağlanması ve güçlenmesi çocuğun etrafındaki dünya ile ilişkisi arttıkça, anne-baba ve çevresinde bulunan diğer kişiler ile bağ kurdukça oluşmaktadır. Bu erken sinaptik bağlantılar çocuğun hayat boyu öğrenme kapasitesini olduğu gibi fiziki ve zihinsel iyilik halini de etkilemektedir (87). Bu yüzden beyin gelişiminde aksaklık oluşturabilecek sorunların erken çözümü, beyindeki elektrik devrelerinin doğru ve yeterli şekilde oluşmasında büyük önem taşımaktadır. Beyin gelişimi erken çocukluk döneminden sonra durmamakla birlikte, beynin devam eden gelişimi için temel oluşturan bir dönem olması sebebi ile önem arz etmektedir. Bu dönemde bilişsel, sosyal, duygusal ve fiziksel açıdan sağlam ve destekleyici temeller oluşabileceği gibi tam tersine kırılgan ve çürük temeller de oluşabilir (88).

Gelişim alanlarını dört başlıkta inceleyebiliriz;

1) Motor gelişim: Çocuklarda yürüme, oturma veya bir pozisyondan diğerine geçmeyle ilgili büyük kas gruplarının kontrolünü içeren kaba motor hareketleri ve yemek

yemek, düğme iliklemek, bir şeyler çizmek için nesnelere eller ile yönetilmesi gibi ince motor hareketleri kapsamaktadır. Çocuklar, motor gelişim basamaklarında sırasıyla ilerleyerek, bu becerileri belirli bir süreçte kazanırlar (89).

2) Dil gelişimi: Dil performansı, artikülasyon, alıcı ve ifade edici dil becerileri ve sözel olmayan sembollerin kullanımından oluşur ve doğuştan gelen iletişim becerileri ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan büyük bir gelişim sürecini kapsar. Çocuklarda dil gelişiminin 2/3'ü 5 yaşına kadar tamamlanır. Yani 5 yaşındaki çocuk ortalama 2000 kelimelik bir kelime hazinesine sahiptir (89, 90).

3) Bilişsel veya adaptif gelişim: Biliş terimi içsel zihin sürecini ifade etmektedir. Zihnin içindeki birçok durumu kapsayan geniş bir terimdir. Biliş başlığı altına; dikkat, algı, bellek, okuma ve yazma, problem çözme becerisi girmektedir. Bilişsel gelişimin ölçüsü, çocuğun sezgi, algı ve sözlü veya sözlü olmayan akıl yürütme yoluyla problemleri çözme yeteneği olarak tanımlanabilir. Ayrıca, sadece öğrenme ve anlama değil, aynı zamanda bu bilgiyi saklama ve gerektiğinde uygulama da bilişsel yeteneğin göstergesidir (89, 90).

4) Kişisel veya sosyal davranış alanı gelişimi: Çocukların çevresiyle ilişki kurması, bu ilişkileri sürdürmesi ve başkalarının varlığına yanıt vermesi gibi etkileşimlerini kapsamaktadır. Kişisel gelişim; beslenme, giyinme ve tuvalet gibi çeşitli günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilme becerilerinin oluşmasını içerir (89).

Doğru bir öykü ve fizik muayene sağlıklı gelişim değerlendirmesinin temelini oluşturur. Hastanın öyküsünde özellikle doğum travması, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve eşlik eden nörolojik komorbid durumlar gibi gelişimsel gecikme için önemli risk faktörleri sorgulanmalıdır. Prematürelilik dikkate alınarak düzeltilmiş yaş hesaplanmalı ve çocuk düzeltilmiş yaşına göre değerlendirilmelidir (91).

2.7. Gelişimin İzlenmesi ve Gelişim Testlerinin Önemi

Antenatal dönem ve postnatal ilk üç yıllık dönemin diğer dönemlere göre beyin gelişimi açısından daha hızlı ve yoğun olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (87, 92). Bu hızlı gelişim dönemi çocukların hekimler tarafından en düzenli ve sık izlendiği dönemdir (93).

Gelişimsel değerlendirme, bir çocuğun performansını benzer yaş grubundaki sağlıklı çocuklarla karşılaştırmalı olarak haritalama sürecidir ve karşılaştırma grubu, çocuğun bulunduğu popülasyondan elde edilir (94).

Yaşına uygun beklenen gelişim basamaklarına ulaşamadığında ise gelişimsel gecikme veya duraklama durumundan bahsedilir. Gecikme, gelişim alanlarından biriyle sınırlı olabileceği gibi, iki veya daha fazla alanı da (global gelişimsel gecikme) kapsayabilmektedir (89, 95).

Gelişimsel bozuklukların erken teşhisi ve müdahalesi büyük öneme sahiptir (75). Sağlık uzmanının gözlemi ve aldığı gelişim öyküsü, muayene ve bakım verenin gözlemine de içeren gelişimsel takip yoluyla çocuklardaki gelişimsel bozukluk tespit edilmeye çalışılır. Bunun yanında gelişimsel tarama testleri de bu bozuklukları tespit etmede önemli yere sahiptir. Gelişimsel tarama testleri, daha yoğun teşhis veya değerlendirme alması gereken çocukları belirlemek için geliştirilmiş değerlendirme ölçütleridir. Daha çok kesin tanı koyma amacıyla değil, özel dikkat ve ayrıntılı değerlendirme yapılmasını gerektiren çocukların tespit edilmesinde kullanılırlar (89).

Tüm dünyada erken çocukluk döneminin değerlendirmesinde kullanılan araçların özellikleri genellikle benzerdir. Kaba ve ince motor, sosyal, bilişsel ve dil gelişim alanlarına yönelik becerilerin sorgulandığı bu testler ya ülkelere özgü geliştirilmekte ya da standardize edilmektedir. Erken müdahale çalışmalarının başlatılması için bu testler oldukça önemli olsa da standardize edilmiş gelişim testlerinde bile yaklaşık %15 ila %30'luk yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşılabilmesinden dolayı sadece bu testlere bağlı kalınmamalı; ailenin ve çocuğun yaşadığı ortam, anne, baba ve bakım verenin davranışları da dikkate alınmalı, iyi bir anamnez, fizik muayene ve gelişim izlem takibi yapılmalıdır (96, 97).

Tablo 7. Ülkemizde kullanılan gelişim testleri (85, 101-104)

Testin Adı	Özellikleri	Yaş Aralığı
Denver II Gelişimsel Tarama Testi	Kişisel, sosyal, dil, ince ve kaba motor	0-6 yaş
Bayley II-III Bebek ve Küçük Çocuklar için Gelişim Ölçeği	Dil, bilişsel, uyum, ince ve kaba motor	0-42 ay
Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)	Davranışsal değerlendirme	18-36 ay
Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı (GEÇDA)	Dil, bilişsel, psikomotor, sosyal, duygusal gelişim	0-6 yaş
Erken Gelişim Evreleri (EGE)	İletişim, problem çözme, kişisel, sosyal, ince ve kaba motor gelişim	3-72 ay
Gelişim İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR)	Dil, duygusal, bilişsel, öz bakım, kaba ve ince motor gelişim	0-24 ay
Sosyal İletişim Alan Tarama Testi (SİATT)	İletişime yönelik ve farkındalık içeren beceriler	6-24 ay
Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)	Dil, bilişsel, öz bakım, sosyal beceri, ince ve kaba motor gelişim	0-6 yaş

2.8. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

AGTE, 0-6 yaş bebek ve çocukların genel gelişim ve becerilerini değerlendirmek amacı ile geliştirilmiş, Türk toplumuna uyarlanmış bir tarama testidir. Prof. Dr. Neşe Erol, Prof. Dr. Işık Savaşır, Doç. Dr. Nilhan Sezgin tarafından 1994 yılında geliştirilmiş olan envanter, genel gelişim ile birlikte dört farklı gelişim alanında (Dil- Bilişsel, İnce motor, Kaba motor, Sosyal Beceri ve Öz bakım) yaş ile uyumlu gelişimin olup olmadığını belirler (9). Beş aşamalı, her biri tek başına ayrı bir çalışma sonucunda geliştirilen bu envanter toplam 154 maddeden oluşmaktadır. Batı ülkelerinde geliştirilmiş olan ilk aşamada, geçerlilik ve güvenirliliği belirlenmiş olan ölçekler Türkçe 'ye çevrilmiş ve neredeyse her ölçekte rastlanan ortak maddeler gruplandırılarak madde sayısı azaltılmıştır (9). İkinci aşamada, dil ve ifadeler ile ilgili düzenlemeler yapılmış, bir sonraki aşama olan üçüncü aşamada ise elde edilen maddeler incelenerek, ince motor, kaba motor, dil - bilişsel ve sosyal gelişim alanlarından oluşan 218 maddelik bir deneme formu elde edilmiştir. Son iki aşama olan dördüncü ve beşinci aşamalarda ise madde analizi sonrasında, bazı maddeler çıkarılarak, envantere 154 maddelik nihai şekli verilmiştir (9).

2.8.1. AGTE' deki Alt Testler

Dil-Bilişsel Alt Testi (DB): Sözel davranışlar, basit sesler ve karmaşık dil ifadeleri ile dili anlama ve açık olarak ifade edebilme, basit problemleri çözme ve sayı, zaman gibi kavramları ifade etme gibi becerileri içeren bu alt test toplamda 65 maddeden oluşur (9).

İnce Motor Alt Testi (İM): Bu test karmaşık ince-motor davranışları, basit göz-el koordinasyonu gibi görsel motor becerileri kapsar ve 26 maddeden oluşur (9).

Kaba Motor Alt Testi (KM): Denge koordinasyonları, hareket ve hareketle ilgili kuvvetin değerlendirilmesini içeren bu alt test toplamda 24 maddeden oluşur (9).

Sosyal Beceri - Öz Bakım Alt Testi (SB): Giyinme, tuvalet temizliği, yeme ve içme gibi kişisel bakım davranışları ile sosyal etkileşim, inisiyatif ve özerklik gibi özellikleri inceleyen bu test toplamda 39 maddeden oluşur (9).

Genel Gelişim (GG): Tüm maddelerin değerlendirilmesi sonucunda alınan toplam puan çocuğun genel gelişimini yansıtır (9).

Çocuğu en iyi tanıyan, bakım veren ve çocuğun gelişimini yakından izleyen kişiden alınan bilgiler doğrultusunda testin uygulaması esas alındığı için genellikle bu kişi bebeğin veya çocuğun annesi olmakla birlikte, bakıcı, çocuğa bakan aile bireyi, baba ya da öğretmen de olabilir. Bu test ile uzun süreli genel gözleme dayalı bilgiler

sorgulandığı için sonuçları olumsuz etkileyebilecek yorgunluk, uyku ve hastalık gibi geçici durumlar değerlendirmeye yansımaz. Testin en önemli özelliği yaş gruplarına göre değerlendirme yaparak gelişimsel gecikme açısından erken tanı ve gerekli müdahalenin yapılabilmesine olanak sağlamasıdır (9).

2.8.2. AGTE'nin Uygulanması

Envanter, anneye veya çocuğa temel bakım veren kişiye, bebeğin veya çocuğun yaşına uygun zaman diliminden başlayarak soruların sırayla sorulması ile başlar. Sorular teker teker uygulayıcı tarafından sorulur. Eğer cevap 'evet' ise 1, 'hayır' ise 0 olarak forma kaydedilir. Bilgisine başvuru alan kişi çocuğun bir davranışı yapıp yapmadığı ile ilgili net bir cevabı yoksa forma bilmiyor anlamına gelen 'B' yazılır. Uygulayıcı eğer çocuğun o davranışı yapabildiğini gözlemlemiş ise, bilgi veren kişi bilmese de 'evet' yanıtı verilir (9).

Başlama ve bitirme noktaları: Çocuğun takvim yaşına göre sorulara nereden başlanacağı belirlenir ve çocuğun gerçek yaş diliminin hemen öncesindeki yaş diliminden başlanır. Çocuk kendi yaş diliminden önceki sorularla başladığı için sorulan sorulara başarı ile cevap verir, bu durum bilgi veren kişiyi rahatlatır, sonraki soruları yanıtlamasa da daha az rahatsızlık duyar. Testin sonlandırılması alınan cevaplara göre belirlenir. Bilgi veren kişi arka arkaya 8 soruya olumsuz yanıt verirse test sonlandırılır. Doğru bir değerlendirme için başlama ve bitirme ile ilgili kurallara tam uyulmalıdır (9).

2.8.3. Alt Test Puanlarının Hesaplanması

Bilgi veren kişiye sorulan bütün sorulardan elde edilen puanların toplamı GG puanını verir. Her alt testin toplam puanı için o alt testin puanları toplanır. İlk önce GG, daha sonra DB, İM, KM ve SB puanları hesaplanır (9).

2.8.4. Toplam Puanın (T Puan) Hesaplanması ve Yorumlanması

Bu hesaplama için T puan tablosu kullanılır. T puan tablosunda çocuğun yaşı sütununun altına GG puanı yazılır. Bu tablodan çocuğun elde ettiği ham puana karşılık gelen T puanı bulunarak GG puanı T puanına çevrilmiş olur. T puan tablosunda 60 ve 40 puan karşılığı bir standart sapma uzaklığını, 70 ve 30 puan karşılığı ortalamadan iki standart sapma uzaklığını, 50 puan karşılığındaki ham puanlar ise ortalamayı göstermektedir. Buna göre çocuğun gelişiminin yaşına uygun olduğunu söyleyebilmek için T puanı 40 ve üzerinde olmalıdır. T puanı yükseldikçe, mental ve motor gelişimin daha iyi olduğundan söz edilebilir. Ek olarak bir çocuğun 2 ya da daha fazla alt test puanı %20 ile %30 daha düşük yaş düzeyi arasında ise veya toplam GG puanı %20 ile %30'un altına düşmüşse, gelişimsel gerilik olarak tanımlanır (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli

Çalışmamız prospektif kohort çalışması olarak planlandı. Çalışma öncesinde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul tarafından 02/02/2021 tarih ve 03 sayılı kurul toplantısında görüşülüp kurul kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışma Şubat 2021 – Temmuz 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Polikliniği ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlıklı Çocuk İzlem Polikliniği'ne başvuran çocuklar ile gerçekleştirildi. Referans çalışmada elde edilen etki büyüklüğünün kuvvetli düzeyde olduğu ($f=0.75$) görüldü. Üç çalışma grubu arasında daha düşük düzeyde bir etki büyüklüğü de ($f=0.5$) elde edilebileceği düşünülerek yapılan güç analizi sonucunda çalışmaya en az 42 kişi alındığında (her grup için en az 14 kişi) %95 güven düzeyinde %80 güç elde edilebileceği hesaplandı. Ancak çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmak isteyen tüm çocuklar dahil edilerek toplamda 79 kişilik çalışma grubu oluşturuldu.

Polikliniklerimize genel muayene amaçlı getirilen ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ebeveyni tarafından imzalanarak gönüllü olan 1-5 yaş arası çocuklar elde edilen verilere göre 19 kişilik DEA grubu, 21 kişilik izole ferritin eksikliği grubu ve 39 kişilik kontrol grubu şeklinde gruplara ayrıldı.

Başta çocukların aileleri olmak üzere, çocuklara bakım veren ve bu sebeple AGTE'deki sorulara cevap veren diğer kişiler de çalışma hakkında bilgilendirildi. Detaylı bir fizik muayene ve anamnez alınması sonrasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematolojisi ve Sağlıklı Çocuk İzlem Poliklinikleri'ne başvuran çocuklardan prematür ve/veya 2.500 gr altında doğum, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun düşük saptanma ve/veya antenatal takiplerinde intrauterin gelişme geriliği öyküsü, başvuru anında yapılan antropometrik ölçümleri sonucunda büyüme gelişme geriliği olan, demir desteği kullanan, D vitamini dışında ilaç kullanımı, klinik olarak aktif enfeksiyon bulguları ve/veya tetkiklerinde C-reaktif protein düzeyi 0,5 mg/dL'nin üzerinde olan (akut inflamasyon durumu düşünülerek), B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliği saptanan ve kronik hastalık ve/veya komorbid durumu (talasemi, hipotiroidi gibi) bulunan hastalar çalışma dışında

bırakılarak, çalışmaya katılmayı, aileleri veya bakım verenleri tarafından imzalı onam formu vermeyi kabul eden 1-5 yaş arasındaki çocuklar çalışmaya dahil edildi.

Bir ila beş yaş arası 79 çocuğun; halsizlik, yorgunluk, solukluk gibi anemi düşündürülen şikayetleri sonucunda yapılan tetkiklerinde ve/veya rutin kontrollerinde; tam kan sayımı parametreleri (Hemoglobin, hematokrit, MCV, RBC), serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin saturasyonu, C-reaktif protein, vitamin B12 ve folik asit değerlerine bakıldı. Ardından çocuğun ailesine veya bakım veren kişiye sorular sorularak AGTE yüz yüze dolduruldu. Aynı zamanda testi cevaplayan, bakım veren kişi, anne ve baba yaşı, eğitim düzeyi, annenin çalışma durumu, hane aylık gelir düzeyi, çocuğun doğum şekli, doğum haftası, doğum kilosu, antenatal ve postnatal öyküsü, anne sütü alma süresi ve 12. aya kadar düzenli demir desteği alıp almadığı gibi sorular sorularak yanıtları kaydedildi. Laboratuvar sonuçlarına göre DEA saptanan çocuklar DEA grubu (n=19), izole ferritin eksikliği saptanan çocuklar izole ferritin eksikliği grubu (n=21) ve demir eksikliği anemisi, demir eksikliği veya ferritin eksikliği saptanmayan çocuklar kontrol grubu (n=39) olarak çalışma kapsamına alındı. AGTE sonuçları vaka grupları ve kontrol grubu için normal, sınırda veya gelişim geriliği var şeklinde, poliklinik başvurusu anında değerlendirilip, genel gelişim puanına denk gelen T değerleri de hesaplanarak tüm veriler kaydedildi. Vaka grupları 3 aylık demir tedavisi sonrasında kontrole çağırılarak tam kan sayımı parametreleri (Hemoglobin, hematokrit, MCV, RBC), serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin değerleri tekrar bakıldı. Tedavide ferröz sülfat içeren +2 değerlikli demir preparatları kullanıldı. Tedavi sonrasında yapılan tetkiklerde DEA grubunda hemoglobin değeri yaşa göre normal değere ve izole ferritin eksikliği grubu için de ferritin değerleri yaşa göre normal değer ulaşan çocuklara kontrol başvuruları anındaki yaşlarına uygun olan sorular ile AGTE tekrarlandı. Tetkik sonuçlarında beklenen düzelme gözlemlenmeyen hastaların tedaviye yanıtızlık nedenleri araştırıldı. Çocukların tedavi kullanımını takip eden ebeveyn veya çocuğa bakım veren kişi ile görüşülerek tedaviyi uygulama şekli tekrar anlatıldı. Gastrointestinal sistem yan etkileri nedeniyle tedaviye uyumsuzluk gösterdiği düşünülen bazı hastalarda yine +2 değerlikli başka preparatlarla tedaviye devam edildi. Üç ay daha tedaviye devam edilerek tedavi süreleri 6 aya tamamlandı ve 6. ayın sonunda tetkikleri tekrarlandı. Tetkik sonuçlarında hemoglobin ve ferritin değerlerinin yaşa göre normal değerlere ulaştığı görülerek AGTE tekrarlandı. Tüm hastalar için tedavi kesme kriteri yaşa grubuna göre hemoglobin ve ferritin değerlerinin normal değerlere ulaşması olarak

belirlendi. AGTE, test konusunda eğitimli, çocukların hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen uzman psikolog tarafından çift-kör şekilde uygulandı ve sonuçlar tüm testler uygulandıktan sonra yine aynı uzman psikolog tarafından değerlendirildi.

3.2. Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Yüz on iki çocuğun tam kan sayımı parametreleri (Hemoglobin, hematokrit, MCV, RBC), serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyi sonuçları hastanemiz laboratuvar kayıtlarından alındı. Laboratuvar sonuçları yaş aralıklarına göre değerlendirildi.

Vaka ve kontrol gruplarındaki olgulardan 2-3 cc venöz kan K2E EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit) içeren hemogram tüpüne alındı. Hemoglobin, hematokrit, MCV, RBC tespiti için HORIBA Medical Pentra Dx Nexus ve ABX Pentra Dc 120 otomatik kan belirteçlerinin sayımı cihazları kullanıldı. Serum demiri, TDBK, ferritin, transferrin saturasyonu, C-reaktif protein, vitamin B12 ve folik asit değerlerinin tespiti için 2-3 cc venöz kan CAT (Serum Sep Clot Activator) kuru biyokimya tüpüne alındı. Alınan numunelerden ROCHE cobas 8000 cihazında uygun kitler kullanılarak immünotürbidimetrik yöntemle otomatik olarak istenen belirteçler saptandı.

Eşlik eden prematür ve/veya 2.500 gr altında doğum, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı ve/veya boyunun düşük saptanma ve/veya antenatal takiplerinde intrauterin gelişme geriliği öyküsü, başvuru anında yapılan antropometrik ölçümleri sonucunda büyüme gelişme geriliği olan, demir desteği kullanan, D vitamini dışında ilaç kullanımı, klinik olarak aktif enfeksiyon bulguları ve/veya tetkiklerinde C-reaktif protein düzeyi 0,5 mg/dL'nin üzerinde olan (akut inflamasyon durumu düşünülerek), B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliği saptanan ve kronik hastalık ve/veya komorbid durumu (talasemi, hipotiroidi gibi) bulunan ve çalışmamıza katılmayı kabul etmeyen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Laboratuvar tetkikleri vaka grubu için tedaviden 3-6 ay sonra tekrarlandı.

3.3. Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE)

Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE), bebek ve çocukların gelişimi ile ilgili derinlemesine ve sistemli bilgi sağlamaya yönelik olarak Savaşır, Sezgin ve Erol (1994) tarafından geliştirilmiştir. Envanter, dil-bilişsel alan 65 madde, ince motor alan 26 madde, kaba motor alan 24 madde ve sosyal beceri ve öz bakım alanı 39 madde olmak üzere genel gelişim 154 madde ve dört alt testten oluşmaktadır. Envanter bebek ve çocukların (sıfır-altı yaş) gelişimini ve becerilerini “evet”, “hayır”, “bilmiyorum” şeklinde çocuğa bakım veren kişiden alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirmektedir.

Ham puanların, standart puanlara çevrilmesinde ortalama 50, standart sapma 10 olarak kabul edilmiştir. 50 T puan ortalamayı, 60 ve 40 T puanı arasındakiler ortalamaya yakın durumları, 70 ve 30 T puanı arasındakiler ortalamadan sapmayı gösterir. 35 T puanı ve altında çıkarsa, gelişimin yaş düzeyine uygun olmaması söz konusudur. Genel gelişim ve alt test puanlarının yaşlara göre ham puan ortalamasını ve takvim yaşının %20 ve %30 altına düşen puanların bulunabilmesine olanak sağlamaktadır. Çocuk %20 ile %30 arasındaysa risk altında demektir. Bu değişebilir bir durumdur. Çocuk, kendi yaş düzeyinin %30 altındaki bir yaş düzeyine düşen puanlar almışsa ya da 2 veya daha fazla alt test puanı %20 ve %30 düşük yaş düzeyi arasındaysa gelişimsel gerilik olarak tanımlanır (108).

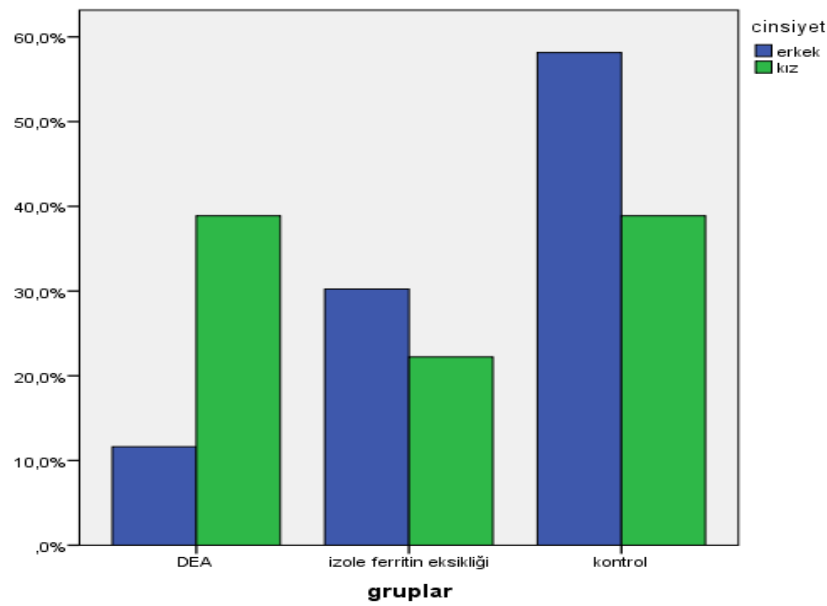
Vaka grupları için AGTE testi ilk poliklinik başvurularında ve tedaviye yanıt durumuna göre 3-6 aylık tedavi süreçleri sonunda iki kez tekrarlandı. Kontrol grubu için ise test bir kez ilk poliklinik başvurusunda uygulandı. AGTE, test konusunda eğitilmiş, çocukların hangi gruba dahil olduğunu bilmeyen uzman psikolog tarafından çift-kör şekilde uygulandı ve sonuçlar tüm testler uygulandıktan sonra yine aynı uzman psikolog tarafından değerlendirildi. Test yanıtları puanlandı ve yaşına uygun kesme puanlarıyla karşılaştırılıp; normal, sınırda veya gelişimsel gerilik var olarak değerlendirildi. Test sonucu riskli saptanan çocuklar takibe alındı, gereklilik durumunda çocuk nöroloji ve çocuk ve ergen ruh sağlığı takibi önerildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile incelenmiştir. Bağımsız grup incelemelerinde; parametrik test varsayımları sağlandığında Tek Yönlü Varyans Analizi (post hoc: Tukey Testi) kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi (post hoc: Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi) kullanılmıştır. Ölçümler arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında Bağımlı gruplarda T testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Ki Kare Testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarında cinsiyet dağılımı; DEA grubu için %73,7'si kız (n= 14), %26,3'ü erkek (n=5), izole ferritin eksikliği grubu için %38,1'i kız (n=8), %61,9'u erkek (n= 13), kontrol grubu için %35,9'u kız (n= 14), %64,1'i erkek (n= 25), totalde ise çalışmaya alınan çocuklardan %45,6'sı kız (n= 36), %54,4'ü erkek (n= 43) cinsiyetteydi. Cinsiyet dağılımlarına bakıldığında DEA, kızlarda erkeklere oranla daha fazla görülmüş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,018). İzole ferritin eksikliği grubu ve kontrol grubunda ise cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Gruplara göre cinsiyet dağılım grafiği

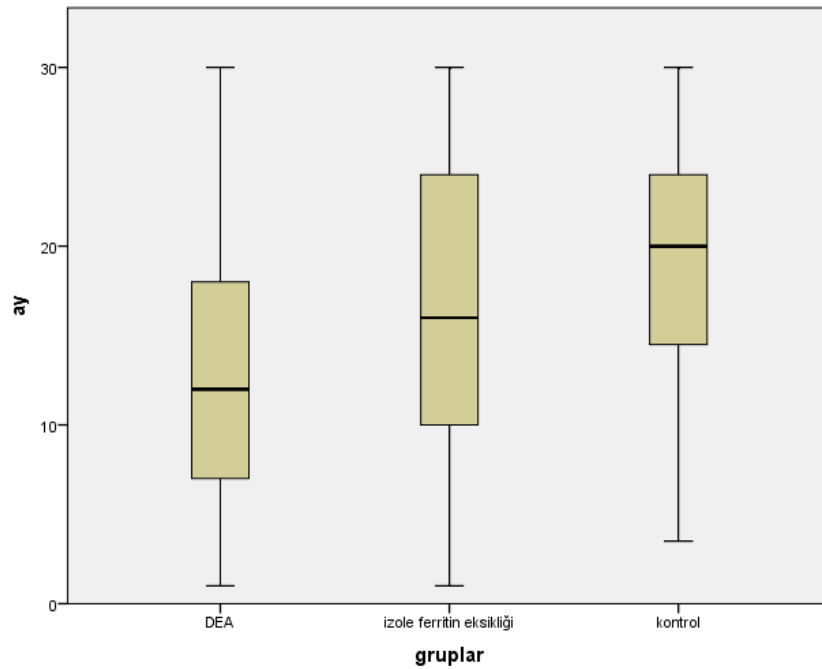
Çalışmaya katılan çocukların doğum şekillerine baktığımızda; toplamda 79 çocuğun %19'unun (n=15) doğumu normal spontan vajinal doğum (NSVD) ile, %81'inin (n=64) doğumu ise sezaryen (C/S) ile gerçekleşmişti. Totalde C/S ile doğum oranı, NSVD'a göre çok yüksek oranda olmakla birlikte, gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,096) (Tablo 8).

Tablo 8. Doğum şekli dağılımları

Gruplar		DEA Grubu (n=19)	İzole Ferritin Eksikliği Grubu (n= 21)	Kontrol Grubu (n= 39)	Total (n= 79)
Doğum şekli	NSVD	7 (%36,8)	3 (%14,3)	5 (%12,8)	15 (%19)
	C/S	12 (%63,2)	18 (%85,7)	34 (%87,2)	64 (%81)

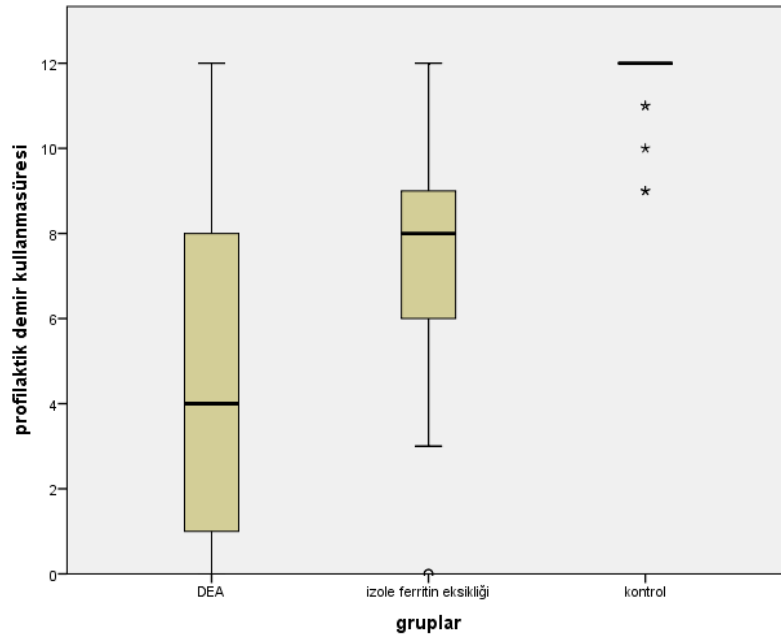
Gruplar yaş dağılımları açısından incelendiğinde; DEA grubuna dahil edilen en küçük çocuk 13 aylık, en büyük ise 52 aylıktı, yaş dağılımının aritmetik ortalaması ise $30,24 \pm 12,45$ ay olarak saptandı. İzole ferritin eksikliği grubundaki çocukların yaşları ise sırasıyla en küçük 14 ay, en büyük 59 ay, ortalama ise $30,24 \pm 13,42$ idi. Kontrol grubunda ise en küçük katılımcı 12 aylık, en büyük 60 aylık, grubun aritmetik yaş ortalaması ise $36,74 \pm 13,79$ ay saptandı. Yaş dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p= 0,104$). Gruplar doğum haftaları ve doğum kiloları açısından karşılaştırıldığında her iki değişken için de anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p= 0,386$, $p= 0,248$) (Tablo 9).

Gruplar anne sütü alım süreleri açısından incelendiğinde; DEA grubundaki çocuklarda anne sütü alım süresi en kısa 1 ay, en uzun ise 30 ay, ortalama $13,05 \pm 7,82$ ay olarak saptandı. İzole ferritin eksikliği grubunda ise en kısa anne sütü alan çocuk 1 ay, en uzun ise 30 ay anne sütü almıştı, bu grubun ortalaması ise $16,67 \pm 8,78$ ay idi. Kontrol grubuna ise en kısa anne sütü alım süresi 3,5 ay, en uzun 30 ay, ortalama $19,09 \pm 7,47$ ay olarak bulundu. Anne sütü alım süreleri açısından karşılaştırıldığında, DEA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken ($p= 0,028$), bu fark izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında izlenmemiştir, ancak en uzun anne sütü alım süresi ortalamasına kontrol grubundaki çocukların sahip olduğu görülmektedir (Tablo 9, Şekil 9).



Şekil 9. Ortalama anne sütü alım süreleri

Çalışma grupları demir profilaksisi kullanma süreleri açısından değerlendirildiğinde; DEA grubuna dahil edilen bazı katılımcılar demir profilaksisi hiç kullanmamış olup, bazıları da profilaksilerini 12 ay süresince kullandıklarını belirttiler. Bu grup için ortalama profilaksi kullanma süresi $4,79 \pm 3,98$ ay olarak saptandı. İzole ferritin eksikliği grubunda ise profilaksi süresi 0 ila 12 ay arasında değişmekte olup ortalama $7,29 \pm 3,26$ ay olarak saptandı. Kontrol grubundaki çoğu hasta profilaksilerini 12 ay süresince kullandıklarını belirtti ve bu grupta ortalama profilaksi alma süresi $11,74 \pm 0,75$ ay olarak saptandı. Demir profilaksi kullanma süreleri karşılaştırıldığında; her iki vaka grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken ($p=0,001$), bu farklılık DEA grubu ile izole ferritin eksikliği grubu arasında saptanmamıştır (Tablo 9, Şekil 10).



Şekil 10. Ortalama demir profilaksisi kullanma süreleri

Gruplardaki katılımcıların anne ve baba yaş dağılımları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,502$, $p=0,315$). Gruplar aylık hane geliri açısından karşılaştırıldığında ise; DEA grubundaki katılımcıların aylık hane geliri ortalaması $5,13 \pm 1,84$ bin Türk Lirası (TL), izole ferritin eksikliği grubundaki katılımcıların aylık gelir ortalaması $5,49 \pm 1,75$ bin TL, kontrol grubundaki katılımcıların aylık gelir ortalaması ise $7,88 \pm 2,07$ bin TL saptanmış olup, benzer şekilde vaka grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutken ($p=0,001$), bu farklılık DEA grubu ile izole ferritin eksikliği grubu arasında izlenmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen çocukların gruplara göre yaş, doğum haftası, doğum kilosu, anne sütü alma süreleri, anne ve baba yaşları, demir profilaksisi kullanma süreleri ve aylık gelir düzeyleri.

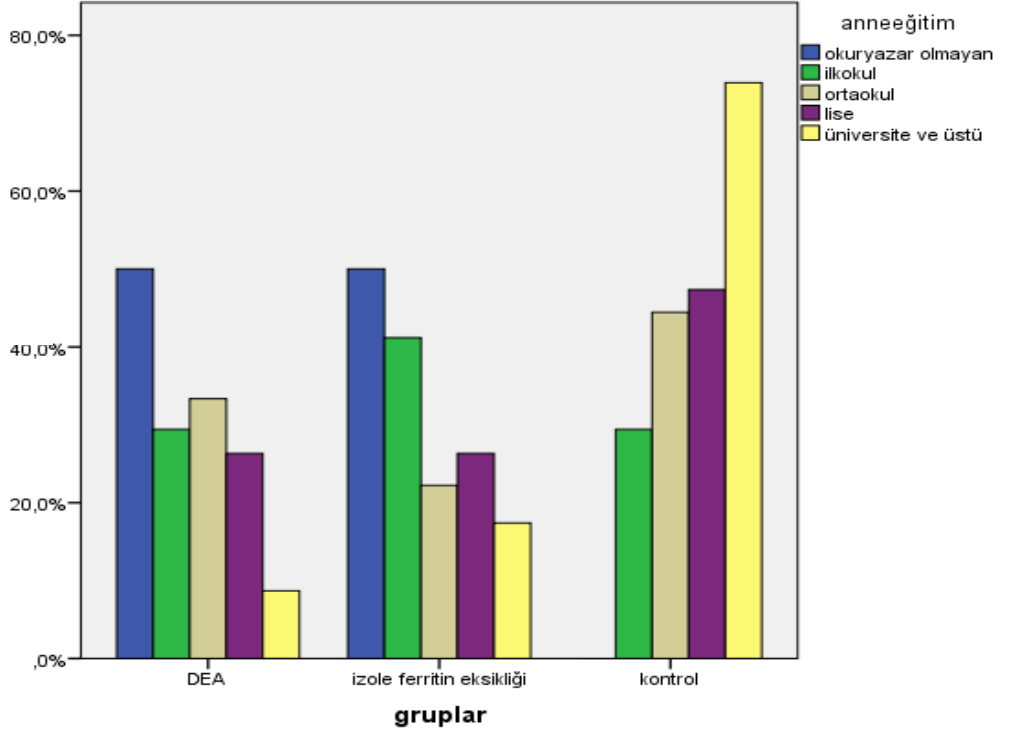
	DEA Grubu	İzole Ferritin Eksikliği Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş (ay)	30,24 ± 12,45	30,24 ± 13,42	36,74 ± 13,79	0,104
Doğum haftası	38 ± 0,88	37,95 ± 1,02	38,28 ± 1,15	0,386
Doğum kilo (kg)	3 ± 0,43	3,2 ± 0,41	3,19 ± 0,47	0,248
Anne sütü alma süresi (ay)	13,05 ± 7,82	16,67 ± 8,78	19,09 ± 7,47	0.028*
Demir profilaksi süresi (ay)	4,79 ± 3,98	7,29 ± 3,26	11,74 ± 0,75	0.001**
Anne yaş (yıl)	29,89 ± 6,32	30,95 ± 4,04	31,54 ± 4,71	0,502
Baba yaş (yıl)	33,21 ± 6,79	34,9 ± 5,59	35,9 ± 5,77	0,315
Aylık gelir (bin TL)	5,13 ± 1,84	5,49 ± 1,75	7,88 ± 2,07	0.001**

*DEA ile kontrol grubu arasındaki farklılık için p değeri **DEA ile kontrol grubu ve izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılıklar için p değeri

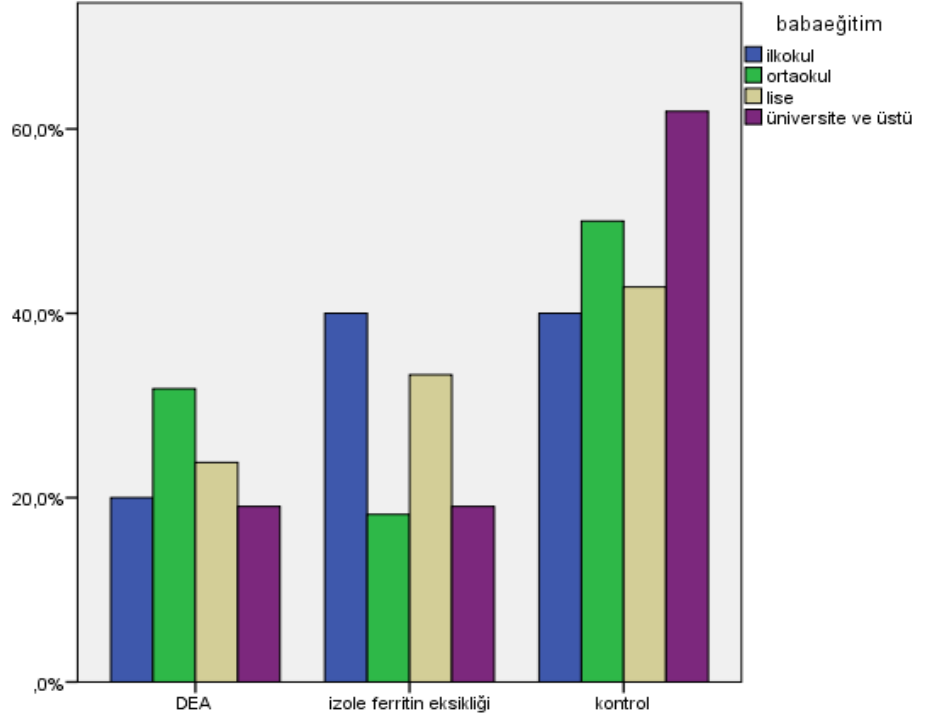
Çalışmaya dahil edilen yetmiş dokuz çocuğun anne ve baba eğitim düzeylerine baktığımızda; annelerin %2,5'i (n=2) okur yazar değilken, %21,5'i (n=17) ilköğretim, %22,8'i (n=18) ortaöğretim, %24,1'i (n=19) lise, %29,1'i (n=23) yükseköğrenim, babaların %19'u (n=15) ilköğretim, %27,8'i (n=22) ortaöğretim, %26,6'sı (n=21) lise, %26,6'sı (n=21) yükseköğrenim mezunuydu. Babalar arasında okur yazar olmayan yoktu. Anne ve babalar kendi içlerinde okur-yazar olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0,119, p=0,635) (Tablo 10, şekil 11 ve 12).

Tablo 10. Ebeveyn eğitim durumları

		DEA (n=19)	İzole Ferritin Eksikliği (n=21)	Kontrol (n=39)	Total (n=79)
Anne Eğitim Durumu	Okur-yazar olmayan	1 (%5,3)	1 (%4,8)	0 (%0,0)	2 (%2,5)
	İlköğretim	5 (%26,3)	7 (%33,3)	5 (%12,8)	17 (%21,5)
	Ortaöğretim	6 (%31,6)	4 (%19,0)	8 (%20,5)	18 (%22,8)
	Lise	5 (%26,3)	5 (%23,8)	9 (%23,1)	19 (%24,1)
	Yükseköğrenim	2 (%10,5)	4 (%19,0)	17 (%43,6)	23 (%29,1)
Baba Eğitim Durumu	Okur-yazar olmayan	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
	İlköğretim	3 (%15,8)	6 (%28,6)	6 (%15,4)	15 (%19,0)
	Ortaöğretim	7 (%36,8)	4 (%19,0)	11 (%28,2)	22 (%27,8)
	Lise	5 (%26,3)	7 (%33,3)	9 (%23,1)	21 (%26,6)
	Yükseköğrenim	4 (%21,1)	4 (%19,0)	13 (%33,3)	21 (%26,6)



Şekil 11. Anne eğitim durumu grafiği



Şekil 12. Baba eğitim durumu grafiği

Çalışma gruplarındaki çocuklar, ilk poliklinik başvurularında tedavi öncesi alınan eritrositer seri ve demir parametreleri; hemoglobin, hematokrit, MCV, RBC, serum

demiri, TDBK, transferrin saturasyonu (TFS) ve ferritin sonuçları açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (her biri için $p= 0,001$). DEA grubunda hemoglobin, hematokrit, RBC değerleri kontrol grubu ve izole ferritin eksikliği grupları ile kıyaslandığında anlamlı şekilde düşük iken, beklendiği üzere TDBK düzeyi yüksek saptanmıştır ($p= 0,001$). Tedavi sonrasında hemoglobin ve hematokrit için anlamlı farklılık devam etmekte ($p= 0,001$), ancak RBC ve TDBK değerleri için gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (sırasıyla $p= 0,18$, $p= 0,592$). Tedavi öncesi MCV, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu değerleri açısından gruplar kendi aralarında kıyaslandığında her üç grup için de anlamlı fark izlenmiş olup ($p= 0,001$), bu fark, tedavi sonrasında MCV için devam etmiş ($p= 0,001$), ancak serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonu için tedavi sonrası anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p= 0,575$, $p= 0,592$). Serum ferritin düzeyine baktığımızda ise vaka grupları ile kontrol grubu arasında tedavi öncesi serum ferritin değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş ($p= 0,001$), ancak tedavi sonrası bu anlamlı farklılık devam etmemiştir ($p= 0,347$) (Tablo 11).

DEA grubu ve izole ferritin eksikliği grubu kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası eritrositer seri ve demir parametreleri açısından değerlendirildiğinde; DEA grubu için tüm laboratuvar parametrelerinde tedavi sonrasında, öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmiştir ($p= 0,001$). İzole ferritin eksikliği grubunda ise hemoglobin, MCV, TDBK, TFS ve ferritin değerleri için tedavi sonrasında anlamlı değişim izlenmiş olup (sırasıyla $p= 0,05$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$), aynı fark HCT, RBC ve serum demiri parametreleri için izlenmemiştir (sırasıyla $p= 0,18$, $p= 0,86$, $p= 0,06$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi öncesi (T.Ö.) ve tedavi sonrası (T.S.) laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

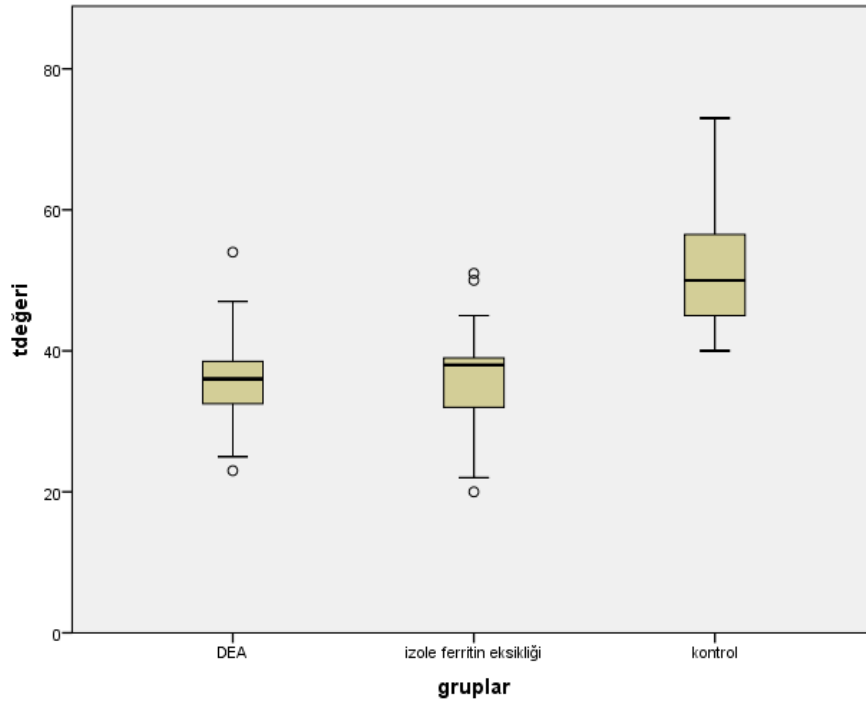
	DEA Grubu	İzole Ferritin Eksikliği Grubu	Kontrol Grubu	Gruplar arası P değeri
T.Ö. Hb (g/dl)	10,11 ± 0,73	12,4 ± 0,75	12,68 ± 0,62	0.001
T.S. Hb (g/dl)	11,62 ± 0,52	12,64 ± 0,65	-	0.001
Grup içi P	0.001	0.05	-	-
T.Ö. Hct (%)	30,01 ± 2,84	36,66 ± 1,81	36,85 ± 1,51	0.001
T.S. Hct (%)	35,21 ± 1,47	37,3 ± 1,93	-	0.001
Grup içi P	0.001	0,18	-	-
T.Ö. MCV (µm ³)	68,45 ± 4,03	76,61 ± 2,76	79,58 ± 2,52	0.001
T.S. MCV (µm ³)	74,75 ± 2,73	78,7 ± 2,96	-	0.001
Grup içi P	0.001	0.001	-	-
T.Ö. RBC (10 ⁶ /µl)	4,21 ± 0,31	4,74 ± 0,31	4,6 ± 0,23	0.001
T.S. RBC (10 ⁶ /µl)	4,63 ± 0,27	4,75 ± 0,29	-	0,18
Grup içi P	0.001	0,86	-	-

T.Ö. Demir (mcg/dL)	29,26 ± 7,99	58,28 ± 22,19	89,01 ± 31,65	0.001
T.S. Demir (mcg/dL)	74,11 ± 30,42	69,43 ± 20,12	-	0,575
Grup içi P	0.001	0,06	-	-
T.Ö. TDBK (mcg/dL)	412,58 ± 48,35	379,61 ± 49,56	354,27 ± 36,15	0.001
T.S. TDBK (mcg/dL)	359 ± 52,75	344,67 ± 62,81	-	0,592
Grup içi P	0.001	0.001	-	-
T.Ö. TFS	7,19 ± 2,26	15,71 ± 5,06	25,31 ± 8,64	0.001
T.S. TFS	21,27 ± 10,77	21,5 ± 6,94	-	0,592
Grup içi P	0.001	0.001	-	-
T.Ö. Ferritin	6,51 ± 3,02	9,48 ± 1,87	30,79 ± 15,27	0.001
T.S. Ferritin	26,97 ± 18,58	29,74 ± 13,49	-	0,347
Grup içi P	0.001	0.001	-	-

(T.Ö. Hb: Tedavi öncesi hemoglobin, T.S. Hb: Tedavi sonrası hemoglobin, T.Ö. Hct: Tedavi öncesi hematokrit, T.S. Hct: Tedavi sonrası hematokrit, T.Ö. MCV: Tedavi öncesi ortalama eritrosit hacmi, T.S. MCV: Tedavi sonrası ortalama eritrosit hacmi, T.Ö. RBC: Tedavi öncesi eritrosit seviyesi, T.S. RBC: Tedavi sonrası eritrosit seviyesi, T.Ö. Demir: Tedavi öncesi demir, T.S. Demir: Tedavi sonrası demir, T.Ö. TDBK: Tedavi öncesi demir bağlama kapasitesi, T.S. TDBK: Tedavi sonrası demir bağlama kapasitesi, T.Ö. TFS: Tedavi öncesi transferrin saturasyonu, T.S. TFS: Tedavi sonrası transferrin saturasyonu, T.Ö. Ferritin: Tedavi öncesi ferritin, T.S. Ferritin: Tedavi sonrası ferritin)

Çalışma gruplarının tedavi öncesi AGTE sonuçları normal, sınırda ve gelişim geriliği olarak değerlendirildi ve sonuçlar Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı; dil bilişsel aktivite, ince motor gelişim, sosyal beceri ve öz bakım ve genel gelişim alanlarında hem DEA grubu hem de izole ferritin eksikliği grubunun sonuçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (p= 0,001). Bu fark DEA ile izole ferritin eksikliği grupları arasında izlenmemiştir. Kaba motor gelişim sonuçlarına baktığımızda ise yalnızca izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p= 0,004) (Tablo 12).

Katılımcılar, AGTE sonuçlarını sayısal olarak değerlendirmemizi sağlayan T puanları açısından karşılaştırıldığında; vaka gruplarındaki katılımcıların T puanları, kontrol grubundaki katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (p= 0,001). Her iki vaka grubu kendi arasında kıyaslandığında ise anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 12, Şekil 13).



Şekil 13. Tedavi öncesi T puanlarının karşılaştırılması

Tablo 12. Tedavi öncesi AGTE sonuçları

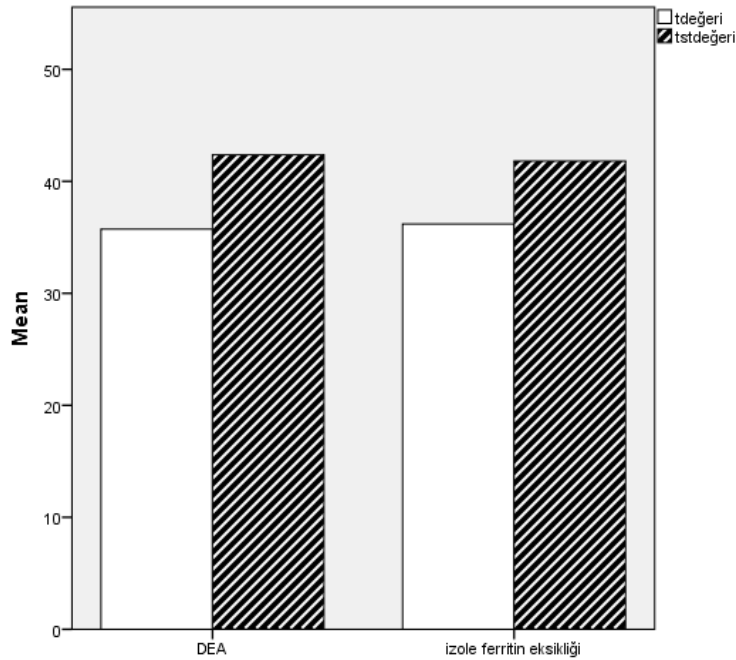
		DEA Grubu (n=19)	İzole Ferritin Eksikliği Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Dil Bilişsel	Normal	6 (%31,6)	10 (%47,6)	38 (%97,4)	0,001**
	Sınırdaki	7 (%36,8)	7 (%33,3)	1 (%2,6)	
	Gelişim geriliği	6 (%31,6)	4 (%19,0)	0 (%0,0)	
İnce Motor	Normal	3 (%15,8)	5 (%23,8)	24 (%61,5)	0,001**
	Sınırdaki	11 (%57,9)	9 (%42,9)	15 (%38,5)	
	Gelişim geriliği	5 (%26,3)	7 (%33,3)	0 (%0,0)	
Kaba Motor	Normal	14 (%73,7)	14 (%66,7)	38 (%97,4)	0,004***
	Sınırdaki	4 (%21,1)	7 (%33,3)	1 (%2,6)	
	Gelişim geriliği	1 (%5,3)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Sosyal beceri ve Öz bakım	Normal	7 (%36,8)	7 (%33,3)	37 (%94,9)	0,001**
	Sınırdaki	10 (%52,6)	12 (%57,1)	2 (%5,1)	
	Gelişim geriliği	2 (%10,5)	2 (%9,5)	0 (%0,0)	
Genel gelişim	Normal	5 (%26,3)	9 (%42,9)	39 (%100)	0,001**
	Sınırdaki	11 (%57,9)	8 (%38,1)	0 (%0,0)	
	Gelişim geriliği	3 (%15,8)	4 (%19,0)	0 (%0,0)	
T puanı		35,74 ± 7,21	36,19 ± 8,13	51,26 ± 7,53	0,001**

DEA ile kontrol grubu ve izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılıklar için p değeri *İzole ferritin eksikliği ile kontrol grubu arasındaki farklılık için p değeri

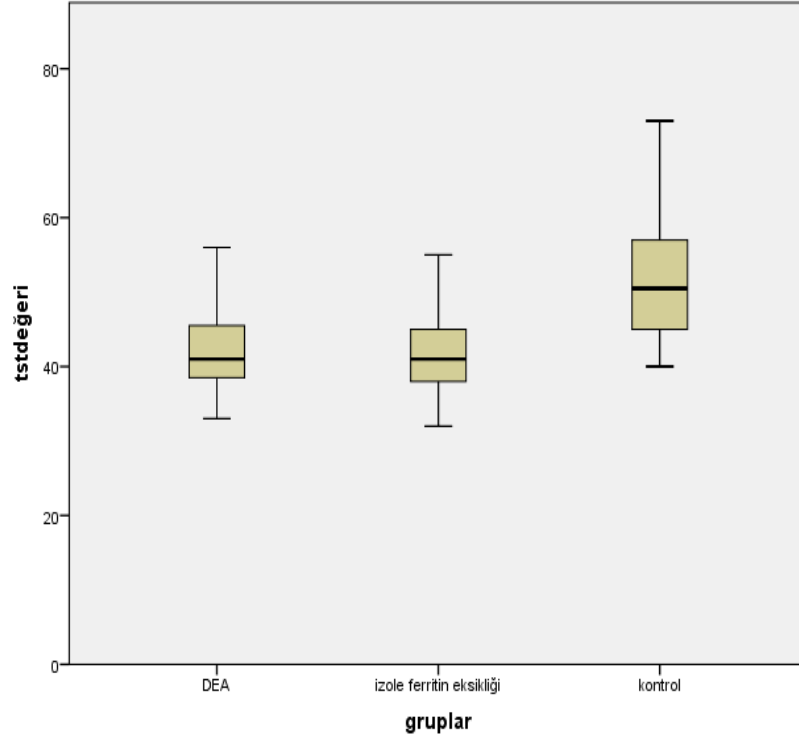
Vaka grupları, tedavi sonrası ikinci kez uygulanan AGTE sonuçları açısından karşılaştırıldığında; dil bilişsel, ince ve kaba motor beceri, sosyal beceri ve öz bakım ve genel gelişim alanlarının hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla p= 0,258 p= 0,573, p= 0,649, p= 0,452, p= 0,206). Vaka gruplarını, tedavi

sonrası T değerleri açısından karşılaştırdığımızda ise tedavi öncesinde olduğu gibi, tedavi sonrasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,764$) (Tablo 13).

Vaka gruplarındaki katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası AGTE sonuçları incelendiğinde; DEA grubu için tedavi sonrası DB, İM, KM, SB, GG sonuçları ve T puanı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p= 0,005$, $p= 0,005$, $p= 0,046$, $p= 0,007$, $p= 0,004$, $p= 0,001$). İzole ferritin eksikliği grubunda ise tedavi sonrası DB, İM, GG sonuçları ve T puanı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken (sırasıyla $p= 0,002$, $p= 0,005$, $p= 0,035$, $p= 0,001$), KM ve SB alanlarındaki artış anlamlı saptanmamıştır ($p=0,18$, $p=0,06$) (Tablo 20, Şekil 14). Vaka gruplarındaki çocukların tedavi sonrası T puanlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ancak kontrol grubu ile vaka gruplarının tedavi sonrası T puanları kıyaslandığında anlamlı düşüklüğün devam ettiği görülmüştür ($p= 0,001$) (Şekil 15, tablo 13 ve 14)



Şekil 14. Vaka gruplarının tedavi öncesi ve sonrası T puanlarının karşılaştırılması



Şekil 15. Tedavi sonrası T puanlarının karşılaştırılması

Tedavi sonrası vaka grupları ile kontrol grubu AGTE alt test sonuçları açısından karşılaştırıldığında DEA grubundaki katılımcıların kontrol grubuna göre dil bilişsel aktivite sonuçlarında anlamlı düşüklüğün devam ettiği ($p= 0,001$), ancak izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farkın ortadan kalktığı görülmüştür ($p= 0,092$). Tedavi sonrası ince ve kaba motor beceri test sonuçlarına baktığımızda ise her iki vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadığı görülmüştür (sırasıyla $p= 0,149$, $p= 0, 099$). Sosyal beceri ve öz bakım alanı için tedavi sonrası sonuçları karşılaştırdığımızda ise izole ferritin eksikliği ile kontrol grubu arasındaki anlamlı fark devam ederken ($p= 0,005$), DEA ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,186$). Genel gelişim puanlarına baktığımızda, her iki vaka grubundaki çocukların genel gelişim alanı puanlarında, kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğün devam ettiği görülmüştür (her iki grup için $p= 0,003$) (Tablo 13).

Tablo 13. Tedavi sonrası AGTE değerlendirme sonuçları

		DEA Grubu (n=19)	İzole Ferritin Eksikliği Grubu (n=21)	Kontrol Grubu (n=39)	P değeri
Dil Bilişsel	Normal	11 (%57,9)	17 (%81,0)	38 (%97,4)	0,001*
	Sınırdaki	8 (%42,1)	3 (%14,3)	1 (%2,6)	
	Gelişim geriliği	0 (%0,0)	1 (%4,8)	0 (%0,0)	
İnce Motor	Normal	7 (%38,6)	10 (%47,6)	24 (%61,5)	0,149
	Sınırdaki	11 (%57,9)	10 (%47,6)	15 (%38,5)	
	Gelişim geriliği	1 (%5,3)	1 (%4,8)	0 (%0,0)	
Kaba Motor	Normal	17 (%89,5)	17 (%81,0)	38 (%97,4)	0,099
	Sınırdaki	2 (%10,5)	4 (%19,0)	1 (%2,6)	
	Gelişim geriliği	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
Sosyal beceri ve Öz bakım	Normal	14 (%73,7)	13 (%61,9)	37 (%94,9)	0,005***
	Sınırdaki	5 (%26,3)	6 (%28,6)	2 (%5,1)	
	Gelişim geriliği	0 (%0,0)	2 (%9,5)	0 (%0,0)	
Genel gelişim	Normal	12 (%63,2)	14 (%66,7)	39 (%100)	0,003**
	Sınırdaki	7 (%36,8)	5 (%23,8)	0 (%0,0)	
	Gelişim geriliği	0 (%0,0)	2 (%9,5)	0 (%0,0)	
T puanı		42,37 ± 6,08	41,81 ± 5,58	51,26 ± 7,53	0,001**

*DEA ile kontrol grubu arasındaki farklılık için p değeri **DEA ile kontrol grubu ve izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılıklar için p değeri ***İzole ferritin eksikliği ile kontrol grubu arasındaki farklılık için p değeri

Tablo 14. Tedavi öncesi ve sonrası T puanlarındaki değişim

	Tedavi öncesi T puanı	Tedavi sonrası T puanı	P değeri
DEA grubu	35,74 ± 7,21	42,37 ± 6,08	0.001
İzole Ferritin Eksikliği Grubu	36,19 ± 8,13	41,81 ± 5,58	0.001

Demir eksikliği anemisi grubundaki çocukların doğum haftası, doğum kilosu, demir profilaksi ve anne sütü alma süresi ile tedavi öncesi hemoglobin düzeyleri karşılaştırıldığında; demir profilaksisi kullanma süreleri ile hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde ilişki mevcut olduğu görüldü (Tablo 15).

Vaka gruplarındaki çocukların tedavi öncesi AGTE sonuçları ile doğum haftası, doğum kilosu, demir profilaksi ve anne sütü alım süresi karşılaştırıldığında; DEA grubundaki çocukların tedavi öncesi dil bilişsel aktivite puanları ile doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde ilişki mevcutken (p= 0,005), bu ilişki izole ferritin eksikliği grubunda izlenmemiştir (p= 0,423). İnce motor beceri sonuçlarına bakıldığında ise, izole ferritin eksikliği grubundaki katılımcıların doğum kiloları ile ince motor beceri sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif

yönde, orta düzeyde ilişki mevcutken ($p= 0,039$), bu ilişki DEA grubunda saptanmamıştır ($p= 0,410$). Kaba motor beceri, sosyal beceri ve öz bakım ve genel gelişim sonuçları ile değişkenler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde ise, DEA grubundaki çocukların doğum kiloları ile kaba motor beceri, sosyal beceri ve öz bakım ve genel gelişim sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde ilişki mevcutken (sırasıyla $p= 0,018$, $p= 0,018$, $p= 0,043$), bu ilişki izole ferritin eksikliği grubunda izlenmemiştir (sırasıyla $p= 0,692$, $p= 0,374$, $p= 0,464$). T puanında baktığımızda ise, benzer şekilde DEA grubundaki katılımcıların doğum kiloları ile T puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde ilişki mevcutken ($p= 0,003$), bu ilişki izole ferritin eksikliği grubunda izlenmemiştir ($p= 0,129$). Ayrıca İzole ferritin eksikliği grubundaki katılımcıların T puanları ile demir profilaksi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,048$) (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi öncesi hemoglobin, ferritin ve AGTE test sonuçları ile doğum haftası, doğum kilosu, demir profilaksi süresi ve anne sütü (A.S.) alım süreleri arasındaki ilişki.

		DEA Grubu				İzole Ferritin Eksikliği Grubu			
		Doğum haftası	Doğum kilosu	Profilaksi süresi	A.S. süresi	Doğum haftası	Doğum kilosu	Profilaksi süresi	A.S.süresi
Hemoglobin	r	0,212	0,302	0,684	-0,008	0,704	0,106	-0,427	-0,229
	p	0,383	0,208	0,001	0,976	0,001	0,648	0,053	0,319
Ferritin	r	0,319	0,362	0,177	-0,060	0,039	0,314	-0,375	-0,156
	p	0,184	0,127	0,469	0,808	0,867	0,165	0,094	0,499
Dil Bilişsel	r	0,372	0,614	0,159	0,206	0,300	0,185	0,246	0,295
	p	0,116	0,005	0,515	0,398	0,187	0,423	0,282	0,195
İnce Motor	r	0,115	0,201	0,240	0,129	0,025	0,453	0,071	0,119
	p	0,641	0,410	0,321	0,599	0,914	0,039	0,758	0,608
Kaba Motor	r	0,126	0,538	0,095	0,054	0,238	0,092	0,412	0,050
	p	0,606	0,018	0,700	0,827	0,298	0,692	0,063	0,829
Sosyal Beceri ve Öz Bakım	r	0,044	0,536	0,105	0,148	0,249	0,205	0,352	0,145
	p	0,858	0,018	0,668	0,544	0,276	0,374	0,118	0,530
Genel Gelişim	r	0,430	0,469	0,033	0,154	0,185	0,169	0,296	0,156
	p	0,066	0,043	0,893	0,530	0,422	0,464	0,193	0,499
T puanı	r	0,383	0,645	0,234	-0,115	0,225	0,342	0,437	0,032
	p	0,105	0,003	0,334	0,638	0,327	0,129	0,048	0,890

(DEA: Demir eksikliği anemisi, A.S.: Anne sütü)

(Hücre içinde verilen p değerleri, $p < 0,05$ için anlamlı kabul edilmiştir)

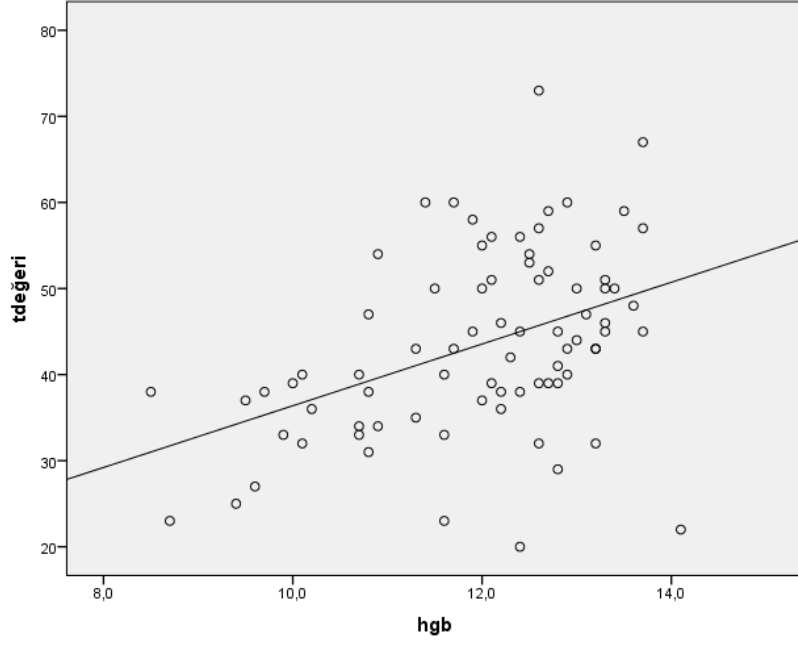
Çalışma gruplarından bağımsız olarak tüm çocukların tedavi öncesi AGTE sonuçları ile değişkenler arasındaki ilişki incelendi; doğum haftası ile dil bilişsel aktivite, genel gelişim ve T puanı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcutken (sırasıyla $p= 0,036$, $p=0,041$, $p= 0,022$), sosyal beceri ve öz bakım, ince motor ve kaba motor beceri ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p= 0,169$, $p= 0,970$, $p= 0,951$) (Tablo 16).

Doğum kilosu ile değişkenler arasındaki ilişkiyi incelediğimizde ise; dil bilişsel aktivite, kaba motor beceri ve T puanı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcutken (sırasıyla $p= 0,021$, $p=0,039$, $p= 0,026$), sosyal beceri ve öz bakım, ince motor ve genel gelişim sonuçları ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p= 0,113$, $p= 0,131$, $p= 0,053$) (Tablo 16).

Test sonuçları ile anne sütü alım süreleri arasındaki ilişkiye baktığımızda; dil bilişsel aktivite ve T puanı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcutken (sırasıyla $p= 0,048$, $p= 0,048$), sosyal beceri ve öz bakım, ince ve kaba motor ve genel gelişim sonuçları ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p= 0,106$, $p= 0,865$, $p= 0,168$, $p= 0,113$) (Tablo 16).

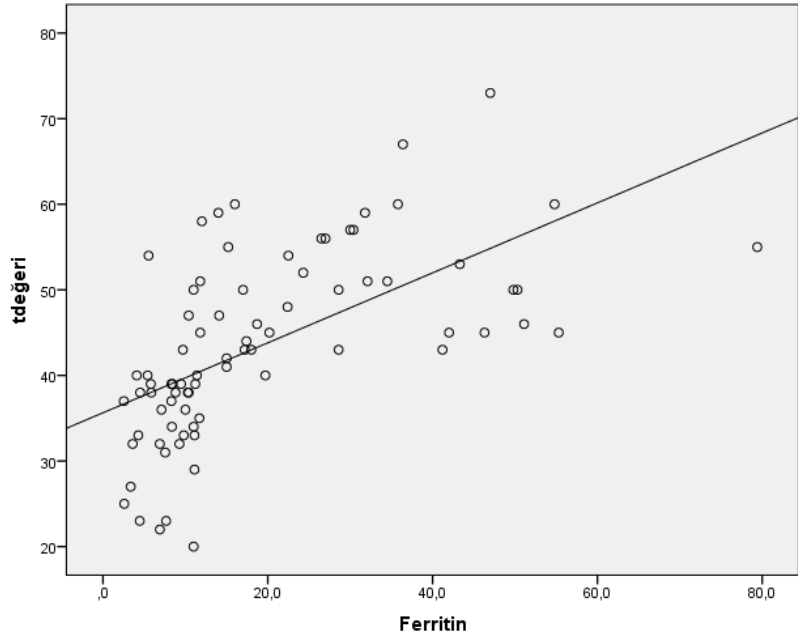
Demir profilaksisi kullanma süresinin gelişim testi sonuçlarına etkisini incelediğimizde ise; kaba motor beceri hariç ($p= 0,238$) diğer tüm değişkenler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde ilişki saptanmıştır (Tablo 16).

Çalışmamızın asıl odaklandığı nokta olan hemoglobin ve ferritin düzeyleri ile AGTE sonuçları arasındaki ilişkiye baktığımızda ise; kan hemoglobin düzeyi ile dil bilişsel aktivite, genel gelişim ve T puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde, sosyal beceri ve öz bakım ile pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcutken (sırasıyla $p= 0,001$, $p= 0,001$, $p= 0,001$, $p= 0,002$), ince ve kaba motor beceri ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p= 0,104$, $p= 0,329$) (Tablo 16, şekil 16).



Şekil 16. Hemoglobin düzeyi ile T puanı arasındaki ilişki

Serum ferritin düzeyinin test sonuçları üzerindeki etkisine baktığımızda; dil bilişsel aktivite, ince ve kaba motor beceri, sosyal beceri ve öz bakım ile serum ferritin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde ilişki mevcut iken, genel gelişim ve T puanı ile arasında pozitif yönde, güçlü ilişki saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 16, şekil 17).



Şekil 17. Ferritin düzeyi ile T puanı arasındaki ilişki

Tablo 16. Çalışma gruplarından bağımsız olarak tüm çocukların tedavi öncesi AGTE sonuçları ile değişkenler arasındaki ilişki.

		DB	İM	KM	SB	GG	T değeri
Doğum haftası	r	0,236	0,004	0,007	0,156	0,231	0,257
	p	0,036	0,970	0,951	0,169	0,041	0,022
Doğum kilosu	r	0,259	0,171	0,233	0,180	0,218	0,251
	p	0,021	0,131	0,039	0,113	0,053	0,026
Anne sütü süresi	r	0,224	0,019	0,157	0,183	0,180	0,223
	p	0,048	0,865	0,168	0,106	0,113	0,048
Demir profilaksi süresi	r	0,507	0,471	0,134	0,437	0,518	0,642
	p	0,001	0,001	0,238	0,001	0,001	0,001
Hemoglobin	r	0,419	0,184	0,111	0,346	0,427	0,421
	p	0,001	0,104	0,329	0,002	0,001	0,001
Ferritin	r	0,594	0,474	0,406	0,604	0,658	0,738
	p	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

(DB: Dil bilişsel aktivite, İM: İnce motor beceri, KM: Kaba motor beceri, SB: Sosyal beceri ve öz bakım, GG: Genel gelişim düzeyi)

(Hücre içinde verilen p değerleri, $p < 0,05$ için anlamlı kabul edilmiştir)

Doğum haftası, doğum kilosu, anne sütü alma süresi ve demir profilaksisi kullanma süresinin kan hemoglobin ve serum ferritin düzeyleri üzerine etkisi incelendiğinde; doğum haftası ile hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcutken (sırasıyla $p = 0,038$, $p = 0,033$), aynı ilişki doğum kilosu ile saptanmamıştır ($p = 0,079$, $p = 0,053$) (Tablo 17).

Anne sütü ile beslenme süresinin etkisine baktığımızda ise; hemoglobin düzeyi ile anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değilken ($p = 0,161$), serum ferritin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır ($p = 0,018$) (Tablo 17).

Son olarak demir profilaksi kullanma süresinin hemoglobin ve ferritin düzeyleri ile ilişkisini incelediğimizde ise hem kan hemoglobin düzeyi hem de serum ferritin düzeyi ile demir profilaksi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ilişki bulunmuştur ($p = 0,001$). Bu ilişki kan hemoglobin düzeyi ile orta düzeyde iken, serum ferritin düzeyi ile güçlü düzeyde saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların tedavi öncesi hemoglobin ve ferritin düzeyleri ile doğum haftası, doğum kilosu, demir profilaksi süresi ve anne sütü (A.S.) alım süreleri arasındaki ilişki.

		Hemoglobin	Ferritin
Doğum haftası	r	0,234	0,241
	p	0,038	0,033
Doğum kilosu	r	0,199	0,219
	p	0,079	0,053
Anne sütü süresi	r	0,159	0,266
	p	0,161	0,018
Profilaksi süresi	r	0,492	0,727
	p	0,001	0,001

(Hücre içinde verilen p değerleri, $p < 0,05$ için anlamlı kabul edilmiştir)

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği, vücuttaki demir miktarının normalden az olması durumunu ifade eder ve dünyada en sık görülen element eksikliğidir (105). Eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin yaşa göre normal değerlerin altında olması anlamına gelen anemi ise hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkeleri etkileyen, insan sağlığı ile sosyal ve ekonomik kalkınma için önemli sonuçları olan küresel bir halk sağlığı sorunudur (44, 109). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocukların %40-50'sinin DE olduğu tahmin edilmektedir (110). Ülkemizde ise 2004 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve ülke genelini kapsayan genelgede 0-5 yaş arasındaki çocuklar için DEA sıklığı ortalama %50 olduğu; anemiye yol açan faktörlerin yetersiz beslenme ve ailenin beslenme konusundaki bilgi eksikliği olduğu bildirilmiştir (111). DSÖ'nün 2017 yılında yayımladığı rapora göre DE'nin, 5 yaş altındaki çocukların %42'sinde anemiye neden olduğu tahmin edilmekte, ülkemizde ise çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda bu sıklığın %15,2 ile %62,5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (45, 112).

Özellikle yaşamın erken dönemleri ve çocukluk dönemiyle ilgili olarak demirin beyin gelişimi üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmış, DE ve DEA'nin miyelinizasyon, büyüme ve gelişme üzerine olumsuz etkileri pek çok araştırmanın konusu olmuştur. Özellikle son 10-15 yıllık dönemde, DE'nin yol açtığı bu olumsuz etkiler sebebi ile serum demir seviyesi düşmeden, yalnızca vücut demir depolarının azaldığı aşama olan, izole ferritin eksikliği aşamasında tanınıp tedavi edilmesi ve anemi veya serum demir düzeyinde düşüş olmadan yalnızca ferritin seviyesindeki azalmanın bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelenmesi gündeme gelmiş bulunmaktadır. Bunun yanında çocuklarımızın yaşamlarının ilk döneminden itibaren gelişimlerinin izlenmesi, değerlendirilmesi, var olan gelişimsel gecikmenin de saptanması oldukça önemli olmakta ve değerlendirme aracı olarak çocuğun yaşına uygun doğru değerlendirme aracını seçmek büyük önem arz etmektedir. Biz AGTE'yi, 0-6 yaş grubuna hitap etmesi, Türk toplumuna uyarlanmış bir tarama testi olması, genel gelişim ile birlikte dört farklı gelişim alanında (Dil- Bilişsel, İnce motor, Kaba motor, Sosyal Beceri ve Öz bakım) yaş ile uyumlu gelişim gösterip göstermediğine odaklanması, uzun süreli genel gözleme dayalı bilgiler sorgulandığı için sonuçları olumsuz etkileyebilecek yorgunluk, uyku ve hastalık gibi geçici durumların değerlendirmeye yansımaması ve testin en önemli özelliği olan yaş gruplarına göre değerlendirme yaparak gelişimsel gecikme açısından

erken tanı ve gerekli müdahalenin yapılabilmesine olanak sağlaması gibi özellikleri sebebi ile çalışmamızda kullanmaya karar verdik.

Çalışmamıza katılan toplam 79 çocuktan 36'sı (%45,6) kız, 43'ü (%54,4) erkek cinsiyette idi. Gruplardaki cinsiyet dağılımına baktığımızda ise DEA grubunda kızlar daha fazla iken, izole ferritin eksikliği ve kontrol grubunda erkek katılımcılar çoğunluğu oluşturuyordu. Ayrıca cinsiyet dağılımlarına bakıldığında DEA anlamlı şekilde kızlarda daha fazla saptandı. Ağaoğlu ve arkadaşlarının 2007 yılında ülkemizde gerçekleştirdikleri benzer bir çalışmada, DEA grubundaki katılımcıların %63'ü erkek, %37'si kız saptanmış, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark izlenmemiştir (121). Çalışmalar arasındaki cinsiyet dağılımlarındaki farklılığın, yaş grubu, sosyo-ekonomik düzey ve demir profilaksisi kullanma süreleri gibi diğer bağımlı değişkenlerin etkileri sebebi ile olabileceği düşünülmektedir. Demir eksikliği anemisi ve izole ferritin eksikliği tanılarını koymak için DSÖ tarafından belirlenen ve çalışmamızda da kullandığımız laboratuvar alt sınır değerleri çalışma örnekleminizi oluşturan 1-5 yaş arası çocuklarda cinsiyetler arası değişiklik göstermediğinden, grupların cinsiyet dağılımlarındaki farklılığın çalışmamız için herhangi bir kısıtlayıcı faktör olmadığını öngördük.

Ayrıca Ağaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında, DEA grubundaki çocukların anne eğitim düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuş. Baba eğitimi, anne-babanın çalışma koşulları, ailenin gelir düzeyi, çocukların okul başarısı açısından kıyaslandığında ise iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise, gruplar arasında anne ve baba eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da vaka gruplarına kıyasla kontrol grubunda eğitim düzeyinin belirgin artış göstermesi ve özellikle bu artışın anne eğitim düzeyinde çok daha belirgin olması, ebeveyn eğitiminin demir eksikliğinden korunmada önem taşıyor olabileceğini göstermektedir. Diğer önemli bir sonuç da bizim çalışmamızda her iki vaka grubunun aylık hane geliri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmış olup, vaka grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu veriler özellikle DEA gibi besinsel yetersizliklerle ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasında düşük sosyo-ekonomik düzeyin önemli bir etken olduğunu, bu hastalıkların önlenmesinde sosyo-ekonomik kalkınmanın önemini göstermektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgulardan birisi de anne sütü alım süresinin test sonuçlarına etkisidir. Anne sütü bilindiği üzere, optimum büyüme ve gelişme için gerekli olan tüm sıvı, enerji ve besin öğelerini içeren, biyoyararlanımı yüksek, sindirimi kolay doğal bir besindir. Anne sütü ile beslenmenin akut ve kronik hastalık riskini azalttığı,

bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve büyüme gelişme ve psikolojik açıdan birçok faydası olduğu gösterilmiştir (113). Bu faktörlerin yanında anne sütündeki demirin biyoyararlanımının inek sütüne göre daha yüksek olması nedeniyle yaşamın ilk 6 ayında inek sütüne ve demirle zenginleştirilmemiş ticari bebek mamalarına göre gereksinimi karşılayabilecek daha iyi düzeyde demir sağlar. Ayrıca uzun süre emzirmenin DEA gelişmesini kısmen önlediğine dair çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Duncan ve arkadaşlarının, hayatlarının ilk 6 ayı boyunca sadece anne sütüyle beslenen ve bu süre boyunca hiçbir formül veya süttan kesme gıdaları almayan 33 bebek üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, bu bebeklerin hiçbirinde anemi görülmemiş, yalnızca %3'ünde düşük serum ferritin düzeyleri saptanmıştır (106). Dört bebeğin dahil edildiği başka küçük bir gözlemsel çalışmada ise, uzun süreli emzirmenin (8-18 ay) normal serum demir düzeyleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş, 30 bebeğin dahil edildiği daha büyük bir çalışmada ise, emzirmenin erken bırakıldığı ve düşük demirli formül ve/veya demir içermeyen mama verilen bebeklerde hemoglobin ve/veya ferritin değerlerinin düşük saptandığı, sadece emzirmeye devam eden bebeklerde ise anemi insidansının azaldığı, 7 aydan uzun süre sadece anne sütüyle beslenen dokuz bebekten hiçbirinde 12. ayda anemi saptanmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle çalışma anne sütüyle beslemenin normal demir düzeyleri ile uyumlu olduğunu ileri sürmektedir; ancak emzirme durdurulduktan sonra, demir takviyeli formüller ve tahıllar kullanılmazsa, DE olasılığı yüksek olduğu vurgulanmıştır (107). Bizim çalışmamızda ise gruplar anne sütü alım süreleri açısından karşılaştırıldığında, DEA grubundaki çocukların ortalama anne sütü alım süreleri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmış, benzer ilişki izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında izlenmemiştir. Ancak kontrol grubundaki çocukların ortalama anne sütü alım süreleri her iki vaka grubundan da belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların hemoglobin ve ferritin düzeyleri ile anne sütü alım süreleri karşılaştırıldığında ise, hemoglobin düzeyi ile anne sütü alım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değilken, literatür ile uyumlu olarak serum ferritin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen çocukların demir profilaksisi kullanma sürelerinde farklılık olduğu ve bu durumun sonuçları etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu konuda yapılmış birçok farklı çalışmada farklı sonuçların ortaya konulması ve aydınlatılmamış birçok noktanın bulunması, konuyla ilgili daha spesifik ve daha fazla çalışmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Diğer önemli bir nokta da anne sütündeki demir miktarının ilk aylarda en yüksek seviyede olduğu, ancak sonraki

dönemlerde kademeli olarak azaldığı için altıncı aydan sonra anne sütünün demirden zenginleştirilmiş besinlerle desteklenmesi gerekliliğidir.

Anne sütünün merak edilen ve üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı etkilerinden birisi de bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisidir. Anne sütünün bilişsel gelişimi artırma potansiyeli, Hoefler ve Hardy'nin 1929'daki ilk gözleminden bu yana çok sayıda çalışmanın odak noktası olmuştur. Emzirilen çocukların daha zeki olduğu genel olarak kabul edilmekte; bununla birlikte, bu durumun nedensel bir ilişki mi yoksa sadece uygun ebeveyn sosyoekonomik sınıfı ve IQ ile mi ilgili olduğu tartışması devam etmektedir. Angelsen ve arkadaşlarının bu konuyla ilgili, 2001 yılında gerçekleştirdikleri prospektif bir kohort çalışmasında, kısa emzirme süresinin, zihinsel gelişim testlerinde daha düşük puanlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (114). Mukerji ve arkadaşlarının anne sütü hiç almamış ve en az 4 ay süresince almış olan 0-3 yaş aralığındaki bebek ve çocuklar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, anne sütü alan grubun tamamında ortalama veya ortalamanın üzerinde IQ puanları saptadılar (115). Steer ve arkadaşları 2010 yılında, hayatlarının ilk ayında anne sütü almış çocuklar ile hiç anne sütü almamış çocukları kıyasladıkları çalışmalarında, anne sütü alan gruptaki katılımcıların test puanlarını ortalama 8 puan daha yüksek buldular (116). Bizim çalışmamızda ise, literatür ile uyumlu şekilde katılımcıların AGTE sonuçlarını total olarak değerlendirmemizi sağlayan T puanları ile anne sütü alım süreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Ankara Gelişim Tarama Envanteri alt testlerine baktığımızda ise yalnızca dil bilişsel aktivite alt testi ile pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalar ile birlikte bizim çalışmamızda da vurgulandığı üzere anne sütü alım süresiyle bilişsel fonksiyonlar arasında pozitif ilişki olduğu görülmekte ve anne sütünün yeterli olduğu durumda özellikle yaşamın ilk altı ayında bebeklerin yalnızca anne sütü ile beslenmesi konusunda ebeveynlerin teşvik edilmesinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızın diğer önemli sonuçlarından birisi de demir profilaksisi kullanma sürelerinin vaka gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunması ve kan hemoglobin düzeyleri ile profilaksi kullanma süreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmasıdır. Ayrıca demir profilaksi süresinin test sonuçları üzerine etkisini incelediğimizde; kaba motor beceri hariç diğer tüm değişkenler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde ilişki saptanmıştır. Benzer şekilde Vatandaş ve arkadaşlarının 2007 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada, 4. aydan itibaren demir

profilaksisi kullanan bebekler ile demir profilaksisi hiç kullanmamış olan bebeklerin kan sonuçlarını karşılaştırdıklarında, profilaksi kullanan grupta DE ve DEA oranları anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır (122). Bu bulgular ışığında doğru şekilde, doğru dozda ve yeterli süre demir profilaksisi kullanmanın demir eksikliği ve demir eksikliğinin neden olabileceği anemi durumundan koruyucu olduğunu söyleyebiliriz. Biz de bu çalışma sayesinde, demir depolarındaki eksikliğin göstergesi olan ferritin seviyelerindeki düşüşün ve daha ileri seviye olan demir eksikliği anemisinin neden olabileceği bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın önlenmesinde demir profilaksisinin önemini göstermiş olduk.

Çalışmamızın temel konusu olan DEA ile ferritin eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen bazı benzer çalışmalar bulunmaktadır. Hokama ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 54 çocukta Bayley Bebek Gelişim Ölçekleri (BSID) ve Enjoji Bebek Gelişim Ölçekleri (ESID) kullanılarak DEA'nin gelişime etkisi değerlendirilmiş ve DEA olan grupta daha düşük test skorları saptanmış, özellikle de konuşma alanında daha büyük fark olduğu görülmüştür (117). Chang ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı başka bir çalışmada 850 çocuk DEA ve kontrol grubu olarak ayrılmış ardından Bayley bebek gelişim ölçekleri 3, 6, 12, 18 ve 24. aylarda uygulanmış ve DEA olan grupta daha düşük test sonuçları saptanmıştır (118). Ülkemizde ise Pala ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 172 çocuk DE, DEA ve kontrol gruplarına ayrılmış, çocuklar Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DDST-II) ile değerlendirilmiş ve DEA olan grupta test sonuçları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük saptanırken DE grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (81). Halterman ve arkadaşları 2001 yılında Amerika'da 6-16 yaş grubu 5398 çocuğu dahil ettikleri çalışmalarında DEA ve izole DE olan çocukların matematik ders başarılarını gözlemlenmişler. Hem DEA hem de izole DE olan çocuk ve ergenlerin matematik ders puanlarının anlamlı şekilde düşük olduğu gösterilmiş ve özellikle risk altındaki çocuklar için anemi olmadan da izole demir eksikliği taraması yapılması gerektiği vurgulanmıştır (119). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi AGTE sonuçlarına baktığımızda literatür ile uyumlu şekilde toplam test puanını ifade eden T puanının hem DEA grubunda hem de izole ferritin eksikliği grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandığı görülmektedir. Test sonuçları alt gelişim alanlarına ayrılarak incelendiğinde ise; dil bilişsel aktivite, ince motor gelişim, sosyal beceri ve öz bakım ve genel gelişim alanlarında hem DEA grubu hem de izole ferritin eksikliği grubunun sonuçları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde

düşük saptanmıştır. Kaba motor gelişim sonuçlarına baktığımızda ise yalnızca izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Daha önce yapılmış olan tüm çalışmalarla birlikte bizim çalışmamızın da net bir şekilde göstermiş olduğu üzere DEA bilişsel fonksiyonların gelişimini olumsuz şekilde etkilemektedir ve bilişsel fonksiyonları değerlendiren gelişim testlerindeki düşük skorlar ile anlamlı şekilde ilişkilidir.

Parkin ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği, 1-3 yaş arası 130 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada ise, diğer çalışmalardan farklı olarak izole ferritin eksikliğinin bilişsel fonksiyonlar üzerine etkileri incelenmiş ve katılımcılar Mullen Erken Öğrenme Ölçekleri (ELC) ile değerlendirilmiş. Çalışma sonucunda 17 µg/L'lik serum ferritin düzeyine tekabül eden en yüksek ELC skorlarıyla, yüksek serum ferritin değerlerinin daha yüksek kognitif fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca serum hemoglobin düzeyi ile test skorları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (6). Bizim çalışmamıza bakıldığında Parkins ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlara benzer şekilde, çocukların gelişimlerinin yaşları ile uyumlu olduğunu gösteren 40 ve üzerindeki T puanları, daha çok 15 µg/L ve üzerindeki serum ferritin düzeylerinde gözlemlenmiştir. 10 µg/L ve altındaki ferritin değerlerinde yalnızca 4 çocuğun 40 ve üzerinde puan aldıkları saptanmıştır. Çalışmamızda farklı olarak en yüksek ortalama test skorları daha yüksek serum ferritin düzeylerinde, 20-40 µg/L aralığında bulunmuştur. Bu farklılığın sebebi çalışmaya katılan çocukların yaş, sosyo-ekonomik düzey gibi diğer bağımlı değişkenlerin etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca başka önemli bir fark da hemoglobin düzeyi ile bilişsel fonksiyonlar arasındaki ilişkide saptanmıştır. Çalışmamızda kan hemoglobin düzeyi ile T puanı arasında pozitif yönde orta düzeyde ilişki saptanmış olup, alt gelişim alanlarına baktığımızda ise dil bilişsel aktivite, genel gelişim alanında pozitif yönde orta düzeyde ilişki, sosyal beceri ve öz bakım ile pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki saptanmış, ince ve kaba motor beceri ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızın en önemli sonuçlarından birisi de T puanı ile ferritin düzeyi arasında saptanan ilişki olmuştur. Bu ilişkiye baktığımızda, serum ferritin düzeyi ile T puanı arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptanmış olup, aynı ilişki AGTE alt gelişim alanlarında incelendiğinde dil bilişsel aktivite, ince ve kaba motor beceri, sosyal beceri ve öz bakım ile serum ferritin düzeyi arasında pozitif yönde ve orta düzeyde ilişki, genel gelişim alanında pozitif yönde güçlü ilişki saptanmıştır. Parkin ve arkadaşlarının çalışması ile birlikte bizim çalışmamız akıllara şu soruyu getirmektedir, ‘DSÖ ve Türk Hematoloji Derneği’nin 5 yaş ve altındaki çocuklarda serum ferritin düzeyinin alt sınır

olarak belirlediği 12 µg/L, beyin gelişimi ve bunun sonucunda da bilişsel fonksiyonların doğru şekilde gelişmesi için yeterli bir düzey mi?'. Bu iki çalışmadan elde edilen sonuçlar bu soruya olumsuz cevap vermemize sebep oluyor. Her iki çalışmanın da ortak ve çok önemli bazı noktaları; izole ferritin eksikliği bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilemekte, tedavi ile bu olumsuz etki düzeltilebilmekte ve günümüzde ferritin eksikliği denebilmesi için kullanılan alt sınır olan 12 µg/L seviyesi bilişsel fonksiyonların normal gelişimi için yeterli görünmemektedir.

Birçok çalışmada DE'nin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisinin geri dönüşümlü olup olmadığı incelenmiştir. 1993 yılında Pollitt ve arkadaşlarının The Lancet'te yayımlanan çalışmasında, 12-18 ay arası çocuklarda Bayley zihinsel ve motor gelişim ölçekleri kullanılmış, DEA olan bebeklerin, DEA olmayan gruba göre mental ve motor gelişim testlerinde daha kötü performans sergiledikleri, demir tedavisi sonrası test sonuçlarında DEA olmayan grubu yakaladıkları gözlemlenmiştir (5). Lozoff ve arkadaşlarının, DE'nin bilişsel ve davranışsal faktörler üzerine etkilerinin değerlendirilmesi için farklı düzeylerde DE olan 12- 23 ay arası 191 Kosta Rika'lı bebek üzerinde gerçekleştirdikleri çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada; Bayley Bebek Gelişimi Ölçekleri, tedavi öncesi ve sonrasında uygulanmış, DEA olan çocukların, zihinsel ve motor test puanlarının önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası 3. ayda hem anemisi hem de DE düzelen çocukların %36'sında düşük test puanları artık gözlenmemiştir. Bununla birlikte, daha ağır veya uzun süreli DE olan ve/veya başlangıçta anemik olan çocukların %64'ünde önemli ölçüde düşük zihinsel ve motor test puanlarının devam ettiği görülmüştür. Bu düşük puanlar, planlanan demir tedavisinin birçok çocukta davranışsal ve gelişimsel bozuklukları tersine çevirmek için yetersiz olduğu ya da bebeklik döneminde DEA'nin zamanlamasına, ciddiyetine veya süresine bağlı olarak etkilerin uzun süreli olmasına bağlanmıştır (65). Akman ve arkadaşlarının 2004 yılında yayımlanan, 6-30 ay arası 108 çocuğu dahil ettiği, katılımcıları DEA grubu, anemik olmayan demir eksikliği grubu ve kontrol gruplarına ayırarak Denver Gelişim Tarama Testi ve Bayley Bebek Gelişim Ölçekleri'ni uygulayarak yaptıkları çalışmada, DEA ve anemik olmayan demir eksikliği gruplarının tedavi öncesi test skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandığını bildirmişlerdir. Üç aylık demir tedavisinden sonra, anemisi ve demir eksikliği düzelen çocuklara, tedavi sonrası tekrar uygulanan testler sonucunda, kontrol grubu ile anlamlı farklılık gözlenmemiş ve demir eksikliği durumunun da erken tanınıp müdahale edilmesi gereken bir durum olduğu vurgulanmıştır (120). Ülkemizden Ağaoğlu ve arkadaşlarının 2004 yılında

gerçekleştirdiği, 30'ar kişilik DEA ve kontrol grubundan oluşan, WISC-R zekâ testinin uygulandığı bir çalışmada ise, DEA grubunda test puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış, tedavi sonrasında DEA grubunda test puanlarında artış olmasına ve kontrol grubu ile aradaki anlamlı fark ortadan kalksa da hala daha düşük test skorları olduğu gözlemlenmiş ve DEA'nin önlenmesi gereken bir halk sağlığı sorunu olduğu vurgulanmıştır (121). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrasındaki AGTE sonuçlarını incelediğimizde, vaka gruplarındaki çocukların kontrol grubundakiler ile kıyaslandığında T puanlarındaki istatistiksel anlamlı düşüklük devam etmiş ancak tedavi sonrası T puanları tedavi öncesi ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca DEA grubu ve izole ferritin eksikliği grubundaki çocukların tedavi sonrası T puanlarındaki artış miktarları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu veriler, DEA gibi izole ferritin eksikliği de erken tanı koyulup tedavi edildiğinde bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkilerinin düzelebildiğini göstermektedir. Ancak bu düzelme farklı derecelerde olabilmekte ve tedavi sonrasında bilişsel fonksiyonları değerlendiren test puanlarında anlamlı artış olsa da tüm çocukların normal gelişimi gösteren test puanlarına ulaşamadıkları görülmüştür. Bu durumun eksikliğin saptandığı yaş, eksikliğin süresi, aneminin derinliği gibi faktörlere de bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte, akıllara bazı etkilerin ömür boyu mu devam edeceği ya da tedaviden ne kadar süre sonra olumsuz etkilerin tamamen düzeleceği soruları akıllara gelmektedir. Bu soruların cevapları için daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer çalışmalarla birlikte bizim çalışmamız DEA'nin yanında izole demir eksikliği ve hatta serum demir seviyeleri düşmeden önceki aşama olan izole ferritin eksikliği aşamasında bilişsel fonksiyonların etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda izole ferritin eksikliği grubunun test sonuçları, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmış olup, DEA grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, serum demir seviyesinde düşüş ve anemiden önceki aşama olan, depo demir seviyelerindeki azalmanın bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisinin ciddiyetini göstermektedir. Bu nedenle anemi şüphesi ile tetkik ettiğimiz tüm çocuklarda yalnızca tam kan sayımı ve serum demir düzeyi değil, beraberinde serum ferritin düzeyine de bakılmalıdır. Ayrıca 9-12. aylarda rutin olarak yapılan anemi taramasında tam kan sayımının yanında serum ferritin düzeyine bakılmasının önemi bu çalışma ile net bir şekilde görülmektedir. Yalnızca hemoglobin ve ferritin dışındaki diğer demir eksikliği göstergesi olan parametrelere bakılarak ve bu tetkiklerin normal olmasına

dayanarak bir çocukta demir eksikliğinin bulunmadığını söylemek ve herhangi bir tedavi uygulamamak, izole ferritin eksikliğinin gözden kaçmasına ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki meydana gelebilecek olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bununla birlikte çalışmamızdan elde edilen sonuçlar anemi veya serum demir düzeyinde düşüş saptanmadığı yalnızca serum ferritin düzeylerinde düşüklük saptandığı aşamada da tedavi uygulanmamasının sağlıklı bilişsel gelişim için olumsuz sonuçlara yol açabileceğini ve bir hata olduğunu göstermektedir. Ayrıca DSÖ ve THD'nin ilk 5 yaş çocuklar için belirlediği 12 µg/L'lik serum ferritin seviyesinin sağlıklı beyin ve bilişsel fonksiyonların gelişimi için yetersiz olduğu ve çalışmamızda daha yüksek ferritin seviyelerinde daha iyi bilişsel fonksiyonlar gözlemlendiği düşünüldüğünde tedaviye başlama sınırı olarak hangi serum ferritin düzeyini belirlemeliyiz sorusu gündeme gelmekte bu konuyla ilgili çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda DEA kızlarda %73,7, erkeklerde %26,3 oranında saptanmış olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- 2) Çalışma gruplarındaki çocukların yaş ortalamaları; DEA grubunda $30,24 \pm 12,45$ ay, izole ferritin eksikliği grubunda $30,24 \pm 13,42$ ve kontrol grubunda $36,74 \pm 13,79$ olarak bulundu. Yaş dağılımları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p= 0,104$).
- 3) Gruplar anne sütü alım süreleri açısından karşılaştırıldığında, DEA grubundaki çocuklar ortalama $13,05 \pm 7,82$ ay, izole ferritin eksikliği grubundakiler $16,67 \pm 8,78$ ay ve kontrol grubundaki çocuklar $19,09 \pm 7,47$ A.S. almıştı. DEA grubundaki çocukların anne sütü alma süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p= 0,028$).
- 4) Gruplardan bağımsız olarak katılımcıların T puanları ile anne sütü alım süreleri arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p= 0,048$). AGTE alt testlerine bakıldığında ise, dil bilişsel aktivite ile anne sütü alma süresi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,048$).
- 5) Hemogloblin düzeyi ile anne sütü alma süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değilken ($p= 0,161$), serum ferritin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır ($p= 0,018$).
- 6) Ortalama demir profilaksisi kullanma süreleri; DEA grubunda $4,79 \pm 3,98$ ay, izole ferritin eksikliği grubunda $7,29 \pm 3,26$ ay ve kontrol grubunda $11,74 \pm 0,75$ ay olarak saptanmış olup, demir profilaksi süreleri karşılaştırıldığında; her iki vaka grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttur ($p= 0,001$).
- 7) Kan Hb düzeyi ve serum ferritin düzeyi ile demir profilaksi süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ilişki bulunmuştur ($p= 0,001$). Bu ilişki kan hemogloblin düzeyi ile orta düzeyde iken, serum ferritin düzeyi ile güçlü düzeyde saptanmıştır.
- 8) Gruplardaki katılımcıların anne ve baba yaş dağılımları incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p= 0,502$, $p= 0,315$).

- 9) Gruplar ortalama aylık hane geliri açısından karşılaştırıldığında; DEA grubu için $5,13 \pm 1,84$ bin TL ($\sim 685 \pm 245$ USD), izole ferritin eksikliği grubunda $5,49 \pm 1,75$ bin TL ($\sim 732 \pm 233$ USD) ve kontrol grubunda $7,88 \pm 2,07$ bin TL ($\sim 1050 \pm 276$ USD) saptanmış olup, vaka gruplarındaki katılımcıların ortalama aylık hane gelirleri kontrol grubundaki katılımcılara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p= 0,001$).
- 10) Gruplar ebeveyn eğitim düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamış (sırasıyla $p=0,119$, $p=0,635$), ancak özellikle anne eğitim düzeyinde daha belirgin olmak üzere, kontrol grubundaki ebeveyn eğitim düzeyleri vaka gruplarına göre belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır.
- 11) Tedavi öncesi AGTE alt testlerinden, DB, İM, SB ve GG alanlarında hem DEA grubu hem de izole ferritin eksikliği grubunun sonuçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p= 0,001$). KM’de ise yalnızca izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p= 0,004$).
- 12) Gruplar tedavi öncesi T puanları açısından karşılaştırıldığında; vaka gruplarındaki katılımcıların T puanları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p= 0,001$).
- 13) Vaka gruplarındaki çocukların DB, İM, KM, SB ve GG alanlarında tedavi sonrası test sonuçları; tedavi öncesine göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p= 0,005$, $p= 0,005$, $p= 0,046$, $p= 0,007$, $p= 0,004$).
- 14) DEA grubundaki katılımcıların kontrol grubuna göre DB sonuçlarındaki anlamlı düşüklüğün devam ettiği ($p= 0,001$), ancak izole ferritin eksikliği grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farkın ortadan kalktığı görülmüştür ($p= 0,092$).
- 15) Tedavi sonrası İM ve KM test sonuçlarına baktığımızda her iki vaka grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanmadığı görülmüştür (sırasıyla $p= 0,149$, $p= 0,099$).
- 16) Tedavi sonrası SB alanı sonuçlarını karşılaştırdığımızda izole ferritin eksikliği ile kontrol grubu arasındaki anlamlı fark devam ederken ($p= 0,005$), DEA ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,186$).
- 17) Tedavi sonrası GG puanlarına baktığımızda, her iki vaka grubundaki çocukların genel gelişim alanı puanlarında, kontrol grubundaki çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklüğün devam ettiği görülmüştür (her iki grup için $p= 0,003$).

- 18) Vaka gruplarındaki çocukların tedavi sonrası T puanlarında, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış gerçekleşmiş ancak vaka grubundaki çocukların tedavi sonrasındaki T puan ortalamaları ile kontrol grubundaki çocukların T puanı ortalamaları kıyaslandığında anlamlı düşüklüğün devam ettiği görülmüştür ($p=0,001$).
- 19) Demir profilaksisi kullanma süresi ile hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptanmıştır.
- 20) İzole ferritin eksikliği grubundaki katılımcıların T puanları ile demir profilaksi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde, orta düzeyde ilişki saptanmıştır ($p=0,048$).
- 21) Kan Hb düzeyi ile DB, GG ve T puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde, SB ile pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki mevcutken (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,002$), İM ve KM ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,104$, $p=0,329$).
- 22) Serum ferritin düzeyi ile DB, İM, KM, SB arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve orta düzeyde ilişki mevcut iken, GG ve T puanı ile arasında pozitif yönde, güçlü ilişki saptanmıştır (her biri için $p=0,001$).
- 23) Çalışmamızda, en yüksek T puanlarına, serum ferritin düzeyi 20-40 $\mu\text{g/L}$ aralığında ulaşılmıştır.
- 24) Çalışmaya dahil edilen çocukların doğum haftası ile hemoglobin ve ferritin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde ve zayıf düzeyde ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,038$, $p=0,033$).

7. KAYNAKLAR

1. Papanikolaou G, Pantopoulos KJT, pharmacology a. Iron metabolism and toxicity. 2005;202(2):199-211.
2. Nemeth E, Ganz TJARN. Regulation of iron metabolism by hepcidin. 2006;26:323-42.
3. Özdemir NJTPA. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. 2015;50(1):11-9.
4. Widdowson EM, Spray CMJAoDiC. Chemical development in utero. 1951;26(127):205.
5. Idjradinata P, Pollitt EJTL. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. 1993;341(8836):1-4.
6. Parkin PC, Koroshegyi C, Mamak E, Borkhoff CM, Birken CS, Maguire JL, et al. Association between serum ferritin and cognitive function in early childhood. 2020;217:189-91. e2.
7. Sertgil NK, Özen DŞ, Gökçay EGJYltOÜ, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişimsel risk tespiti için sosyal iletişim alan tarama testi (SiATT) geçerlilik, güvenilirlik ve norm çalışması. 2011.
8. Gürşimşek I, Gırgın G, Vural DEJEJoER. 5-6 Yaş Çocukları İle Annelerine Verilen Destekleyici Eğitimin Çocukların Gelişimine Etkisinin İncelenmesi. 2006(25).
9. Savaşır I, Sezgin N, Erol NJGÜBARLŞ. Ankara gelişim tarama envanteri el kitabı, kayıt formu ve değerlendirme profilleri. 2005.
10. Yiannikourides A, Latunde-Dada GOJM. A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. 2019;6(3):85.
11. Wang J, Pantopoulos KJBJ. Regulation of cellular iron metabolism. 2011;434(3):365-81.
12. Evstatiev R, Gasche CJG. Iron sensing and signalling. 2012;61(6):933-52.
13. Shinar E, Rachmilewitz EA, Shifter A, Rahamin E, Saltman PJBEBa-MCR. Oxidative damage to human red cells induced by copper and iron complexes in the presence of ascorbate. 1989;1014(1):66-72.
14. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: academic press; 2021.
15. Fleming RE, Bacon BRJNEJoM. Orchestration of iron homeostasis. 2005;352(17):1741-4.
16. Camaschella C, Hoffbrand AV, Hershko CJPH. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. 2015:21-39.
17. Evim MS, Baytan B, Güneş AMJGP. Demir ve demir metabolizması. 2012;10(2):65-9.
18. Kliegman R, Stanton B, Schor N, Geme J, Behrman R. Nelson Textbook of Paediatrics. 20th editions. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.
19. Kazal Jr LAJAfp. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. 2002;66(7):1217.
20. Ziegler EEJNr. Consumption of cow's milk as a cause of iron deficiency in infants and toddlers. 2011;69(suppl_1):S37-S42.
21. Griffin IJ, Abrams SAJPC. Iron and breastfeeding. 2001;48(2):401-13.
22. Gümrük F, Altay ÇJKPD. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. 1995;3:265-85.
23. Uysal ZJVHİBK, Ankara, s. Hepsidin ve demir metabolizması.9.
24. Walsh R, Kaldor I, BRADING I, George EJAaom. The availability of iron in meat: some experiments with radioactive iron. 1955;4(4):272-6.
25. West AR, Oates PSJWjogW. Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies. 2008;14(26):4101.
26. Silva B, Faustino PJBEBa-MBoD. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. 2015;1852(7):1347-59.
27. Hallberg L, Hulthén LJTAjocn. Prediction of dietary iron absorption: an algorithm for calculating absorption and bioavailability of dietary iron. 2000;71(5):1147-60.
28. Daniels TR, Delgado T, Rodriguez JA, Helguera G, Penichet MLJCi. The transferrin receptor part I: Biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. 2006;121(2):144-58.
29. Deugnier Y, Brissot P, Loréal OJJoH. Iron and the liver: update 2008. 2008;48:S113-S23.
30. Ganz TJCoih. Hepcidin in iron metabolism. 2004;11(4):251-4.

31. Hugman AJC, Haematology L. Heparidin: an important new regulator of iron homeostasis. 2006;28(2):75-83.
32. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. 2006;1763(7):690-9.
33. Brittenham GM, Weiss G, Brissot P, Lainé F, Guillygomarc'h A, Guyader D, et al. Clinical consequences of new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. 2000;2000(1):39-50.
34. Sankaran VG, Weiss MJ. Anemia: progress in molecular mechanisms and therapies. 2015;21(3):221-30.
35. Finch C, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. 1982;306(25):1520-8.
36. Glader B. Iron deficiency anemia. 2007;2014-7.
37. Hall JE. Pocket Companion to Guyton & Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
38. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal SJGK, Ankara. İç Hastalıkları, 2. baskı. 2003:1791-95.
39. Soh P, Ferguson EL, McKenzie JE, Homs M, Gibson RS. Iron deficiency and risk factors for lower iron stores in 6–24-month-old New Zealanders. 2004;58(1):71-9.
40. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. 2015;50(1):11.
41. Bakanlığı TS, Sağlığı AÇ, Planlaması A, Müdürlüğü G. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi.
42. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. 2021;89(1):63-73.
43. WHO. Iron deficiency, prevention, control and management. 2001:1-114.
44. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO global database of anaemia. 2008.
45. WHO. Tools for effective prevention and control. 2017:1-83.
46. Baker RD, Greer FR, Pediatrics CoNJ. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). 2010;126(5):1040-50.
47. Derneği TH. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II. Bölüm; 2011.
48. Kayıran SM, Gürakan B. Çocuklarda Demir Eksikliğinin Motor Gelişim ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. 2010;9(5).
49. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. 2015;82(6):558-64.
50. Sonay Kurt A, Şavaşer S. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinin Sıklığı, Nedenleri ve Korunma Yolları: Literatür Taraması. 2010.
51. Pivina L, Semenova Y, Doşa MD, Dauletyarova M, Bjørklund G. Iron deficiency, cognitive functions, and neurobehavioral disorders in children. 2019;68(1):1-10.
52. Gera T, Sachdev H. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. 2002;325(7373):1142.
53. Maguire JL, Deveber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. 2007;120(5):1053-7.
54. Boutry M, Needlman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. 1996;98(6):1138-42.
55. Zimmermann MB, Hurrell R. Nutritional iron deficiency. 2007;370(9586):511-20.
56. Özdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yildiz I. Cytopenia associated with iron deficiency anemia and iron therapy: a report of two cases/Demir eksikligi anemisi ve demir tedavisi ile ilgili sitopeni: iki olgu sunumu. 2011;28(3):243.
57. Öner A. Demir eksikliği anemisi. 2005;1:7-15.
58. Celkan T, Özkan A, Apak H. Kronik hastalık anemisinin ayrıca tansında solübl transferrin reseptörü. 2000;43:217-23.
59. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi. 2009;44.
60. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. 2016;387(10021):907-16.

61. Mattiello V, Schmutz M, Hengartner H, von der Weid N, Renella RJEjop. Diagnosis and management of iron deficiency in children with or without anemia: consensus recommendations of the SPOG Pediatric Hematology Working Group. 2020;179(4):527-45.
62. Santiago PJTSWJ. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. 2012;2012.
63. Polin V, Coriat R, Perkins G, Dhooge M, Abitbol V, Leblanc S, et al. Iron deficiency: from diagnosis to treatment. 2013;45(10):803-9.
64. Silverstein SB, Rodgers GMJAjoh. Parenteral iron therapy options. 2004;76(1):74-8.
65. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert TJNr. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. 2006;64(suppl_2):S34-S43.
66. Vacher CM, Gassmann M, Desrayaud S, Challet E, Bradaia A, Hoyer D, et al. Hyperdopaminergia and altered locomotor activity in GABAB1-deficient mice. 2006;97(4):979-91.
67. Hare DJ, Ayton S, Bush AI, Lei PJFian. A delicate balance: iron metabolism and diseases of the brain. 2013;5:34.
68. Xu W, Barrientos T, Andrews NCJcm. Iron and copper in mitochondrial diseases. 2013;17(3):319-28.
69. Singh N, Das D, Singh A, Mohan MLJciimb. Prion protein and metal interaction: physiological and pathological implications. 2010;12(2):99-108.
70. Beard JJTJon. Iron deficiency alters brain development and functioning. 2003;133(5):1468S-72S.
71. Markesbery WR, Ehmann WD, Alauddin M, Hossain TJNoa. Brain trace element concentrations in aging. 1984;5(1):19-28.
72. Jáuregui-Lobera IJNd, treatment. Iron deficiency and cognitive functions. 2014;10:2087.
73. Sayin AJKPD. Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri. 2008;11(3).
74. Ferreira A, Neves P, Gozzelino RJP. Multilevel impacts of Iron in the brain: the cross talk between neurophysiological mechanisms, cognition, and social behavior. 2019;12(3):126.
75. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M-CJAop, medicine a. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. 2004;158(12):1113-5.
76. Taneja V, Mishra K, Agarwal KNJJon. Effect of early iron deficiency in rat on the γ -aminobutyric acid shunt in brain. 1986;46(6):1670-4.
77. Dommergues J, Archambeaud M, Ducot B, Gerval Y, Hiard C, Rossignol C, et al. Iron deficiency and psychomotor development tests. Longitudinal study between 10 months and 4 years of age. 1989;46(7):487-90.
78. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black REJCqohrg, factors rbodatsmr. Iron deficiency anaemia. 2004;1:163-209.
79. Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, MacFadyen U, Stephenson T, Lucas AJAodic. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomised trial. 1999;81(3):247-52.
80. Monga M, Walia V, Gandhi A, Chandra J, Sharma SJB, Development. Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children. 2010;32(3):213-6.
81. Pala E, Erguven M, Guven S, Erdogan M, Balta TJF, bulletin n. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron-deficiency anemia. 2010;31(3):431-5.
82. Hamed SA, Gad EF, Sherif TKJPh, oncology. Iron deficiency and cyanotic breath-holding spells: The effectiveness of iron therapy. 2018;35(3):186-95.
83. Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JYJpn. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. 1997;16(1):50-3.
84. Ayta SJSÇvÇ. ÇOCUKLARDA NÖROLOJİK MUAYENE: GENEL DEĞERLENDİRME.
85. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler FJÇSvHD. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. 2008;51(1):1-14.

86. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi EJTJon. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. 2007;137(1):144-8.
87. Akdağ FJHUFOHSJ. Çocukta beyin gelişimi ve erken müdahale. 2015.
88. Council NR. From neurons to neighborhoods: The science of early childhood development. 2000.
89. Rydz D, Shevell MI, Majnemer A, Oskoui MJJocn. Topical review: developmental screening. 2005;20(1):4-21.
90. Suat KJSÜEFD. Erken çocuklukta bilişsel gelişim ve dil gelişimi. 2011;21(21):1-21.
91. Edwards SL, Sarwark JFJCO, Research® R. Infant and child motor development. 2005;434:33-9.
92. Johnson MHJNRN. Functional brain development in humans. 2001;2(7):475-83.
93. SERTGil NKJÇD. Gelişimsel Gecikmelerin Erken Tanısında Çocuk Doktorlarının Rolü. 2013;13(4):160-6.
94. Bellman M, Byrne O, Sege RJB. Developmental assessment of children. 2013;346.
95. Kütük MÖ, Gökçen C, Aksu GG, Akın F, Kardaş A, Sarp ASJCMJ. Türkiye'deki bir eğitim araştırma hastanesinin yatan hasta birimindeki çocukların psikomotor gelişim tarama sonuçları.44:1-.
96. Anlar, B., Serdaroğlu, A. & Yakut, A. (2008). Gelişimsel Çocuk Nörolojisi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi.
97. Glascoe FPJAoP, Medicine A. Are overreferrals on developmental screening tests really a problem? 2001;155(1):54-9.
98. Ringwalt SJNECTAC. Developmental Screening and Assessment Instruments with an Emphasis on Social and Emotional Development for Young Children Ages Birth through Five. 2008.
99. Drotar D, Stancin T, Dworkin P. Pediatric developmental screening: understanding and selecting screening instruments: Commonwealth Fund New York, NY; 2008.
100. Hepburn SL, Fidler D, Hahn L, Philofsky AJIRoRiDD. Social-perceptual and social-cognitive skills in young children with Williams syndrome: Evidence for discontinuity. 2011;40:181-210.
101. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu BJDIDSTHAAGM. Denver II Gelişimsel Tarama Testi "Türkiye Standardizasyonu". 2010.
102. Kara B, Mukaddes NM, Altınkaya I, Güntepe D, Gökçay G, Özmen MJA. Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in a well-child clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting. 2014;18(3):331-8.
103. Sezgin NJTJCAMH. Ankara Gelişim Tarama Envanteri AGTE İçin İki Farklı Geçerlik Çalışması: Ölçüte Bağlı ve Eşzamanlı Ayırtedici Geçerliği [Two Different Validity Study of Ankara Developmental Screening Inventory (ADSI): Criterion-Related Validity and Concurrent Discrimination Validity]. 2011;18:185-96.
104. ERTEM İTD, GÜMÜŞ DOĞAN DY. Gelişimi izleme ve destekleme rehberi 0-2 yaş standardizasyon çalışması: Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları.
105. Nathan D, Oski F. Hematology of Infancy and Childhood. 7th edPhiladelphia. WB Saunders; 2009.
106. Duncan B, Schifman RB, Corrigan JJ [r, et al: Iron and the exclusively breast-fed infant from birth to six months. J Pediatr Gastroenterol Nutr 4:421-425, 1985
107. Pisacane A, De Vizia B, Valiante A, et al: Iron status in breast-fed infants. J Pediatr 127:429-431, 1995
108. BIÇAKÇI MY, Suhendan E, Neriman AJKED. Etkileşimli öykü kitabı okuma sürecinin çocukların dil gelişimi üzerine etkisi. 2018;26(1):201-8.
109. Karaman S, Karakaş ZJÇD. Anemik Çocuğa Yaklaşım. 2013;13(4):131-7.
110. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish JD. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology: Elsevier; 2016.

111. KURT SONAY A, SAVAŞER SİDEÜHYED. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin sıklığı, nedenleri ve korunma yolları: Literatür taraması. 2010;3(4):201-8.
112. Bakanlığı TSJSBAÇSAPGM, Ankara, Türkiye. 12-23 aylık çocuklarda demir kullanım araştırması raporu. 2009.
113. Samur GJSBY, Ankara. Anne sütü. 2008:1-21.
114. Angelsen N, Vik T, Jacobsen G, Bakkevig LJAodic. Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. 2001;85(3):183-8.
115. Mukerji M, Sharma KJP-L. Mental development as a function of maternal economic status, literacy, occupation and feeding pattern. 1993;23:77-81.
116. Steer CD, Davey Smith G, Emmett PM, Hibbeln JR, Golding JJPo. FADS2 polymorphisms modify the effect of breastfeeding on child IQ. 2010;5(7):e11570.
117. Hokama T, Gushi Ken M, Nosoko NJAPJoPH. Iron deficiency anaemia and child development. 2005;17(1):19-21.
118. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan HJP. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. 2013;131(3):e755-e63.
119. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PGJP. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. 2001;107(6):1381-6.
120. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AJAP. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. 2004;93(10):1391-6.
121. Agaoglu L, Torun O, Unuvar E, Sefil Y, Demir DJA. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children. 2007;57(06):426-30.
122. Vatandaş N, Atay G, Tarcan A, Kanra S, Özbek N, Profesörü BÜTFPİÇSvHD. Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. 2007;50(1):12-5.