

# Demir eksikliği anemisi

Prof. Dr. Zahit Bolaman

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**D**emir eksikliği anemisi ortaçağdan bu tarafa tanınmaktadır. Bu dönemde Varandus tarafından anemik hastalar için yunanca yeşil renk anlamına gelen klorosis tanımı kullanılmıştır. 1830 yılında Hoefer, Popp ve Foedish tarafından anemi, hipokromi ve demir eksikliği birlikteliği ifade edilmiş, 1920-30 yıllarında ise demir eksikliğine karşılık gelen hipokromik anemi tanımlanmıştır (1).

Demir eksikliği dünyada en sık görülen anemi olup önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) 2002 yılında 2 milyar kişinin demir eksikliği anemisinden etkilendiğini rapor etmiştir (2). Demir eksikliği anemisi ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile yakından ilgilidir. WHO tarafından hemoglobin (hb) düzeyinin erkekte 13 gr/dl; kadında 12gr/dl'den az olması anemi olarak tanımlanmaktadır (3). Ancak bu tanımlama bazı durumlar için uygun olmayabilir. Örneğin sıvı açığı olan hastalarda anemi olmasında hb düzeyi normal olabilir. Gebelerde plazma volümü %50 oranında artar ve eritrosit kitlesinde dilüsyonel olarak %25 azalma ortaya çıkar. Yüksek rakımda yaşayan veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda bazal hemoglobin düzeyinin yüksekliği nedeni ile kan kaybı sonrası hb düzeyi normal saptanabilir (4).

## Demir metabolizması

Demir; kolaylıkla elektron alıp verme, ferrik ( $Fe^{2+}$ ) ve ferröz ( $Fe^{3+}$ ) formlara dönüşebilme özelliğinde olan bir elementtir. Hem'in yapısında yer alarak oksijen bağlayan molekül olan hemoglobin ve myoglobine inkoorpere olur. Ayrıca sitokrom ve diğer bir çok enzimin yapımı için gereklidir. Bununla beraber hidrojen peroksitin serbest iyon radikallerine dönmesi sonucu hücre membran, protein ve DNA'sına hasar verebilme özelliğindedir (2). Demir-protoporfirin (hem) ve demir sülfür bileşimleri enzim-kofaktör olarak görev yapar. Vücutta demir dengesi çok hassas olup demir eksikliği veya fazlalığı insanlarda en sık görülen hastalıklardan birisidir (5).

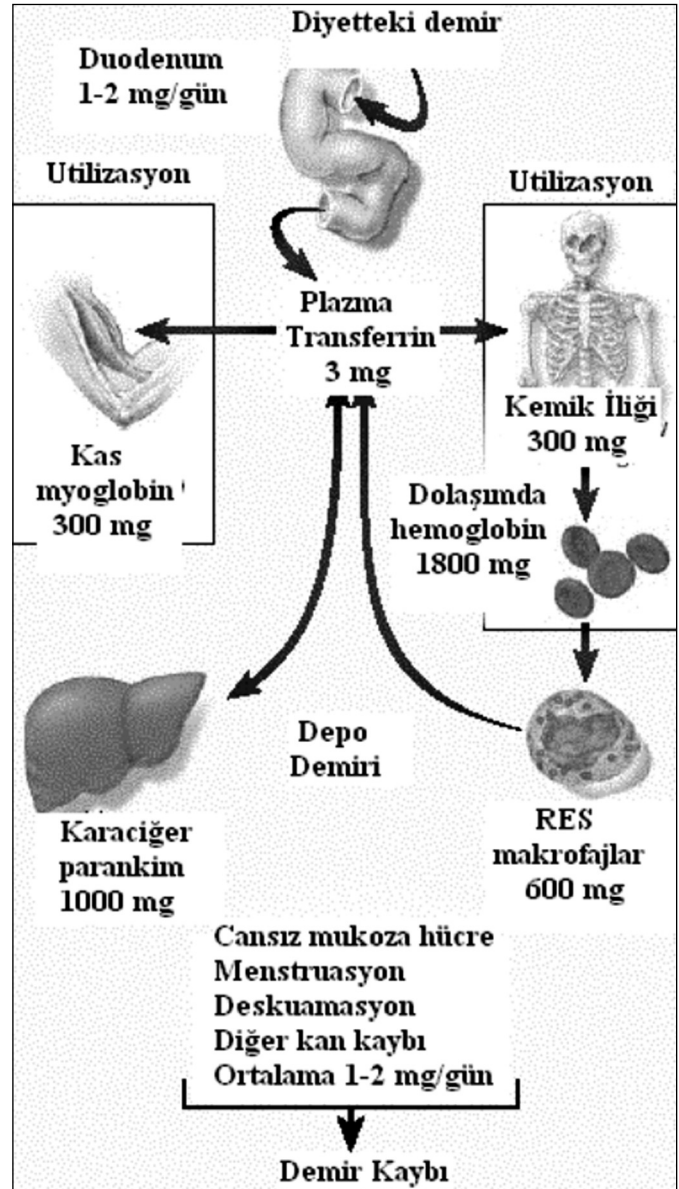
### Total vücut demiri

Yaş ve cins ile farklılık göstermektedir. Terminal dönemdeki infantlar da gebeliğin 3. trimestiri boyunca yaklaşık 75 mg/kg demir bulunur. İnfantlarda doğum sonrası demir depoları hızla azalmaya başlar. Çocukların çoğunda negatif demir balansı bulunur. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda demir alımı teşvik edilmelidir. Adolesan dönemi sonrası ihtiyaç azalır ve erkeklerde yaşam süresi boyunca demir depolarında artma olmaya başlar. Normal erişkin erkekte 35-45 mg/kg demir vardır. Demir depoları kadınlarda postpubertal dönemde menapoz gelişinceye kadar giderek azalma eğilimindedir. Menapoz sonrası erişkin erkeklerdeki düzeye ulaşır (6). Vücutta bulunan demir'in büyük kısmı hemoglobin ve myoglobin şeklindedir. Peroksidaz, katalaz ve ribonukleotid reduktaz enzimlerinin yapısında da çok az oranda demir bulunur. Vücutta heme bağlı olmayan de-

mir miktarı adult erkekte 1 gr civarındadır ve ferritin veya hemosiderin olarak makrofaj ve hepatositler de depo edilir. Vücuttaki demir'in %0.1'i dolaşımda plazma transferrine bağlı olarak bulunur (1).

### Demir dengesi

Demir karaciğer ve böbrekten aktif olarak atılmaz. Hücre içinde bulunan demir epidermal hücrelerin gastrointestinal ve deriden ayrıca kadında menstruasyon ile eritrositler aracılığı ile vücut dışına atılır. Üriner yol ile günde 0.05 mg'dan daha az demir atılımı olmaktadır. Terleme ile atılan demir miktarı oldukça düşüktür (22.5 µg/L). Adult bir erkek veya menstruasyon görmeyen kadın da günlük demir kaybı 0.6-1.6 mg'dır. Menstruasyon gören kadın her menstruasyon



Şekil 1. Erişkinde vücutta demir dağılımı

sırasında ilave olarak 0.006 mg/kg/gün demir kaybeder. Nadiren menstruasyon sırasındaki kayıp 0.025 mg/kg/gün'den daha fazla olmaktadır. Gebelerde demir kaybı erkeklerin 3.5 katı fazladır (7). Eşdeğer miktarda demir'in diyetten emilmesi ile demir kaybı dengelenir. Gıdalardaki demirin ancak %10-20'si emilebilmektedir. Bu oran ülkelerin beslenme alışkanlıklarına göre farklılık gösterir. Demir depolarında azalma olduğunda demir emilimi 3-5 kat artmaktadır. Demir depoları dolu olduğunda ise demir emilimi azalır. Bu nedenle demir dengesi primer olarak ekskresyonun kontrolünden ziyade emilimin kontrolü aracılığı ile olmaktadır (8).

### Demir emilimi

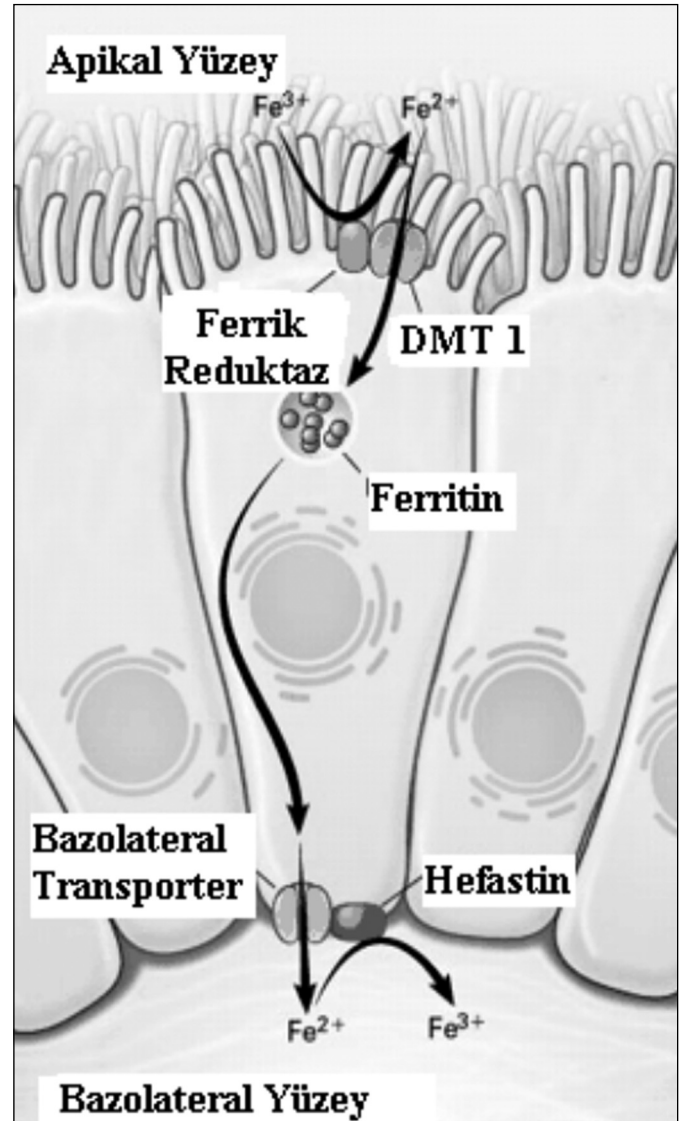
Demir duodenumdan emilir. Emilimini belirleyen en önemli faktörler PH ve redoks gücü ile demir emiliminden sorumlu anahtar proteinlerin varlığıdır. İnsanlarda demir emilimi için iki farklı yol bulunur. Bunlardan biri hem'deki demirin diğeri ise ferröz demir ( $Fe^{2+}$ )'in emilimi için olan yoldur. Diyetdeki demir'in emilebilmesi için bu iki yoldan birine ihtiyaç vardır. Hem'deki demir hayvansal gıdalardaki hemoglobin ve myoglobin de bulunur. Mide içerisindeki asit ortam ve proteazlar sayesinde hem ve apoproteindeki demir serbest hale gelir. Hem'deki demir ferrik ( $Fe^{3+}$ ) konuma dönüşerek hemin oluşur. Hemin muhtemelen henüz tanımlanmış reseptöre bağlanarak hücre içine girer. Buna karşılık nonhem demir genellikle ferik formda duodenuma ulaşır ve emilebilmesi için ferröz forma dönüşmesi gereklidir (9). Vejetaryan olmayanlarda diyetdeki demir'in %10-15'i hem şeklinde olup büyük oranda ferik hidroksit veya fitat, şeker, okzalit, sitrat, laktat ve amino asitlere zayıf bir şekilde bağlı olarak bulunur. Hem içindeki demir emilimi diyetin yapısından az oranda etkilenir. Hem içindeki demir emilimi etkileyen faktörler kişideki fe düzeyi, etteki demir miktarı, pişirme şekli (ısı ve süre) ve diyetdeki Ca oranıdır. Nonhem'deki demir emilimi kişinin demir düzeyi, gıdadaki demir oranı ilişkilidir. Nonhem'deki demir emilimi askorbik asit, et, balık ve alkol ile artmakta iken fitat ve diğer inozitol-P türevleri, demir bağlayan polifenoller (çay, kahve, şarap), Ca, Zn ve soya fasulyesinin varlığında azalmaktadır (10).

Nonhem demirin emilimi için en az 2 basamak bulunur. Bunlar demirin enterosit villüslerinin (fırçamsı kenar) apikal membranı boyunca olan mukozal uptake ve mukozal hücrelerden demirin lamina propria transferidir. Mukozal uptake apikal membranda bulunan divalen metal iyon transporter (DMT1; daha evvel Nramp2 veya DCT1 olarak adlandırılırdı) aracılığı ile olmaktadır (Şekil 2). DMT1 sadece demir özgü değildir demir yanında  $Mn^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  ve  $Pb^{2+}$  gibi divalent metal iyonları için de transporter görevi görür (5). Hayvanlarda DMT1 mutasyonlarının demir emilimini azalmasına bağlı demir eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir (11). DMT1 divalent katyonlara etki gösterir, demirin ferrik formunun ( $Fe^{3+}$ ) uptake için etkisi yoktur. Ferrik formdaki demir duodenum apikal yüzeydeki duodenal sitokrom b-benzeri (Dcytb) ferrik redüktaz enzimi ile ferröz ( $Fe^{2+}$ ) şekline getirildikten sonra emilim gerçekleşir. Hücre içersine alınan demirin büyük kısmı birkaç saat içinde plazmaya geçer, az bir kısmı mukozal ferritini ile birleşir. Mukozal ferritin emilmez, 3-4 gün içinde mukoza hücrelerinin dökülmesi ile yok olur. Demirin mukozal ferritin ve serozal transferi arasında bölünmesi belirli bir düzen içersinde olmaktadır. Barsak hücreleri içersinde depolanmayan demir hücrenin bazolateral membranından ferroportin

transporter'i (IREG veya MTP1 olarak da bilinir) aracılığı ile plazmaya transfer edilir (12). Ferroportin transporter'inde olan missense mutasyonların makrofajlarda demir birikimi sonucu otozomal dominant bir demir yüklenmesine neden olduğu rapor edilmiştir (13). Bazolateral membranda apikal membrandakinin tersine  $Fe^{2+}$  hefastin denilen enzim aracılığı ile  $Fe^{3+}$  haline geçer. X kromozomuna bağlı anemik sıçanlara hefastin geninde delesyonda plesental demir transferi ve intestinal demir absorpsiyonu bozulmuştur (1).

Hem içindeki demir hücre içine girer girmez porfirin halkası muhtemelen hem oksijenaz ile parçalanır. Açığa çıkan demir nonhemdeki demirdeki mekanizmaları izler. Çok az miktarda hem demiri plazmaya geçer ve hem bağlayıcı protein olan hemopoeksin'e bağlanır (14).

Vücuttaki total demir içeriğini büyük oranda demir emilimi sağlamaktadır. Emilim oranını etkileyen başlıca 2 faktör bulunur. Bunlardan biri vücuttaki depo demir miktarıdır. Eğer depo demiri azaldı ise demir emilimi artar. Buna karşılık depo demiri yeterli ise demir emilimi azalır. Bu durum depo regülatör olarak adlandırılır. Depo regülatör sayesinde demir eksikliğinde demir emilimi 2-3 kat artar. Henüz depo regülatör hakkında moleküler düzeyde bilgi sahibi değiliz (15). İkinci önemli faktör eritropoezin efektif veya ineffectif olmasıdır. Bu durum ise eritroid regülatör olarak adlandırılır.



Şekil 2. Barsakta nonhem demir emilimi

Eğer kırmızı hücre yapımı arttı ise intestinal demir emilimi artar. Eritroid regülatör'ün gücü hipotransferrinemik sıçan ve atranferrinemik insanlarda demirden yoksun eritropoez ve dokuda massif demir birikimi ile gösterilmiştir (16). Gümümüzde depo ve eritroid regülatörlerin intestinal demir emilimini nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Kemik iliği, karaciğer ve barsağın birbirine komşu olmayan organlar olması nedeni ile eritroid ve depo regülatörlerin plazmada hücrenel veya solubl sinyal iletiler ile görev yaptığını inanılır. Hipoksi ve inflamasyon demir emilimini belirleyen diğer faktörlerdir (4). Son zamanlarda demir hemostazında rol oynayan karaciğerde sentez edilen ve doğal immunité de rol oynayan antimikrobial peptitlere benzeyen yeni bir düzenleyici protein "hepsidin" tanımlanmıştır. Hepsidin anemi, hipoksi ve demirden fakir diyet varlığında salgılanmasında azalma olur. Demirden fakir diyet ile beslenme, anemi ve hipoksi varlığında hepsidin sentezi azalır, enterosit ve makrofajlarda demir salınımı artar; inflamasyon ve demir yüklenmesi olduğunda hepsidin sentezi hızlanır, enterositlerden demir emilimi azalır, makrofajlardaki demir dolaşıma geçemez (Şekil 3) (17).

### Demir siklüsü

Vücuttaki fonksiyonel demir'in büyük kısmı gıdalarla alınan demirden ziyade dolaşımda bulunan demirin resirkülasyonundan oluşur. Demirin en önemli kaynağı ve kullanılacağı yer eritrositlerdir. Eritrositler 4 aylık yaşamı sonrası retiküloendotelial sistemde özellikle de dalak içinde yıkıma uğrar. Eritrositler parçalanır. Hemoglobin hem ve globuline yıkılır. Hem yapısındaki demir tam anlaşılabilen mekanizmalar ile hem oksijenaz enzimi aracılığı ile açığa çıkar. Açığa çıkan demir'in az bir kısmı makrofaj içinde ferritin veya hemosiderin olarak depolanır iken büyük kısmı plazmaya geçerek transferine bağlanır. Adült erkekte hergün 30 mg demir bu siklusu gerçekleştirir. Buna karşılık yaklaşık 2 mg demir karaciğer ve diğer parankimal hücrelerde depolanarak myoglobin ve sitokrom gibi hücrenel hem proteinlerinin sentezinde kullanılır (1).

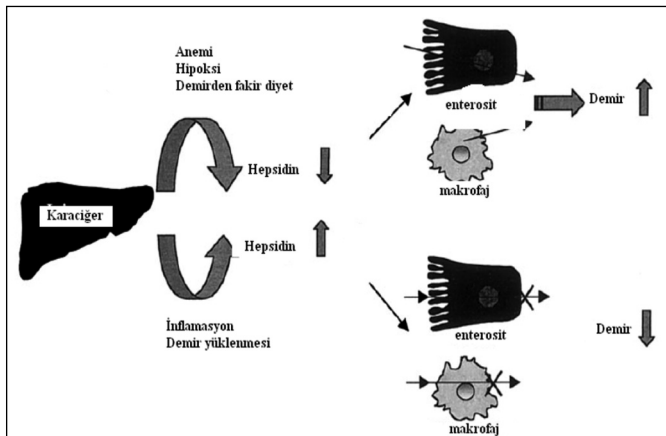
### Demirin plazmada taşınması

Plazmada demir taşıyıcı protein transferindir. Geni 3q21 kromozomda lokalize olup 80 kd ağırlığındadır. Başlıca olarak karaciğer parankim hücrelerinde daha az olarak santral sinir sistemi, ovaryum, testis ve T hepler lenfositler tarafından sentez edilir (18). Transferin sentezi ile demir depoları arasında ters ilişki vardır. Demir depoları dolu olduğunda transferin sentezi azalır buna karşılık demir depoları bo-

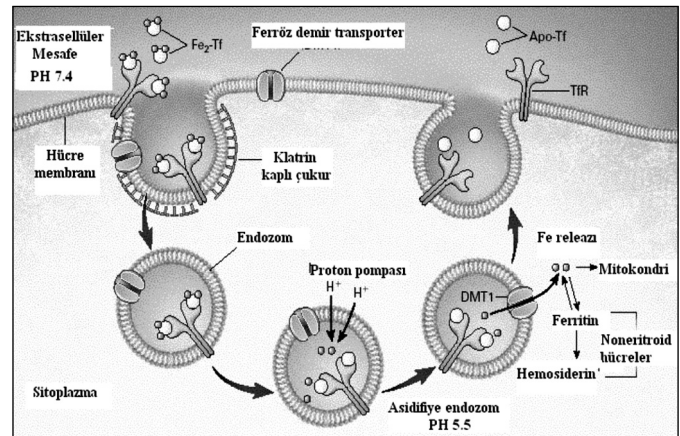
şaldığında transferin sentezi artar. Plazmadaki normal konsantrasyonu 2-3 gr/L'dir. Klinik olarak transferin'in demirin bağlanacak olduğu alanına total demir bağlama kapasitesi (TDBK) denir. Normalde plazma demir düzeyi 100 µg/dl, TDBK ise 300 µg/dl'dir. Bu nedenle transferrin'in yaklaşık olarak yalnız 1/3'ü kullanılmış olup 2/3 bölgesi daha demir bağlayabilir. Transferin taşıdığı demiri özel yüzey hücre reseptörleri aracılığı (transferin reseptör, TFRC) ile gelişmekte olan normoblastlara bırakır. Her bir TFRC homodimeri 2 transferrin molekülü bağlamaktadır. Erken normoblastlarda yaklaşık 300.000 reseptör bulunur ve bu rakam 800.000'e ulaşabilir. Retikulosit evresinden itibaren transferin reseptörlerinin sayısı azalmaya başlar. Plazmaya dökülen reseptör sayısı ile eritropoez arasında yakın ilişki vardır. Artmış plazma TFRC oranı eritroid kitle ve doku demir eksikliğinin iyi bir göstergesidir. Transferrin'in reseptörle etkileşimi sonrası demir yüklü transferin reseptör aracılıklı endositoz ile hücre içine alınır. Demirin hücre içinde serbest kalma mekanizması henüz identifiye edilmemiştir. Serbest kalan demir DMT1 aracılığı ile sitozole transfer edilir. Sitozolda endozomlar içinde proton pompasının etkisiyle azalan PH da azalma yapar ve protein yapısındaki değişikliklerin etkisi ile demir serbest hale gelir. Demir transporter'i DMT'ni etkisi ile endozomal membranı geçer. Apo-transferrin ve transferin reseptörleri tekrar kullanılmak üzere hücre yüzeyine çıkar (Şekil 4). Açığa çıkan demir mitokondri içinde hem oluşturmak üzere protoporfirin yapısında yer alır. Noneritroid hücrelerde demir ferritin ve hemosiderin olarak birikir. Ferritin'in plazma oranı 12-300 µg/L olup plazma oranı demir depolarının göstergesidir. Serbest ferritin-demir bileşimi apoferritindir. Ferritin'in eski bilgilerin aksine suda çözünebilir ve Prusya mavisi ile boyanabilir özellikle olduğu anlaşılmıştır (5, 19).

### Prevalens

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemidir. WHO verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki kadın ve çocukların yarısında erkeklerin ise %25'nde demir eksikliği anemisi mevcuttur. WHO 2 milyar kişiden daha fazlasında demir eksikliği olduğunu rapor etmektedir (2). Ülkelerin gelişmişlik oranları demir eksikliğini belirleyen en önemli faktördür. Gelişmekte olan ülkelerde alım azlığı ve parazitik enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan kronik kan kaybı en önemli önemli nedenlerdir. ABD'de alım azlığını engellemek amacı ile un ve mamaların içersine demir ilave edilmesi demir eksikliği insidensinde belirgin iyileşme yapmıştır. Amerikada yapılan en geniş araştırma olan Ulusal Sağlık ve



Şekil 3. Hepsidin ve demir metabolizması



Şekil 4. Transferrin siklüsü

Beslenme Araştırması (NHANES)'nin 1988-1994 yıllarındaki sonuçlarına göre demir eksikliği 50 yaştan küçük erkeklerde %1 den azdır. 50 yaş üzerinde %2-4, 12-19 yaş gurubundaki menstruasyon gören genç kızlarda %9-11 ve postmenapozal kadınlarda %5-7 dir (20). Demir eksikliği infantlarda ve yeni yürümeye başlamış çocuklarda %9 oranında olup 1/3'ü anemi ile birliktelik gösterir. Anemi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalara göre doğurgan çağdaki kadınlarda %40-50'ler civarında anemi saptanmış olup en büyük sebebi demir eksikliği oluşturmaktadır (21). Ülkemizde de 1974 yılında ulusal düzeyde yapılan bir beslenme araştırmasında ülke genelinde kentlerde yaşayan kadınlarda %51, gebelerde ve emzikli kadınlarda %71 oranında anemi saptanmıştır (22). Gaziantep kent merkezinde yapılan bir araştırmada 15-49 yaş grubu evli kadınlarda anemi sıklığı %38,9, buna karşın bekar kadınlar arasında %18,9 olarak bulunmuştur (21). Ülkemizde infantlar ve çocukluk çağında demir eksikliği oranı siktir. Antalya ve Kayseride kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda anemi oranı %33 ve %39dur (23,24). Yaklaşık olarak çocukların %40'nda demir eksikliği mevcut olup Sağlık Bakanlığı infantlarda demir eksikliğini engellemek için ülke çapında kampanya başlatmıştır (www.saglikbakanligi.gov.tr).

## Etiyoloji

Demir eksikliği anemisinin etiyojisi Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu nedenler içinde diyet önemli bir yer tutar. Normalde 1000 cal diyet ortalama 6 mg demir içerir (1). Demir hem formunda veya ferröz demir olarak emilir. Hem demir diyet içeriği ve gastrik asitten etkilenmeden kolaylıkla emilir. Diyetin nutrisyonel içeriği bazı ülkelerde savaş, yoksulluk, istenmeyen zirai uygulama şekli, dini veya toplumsal kurallar nedeni ile düşük olabilir. Bazı ülkelerde de un, tuz, şeker gibi temel gıda maddeleri demir ile desteklenmiştir. Aklorhidrisi olan hastalarda demir emilimi azalmıştır. Antiasitlerin fazla kullanımı ve H<sub>2</sub> veya proton pompa inhibitörlerinin kullanılmasına bağlı demir eksikliği anemisi nadirdir. 1980'li yıllarda peptik ülser nedeni sık yapılan mide ve duodenum cerrahisine bağlı (gastrektomi, vagotomi) demir eksikliği anemisi önemli sebeplerdendir (25). Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıklarında da demir eksikliği olağandır. Pika demir eksikliği anemisi olan hastalarda besinsel olmayan maddelerin yenmesidir. Bu hastalarda yenilen kil iyon değiştiren reçine gibi hareket edebilir ve demir emilimini bozabilir. Gastrointestinal kan kaybı adult erkeklerde 1. sırada kadınlarda ise genitoüriner sistem kanamalarından sonra 2. sıklıkta demir eksikliği anemisi nedenidir. 1 ml kan kaybı 0.5 mg demir kaybına neden olur (1). Demir eksikliği anemisi saptanılan hastalarda mutlaka hemoroidal kanama sorgulanmalıdır. Peptik ülser veya gastrite bağlı kanamalar sık demir eksikliği anemisine neden olur. Gastritli hastalarda son zamanlarda helicobakter pilori (HP) ile ilişkili demir eksikliği rapor edilmiştir. Burada HP gastrite neden olarak veya demiri kendi kullanarak demir eksikliğine neden olabilir (26,27). Nonsteroid ve aspirin kullananlarda gastrik peteşial kanamalar, ülser ve erozyonlara bağlı demir eksikliği anemisi olağandır. Özafagus hernisi olanları %15'nde demir eksikliği anemisi gözlenmektedir. Demir eksikliği gastrointestinal sistemdeki bir malignitenin ilk belirtisi olabilir. Çekum karsinomları genellikle anemi oluşuncaya kadar sessizdir. Ülseratif kolitli hastalarda 6-25 ml/gün kan kaybı olup hastaların %81'nde demir eksikliği bulunur. Gastrointestinal sistemde küçük miktarlarda kanamalarda demir depoları boşalınca kadar anemi gelişmez. Buna karşın massif kanaması olan hastalarda demir depoları boşalmamasına rağmen anemi olması olağandır. Genç hastalarda tek 500-1000 ml kanamalarda (kan volümünün %10-20'si) semptomlar hafiftir. 1500-2000 ml kanamalarda hastalarda hastalar ayakta duramaz yerde uzanmakla bile semptomlar mevcuttur. Kanama sonrası hastalarda kapiller basınçtaki azalmanın ortadan kaldırılması olup daha sonraki dönem protein ve volüm restorasyonudur. Kanamadan 3-5 gün sonra kemik iliğinde eritroid hiperplazi gözlenmeye başlanır (1). Ülkemiz için de önemli olabilecek sorunlardan bir tanesi parazitözlerin mevcudiyetidir. Özellikle A duodenale ve N Amerikanus duodenuma yapışarak kan emerek demir eksikliği anemisine neden olur (28). Hastanede yatan hastalarda ortaya çıkan anemilerde nozokomial demir eksikliği de hatırlanmalıdır. Bir çalışmada hastanede yatan hastalarda günde 12.4 ml kan alındığı gösterilmiştir (29). Hemodializ gören böbrek yetmezlikli hastalarda gastrointestinal kan kaybı günde ortalama 6.27 ml'dir. Bu hastalarda diyetle yeterli demir alınması, malabsorbsiyon ve alüminyum hidroksit veya eritropoietin kullanılmasına bağlı fonksiyonel demir eksikliği başlıca olarak demir eksikliği anemisine neden olan faktörlerdir. Uzun mesafe koşucularında görülen demir

**Tablo 1.** Demir eksikliği anemisinde etiyojistik faktörler

### 1- Azalmış demir alımı

Demirden fakir diyet

Emilim bozukluğu

Aklorhidri

Mide-duodenum cerrahisi

Gastrik PH'ı anıran ilaçlar

Diyette kepek, tanin, fitat ve nişasta aşırı olması

Diğer metaller (Cu, Pb) ile kompetesyon

Barsak rezeksiyonu

Çölyak hastalığı

İnflamatuvar barsak hastalığı

Entrensek enterosit defekleri

### 2-Demir kaybında artma

Gastrointestinal kan kaybı

Varis

Gastrit

Ülser

Özafaiial herni

Tümör

Meckel divertikülü

Parazitöz (A duodenale, Şistosoma, Trikuriazis)

Erken çocukluta süte bağlı enteropati

Vasküler malformasyonlar

İnflamatuvar barsak hastalığı

Divertiküloz

Hemoroid

Nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı

Nozokomial

Hereditör hemorajik telenjektazi

Epistaksis

Kronik böbrek yetmezliği ve hemodializ

Koagulapati

Koşucu anemisi

Genitoüriner kan kaybı (Menoraji, malignite, kronik enfeksiyon)

Pulmoner kan kaybı (enfeksiyon, hemoptizi)

Diğer kan kayıpları (Travma, aşırı flebotomi, büyük damar malfarmosyanları)

İhtiyaç artımı (infant, gebelik, laktasyon)

### 3- Nadir olanlar

Eritroid öncü hücrelere sunum bozukluğu

Atransferrinemi, antitransferrin reseptör antikoları

Anormal demir dengesi

Aseruloplazminemi, ferroportin mutasyonuna bağlı hemokromatoz

eksikliği anemisinin nedeni mekanik olup hemoglobini ve hemoglobini demir kaybı oluşmaktadır. Her gebelik döneminde 680 mg kan kaybı vardır. İlave olarak plazmanın ekspansiyonu için 450 mg demire ihtiyaç döneminde günde 0.5-1 mg demir kaybı olur (1,5).

### Klinik belirtiler

Demir eksikliği anemisi diğer anemiler gibi bir hastalık olmayıp alta yatan hastalığın bir belirtisidir. Klinik belirtiler demir eksikliğine sebep olan hastalık yanında demir eksikliğinin derecesi ile de ilgilidir. Bununla beraber hastaların büyük kısmı anemi ile ilişkili semptomlar nedeni ile hekime başvurur. Yapılan bir araştırmada demir eksikliği olan hastaların %63'ü anemi semptomları ile hekime başvururken; hastaların %21 başka bir nedenle değerlendirilirken tesadüfen demir eksikliği anemisi saptanır. Demir eksikliği olan hastalarda başlangıç döneminde klinik belirtiler sinsi seyredir.

#### Halsizlik ve diğer nonspesifik semptomlar

Halsizlik anemik hastalar da olduğu kadar anemik olmayanlarda da yaygındır. Hafif ve orta derecede demir eksikliği olan hastalar tamamen asemptomatik olabilir. Bununla beraber özellikle orta ve ileri yaş hastalarda uzun süreli yol yürümekle veya merdiven yukarı çıkmakla kolay yorulma olmaya başlamıştır ve dinlenme ihtiyacı hissederler. Hemoglobin düzeyi 8-12 gram arasında olan hastalar ile yorgunluk, irritabilite, çarpıntı, sersemlik, nefes alıp vermede zorluk ve baş ağrısı ile anemi derecesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Eğer hastalarda hemoglobin düzeyi 7-8 gr/dl'nin altında ise anemi ile ilişkili semptomlar belirgin hale geçmektedir. Ancak her hastada hemoglobin düzeyi ile klinik belirtiler arasındaki ilişki farklı olmaktadır. Anemide klinik belirtiler arasında belirleyen en önemli faktörler hastanın yaşı, aneminin ortaya çıkma hızı ile anemiye karşı kardiyovasküler ve pulmoner sistemin uyumudur. Bazı hastalarda hemoglobin düzeyi 4 gr/dl olmasına rağmen klinik belirtiler geri plandadır (1,4).

### Büyümede gecikme

Demir eksikliği anemisi infantlarda büyümede gecikmeye neden olur. Demir eksikliği düzeltildiğinde büyüme normal hale gelir (4).

#### Nöromusküler belirtiler

Demir eksikliği anemili hastalarda başağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, kas zafiyeti olağandır. Hastalarda total egzersiz süresi, maksimal işyükü, kalp hızı ve serum laktat seviyesi anemi ile ters ilişki gösterir. Hayvan çalışmaları kas fonksiyonlarında bozulma olduğunu ve demir vermekle düzeldiğini bu nedenle kas fonksiyonlarındaki bozulmanın anemiden ziyade demir ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir. Hastalarda entelektüel aktivite azalmış olabilir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklar huzursuzdur. Hastalarda soğuğa karşı abartılı yanıt olabilir. Nadiren bacaklarda yanma ve uyuşma hissedilebilir. Çocuklarda iskemik inme, intrakranial basınç artımı, psödötümör serebri gözlenebilir. Demir eksikliği anemisinde trombosit sayısında artma olağandır, çok nadiren tromboitopeni gelişebilir. Eritrositlerin frajilitesinin bozulması olası trombositozla beraber tromboza eğilim yaratabilir (30,31).

#### Kardiyovasküler belirtiler

Demir eksikliği anemili hastaların kardiyovasküler sistem bulguları diğer anemilerden farklılık göstermez. Hastalarda dakika solunum sayısı artar. Hasta uzun yol yürümekle mer-

diven yukarı çıkmakla kolay yorulur ve dinlenmek zorunda kalabilir. Çarpıntı olağandır. Yaşlı hastalarda anemiye bağlı kalp yetmezliği, anjina ve kladukasyo görülebilir. Sıçrayıcı nabız mevcuttur. Kafa derisinde dinlemekle sistolik. Femoral arter de sistolo-diastolik üfürüm duyulabilir. Bilhassa pulmoner odakta sistolik ejeksiyon suflu sıklıkla vardır. Mitral ve trikuspid odakta regurgitasyon suflu duyulabilir. EKG de anemi sonrası kaybolan ST çökmesi, T dalga düzleşmesi ve disritmi gözlenebilir (32).

#### Deri bulguları

Demir eksikliği anemisinde deri soluktur. Deri solukluğu kendini ağız içi, farinks, konjunktiva, tırnak yatakları, dudak ve avuç içinde en iyi derecede gösterir. Avuç içindeki çizgilerin soluk olması hemoglobin düzeyinin 9 gramdan aşağı olduğunu işaret eder. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda derinin rengi toprak gibi koyudur. Bazı hastalarda trombositopeni ile ilişkili olarak peteşi ve purpura görülebilir (33).

#### Epitelial dokular

Demir eksikliği anemisinde tırnaklar oldukça kırılıgandır, tırnak katman şeklinde ayrılabilir, uzunlamasına kabarık çizgilenme olabilir ve bunlar nonspesifiktir. Hastalarda tırnakların düzleşmesi, kankavlığı içe bakan karakter kazanması (koilonişi veya kaşık tırnak) sıktır. Koilonişi uzun süreli sabun köpüğü veya yakıcı maddelere maruz kalmada da oluşabilir. Demir eksikliği olan hastalarda lokal veya diffüz olarak saçlarda azalma olabilir. En sık etkilenen bölgelerden biri dildir. Hastaların dili kırmızı renktedir. Dil üzerindeki papillalar silinmiş, dil düzleşmiştir. Dilde yanma, ağrı olabilir. Bu değişiklikler demir tedavisine çok hızlı cevap verir. Dudak komissürlerinde çatlama, fissür ve ülserasyon görülebilir (34). Hastalarda disfaji olağandır. Pateron Kelly veya Plummer-Vinson sendromu adıyla anılıp özellikle katı gıdalarda belirgindir. Demir eksikliği tedavi edilmez ise progressif olarak artar. Hastalarda hipofarinks ve özafagus bileşkesinde postkrikoooid web gelişebilir. Ağır olgularda dilatasyon gerekebilir. Geç dönemde postkrikoooid alanda %4-16 oranında kanserleşme ortaya çıkabilir. Demir eksikliği olan hastalarda değişik oranda gastrik sekresyonda azalma olmaktadır (1,34).



#### İmmunite ve enfeksiyon

Demir eksikliği defektif lenfosit aracılıklı immunitte ve myeloperoksidaz aktivitesindeki anormalliğe bağlı bakterilerin fagositlerce öldürülmesinin bozulmasına neden olur. T hepler ve supressor T lenfositler azalır. Kandida, difteri ve trikofiton'lara karşı deri test antijenlerine yanıt yok olup demir verilimi ile düzelir. Ayrıca demir eksikliği anemisi olan hastalarda otoimmunitte arasında ters ilişki vardır (35).

#### Pika

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda killi toprak yenilmesine verilen isimdir. Hastalarda buz (pagofaji), ham kahve, kahve telvesi, mercimek, sabun gibi farklı maddeleri yemeye karşı istek olabilir (1)

## Genitoüriner sistem

Kadınlarda menstruasyon anormallikleri sıktır. Libido kaybı oluşabilir. Şeker pancarı edikten sonra idrar koyu kırmızı renkte olabilir (beetüri) (32).

## İskelet sistemi

Uzun süreli demir eksikliğinde özellikle yassı kemiklerde hemolitik anemilerdeki gibi diplopi mesafesinde genişleme olur. uzun kemiklerde medullada genişleme ve kortekste incelme gözlenebilir (1).

## Retinopati

Demir eksikliği olan hastalarda göz dibinde yumuşak ve sert ödem, venöz tortuoze de artma, mum alevi kanama gözlenebilir (32).

## Laboratuvar bulguları

### Kan hücreleri

Hastaların büyük kısmında ortalama eritrosit volümü (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin değerleri (MCH) azalmıştır. Otomatik kan sayım cihazlarında mevcut olan değerlerden ortalama eritrosit dağılım genişliği (RDW) artmıştır. Lökosit sayısı genellikle normal olmakla beraber trombosit sayısında artma olağandır. Periferik yaymada anizositoz dikkat çekicidir. Eritrositler başlangıç dönemde normal büyüklükte olmakla beraber daha sonraları küçük görünümündedir. Hipokromiktir. Aneminin ileri döneminde eliptikal görünümde (kalem şekli) eritrositler bulunur. Retikülosit sayısı normal veya hafifçe artmıştır.

### Kemik iliği

Kemik iliğinde demir'in olmadığı ya da belirgin azaldığı tek anemi demir eksikliğidir. afif orta derecede eritroid hiperplazi bulunur. Normoblastların çekirdeği küçüktür, çekirdekte distorsiyon, karyoreksis, nükleer fragmentasyon ve nadiren internükleer köprüleşme gözlenebilir. Sitoplazma gevşektir.

### Demir metabolizması

Demir eksikliğinde serum demir düzeyi azalmış, serum total demir bağlama kapasitesi (TDBK) genellikle artmıştır. Ancak TDBK normal hatta azalmış olabilir. TDBK azalmış hastalarda hipoalbuminemi veya inflamasyon göz önünde bulundurulmalıdır. Demir düzeyinin TDBK'e bölünmesi ilde elde edilen demir saturasyon yüzdesi daima 16'dan düşüktür. Ferritin düzeyinin ölçülmesi depo demirini gösteren en basit yöntemdir. Hastalığı komplike hale getiren bir durum yok ise 12µL'den düşüktür. Romatoid artrit gibi inflamatuvar bir hastalığın varlığında bu ferritin düzeyi yüksek çıkabilir (sıklıkla 50-60 µL'den az) (36). Serum transferin reseptör fragmentleri (sTRF) immunolojik yöntemle ölçüldüğünde yüksek bulunur. Özellikle kronik hastalıklar anemisi ile demir eksikliğini ayırmada yararlıdır. sTFR kemik kemik iliğinde eritroid hiperplaziyi yansıtmaktadır. Özellikle sTFR Ancak gebelik (sTFR düzeyi azalır) ve egzersiz sonrası elde edilen değerler yanıltıcı olabilir. sTFR/ferritin indeksi demir eksikliğinde belirgin düzeyde yüksek bulunur. Eritrosit içindeki çinko-protoporfirin (Zn-PP) demire bağlı olarak bulunur. Demirin eksik olduğu bir eritropoezde eritrosit içi Zn-PP artmış olarak bulunur. ZnPP/ hemoglobin oranı da demir eksikliği anemisinde yüksektir ve son zamanlarda demir eksikliği anemisi için hassas ve preanemik dönemde duyarlı bir test olarak kabul edilmektedir (37,38).

## Ferrokinetik çalışmalar

Plazma demir yarılanma ömrü, plazma demir transport hızı, demir kırmızı hücre utilizasyonu ve eritrosit demir turno ver oranı ve demirin kemik iliğine geçme süresi olup rutin olarak kullanılmamaktadır. En sık kullanılanı Fe<sup>59</sup>'un ferroz sitrat olarak enjeksiyonu sonrası transferine bağlanma süresini ölçen plazma demir yarılanma ömrüdür (1).

### Tanı ve ayırıcı tanı

Demir eksikliği 3 evrede incelenir. 1- Kemik iliğinde Fe depleasyonu: Kemik iliğinde demir azalmış veya yok serum demiri, TDBK, eritrosit içi Zn-PP düzeyi normal; 2- Demirde yoksun eritropoez: Serum demiri <60 ug/dl, ferritin<15 ug/L, Kemik iliğinde demir azalmış veya yok serum demiri düşük TDBK yüksek, Zn-PP düzeyi artmış; 3- Demir eksikliği anemisi: Serum demiri<30ugr/dl, ferritin<15ug/l, Zn-PP düzeyi artmış ve hipokrom mikrositer periferik kan örneği. Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında diğer mikrositer ve hipokromi yapan anemiler öncelikle düşünülmelidir. Ayırıcı tanı tablo 2'de gösterilmiştir.

Bulgu	Demir eksikliği anemisi	Kronik hastalık anemisi	Talasemi	Sidedroblastik anemi
MCV	↓	N, ↓	↓↓	N, ↓, ↑
Serum ferritin	↓	N, ↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Serum demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin saturasyonu	↓	N, ↓	N	N, ↑
Kemik iliği demiri	-	+	+	+
Serbest eritrosit protoporfirini	↑	↑	N	N
HbA2	N	N	N, ↑	N

## Tedavi

Demir eksikliği anemisine yaklaşım başlıca olarak boşalmış olan depo demirinin yerine konulmasıdır. Ancak unutulmamalıdır ki demir eksikliği anemisinde mutlaka altta yatan bir sebep mevcuttur. Bu sebep ortaya konulmadan yapılacak tedavinin başarısız olmaya mahkumdur.

### Oral demir tedavisi

Demir oral veya parenteral yol (İM veya İV) olarak verilebilir. Oral demir olarak en sık tercih edilen demir preparatı ferröz sulfatdır. Eşdeğer miktarda verilen ferröz glukonat ve ferröz sulfat ile de tedavi etkindir (39). Gerekli doz elementer demir olarak hesaplanmalıdır. Erişkinlerde en iyi cevap günde 200 mg elementer demirin kullanılması ile elde edilir. Demir tedavisi aç karına yapılmalıdır. Tok karına yapılan tedavi de demir emilimi azalacaktır. Demir emilimi portakal suyu, et, balık alımı ile artar iken tahıl ürünleri, çay ve süt ile azalır. Süt alımı özellikle süt emme dönemindeki çocuklarda demir emilimi azaltmaktadır. Çocuklarda demir tedavisi günde 3 kez 1.5-2 mg/kg elementer demir şeklinde olmalıdır. Demir preparatlarının uygun dozda günde 1 kez veya bölünerek alınmasının farklı olmadığı rapor edilmektedir (40). Demir tedavisi hastalarda en az 6 ay devam etmelidir. Bazı yazarlar düşük doz demir tedavisinin etkin olabildiğini tanımladılar ise de son zamanlarda düşük doz demir tedavisinin demir düzeyini artırmak ile beraber anemiye olan katkısının daha kısıtlı olduğunu rapor etmektedirler (41). Oral demir tedavisi alan hastaların %12'nde başlıca yan etkileri karın üst kısmında yanma, bulantı, karında kramp ve ishaldir. Ferröz sulfat, fumarat veya glukonat tuzları arasında yan etki olarak

farklılık yoktur. Yan etkileri azaltmak amacı ile geliştirilen enterik demir preparatlarının bir farklılık oluşturmadığı gibi aklorhidrisi olan hastalarda emilim bozukluğuna sebep olduğu bilinmektedir. Demir eksikliği olan hastalarda oral demir tedavisine yanıt elde edilmediği zaman tanı yanlışlığı, hastalığı komplike eden ilave tablo, uygunsuz doz ve şekil, demir kaybının devam etmesi ve demire karşı malabsorbsiyon düşünülmelidir (1,42).

### Parenteral demir tedavisi

Ağır demir eksikliği olan ve oral demir tedavisini tolere edemeyen, demirin gastrointestinal sistemden çok hızlı kaybedildiği ve oral alımla demirin yerine konulmadığı (herediter hemorajik telenjektazi), oral demir tedavisi ile alevlenme olan hastalıkların varlığı (ülseratif kolit), gastrointestinal sistemden demirin emilemediği (duodenal rezeksiyon) hemodializli hastalarda oral demir ile demir hemostazının sağlanamadığı hastalarda kullanılmaktadır. Günümüzde demirin parenteral olarak kullanılan demir-dektran kompleks, sodyum ferrik glukonat ve demir sükkroz olmak üzere üç formu vardır. Ülkemizde uzun yıllar kullanılan demir-dekstran kompleks kullanılmıdan kaldırılmıştır. Ferrik glukonat'ın 1 ml'inde 12.5 mg demir bulunur. Demir dekstroza ise 1 mlde 20 mg elementer demir içerir. Parenteral demir kullanılmadan evvel test dozu uygulanması önerilmektedir. Test dozu demir-dekstran için 0.5 ml, 50 ml izotonik NaCl de sulandırılmış 2.5 ml demir sükkroz'un 5-10 dakika içinde verilmesi şeklindedir. Ferrik glukonat 100 mg/gün, demir sükkroz 300 mg7gün'den fazla uygulanmamalıdır. Eğer daha yüksek doz kullanılacak ise ferrik glukoz veya demir sükkroz'un her 5 ml'i için 100 ml izotonik NaCl kullanılmalıdır (1). Hastalara verilecek demir miktarı: normal hb-hasta hb)xkgx2.4+500 formülü ile hesaplanır. Biz kliniğimizde demir sükkroz'u test dozu sonrası hastaya antihistaminik verdikten sonra gerekli demir dozunu hesaplıyor, total dozu en az 2'e bölüyor ve 1000 cc izotonik NaCl de sulandırarak 18-24 saat devamlı infüzyon şeklinde veriyoruz. Hastalarda ortaya çıkan semptomlar lokal veya sistemik olabilir. Yan etkiler demir ne kadar az sulandırıldı ise o kadar fazla olmaktadır. Lokal semptomlar enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet, boyanma şeklindedir. Enjeksiyon bölgesinde abse oluşabilir, yumuşak doku sarkomu gelişebildiğine rağmen raporlar vardır (1). Sistemik yan etkiler erken ve gecikmiş tipdedir. Erken tip reaksiyonların en korkulunu anafilaksidir. Özellikle iyi sulandırmadan yapılan preparatlarla olmaktadır. Hastalarda ateş, baş ağrısı, sersemlik, ürtiker, bulantı-kusma, kas ve kemik ağrısı oluşabilir. Geç yan etkiler lenfadenopati, myalji, artralji ve ateştir. Parenteral demir tedavisi hastane ortamı ve uzman hekimlerce uygulanması uygun olur (43,44).

### Tedaviye cevap

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir tedavisi ile subjektif cevap çok hızlı elde edilir. En erken hematolojik cevap tedavinin başlangıcından itibaren 5-10 gün içinde retikülosit cevabının elde edilmesidir. Hastalarda 2 ay içinde hemoglobin düzeyi normal olur. Hemoglobin değerlerinin normale gelmesinden sonra eritrosit indeksleri düzelmeye başlar. Dil 3 ay sonra, tırnaklar ise 3-6 ay içinde normale gelir. Küçük ve orta çaptaki postkrikoid web'ler demir tedavisi ile düzelenken büyük web'ler dilatasyon tedavisine ihtiyaç gösterebilir (1,43).

### KAYNAKLAR

1. Andrews NC. Iron Deficiency and Related Disorders. In Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (eds): Wintrobe's Clinical Hematology 11th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004:979-1009.
2. Carley A. Anemia: When Is it Iron Deficiency? *Pediatr Nurs* 2003;29: 127-133.
3. Herbert V. Megaloblastic anemia as a problem in world health. *Am J Clin Nutr* 1968; 21:1115-1120.
4. Higgins PDR, and Rockey DC. Iron-deficiency Anemia. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2003 ; 5:134-141.
5. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Eng J Med* 1999; 341: 1986-1995.
6. Andrews NC, Bridges KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Nathan and Oski's haematology of infancy and childhood*. 5th ed. Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998:423-461.
7. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-976.
8. Hallberg I, Rossander-Hulten L. Iron requirement in menstruating women. *Am J Clin Nutr* 1991;54:1047-1058.
9. Hallberg L, Hulthen L. Perspectives on Iron Absorption Blood Cells, Molecules, and Diseases 2002;29:562-573
10. Reddy MB, Hurrell RF, Cook JD. Estimation of nonheme-iron bioavailability from meal composition. *Am J Clin Nutr* 2000;71:937-943.
11. Fleming MD, Romano MA, Su MA, et al. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat:evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1148-1153.
12. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identified a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000;403:776-781.
13. Devalia V, Carter K, Walker AP, et al. Autosomal dominant reticuloendothelial iron overload associated with a 3-base pair deletion in the ferroportin 1 gene (SLC11A3). *Blood* 2002;100:695-697.
14. Raffin SB, Woo CH, Roost KT, et al. Intestinal absorption of hemoglobin iron heme cleavage by mucosal heme oxygenase. *J Clin Invest* 1974; 54:1344-1354.
15. Buys SS, Martin CB, Eldridge M, et al. Iron absorption hypotransferrinemic mice. *Blood* 1991;78:3288-3290.
16. Beutler E, Gelbart T, Lee P, et al. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood* 2000; 96:4071-4074.
17. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, et al. Hpcidine; a new regulatory peptide. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2002; 29: 327-335
18. Hurbers HA, Finch CA. The physiology of transferring and transferring receptors. *Physiol Rev* 1987;67:520-582.
19. Kawabata H, Nakamaki T, Ikonomi P, et al. Expression of transferring receptor 2 in normal and neoplastic hematopoietic cells. *Blood* 2001;98:2714-2719.
20. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD et al. Prevalence of iron deficiency in families of iron in the United States. *JAMA* 1997;277: 973-976.
21. Bozkurt Aİ, Koçoğlu F, Beydağı H ve ark. Gaziantep kent merkezinde yaşayan 15-49 yaş kadınlarda anemi prevalansı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995;20:244-248.
22. Köksal O : Türkiye 1974 Beslenme-Sağlık ve Gıda Tüketimi Araştırması. Ankara, 1977.
23. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı.15-49 Yaş Grubu Kadınlarda Demir Eksikliği Anemisi. Araştırma Özetleri Cilt:2. Antalya, 1994.
24. Çetinkaya F, Öztürk Y, Günay O ve ark . et al: Kayseri Doğumüne Başvuran 15-24 Yaş Grubu Kadınların Sağlık Durumlarının Saptanması. III.Ulusal Halk Sağlığı Günleri Özet Kitabı.Kayseri,1993;303-310
25. Hallberg L, Solvell L, Zederfeldt B. Iron absorption after partial gastrectomy. A comparative study on the absorption from ferrous sulphate and hemoglobin. *Acta Med Scand Suppl* 1966;445:269-275.
26. Russo-Mancuso G, Branciforte F, Licciodello M, La Spina M. Iron deficiency anemia as the only sign of infection with *Helicobacter pylori*: a report of 9 pediatric cases. *Int J Hematol*. 2003;78:429-431.
27. Choe YH, Kwon YS, Kiyung M, et al. *Helicobacter pylori*-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes *J Pediatr* 2001;139:100-104.
28. Olsen A, Magnussen P, Oumaz JH, et al. The contribution of hookworm and other parasitic infections to haemoglobin and iron status among children and adults in western Kenya. *Transaction of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene* 1998;92:643-649.

- 
29. Smoller BR, Kruskall MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of and use and effect of transfusion requirement. 1986;13:1233-1235.
  30. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. *Brain&Development* 2003;25:3-8.
  31. Yager J, Hartfield D. Neurological manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002; 27:85-92.
  32. Bolaman Z. Anemilere Genel Yaklaşım. II Ege Dahiliye Günleri Özet Kitabı 2003;150-154.
  33. Gupta MK, Joseph G. Severe Thrombocytopenia Associated with Iron Deficiency. *Hospital Physician* 2001; 54:49-51.
  34. Jacobs A, Lavrie JA, Entwistle CC, Campbell H. Gastric acid secretion in chronic iron-deficiency anemia. *Lancet* 1966;2:190-192.
  35. Brock JH, Mulero V. cellular and molecular aspect of iron and immune function. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:537-540.
  36. Worwood M. The laboratory assessment of iron status—An update. *Clin Chim Acta* 1997;259:3– 23.
  37. Song JS, Park W, Bae SK, et al. The usefulness of transferrin receptor and ferritin for assessing anemia in rheumatoid arthritis: comparison with bone marrow iron study. *Rheumatol Int* 2001;21:24 –29.
  38. Labbe RF, Dewanji A. Iron assessment tests: transferrin receptor  $\alpha$ - $\alpha$ -zinc protoporphyrin. *Clinical Biochemistry* 2004;37:165– 174
  39. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B Safety profiles of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children.. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:403-10.
  40. Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, et al. .Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *J Nutr.* 2004;134:348-356.
  41. Tavil B, Sipahi T, Gokce H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:319-326.
  42. Kaltwasser JP, Schwarz-van de Sand W. Oral iron therapy. Bioavailability and therapeutic effectiveness of ferrous iron in effervescent tablets in posthemorrhagic iron deficiency anemia. *Dtsch Med Wochenschr.* 1989; 4 ;114:1188-95. German. (Abstract).
  43. Kane RC. Intravenous Iron Replacement with Sodium Ferric Gluconate Complex in Sucrose for Iron Deficiency Anemia in Adults. *Current Therapeutics Research.* 2003;64:263-268.
  44. Barton JC, barton EH, Bertoli LF, et al. Intravenous Iron Dextran Therapy in Patients with Iron Deficiency and Normal Renal Function Who Failed to Respond to or Did Not Tolerate Oral Iron Supplementation. *Am J Med* 2000;109:27-33.