

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADINLARDA
SERUM ÇİNKO DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Onur ÖZHAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İsmet AYDOĞDU**

MALATYA - 2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	7
Çinko Metabolizması	7
Çinkonun Emilimi	7
Çinkonun Biyokimyasal Yapısı ve Fonksiyonları	9
Çinko Eksikliğinin Epidemiyolojisi ve Klinik Önemi	10
Demir Metabolizması	14
Demir Eksikliği Anemisi (DEA)	18
Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı ve Laboratuvar Testleri	25
Demir ve Çinko Eksikliği Birlikteliği Üzerine İki Elementin Etkileşimi	29
GEREÇ VE YÖNTEM	32
BULGULAR	34
TARTIŞMA	40
SONUÇ VE ÖNERİLER	45
ÖZET	46
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 – Bazı Gıdaların Çinko İçerikleri (79).....	8
Tablo 2 – Çinko ve İlintili Bazı Enzimler (87,89).....	10
Tablo 3 – Çinko Eksikliğine Neden Olabilecek Durumlar ve Kliniği (87,90).....	12
Tablo 4 – Çinko Tedavisinden Fayda Gören ve Tedavide Çinkodan Yararlanılabilecek Hastalıklar (87).....	13
Tablo 5 – Erişkinlerde Eritrosit Ölçümleri (104).....	18
Tablo 6 – Anemilerin Morfolojik (Eritrosit Boyutlarına Göre) Sınıflandırılması (70).....	19
Tablo 7 – Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırılması (70).....	20
Tablo 8 – Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri (55).....	22
Tablo 9 – Demir Eksikliği Anemisinde Görülebilecek Bulgu ve Yakınmalar (53, 76).....	23
Tablo 10 – Demir Eksikliği Anemisinde Evreler (47,48,53,78,81).....	27
Tablo 11 – Hipokrom Anemilerin Ayırıcı Tanısı (88).....	28
Tablo 12 – İnsanlarda Demir ve Çinko Etkileşimini İnceleyen Çalışmalar İle İlgili Özet Tablo (86).....	30
Tablo 13 – Olguların Yaş Açısından Demografik Özellikleri.....	34
Tablo 14 – Demir Eksikliği Anemisi Olan ve Kontrol Grubundaki Olguların Hematolojik Parametreleri.....	35
Tablo 15 – DEA ve Kontrol Grubunun Serum ve Depo Demir Değerlerine Ait Parametreler.....	36
Tablo 16 – Demir Eksikliği Anemili Grup ile Kontrol Grubunun Çinko Düzeyleri..	37
Tablo 17 – Demir Eksikliği Anemili Grubun Yaş, Tam Kan Sayım, Demir Profil ve Serum Çinko Düzey Değerleri.....	38
Tablo 18 – Kontrol Grubunun Yaş, Tam Kan Sayım, Demir Profil ve Serum Çinko Düzey Değerleri.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DEA:	Demir Eksikliği Anemisi
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
SS:	Standart Sapma
Hb:	Hemoglobin
Tf:	Transferrin
Tfr:	Transferrin Reseptörü
S-tfr:	Serum Transferrin Reseptörü
Hct:	Hematokrit
MCV:	Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH:	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC:	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
TDBK:	Total Demir Bağlama Kapasitesi
HbA2:	Hemoglobin A-2
FEP:	Serbest Eritrosit Protoporforini
RDW:	Kırmızı Küre Dağılım Hacmi
WBC:	Beyaz Küre
Plt:	Platelet (Trombosit)

GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi (DEA) dünyada en sık görülen anemi olup, özellikle de beslenme sorununun halen yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı raporlara göre DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkeler de ise %8 oranında görülmektedir. Bundan dolayı, tüm anemili hastalarda ilk akla gelmesi gerekir ve hastaların demir parametrelerine mutlaka bakılmalıdır.

Çinko eksikliği de özellikle başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere sık karşılaşılan sağlık problemlerindedir.

Hem çinko hem de demir eksikliğinde görülebilecek bulgu ve belirtiler oldukça fazla olup, birbirleriyle benzerlikler gösterebilmekte ve daha da önemlisi bu iki eser elementin eksikliğinin aynı anda birarada bulunması belirtileri derinleştirebilmektedir.

Düşük sosyo-ekonomik düzey, yetersiz beslenme, lif ve fitattan zengin beslenme, toprak yeme alışkanlıkları, parazitozlar ve inek sütü allerjisi gibi birçok ortak etiyolojik faktör göz önüne alındığında, gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliğinin birarada olması sürpriz değildir.

Ülkemizde özellikle çocukluk yaş grubunun dahil edildiği çalışmalarda demir eksikliği anemisi olan olgularda serum çinko düzeyinin çalışıldığı gözlenmektedir. Yetişkinlerde ise bu konu hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden

dolayı biz de yrttgmz bu çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan 18–60 yaş arası kadınlarda serum ıno düzeyini ölçmeyi planladık ve demir eksikliğine ıno eksikliğinin eşlik edip etmediğini tespit etmek istedik. Amacımız sadece bunu irdelemek olmayıp, aynı zamanda demir eksikliği anemisi olgularına ıno tedavisinin de eklenmesinin olası faydaları olabileceği üzerine dikkati çekmektir. Bu konuyla ilgili olarak daha ileri çalışmaların yapılması için örnek olayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Çinko Metabolizması

İnsan vücudunda yaklaşık 2-3 gr çinko mevcut olup bunun da önemli bir miktarı kemik, kas, pankreas, testis, böbrek, karaciğer, deri, tırnak, kan ve saçlarda bulunmaktadır (1,2,3). Tüm vücut çinkosunun % 85'i iskelet kasında ve kemikte, %11'i deri ve karaciğerde, geriye kalan %2-3'lük oranı da diğer dokularda bulunur. Labil havuz, plazma ve karaciğerdedir (4). Plazmada desilitrede ortalama 80-120 µg çinko bulunur ve bu miktarın %60'ı albümine, %30-40'ı ise makroglobüline bağlıdır. Organizmada dört adet çinko taşıyıcısı tanımlanmıştır (Zn T1-4). T-1, çinkonun emilmesinde önemli rol alırken, T-(2-4) çinkonun değişik dokulara alınmasında ve dışarı atılmasında rol oynar. T-2 bağırsak, böbrek ve testislerde bulunurken T-3 sinir dokusunda, T-4 ise daha çok beyin ve meme dokusunda bulunur. Zn T-1 miktarı diyetle alınan çinko ile ayarlanır (5,6). Bu elementin ilginç bir özelliği, hiçbir organın gerçek depolama fonksiyonunun olmamasıdır. Kandaki çinko miktarı, toplam vücut çinkosunun yüzde biri kadardır. Çinko kinetiği dokuların ihtiyacına göre değişir (7); dolayısıyla plazmada çinko eksikliğinin saptanması kolay değildir. Gerçek çinko eksikliği ise uzun süreli yetersiz alımlarda ortaya çıkar, fakat kas, kemik ve parankimal dokulardan salınan çinko ile kompanse edileceğinden tanınması zor olabilir. İzotop tekniği tanıda en iyi yöntemdir (8,9).

Çinkonun Emilimi

Çinkonun emilimi bağırsaklardan olmaktadır. Jejunum, ileum ve duodenumdan çinko emilimi gerçekleşir. Alınan çinkonun %15-40'ı duodenumdan

emilmektedir (2,10). Çinko emilimi ortamda bulunan glikoz, pikolinik asit, prostoglandin E2, sitrik asit, laktaz, kazein ile kolaylaşmaktadır. Öte yandan ise tahıl ve baklagillerde çok bulunan fitik asit, fiber (lif), fosfat, bakır, demir, selenyum, toprak ve kil ile azaldığı belirtilmiştir (2,11). Emilim hem pasif difüzyonla hem de bilinmeyen bir taşıyıcı aracılığıyla aktif transportla olur (3,10). Çinko bağırsak duvarından emilip hücrelere girdikten sonra bu hücreler çinkoyu kendi metabolizmalarında kullanabilir ya da çinko kana geçerek karaciğer ve pankreas başta olmak üzere vücudun diğer bölümlerine gönderilir (11). Emilen çinko bağırsak hücrelerinde bulunan spesifik bir bağlayıcı protein ile hücrede tutulur. Bu proteinin işleyişi demiri bağlayan proteinlere benzer ve metabolik ihtiyaca göre az veya çok miktarda emilim gerçekleşmesi sağlanır. Tablo 1’de bazı gıdaların çinko düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 1 – Bazı Gıdaların Çinko İçerikleri (79)

Gıdalar	Mg/100gr	Gıdalar	Mg/100 gr
Çavdar Ekmeği	2.2	Buğday ekmeği	2.4 – 3.5
Patates	0.2	Mısır	2.5
Pirinç	1.5	Ispanak	0.3 – 0.9
Bezelye	3-5	Biftek	2-5
Pancar	2.8	Arpa	2.7
Yumurta Sarısı	2.6 – 4	İnek sütü	0.4 – 3
Portakal	0.1	Karaciğer (sığır)	3 – 8.5
Havuç	0.5 – 3.6	Kuru maya	8
İstiridye	160	Yulaf	14
Midye	2	Domuz karaciğeri	3 – 15
Fıstık ezmesi	2	Tereyağı	0.3

Vücut ihtiyaca göre çinko düzeyini ayarlar. Bu iki şekilde yapılır: Birincisinde çinkonun organizmaya girmesi engellenir, ikincisinde ise çinko bağırsak hücrelerinde tutulur (3,11). Çinkonun kanda taşınması albümin ve transferrin ile gerçekleşir, dolayısıyla plazma albümin seviyesinin düşmesine neden olan durumlar çinko

seviyesinin de azalmasına neden olmaktadır. Çinkoya bağırsak mukoza hücreleri iki yönlü geçiş sağlar. Bağırsaktan kana geçiş demirin geçişine benzerken, tekrar bağırsağa geçiş demirden farklıdır. Emilen çinkonun bir kısmı pankreasta bazı sindirim enzimlerinin yapımında kullanılır ve bu enzimler öğün zamanlarında bağırsak lümenine bırakılır. Yemek sırasında iki farklı kaynaktan çinko emilimi olur. İlki gıdalardan elde edilen çinko iken ikinci kaynak ise çinkodan zengin olan pankreatik salgılardır. Çinkonun bağırsaklardan pankreasa ve ondan sonra da tekrar bağırsağa geçmesine enterohepatik sirkülasyon denilir (11).

Çinkonun Biyokimyasal Yapısı ve Fonksiyonları

Hem kuvvetli bir elektron alıcısı hem de oksidan durumuna bağlı olarak yüksek affiniteli bir elektron vericisi (12) olan çinkonun önemli fonksiyonları vardır. Bunlar arasında bazı protein ve makro moleküllerdeki yapısal parçaların sarmal biçimlerini sabitlemek (13,14), genetik ekspresyona etki etmek (15,16), hücre bölünmesi ve büyümeyi sağlamak (17) sayılabilir. Böbrek hücreleri kültüründe yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki, DNA sentezi için hücre siklusunun G1, II.nci fazında çinkoya ihtiyaç vardır. DNA polimeraz için Zn esansiyeldir (18). RNA sentezinde ise, RNA içerisindeki dört ribonükleosid topluluğunu katalize etmek için RNA polimerazın Zn'ye ihtiyacı vardır. Bu elementin eksikliğinde RNA içeriği değişmez fakat mRNA sentezinin kompozisyonu değişir. Çinko 300'den fazla enzimatik reaksiyonun oluşmasında önemli bir role sahiptir. İnsan metabolizmasında çinkonun iki farklı koordinasyon görevi mevcuttur. Bunlardan birincisi metalloproteinlerin yapısına katılmaktır. İkincisi ise enzimlerin yapısına katılması, enzim aktivitelerinin katalizasyonu veya koaktivasyonudur (19,20). Metallothionein, timulin, steroid reseptörleri ve regülasyon proteinleri gibi Zn içeren metalloproteinler; karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasının bir bölümünde ve nükleik asitlerin sentez ve katabolizmasında yer alırlar (21-24). Çinko, çift sarmal DNA'nın yüksek affiniteli ve spesifik bağlarını stabilize eder. Çinkonun yapısında bulunduğu metalloproteinlerin bir görevi de ağır metalleri detoksifiye ederek hücreleri koruması, membran stabilizasyonunu sağlaması ve radikal iyonları dengelemesidir (25-27). Çinko iki mekanizma ile antioksidan görev görür: Bunlardan ilki çinkonun sülfhidril gruplarını oksidasyona karşı koruması, ikincisi ise transisyon metaller tarafından reaktif oksijen oluşumunu engellemesidir (28).

Çinkonun enzimoloji ve moleküler biyolojideki rolü ile ilgili bilgilerde son 2-3 dekada patlama olmuştur. Otuz yıl öncesine kadar aktivite gösterebilmesi için çinkoya ihtiyacı olduğu bilinen yalnız 3 enzim (karbonik anhidraz, karboksipeptidaz ve alkol dehidrogenaz) mevcuttu. Enzimoloji alanındaki bilgilerin artması ile çinkonun birçok enzimin fonksiyon görmesinde hayati öneme sahip olduğu anlaşıldı (29). Günümüzde ise 300'den fazla enzimin düzenli çalışabilmesi için çinkoya ihtiyacı olduğu anlaşılmıştır. Tablo 2'de çinko ile ilgili bazı enzimler ve çinkonun rolü gösterilmiştir. Çinko enzimin ya hayati bir parçası, ya katalitik faktörü ya da koaktif faktördür. En iyi bilinen metalloenzim, yüksek çinko içeriğine sahip olan karbonik anhidrazdır. İşlevi eritrosit ve böbrekte karbondioksidin, karbonik aside hidratazasyonunu sağlamaktır. Çinko içeren bir başka enzim ATPaz veya fosfolipaz A2 inhibisyonu ile plazma membranlarını genişleten protein kinaz C dir. Bir başka örnek olarak verilebilecek alkol dehidrogenaz ise alkolü aldehit ve ketonlara dehidrate eder.

Çinkonun bir başka özelliği de direkt enzim katalizine katılmasıdır. Fosfataz, peptidaz, veya kinazlar gibi hidrolaz enzimlerinin birçoğu katalitik aktiviteleri için özellikle çinko olmak üzere eser elementlerin varlığına ihtiyaç duyarlar. Çinko eksikliğinde bu enzimler inaktif duruma geçerler.

Tablo 2 – Çinko ve İlişkili Bazı Enzimler (87,89)

Aktivite	Çinkonun Rolü	Açıklama
Alkol dehidrojenaz	Kofaktör, Substrat	Retinol dehidrojenaz
Süperoksit dismutaz	Substrat	Sitozolik antioksidan
Alkalin fosfataz	Kofaktör, Substrat	İntestinal fitaz
Karbonik anhidraz	Kofaktör	Karbondioksit taşınması
Nükleik asit polimeraz	Substrat	Nükleik asit sentezi
Delta aminolevulinik dehidrataz	Kofaktör	Hem sentezi

Çinko Eksikliğinin Epidemiyolojisi ve Klinik Önemi

Besinsel çinko eksikliği dünya genelinde yaygındır. Amerika da dahil bütün

kıtalarda, birçok ülkede özellikle çocuklarda olmak üzere çinko eksikliği oldukça fazladır (30). Gelişmekte olan ülkelerde tahıl tüketimi daha fazladır. Tahılların düşük miktarlarda çinko içermeleri ve içerdikleri çinkonun biyolojik anlamda kullanılabilirliğini engelleyen fitat, sellüloz ve hemisellüloz gibi maddelerce zengin olması nedeniyle çinko alımı olumsuz yönde etkilenmektedir. Çinkodan yararlanım, eğer besin fitattan zenginse azalmaktadır (31). Tahıl içeren besinler ayrıca vücutta çinkonun biyoyararlanımını arttıran sitrik asit, elma asidi, kükürlü aminoasitler ve uzun zincirli yağ asitlerinden de fakirdirler. Bu tür beslenme çinko yanında Fe, Ca, Mg gibi katyonların da biyoyararlanımını sınırlandırdığından, gelişmekte olan ülkelerde Fe eksikliği ile çinko eksikliğinin bir arada olması şaşırtıcı bir durum değildir ve bu eksiklik dünya çapında büyük bir sorundur (30,32).

Çinko eksikliği yalnızca besinsel olarak değil, kil yeme gibi bazı alışkanlıklara veya birçok klinik duruma bağlı olarak da gelişebilir (30,32). Bunlar arasında malabsorbsiyon sendromları, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, orak hücreli anemi, penisilamin tedavisi, kronik kan kaybına yol açan paraziter hastalıklar, alkol bağımlılığı ve birçok başka kronik hastalık bulunmaktadır. Gebelik, laktasyon, erken doğum, yara ve yanık durumlarında vücudun çinko ihtiyacı arttığından dolayı kısmi eksiklik söz konusu olur (31). Gebelik ve laktasyon dönemlerinde annelerin çinko yönünden yetersiz beslenmesi, fetal gelişme geriliğine ve konjenital malformasyonlara neden olmaktadır (33).

Çinko eksikliğinde ağız, burun, göz, parmak, anal bölgelerin cildinde ve tırnaklarda hafif veya ağır derecede hasar olur. Ayrıca yara iyileşmesinde gecikme (34), büyüme ve gelişme geriliği (35), erkeklerde hipogonadizm (36,45), tat duyusunda bozulma, enfeksiyonlara eğilim, mental yorgunluk gibi anormal nörosensoryel değişiklikler (37), iştahsızlık (38), nöral tüp defektleri gibi doğumsal anomaliler (39, 40), prematüre doğum (41), düşük doğum ağırlığı, demir eksikliği anemisi, karanlığa adaptasyonda zorlanma (karaciğerden A vitamininin serbest bırakılmasını bozarak), saç dökülmesi ve ishal (42,43) gibi bozukluklar görülebilir. Günde yaklaşık 15-20 mg çinkonun diyetle eklenmesi ile uzun bir süre sonunda çinko eksikliğinin klinik belirtileri azalacaktır (46,49). Aşağıda Tablo 3’de çinko eksikliğine neden olabilecek durumlar ve kliniği verilmiştir.

Çinkonun yara iyileşmesindeki rolü eskiden beri bilinmektedir. Bu amaçla

yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu sistemik çinko yetersizliği olduğunun delili değildir. Çinko yetersizliği olan vakalarda günlük 100-400 mg çinko verilmesi ile eksiklik belirtilerinde ve ciltteki yüzeysel hasarlarda dramatik iyileşme olur. Günlük ihtiyacın 15-20 katı çinkonun uzun süre verilmesi bile tolere edilebilir. Çünkü pek toksik bir mineral değildir. Ancak yine de yüksek dozlarda; gastrointestinal semptomlar, bakır eksikliği, ve yüksek dansiteli lipoprotein azalması gibi durumlara yol açabileceği unutulmamalıdır (44). Bakır eksikliğine neden olduğundan Wilson Hastalığının tedavisinde de çinkodan yararlanılmaktadır. Tablo 4’de çinko tedavisinden fayda gören ve tedavisinde çinkodan yararlanılabilecek hastalıklar belirtilmiştir.

Tablo 3 – Çinko Eksikliğine Neden Olabilecek Durumlar ve Kliniği (87,90)

A) YAŞAMI TEHDİT EDEN ÇİNKO EKSİKLİĞİ:
<u>Nedenler:</u>
1. Akrodermatidis enteropatika
2. Total parenteral nütrisyon
3. Akut alkol alımı
4. Penisilamin tedavisi
<u>Klinik Bulgular:</u>
1. Büllöz dermatid
2. Diare
3. Alopesi
4. Mental fonksiyon bozuklukları
5. Enfeksiyonlar
Bu gruptaki Zn eksiklikli hastalar tedavi edilmezlerse ölebilirler.
B) ORTA DERECELİ (İLİMLİ) ÇİNKO EKSİKLİĞİ:
<u>Nedenler:</u>
1. Besinsel faktörler
2. Malabsorbsiyon durumları
3. Orak hücreli anemi / Talasemi
4. Kronik böbrek hastalıkları

<u>Klinik bulgular:</u>
1. Büyüme geriliği
2. Hipogonadizm
3. Cilt patolojileri
4. İştah bozukluğu, Tat alma duyusunda bozulma, Karanlığa adaptasyonda zorluk
5. Yara iyileşmesinde gecikme
C) DAHA ILIMLI OLAN EKSİKLİK: En sık görülen şekil olup, risk grubunu okul öncesi çocuklar, hamileler ve yaşlılar teşkil eder.
<u>Klinik bulgular:</u>
1. Nörosensoryel değişiklikler
2. Serum testosteronunda azalma ve oligospermi
3. Hiperammonemia
4. Serum timulin ve IL-2 düzeyinde azalma
5. Fiziksel ve mental gelişmede gerilik

Tablo 4 – Çinko Tedavisinden Fayda Gören ve Tedavide Çinkodan Yararlanılabilecek Hastalıklar (87)

A) ÇİNKO TEDAVİSİNE İYİ CEVAP VEREN HASTALIKLAR:
1. Akrodermatidis enteropatika
2. Total parenteral nütrisyon
3. Prasad sendromu
4. Besinsel çinko eksikliği
B) ÇİNKO DESTEĞİNDEN OLDUKÇA FAYDA GÖRÜLEN DURUMLAR:
1. Yara iyileşmesi
2. Karanlığa adaptasyon
3. Tat ve koku duyusu bozuklukları
4. Talasemi ve orak hücreli anemi
5. Kronik tekrarlayan diare
6. Wilson hastalığı

Demir Metabolizması

Demir, insan için esansiyel olan bir elementtir. Hemoglobin vasıtasıyla oksijen taşımak en önemli görevi olan demir, ferröz (Fe +2) ve ferrik (Fe +3) formları arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenizasyon, hidroksilasyon ve benzeri birçok metabolik olayı katalize eder. Vücuttaki demirin %65'i hemoglobinde, %22'si hemosiderin ve ferritinde, %10'u miyoglobinde ve %3'ü de sitokrom, katalaz gibi enzimlerde ve transferrinde bulunmaktadır (47,48).

Organizmadaki demir dengesi, besinlerle alınan demir ve çeşitli yollarla vücuttan kaybedilen demir ile sağlanır. Demir özellikleri itibarıyla özel bir element olup genellikle gıdalarla günlük 20-25 mg demir alınmasına rağmen, bağırsaklardan ancak 1-2 mg/gün miktarında emilir. Vücuda girişi ve çıkışı kısıtlı bir elementtir. Hemoglobin sentezinde kullanılmak üzere eritroid ana seri hücrelerine alınır ve dolaşımda ortalama 120 gün dolaştıktan sonra makrofajlar tarafından fagosite edilir. Burada hemoglobinden uzaklaşır ve bir kısmı vücuttan atılırken büyük bir kısmı plazmaya dönerek siklusa yeniden katılır (47,48). Demir duodenum ve jejunum proksimalinden emilir. Diyetteki demirin %90'ı daha çok bitkisel besinlerde bulunan non-hem demiri, geri kalanı ise daha çok et ve hayvansal ürünlerde bulunan hem demiri şeklindedir. Hem demirinin biyoyararlılığı non-hem demire göre belirgin yüksektir ve non-hem demirine kıyasla diyetteki diğer faktörlerden etkilenmez (48,50). Demirin emilim oranını diyetteki miktarı, diyetin içeriği ve gastrointestinal faktörler etkiler. Besinlerde bulunan oksalat, fosfat, fitik asit, ve tanninler demir ile suda çözünmeyen bileşikler oluşturarak emilimi azaltırken, askorbik asit, balık, et ve yumurta gibi hayvansal besinler emilimi arttırmırlar (50). İki değerlikli ferro iyonları üç değerlikli ferrik forma göre daha iyi emilmektedir. Besinler içerisindeki askorbik asit gibi indirgeyici ajanlar ferrik formu kısmen ferro haline indirger. Ferro iyonları suda daha fazla çözünür ve böylece sindirim kanalı mukozasından daha fazla emilir (50, 51). Yapılan çalışmalarda, su veya meyve suyu ile besinlerin alınımına göre tanninden zengin çayın tüketilmesinin demir emilimini %75 azalttığı ifade edilmiştir (52).

Daha önceleri demirin bağırsak mukozasından salınan transferrin reseptörü aracılığı ile endositoz şeklinde emildiği düşünülüyordu. Bu teoriye göre transferrin-demir molekülünün mukozal hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasından sonra transferrin-demir kompleksi endozom şeklinde hücre içine alınır. Hücre içine

alındıktan sonra bu kompleks asidik ortamda çözünür. Demir transferrinden ayrılır ve hücre tarafından kullanılır ya da ferritin şeklinde depo edilir. Ancak bu teori, atranferrinemili hastalarda demir eksikliği yerine demir birikmesi gözlenmesi, duodenal mukoza hücrelerinde transferrin reseptör geninin ekspresyonunun olmadığı gösterilmesi, demir ile yarışma gösteren (çinko, kobalt, nikel, mangan, kalsiyum) metallerin transferrine bağlanmamaları ve bağırsak hücrelerinin apikal yüzlerinde transferrin reseptörlerinin gösterilememesi gibi nedenlerle güncelliğini yitirmiştir (48,53,81). Son zamanlarda intestinal mukoza hücrelerinde mobilferrin, müsin, integrin gibi proteinlerin bulunması, demir absorpsiyon mekanizmasının aydınlatılmasını sağlamıştır. Tek bir makromolekül müsin, birçok demiri bağlayabilmektedir. Müsin-demir bağlanması, demirin çözünür olduğu asit PH'larda olmaktadır. Müsin-demir kompleksi bir kez meydana geldikten sonra alkalizasyon olsa dahi demir çözünür formda kalabilmektedir. Böylece intestinal müsin inorganik demiri, emici hücreler için uygun hale getirmiş olur. Mobilferrin ise, demire yüksek ilgisi olan ancak diğer metalleri (Ca, Cu, Zn, Pb) de kompetitif olarak bağlayabilen bir proteindir. Bir molekül mobilferrin bir molekül demir bağlar ve bu bağlanma asit ortamda artar. İntegrinler, demirin mobilferrin ile bağlanıp membrandan geçmesini sağlar. Mobilferrin-demir kompleksi mukozadan kapillerlere geçer ve burada demir transferrine bağlanıp dokulara taşınır. Transferrin reseptörü ise emici hücrelerin bazolateral membranında yer alır, demirin plazmadan intestinal hücrelere ve diğer organlara girişini sağlar (53,81). İntestinal emici hücreler vücut demir durumuna göre demirin, demir bağlayan proteinlere bağlanmasını ya da bağlanmamasını sağlayarak demirin mukozal alımını kontrol ederler. Bu bilgiler ışığında en son kabul gören demir emilim yolu aşağıdaki gibi sıralanabilir .

- Diyetle alınan inorganik demir midenin asit pH ortamında müsin ile bağlanır, bu bağlanma demiri çözünür yapar ve intestinal pH değeri de emilim için uygun duruma getirilir.
- Emici hücrelerin yüzeyinde bulunan integrinler demirin mobilferrin ile bağlanarak zardan geçmesini sağlarlar. Mobilferrin emici hücrelere demir taşıyıcı protein görevi görür.
- Eğer demir fazla ise hücreyi oksidatif yıkımdan korumak için ferritin sentezi uyarılır ve demir ferritin şeklinde depo edilir.

- Transferrin reseptörü ise emici hücrelerin bazolateral zarında yer alır ve demirin plazmadan bağırsak hücrelerine ve diğer organlara girişini sağlar. Mukozal demirin ise plazmaya geçiş yöntemi henüz belli değildir. Ancak, bu işlev integrin aracılığı ile emilim işleminin başlaması, luminal müsenden mukozal mobilferrin oluşumu ve buradan da plazma transferrinine geçiş şeklinde devam etmektedir. Plazmada ferroksidaz aktivitesi gösteren ve bakırlı bir protein olan seruloplasmin etkisi ile yeniden ferri şekline yükseldikten sonra demir, apotransferrin adı verilen bir proteine bağlanmaktadır. Apotransferrine demir bağlanması ile transferrine (siderofilin) dönüşüm olmaktadır. Bağırsaktan emilen demirin önemli bir bölümü vena porta yolu ile karaciğere taşınmaktadır. Transferrin yapısından ayrılarak ferro iyonu şeklinde zarı geçen demir, karaciğer hücrelerinde (hepatosit) bulunan apoferritine bağlanarak depo edilmektedir. Apoferritine %20-23 oranında demir-3 hidroksit ve demir-fosfat bağlanması ile ferritin elde edilmektedir (48,50,53,81).

Demir Kompartımanları

Normal bir insan vücudunda 40-50 mg/kg demir bulunur. Demirin vücuttaki anatomik dağılımı, kimyasal karakteristikleri ve fonksiyonları esas alınarak üç ana demir kompartımanı tanımlanmıştır.

1. Fonksiyonel Demir Kompartımanı

Demirin en önemli fonksiyonlarından birisi dokulara oksijen taşıyan hemoglobinin (Hb) yapısına girmektir. Hb, dört globülin zincirinden oluşan bir tetramerdir ve her globülin zinciri bir demir atomu içeren hem grubuna bağlıdır. Eritrosit proteinlerinin %95'ini oluşturur ve moleküler ağırlığı 66000 daltondur. Miyoglobin ise kırmızı renkli bir pigment olup kas dokusunda bulunmakta ve kas kasılması sırasındaki oksijenizasyonu sağlamaktadır. Vücuttaki demirin % 10'u miyoglobinde bulunur. Bu iki molekül dışında demir çeşitli enzimlerin ve proteinlerin yapısında da yer alır. Bunlar içerisinde sitokromlar, süperoksidad, katalaz ve sitokrom oksidad sayılabilir.

2. Depo Demir Kompartımanı

Organizmadaki depo demiri ferritindir. Vücuttaki tüm hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer, demir içeren

bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile, demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Ferritin apoferritin ve demirden oluşur ve plasmadaki normal değerleri 12-325 µg/L'dir (54,55). Demir eksikliği durumunda 10 µg/L'nin altına iner, fazlalık durumunda ise artar (56). Yıkımı sonucu açığa çıkan demir vücut tarafından yeniden kullanılır veya suda erimeyen, ferritinden daha fazla miktarda demir içeren hemosiderine dönüşür. Hemosiderin, genellikle demir aşırı yüklenmesi halinde görülür. Hemosiderinde bulunan demir, Hb yapımı için kullanılabilirse de, demirin hemosiderinden mobilizasyonu ferritinekine oranla çok yavaştır.

3. Transport demir kompartmanı: Transferrin

Transferrin (Tf), 79570 molekül ağırlığında, 678 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir ve görevi plazmada demiri taşımaktır. Karaciğerde sentezlenen transferrinin plazma konsantrasyonu ortalama olarak 2.5-3 gr/lt'dir. Normal koşullarda transferrinin üçte biri demir ile bağlıdır ve ferrik durumdaki iki demir molekülünü taşıyabilir (55,57). Transferrin, bağırsak mukoza hücrelerinden aldığı demiri eritroblast ve retiküositlere taşır.

Hücrelerin demir ihtiyacının düzenlenmesinde transferrin reseptörleri (Tfr) görev alır. (58-62). Tfr glikoprotein yapısındadır ve 95000 dalton ağırlığında olan aynı yapıdaki iki adet polipeptid ünitelerden oluşmuştur. Transferrin gibi, transferrin reseptörü de 3. kromozomda yer alır. Her alt birim 760 aminoasit ihtiva eder; bunların 61'i N terminalli sitoplazmik kısımda, 28'i intermembran bölgesinde, 671'i de ekstraselüler bölgededir (59-61). Tfr tüm hücrelerde bulunmasına rağmen transferrine bağlı demirin 2/3'ünden fazlası eritroid hücrelerce kullanıldığından, bu reseptörler primer olarak eritroid hücre yüzeylerinde bulunmaktadır (58,59,61,63-65). Tfr'lerin miktarı dokunun demir ihtiyacını yansıtır. Tfr hemoglobin sentezi yapılan eritroid prekürsör hücrelerinde ve fetal büyüme için demir desteğine ihtiyaç duyan plasentada yüksektir (61,62,66). Tfr sayısı demir eksikliğinde artar. Serum ferritini, karaciğer hastalığı ve enfeksiyon gibi durumlarda demir depolarından bağımsız olarak artabildiği için son yıllarda serum Tfr düzeyi, doku demiri konusunda niteliksel bir ölçüm olarak gündeme gelmiştir. Serum tfr (s-tfr), hücre yüzeyindeki reseptörün sitoplazmik ve transmembran kısımlarının olmadığı bir formdur ve dolaşımında transferrine bağlı olarak bulunur (61,62). Flebotomi yapılarak demir eksikliği oluşturulmuş sağlıklı

kişilerde yapılan bazı çalışmalarda, s-tfr düzeyindeki artışın demir eksikliği için duyarlı ve kantitatif bir gösterge olduğu gösterilmiş ve bu nedenle de s-tfr seviyesinin hafif veya yeni başlamış demir eksikliği anemisini tespit etmede önemli olduğunu göstermiştir (59).

Demir eksikliği anemisi, hemolitik anemi ve polistemia vera hastalığında yüksek düzeylerde solubl Tfr saptanırken, aplastik anemi ve renal kaynaklı anemide düşük, idiyopatik hemokromatoziste normal düzeylerde bulunmuştur. Böylece serum Tfr, demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisi ve kronik enflamasyon ayırımında önemli rol oynamaktadır (67,68).

Serum Tfr'nin, miyeloproliferatif hastalık, akut lenfoblastik lösemi ve kronik lenfositik lösemide arttığı, kronik miyeloblastik lösemi, akut nonlenfoblastik lösemi, multipl myeloma ve lenfomada normal kaldığı gösterilmiştir (69).

Demir Eksikliği Anemisi (DEA)

Anemi total eritrosit kitlesinin veya kan hemoglobin yoğunluğunun azalması olarak tanımlanır. Anemi çok sık görülen bir sorun olmasına karşın, bir tanıdan çok eşlik eden hastalığın bulgusudur. Yaşa ve cinse göre normal hemoglobin değerlerinin iki standart sapma altı anemi olarak kabul edilir (48,70). Tablo 5'de erişkinlerdeki eritrosit ölçümleri görülmektedir.

Anemiler fizyolojik ve morfolojik özelliklere göre sınıflandırılabilir. Genellikle ayırıcı tanı yapılabilmesi için her iki sınıflamanın da kullanılması gerekebilir. Bu sınıflamalar tablo 6 ve 7'de verildi.

Tablo 5 – Erişkinlerde Eritrosit Ölçümleri (104)

	Kadın	Erkek
Hematokrit (Hct %)	36-48	40-52
Hemoglobin (Hb gr/dl)	12-16	13.5-17.7
Kırmızı kan Hücreleri($\times 10^6$ / ml)	4-5.4	4.5-6
Ortalama eritrosit hacmi (MCV fl)	80-100	80-100
Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH pg)	26-32	26-32
Ortalama eritrosit hemoglobin kon. (MCHC g/dl)	31-36	31-36

Tablo 6 – Anemilerin Morfolojik (Eritrosit Boyutlarına Göre) Sınıflandırılması (70)

A) MİKROSİTİK ANEMİLER:
1. Demir eksikliği
2. Kronik kurşun zehirlenmesi
3. Talasemi sendromları
4. Sideroblastik anemiler
5. Kronik hastalık anemileri
6. Stabil olmayan hemoglobine bağlı bazı konjenital hemolitik anemiler
B) MAKROSİTİK ANEMİLER:
1. Megaloblastik kemik iliği olanlar
a. Vitamin B 12 eksikliği
b. Folik asit eksikliği
c. Herediter orotik asidüri
d. Tiamine cevap veren anemi
2. Megaloblastik kemik iliği olmayanlar
a. Aplastik anemi
b. Diamond-Blackfan anemisi
c. Hipotiroidizm
d. Karaciğer hastalıkları
e. Kemik iliği infiltrasyonu
f. Diseritropoetik anemiler
C) NORMOSİTİK ANEMİLER:
1. Konjenital hemolitik anemiler
a. Hemoglobin varyantları
b. Eritrosit enzim defektleri
c. Eritrosit membran bozuklukları
2. Kazanılmış hemolitik anemiler
a. Antikorlarla oluşan

b. Mikroanjiopatik hemolitik anemiler
c. Enfeksiyonlara ikincil olan anemiler
3. Akut kan kaybı
4. Dalakta göllenme
5. Kronik renal hastalıklar

Tablo 7 – Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırılması (70)

A) Eritrosit üretim bozukluğuna bağlı anemiler
1. Kemik iliği yetmezliği
a. Aplastik anemi (konjenital, kazanılmış)
b. Mutlak eritrosit aplazisi (pure red cell aplasia)
i. Konjenital (Diamond-Blackfan sendromu)
ii. Akkiz (Çocukluk çağı eritroblastopenisi)
c. Kemik iliği tutulumu
i. Maligniteler
ii. Osteopetrozis
iii. Myelofibrozis
d. Pankreas yetmezliği
2. Eritropoetin üretiminde bozukluk
a. Kronik renal hastalık
b. Hipotiroidizm, Hipopitütarizm
c. Kronik inflamasyon
d. Malnütrisyon
e. Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin varyantları
B) Eritrosit maturasyon bozuklukları ve inefektif eritropoeze bağlı anemiler
1. Sitoplazmik maturasyon anormallikleri
a. Demir eksikliği anemisi
b. Talasemi sendromları

c. Sideroblastik anemiler
d. Kurşun zehirlenmesi
2. Nükleer maturasyon anormallikleri
a. Vitamin B 12 eksikliği
b. Folik asit eksikliği
c. Tiamine cevap veren megaloblastik anemi
d. Folat metabolizmasına bağlı kalıtsal anormallikler
e. Orotik asidüri
3. Primer diseritropoietik anemiler
4. Eritropoietik protoporfori
5. Pankreas disfonksiyonu ve kemik iliği prekürsörlerinin vakuolizasyonu ile giden refrakter sideroblastik anemi
C) Hemolitik anemiler
1. Hemoglobin defektleri (Yapısal defektler, sentez defektleri)
2. Eritrosit membran bozuklukları
3. Eritrosit metabolizma bozuklukları
4. Antikorlara bağlı hemoliz
5. Eritrositlerin mekanik hasarı
6. Eritrositlerin termal hasarı
7. Oksidanlara bağlı eritrosit hasarı
8. Enfektif ajanlara bağlı eritrosit hasarı
9. PNH (paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)
10. Plazma lipidlerine bağlı eritrosit membran anormallikleri

Demir eksikliği; organizmadaki total demir düzeyinin sadece hemoglobin yapımı değil, aynı zamanda demir içeren enzimlerin de görevini sağlıklı bir şekilde yapabilecekleri düzeyin altında olmasıdır. Demir eksikliğine bağlı olarak gelişen anemi ise ağır demir eksikliğinin sonucudur ve demir eksikliğinin son basamağıdır (48, 71). Dünya nüfusunun yaklaşık % 30'unu etkileyen DEA en sık görülen beslenme sorunlarından birisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yayınladığı rapora göre

DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkelerde %8 oranında görülmektedir (71-73).

Etiyoloji: Demir eksikliği anemisinin nedenlerine bakıldığında yetişkin erkeklerde en çok gastrointestinal sistem kanamaları, doğurganlık çağındaki kadınlarda ise menstürel kayıplardır (56,74). Bir mililitre kan 0.5 mg demir kapsar ve günde kaybedilebilecek 3-4 ml kan negatif demir balansı ile sonuçlanabilir (74). Demir eksikliği anemisinin nedenleri Tablo 8’de gösterilmiştir (55).

Tablo 8 – Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri (55)

A) Yetersiz alım ve/veya artmış ihtiyaç
1. İnfant ve çocuklar
2. Gebelik
B) Emilim ve utilizasyon (kullanım) azalması
1. Parsiyel gastrektomi
2. Malabsorbsiyon sendromları
C) Kan kaybı
1. Sindirim sistemi
a. Peptik ülser
b. İlaçlar (NSAID)
c. İnfeksiyonlar
d. İnflamasyon
e. Maligniteler
f. Telenjektaziler
g. Diafragmatik herni
2. Solunum sistemi
a. Enfeksiyonlar
b. İnflamasyon
c. Malignensiler
d. Pulmoner hemosideroz

3. Genitoüriner sistem
a. Menstrüel kayıplar
b. İnfeksiyon / inflamasyon / malignensiler
4. Flebotomi
a. Polisitemia vera
b. Tanı amacı ile alınan aşırı miktarda kan
5. Travma ve cerrahi

Kliniği: Demir eksikliği anemisinde tüm anemilerde görülebilecek klinik bulgular olabileceği gibi, hiçbir klinik bulgu olmaksızın da sadece rutin tetkikler sırasında tanı konulabilir (53,75). DEA’de de klinik bulgu ve belirtiler çok çeşitlidir. Tablo 9’da bu bunlar özetlenmiştir. Bu bulgu ve belirtiler, aneminin oluş süresi ve derecesine göre de değişkenlik gösterir. Bunlar arasında halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, çarpıntı, taşikardi, üfürümler, kardiyomegali, iştahsızlık, enfeksiyonlara eğilimde artış, tırnak ve saç değişiklikleri ve baş ağrısı sayılabilir.

Tablo 9 – Demir Eksikliği Anemisinde Görülebilecek Bulgu ve Yakınmalar (53, 76)

A) Sindirim Sistemi: Anoreksi (Büyüme geriliği, Persentillerde gerilik), Pica, Atrofik glossit, Anguler stomatit, Özefagial webler, Aklorhidri, Eksüdatif enteropati, Malabsorbsiyon, Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azalma, İntestinal permabilite indeksinde artış, Hepatosplenomegali, Disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz tolerans testi.
B) Merkezi Sinir Sistemi: İrritabilite, Yorgunluk, İletişim bozuklukları, Algılama fonksiyonlarında azalma, Papil ödemi, Nöbetler
C) Kardiyovasküler Sistem: Kardiyak atım ve kalp hızında artış, Kardiyak hipertrofi, Plazma volümünde artış, Kalp yetmezliği
D) Kas-İskelet Sistemi: Myogloblin ve sitokrom C’de azalma, Egzersiz intoleransı, Fiziksel performansta azalma
E) Bağışıklık Sistemi: Enfeksiyonlara eğilimde artma, Lökosit transformasyonunda azalma, Lökosit myeloperoksidazında azalma, Cilt

hipersensitivitesinde azalma
F) Hücresel değişiklikler:
1. ERİTROSİTLER:
a. Eritrosit yarı ömründe azalma
b. Otohemolizde artış
c. Eritrosit rijiditesinde artış
d. Hem yapımında azalma
e. Gama ve alfa globulin sentezinde azalma
f. Glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
g. NADH- methemoglobin redüktazda artış
h. Serbest eritrosit protoporförinde artış
i. Kemik iliği hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma
2. DİĞER DOKULAR:
a. Hem içeren enzimlerde azalma (Sitokrom-C, Sitokrom oksidaz)
b. Demir içeren enzimlerde azalma (Süksinat dehidrogenaz, Akonitaz)
c. Monoaminoksidazda azalma
d. Tirozin hidroksilasyonunda azalma
e. Plazma çinko düzeyinde değişiklikler

Demir eksikliği anemisinde, aneminin şiddeti ile uygun olmayabilen bir yorgunluk mevcuttur. Yorgunluk yaşamsal önemi olan dokulardaki demir içeren enzimlerin ve kaslarda enerji oluşumunun azalması nedeniyledir. Anemiye düzeltmek için transfüze edilen eritrositler, semptomları sadece kısmen düzeltir. Bu yorgunluk için kesin tedavi demir replasmanıdır (77).

Demir eksikliğinin çeşitli karakteristik klinik bulguları vardır fakat bunların tümünün bir arada olması, demir eksikliğinin yüksek insidansına oranla göreceli olarak oldukça nadirdir. Glossit, dil papillalarının atrofisi ve ağız köşesindeki erozyonlar (anguler stomatit) demir eksikliğinin ağız bulgularıdır. Aklorhidri ile birlikte gastrik mukoza atrofisi, aynı klinik tablonun daha ileri bir aşamasıdır. Kötü kokulu burun akıntısı ile birlikte atrofik rinit, demir eksikliği olan bireylerde koku duyusunun kaybına yol açabilir. Tırnakların narin, kolay kırılması ve kaşık şeklini alması (koilonikia), hastalığa özđü ipuçlarıdır (77).

Özofagiyal zara (perde) bağlı disfaji sıklıkla, demir eksikliği olan yaşı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer-Vinson veya Peterson-Kelly Sendromu adı verilen bu lezyon ileride özofagus karsinomunun gelişimine yol açabilir. Özofagiyal zar, demir replasman tedavisi ile kaybolmaz ve bu hastalar ileride mutlaka dilatasyona ihtiyaç duyarlar (77).

Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı ve Laboratuvar Testleri

Klinik bulgu ve belirtiler yanında, demir eksikliği anemisi tanısı koymak için bazı laboratuvar testlerin de yapılması gerekir. Bu testlerle organizmadaki demir durumu değerlendirilir (48,53).

Demir eksikliği anemisinin laboratuvar bulguları üç parametrenin (ortalama eritrosit hacmi-MCV, hemoglobin ve hemoglobin konsantrasyonu) tümünün azalmasını ihtiva eder. Buna karşın demir eksikliğinin erken dönemlerinde normokrom normositik anemi eritrosit indeksleri vardır, çünkü demiri eksik olan eritrosit topluluğu, eritrosit kitlesinin sadece çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır. Hematokrit değeri %31-32'den daha aşığılara düştüğünde ancak eritrosit indeksleri mikrositik olur. Normokrom normositer anemi, demir eksikliği anemisinin en erken döneminde görülen tablodur (77).

Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin düzeyleri demir eksikliğinin tanısını doğrulamaya yardımcı olur. Düşük serum demiri, artmış transferrin düzeyi ve %10-15'den daha az transferrin saturasyonu demir eksikliğini gösterir. Tranferrin düzeyleri demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve hemoglobin sentezi yapan yerlerden apoferritin (demiri olmayan taşıma proteini) salınımındaki artma nedeniyle yükselir. Serum transferrin

reseptör düzeyleri de demir eksikliği tablolarında artar ve demir eksikliğinde ölçülebilir fakat demir eksikliği tanısı koymada genellikle gereksizdir. Düşük demir düzeyi demir eksikliği tanısını koymada tek başına yeterli değildir, çünkü pek çok klinik tablo serum demir düzeyini değiştirebilir. Ferritin düzeyinin azalması da, demir eksikliğin tanısında yardımcı olur. Serum ferritin düzeyi, komplike olmamış demir eksikliğinde genellikle 15 ng/dl'den azdır. Hem sentezinin son aşaması demirin protoporfirin halkasına girmesidir. Eritrositlerde demirin olmaması durumunda, demirden eksik eritropoezin ek bir belirteci olan serbest eritrosit protoporfirin düzeyinde artış meydana gelir (77).

Eritrosit indeksleri, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri; enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon ve malignite gibi değişik durumlardan da etkilenmektedir. Kronik hastalık anemisine yol açabilen bu durumlarda hem serum demir seviyesi hem de TDBK (total demir bağlama kapasitesi) azalmakta ve transferrin saturasyonu %20'nin üzerinde seyretmektedir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan ateş, enflamatuvar hastalık, enfeksiyon ve diğer stres hallerinde yükselmektedir. Ancak demir eksikliği durumunda, ferritin düzeyleri strese cevaben 50-100 ng/dl'yi geçmez, bu nedenle ferritin düzeylerinin 100 ng/dl'nin üzerinde olması demir eksikliği tanısını dışlar (77).

Demir eksikliğin tanısı konusunda şüphe olduğunda, kemik iliği aspirasyon materyalinin prusya mavisi ile boyanması gerekir. Demir eksikliği anemisinde kemik iliğinde makrofajlarda demir hiç yoktur ve eritroid öncüllerin (sideroblast) <%10'u demir yüklü (siderositik) granüller içermektedir. Aksi takdirde demir eksikliği tanısı dışlanacaktır, çünkü demir eksikliğinde eritrosit üretiminde bir düşüş yaşanmadan önce kemik iliği demir depoları tükenmiş olmalıdır (77).

Demir eksikliği anemisi ortaya çıkana kadar üç dönem görülür. İlk dönemde demir depolarında azalma vardır, fakat anemi henüz yoktur. Serum ferritin düzeyi azalmıştır. İkinci dönem demir eksikliği dönemidir. Serum demiri azalmıştır. Ayrıca total demir bağlama kapasitesinde artma, transferrin saturasyonunda azalma mevcuttur. Hemoglobin seviyesi ise normalin alt sınırına gerilemiştir. Üçüncü dönemde hemoglobin değerleri azalmıştır, eritrosit protoporfirinde artma gözlenir. Bu dönemde ayrıca mikrositoz ve hipokromi iyice belirginleşir ve ferritin düzeyi ise iyice düşer (47, 48, 53, 78, 81). Tablo 10'da bu evreler özetlenmiştir.

Tablo 10 – Demir Eksikliği Anemisinde Evreler (47,48,53,78,81)

	<u>I. dönem:</u>	<u>II. dönem:</u>	<u>III. dönem:</u>
	Azalmış depo demiri	Anemi olmaksızın demir eksikliği	Demir eksikliği anemisi dönemi
Serum ferritinde azalma	+	++	++++
Transferrin saturasyonunda azalma	-	++	++++
Eritrosit protoporfirinde artma	-	- / +	+++
Hemoglobin düzeyinde azalma	-	+	+++
MCH değerinde azalma	-	-	++

Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında hipokrom mikrositer anemi yapan diğer anemiler akla gelmelidir. Tablo 11’ de ayırıcı tanı özetlenmiştir. Kronik kurşun zehirlenmesi, talasemi sendromları, sideroblastik anemiler, kronik hastalık anemisi ve stabil olmayan hemoglobine bağlı bazı konjenital hemolitik anemiler diğer hipokrom mikrositer anemi yapan nedenlerdir. Kronik kurşun zehirlenmesinde eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler benzerdir, ancak bazofilik stipling çok belirgindir. Kan kurşun düzeyinin yüksekliği, eritrosit serbest protoporforin düzey yüksekliği ve idrarda koproporfinlerin atılmasının artışı tanı koydurucudur. Talasemi sendromlarından Beta talasemi taşıyıcılığında hemoglobin elektroforezinde HbA2 artışı ve eritrosit sayısının yüksek olması ile ayırıcı tanı yapılabilir. Alfa talasemi taşıyıcılığında ise, serum demiri ve total serum demir bağlama kapasitesi ölçümü gerekli olabilir. Sideroblastik anemi, değişik etyolojilere bağlı olarak kemik iliğinde sideroblastların artması ile karakterize çoğu kez hipokrom mikrositer tipte anemi ile seyreden bir durumdur. Hem sentezi bozulmuştur. Demir yeterli olduğu halde, hem sentezinde kullanılamamaktadır. Serum demiri normal veya artmış, total demir

bağlama kapasitesi azalmış ve depo demiri çok artmıştır. Kronik enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda ise eritrositler genellikle normokrom normositik olmasına karşın, mikrositik de olabilir. Ancak bu durumda serum demiri ile birlikte total demir bağlama kapasitesi de azalmış ve ferritin düzeyi ise normal veya yüksek bulunur. Stabil olmayan hemoglobinler hereditör ve non sferositik hemolitik anemili hastaların küçük bir bölümünde görülür. Burada oksidasyona dayanıksız olan anormal hemoglobinler bulunmaktadır. Stabil olmayan seksenin üzerinde hemoglobin varyantı tanımlanmıştır. Bu hemoglobinlerde alfa ve beta zincirinden birinde bir aminoasit değişikliği ya da eksikliği vardır. Bu yapı değişikliği nedeniyle hemoglobin oksidasyona dayanıksızdır ve kolayca denatüre olarak çöker. Bu olguların çoğu hemoglobin elektroforezi ile tanımlanabilir (53,81).

Tablo 11 – Hipokrom Anemilerin Ayırıcı Tanısı (88)

Bulgu	Demir Eksikliği Anemisi	Kr. Hastalık Anemisi	Talasemi Sendromları	Sideroblastik Anemi
MCV	Azalmış	Normal, Azalmış	Belirgin Azalmış	Normal, Azalmış, Yüksek
Serum Ferritini	Azalmış	Artmış	Normal	Artmış, Normal
TDBK	Artmış	Normal, Azalmış	Normal	Normal, Azalmış
Serum Demiri	Azalmış	Azalmış	Normal	Artmış, Normal
Transferrin Sat.	Azalmış	Normal, Azalmış	Normal, Artmış	Normal, Artmış
İlik Demiri	-	+	+	+
FEP	Azalmış	Artmış	Normal	Normal
Hb A2	Normal	Normal	Normal (Alfa Talasemi), Artmış (Beta Talasemi)	Normal

Demir ve Çinko Eksikliği Birlikteliği Üzerine İki Elementin Etkileşimi

Organizmada önemli görevleri mevcut olan ve her ikisinin de emilimi bağırsaklardan gerçekleşen çinko ve demirin etkileşimi ile ilgili literatürde çok fazla olmasa da veri bulunmaktadır. Çinko eksikliğinin nedenleri genellikle bağırsak hastalıkları, yetersiz alım, malabsorbsiyon kusurları ve akrodermatidis enteropatika gibi emilim ve taşınma aşamasındaki defektler olurken, demir eksikliğine yol açabilen etyolojik faktörler daha fazladır. Demir ve çinko eksikliklerinin beraber görülebilmesi, eksikliklerine neden olabilecek, ortak payda gibi görünen emilim aşamasındaki etkileşimleri akla getirmektedir. Demir ve çinkonun değişik miktarlarda verildiği ve çinko emilimi üzerine etkilerinin araştırıldığı değişik sayıdaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalardan bazı önemli olanlarına ait olan bilgiler tablo 12' de gösterilmiştir (86).

Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi değişik oranlardaki demir ve çinko içeriklerinin, sağladığı çinko emilimi farklı olmaktadır. Yine de bilinmelidir ki bu çalışmaların limitasyonları vardır, çünkü bu çalışmalarda verilen çinko miktarları normal yemeklerinkine kıyasla daha fazladır. Ayrıca dolaşımdaki çinko düzeylerinin değerlendirilmesi net çinko “uptake”i hakkında kesin bilgi veremez. Bir başka kısıtlayıcı nokta olarak da şu unutulmamalıdır ki metabolizma değişik diyet koşulları altında çinko emilim ve atılımını, yani hemostazını sağlamaya kabildir, dolayısıyla adaptif mekanizmalar bu tek öğün test yemeklerini rahatlıkla etkileyebilir (86).

Çalışmaların bazılarında yüksek konsantrasyonlarda demirin çinko ile bir solüsyon içerisinde verilmesinin çinko emilimini olumsuz etkilediği bildirmektedir. Solüsyon yerine, yemek ile alım olduğunda ise bu etki gözlenmiyor görünmektedir. Demir ile çinkonun sıvı ortamda alındıklarında bir yolak için yarışa girdiği ve çinkonun emiliminin baskılandığı iddia edilmiştir. Öte yandan katı gıdalar ile alındığında ise protein sindirimi ile açığa çıkan ligandların çinko emilimine alternatif bir yolak sağlayarak emilimin baskılanmadığı ön görülmüştür (86).

Bütün bu bilgilere rağmen, demir ve çinkonun emilim aşamasında etkileşimi ile ilgili mekanizmalar halen tam anlaşılammıştır ve ileri araştırmalar gerekli görünmektedir.

Tablo 12 – İnsanlarda Demir ve Çinko Etkileşimini İnceleyen Çalışmalar İle İlgili Özet Tablo (86)

Referans	Demir (mg)	Çinko (mg)	FE:Zn	Taşıyıcı	Etki*
Solomon and Jacob, 1981	25	25	1:1	Kola	A
Solomon and Jacob, 1981	50	25	2:1	Kola	A
Solomon and Jacob, 1981	75	25	3:1	Kola	A
Solomon and Jacob, 1981	100	54	1.9: 1	İstiridye	E. Y
Aggett et al., 1983	47	22.5	2: 1	Su	A
Meadows et al., 1983	100	50	2: 1	Su	A
Valberg et al., 1984	51	6	10: 1	Su	A
Valberg et al., 1984	26	6.2	5: 1	Su, Heme	A
Valberg et al., 1984	17	4	5: 1	Hindi	E.Y
Valberg et al., 1984	34	4	10:1	Hindi	E.Y
Sandstorm et al., 1985	2.2	2.6	1:1	Su	E.Y
Sandstorm et al., 1985	5.6	2.6	2.5: 1	Su	E.Y
Sandstorm et al., 1985	56	2.6	25: 1	Su	A
Sandstorm et al., 1985	2.2	2.6	1: 1	Pirinç ve et	E.Y
Sandstorm et al., 1985	5.6	2.6	2.5: 1	Pirinç ve et	E.Y
Sandstorm et al., 1985	56	2.6	25: 1	Pirinç ve et	A
Crofton et al., 1989	47	22	2.4: 1	Su	E.Y
Crofton et al., 1989	24	27	1:1	Su	A
Crofton et al., 1989	24	68	1: 2.5	Su	A
Rossander-Hulten et al., 1991	3	15	1: 5	Su	A
Rossander-Hulten et al., 1991	3	45	1: 15	Su	A

Rossander-Hulten et al., 1991	3	15	1:5	Hamburger	E.Y
Davidsson et al., 1995	10.3	0.44	23.3: 1	Hububat	E.Y
Davidsson et al., 1995	25.3	0.44	57.4: 1	Hububat	E.Y
Davidsson et al, 1995	4.5	0.51	8.8 : 1	Ekmek	E.Y
Davidsson et al., 1995	5.5	0.51	10.2:2.1	Bebek maması	E.Y

* A: Azalmış çinko emilimi. E.Y: Çinko emilimi üzerine etki yok.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2006 – 2007 seneleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran toplam 30 kadın üzerinde yapıldı. Olgular, 30 demir eksikliği anemisi olan ve 30 sağlıklı kontrol grubun oluşturduğu iki grup olarak belirlendi. Son bir ay içerisinde enfeksiyon öyküsü bulunan, aynı zamanda herhangi bir kronik hastalığı olan, 18 yaşından küçük ve 60 yaşından büyük kişiler çalışmaya dahil edilmediler.

Demir eksikliği anemili grubunun, demir eksikliği anemisi sayılması için gereken değerler şöyle belirlendi: Hb 12 gr/dl, Hct %36'nın altı, MCV 80 fl'nin altı, RDW %14' ün üzeri, demir düzeyi 70 ug/dl'nin altı, ferritin 20 ug/L'nin altı. Normal plazma çinko değerleri ise 70 ila 120 ug/dl olarak belirlendi.

Çalışmada esas olarak amaçlanan demir eksikliği anemisi olan grup ile sağlıklı grup bireylerinin serum çinko düzeylerinin ölçülmesi ve demir eksikliği olan grupta çinko düzeyinin de düşük olup olmadığının irdelenmesiydi.

Demir eksikliği anemisi olan bütün vakaların periferik yaymaları yapıldı ve demir eksikliği ile uyumlu olduğu teyit edildi. Hasta ve kontrol grubundan tam kan sayımını, demir profilini ve çinko düzeyini görmek için rızaları da alınarak kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden serum demiri, TDBK, ferritin, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, RDW, beyaz küre-trombosit sayıları ve çinko düzeyi çalışıldı. Demir ve demir bağlama kapasiteleri Olympus marka cihazda OSR6186 kiti (Almanya menşeli) kullanılarak kolorometrik yöntemle dayanılarak ölçülürken, ferritin

Dade Behring marka, BNII model (Almanya menşeli) cihazda nefelometrik yöntemle ölçüldü. Tam kan sayımı ise Beckman Coulter marka LH750-ANA model cihazda (Amerika menşeli) yapıldı. Çinko düzeyi ölçümünde de atomik absorpsiyon tekniğinin kullanıldığı Perkin Elmer Analyst 800 marka cihaz (Almanya menşeli) kullanıldı. Çinko hariç bütün parametreler aynı günde çalışıldı. Çinko ise serumu ayrıldıktan ve derin dondurucuda saklanıp biriktirildikten sonra pazartesi günleri çalışıldı.

Sonuçlar ortalama \pm SS (Standart Sapma), % 95 güvenlik ve dağılım olarak verildi. İstatistiki değerlendirmeler SPSS ortamında ve Independent Sample T-Test ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 30'u demir eksikliği anemisi ve 30'u da sağlıklı kontrol grubun oluşturduğu toplam 60 kadın dahil edildi. Çalışmaya dahil olan bu iki gruba ait yaş, tam kan sayımı, demir profil ve serum çinko düzey değerleri tablo 17 ve 18'de gösterildi. Çalışmadaki tüm olguların yaşları 18 ila 60 arasında olup, DEA grubunda ortalama yaş 38,40 +/- 10,582 ve kontrol grubunda ise 39,87 +/- 12,536 idi. Her iki grup yaş açısından kıyaslandığında istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($P > 0,05$). Olguların yaş açısından demografik dağılımları tablo 13'de verildi.

Tablo 13 – Olguların Yaş Açısından Demografik Özellikleri

	DEA Grubu	Kontrol Grubu
Yaş (Yıl +/- SS)	38,40 +/- 10,582	39,87 +/- 12,536

DEA grubunda en düşük hemoglobin değeri 6,5, en yüksek değer 12,0 gr/dl olup ortalama hemoglobin değeri 10,117 +/- 1,4757 gr/dl idi. Kontrol grubunda ise en düşük ve en yüksek değerler sırasıyla 13,1 ve 15,3 gr/dl olup, ortalama değer 14,107 +/- 0,5747 gr/dl olarak saptandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$).

Çalışmaya alınan her iki gruptaki olgular enfeksiyon hastalıkları yönünden değerlendirildi ve enfeksiyonu bulunmayan olgular çalışmaya dahil edildi. DEA grubu ile kontrol grubunun ortalama beyaz küre sayıları sırası ile 7019,67 +/- 2228,223 ve

6633.33 +/- 1305.51 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Ayrıca yine trombosit sayısı açısından da her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. (Demir eksikliği anemisi grubunun ve kontrol olgularının ortalama trombosit sayıları sırası ile 318994,3 +/- 98236,038 ve 293566,7 +/- 52937,623 ; $p > 0,05$). Eritrosit indekslerini gösteren MCV, MCH, MCHC değerleri demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Kontrol grubunun ve DEA grubunun hematolojik parametreleri tablo 14’de verildi.

Tablo 14 – Demir Eksikliği Anemisi Olan ve Kontrol Grubundaki Olguların Hematolojik Parametreleri

	DEA Grubu	Kontrol Grubu
Hbg (gr/dl)	10,117 +/- 1,4757 *	14,107 +/- 0,5747
Dağılım	6,5 – 12,0 **	13,1 – 15,3
Hct(%)	31,130 +/- 3,8770	42,100 +/- 1,6417
Dağılım	21,3 – 36,7	39,6 – 45,0
Beyaz Küre (/mm³)	7019,67 +/- 2228,223	6633,33 +/- 1305,514
Dağılım	2200 – 14400	4100 – 9000
Trombosit (/mm³)	318994,3 +/- 98236,04	293566,7 +/- 52937,62
Dağılım	94000 – 522000	180000 – 369000
MCV (fl)	70,293 +/- 6,5151	87,180 +/- 2,7182
Dağılım	55,9 – 80	80,8 – 92,8
MCH (pg)	23,115 +/- 2,9730	29,200 +/- 1,0106
Dağılım	15,8 – 27,8	32,8 – 34,4
MCHC (gr/dl)	32,334 +/- 1,4160	33,493 +/- 0,4906
Dağılım	28,3–36,0	32,8–34,4
RDW (%)	16,147 +/- 0,6857	12,953 +/- 0,5198
Dağılım	14,9 – 17,7	12,2 – 14,1

* Değerler ort. +/- SS olarak verilmiştir

** En küçük – En büyük değer

Demir eksikliği anemisini tespit etmekte kullanılan parametrelerden serum demiri, ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu kıyaslandığında kontrol grubunda, demir eksikliği grubuna oranla belirgin yüksekti ve aralarında istatistiki olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$). Hastaların demir düzeyi ve depoları ile ilgili parametleri tablo 15’de verildi

Tablo 15 – DEA ve Kontrol Grubunun Serum ve Depo Demir Değerlerine Ait Parametreler

	DEA Grubu	Kontrol Grubu	(p) Değeri
Serum Demiri (ug/dl)	21,40 +/- 11,30 *	99,77 +/- 14,98	P < 0,001
Dağılım	6 – 46 **	72 – 134	
Ferritin (ug/L)	8,0180 +/- 1,60597	96,94 +/- 19,0208	P < 0,001
Dağılım	2,11 – 8,44	60 – 141	
Transferrin Sat. (%)	5,6990 +/- 3,04714	32,51 +/- 4,24253	P < 0,001
Dağılım	1,66 – 12,20	25,53 – 43,22	

* Değerler ort. +/- SS olarak verilmiştir

** En küçük – En büyük değer

DEA’li grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığı çinko düzeyi açısından değerlendirildiğinde; serum demir düzeyleri azaldığında çinko düzeylerinin de azaldığı görüldü. DEA grubunda en düşük ve en yüksek serum çinko düzeyleri sırasıyla 34 ve 84 ug/dl olarak saptandı, ortalama değer ise 55,87 +/- 10,89 idi. Kontrol grubunda ise en düşük ve en yüksek değerler 60 ile 98 ug/dl olup ortalama çinko düzeyi ise 80,20 +/- 8,696 idi. DEA grubunda sadece 3 hastanın serum çinko düzeyi 70–120 ug/dl (normal değer aralığı) arasında iken geri kalan 27 olgunun çinko değerleri 70 ug/dl’nin altındaydı. Kontrol grubunda ise sadece bir hastanın serum çinko düzeyi 70 ug/dl’nin altındayken, diğerleri normal sınırlardaydı. Her iki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,001$). Tablo 16’ da DEA grup ile kontrol grubunun çinko değerleri kıyaslanmıştır.

Tablo 16 – Demir Eksikliği Anemili Grup ile Kontrol Grubunun Çinko Düzeyleri

	Serum Çinko Düzey Dağılımı (ug/dl) *
DEA grubu	55,87 +/- 10,89
Kontrol Grubu	80,20 +/- 8,696
P değeri	0.001'den küçük

* Değerler ortalama +/- SS olarak verilmiştir.

Tablo 17 – Demir Eksikliği Anemili Grubun Yaş, Tam Kan Sayım, Demir Profil ve Serum Çinko Düzey Değerleri

No	Hasta Adı	Hgb	Hct	MCV	MCH	MCHC	Plt	WBC	Demir	Ferritin	Transferrin	TDBK	Tfr Sat.	Çinko	Yaş	RDW
1	A. Z	9,2	28,8	66,4	21,2	31,8	407000	9600	6	8,44	3,79	360	1,66	50	44	16,5
2	A. B	6,5	21,34	59,46	18,12	30,47	256890	9820	8	8,44	3,94	370	2,16	84	35	17,7
3	E. B	11,5	35	73,9	24,2	32,8	310000	6100	19	8,44	3,74	340	5,58	48	40	16
4	F. K	11,7	35,3	75,4	25,1	33,3	278000	6700	29	8,44	3,86	363	7,98	56	40	15,8
5	F. I	8,69	25,54	73,92	25,15	34,02	95670	4190	34	8,44	4,16	350	9,71	44	60	16,6
6	G. A	10,4	31,4	74,6	24,8	33,2	340000	7000	11	8,44	3,62	359	3,06	44	42	16,1
7	M. K	9,1	28,1	70,8	22,9	32,3	264000	7000	7	2,11	3,77	388	1,8	50	50	15,9
8	M. K	11	34	70,7	23	32,5	365000	14400	41	8,44	3,74	364	11,26	56	35	16,3
9	M. A	9,5	30,6	70,9	22	31,1	238000	6800	9	8,44	3,58	361	2,49	48	40	16,8
10	N. C	10,8	34	72,1	23	31,8	334000	6400	14	8,44	2,4	387	3,61	64	54	15,5
11	N. D	9,5	29,3	69,1	22,3	32,4	327000	8800	18	8,44	4,13	400	4,5	65	30	16,2
12	N. K	9,7	29,2	79,7	26,5	33,2	210000	2200	22	8,44	4,56	380	5,78	48	46	15,9
13	N. K	10,2	28,3	57	20,7	36	306000	8500	15	2,11	3,74	365	4,1	68	20	17,1
14	N. K	8,9	28,1	61,8	19,5	31,5	354000	5100	14	8,44	4,15	393	3,56	52	45	17,4
15	N. K	10,6	32,6	67,4	22	32,7	316000	7100	22	8,44	4,01	380	5,78	52	33	16,2
16	S. G	9,5	29,6	71,9	23	32	426000	7400	8	8,44	4,21	376	2,12	58	26	16
17	S. G	11,98	36,02	71,45	23,76	33,25	362420	8790	31	8,44	3,69	360	8,61	70	50	15,6
18	T. G	9,5	30,2	65,2	20,4	31,3	328000	5800	24	8,44	4,58	350	6,85	56	20	15,8
19	Z. A	6,6	23,5	55,9	15,8	28,3	479000	6700	13	8,44	3,5	360	3,61	35	30	17
20	G. Ö	11,7	35,4	74	27,4	33	333000	5000	17	8,44	3,37	410	4,14	55	46	16,1
21	Ş. Y	8,4	27	65,7	20,5	31,2	494000	5400	11	8,44	3,38	360	3,05	64	49	16,6
22	Ü. Ö	11,1	33,8	76,1	25	32	94000	9500	44	8,44	3,21	360	12,2	72	43	15,6
23	H. G	11	34,2	71,46	24,23	33,91	227620	5270	25	8,44	4,06	380	6,57	60	40	15,2
24	N. K	10,6	32,6	67,4	22	32,7	316000	7100	22	8,44	4,01	402	5,47	52	33	15,7
25	G. Ö	11,7	35,4	80	27,4	33	333000	5000	17	8,44	3,37	410	4,14	55	46	15,1
26	N. Ö	11,4	34,5	78	25	32	418000	9000	23	8,44	3,78	404	5,69	60	48	14,9
27	M.Y	12	36,7	77	27,8	33,2	326000	6400	46	8,44	5,52	398	11,5	68	20	15,4
28	İ. D	11,6	33,3	75,4	26	31	219000	7800	40	8,44	3,22	380	10,52	60	22	15,8
29	G. K	10,84	32	76	26,6	33,88	290230	6520	30	8,44	3,9	390	7,69	32	28	16,4
30	M.Ö	8,3	27,5	60,1	18,1	30,2	522000	5200	22	8,44	3,81	380	5,78	50	37	17,2

Tablo 18 – Kontrol Grubunun Yaş, Tam Kan Sayım, Demir Profil ve Serum Çinko Düzey Değerleri

No	Hasta Adı	Hgb	Hct	MCV	MCH	MCHC	Plt	WBC	Demir	Ferritin	Transferrin	TDBK	Trf Sat.	Çinko	Yaş	RDW
1	H. A	13,5	40,7	88,2	29,3	33,2	364000	8500	90	72,2	2,67	289	31,14	76	43	12,8
2	M. C	14,7	42,8	87	29,8	34,3	342000	7700	110	90	2,7	320	34,37	96	27	13,1
3	Z. G	14,7	44,6	86,7	28,6	33	336000	7100	98	76	3,02	300	32,66	88	53	12,4
4	S. U	13,3	39,8	84,1	28	33,3	235000	6400	102	80	3,2	330	30,9	75	26	14
5	N. A	13,9	40,3	90,8	31,3	34,4	316000	5900	110	90	2,46	310	35,48	70	25	13,6
6	E. G	14,1	42	89	29,9	33,6	274000	8600	104	110	2,73	300	34,66	60	18	12,9
7	A. B	14,1	41,2	83,3	28,5	34,3	303000	5400	100	96	2,64	288	34,72	84	52	13
8	M. Y	14,6	42,8	87,6	30	34,2	327000	5300	134	88	2,49	310	43,22	86	23	12,4
9	S. N	14,1	41,9	92,8	31,3	33,7	335000	7400	127	60	2,35	330	38,48	76	54	12,5
10	M. K	13,8	41,5	86,8	28,9	33,4	287000	7700	108	105	2,37	318	33,96	72	53	13,1
11	B. D	13,1	39,6	80,8	26,8	33,2	349000	6900	72	61	2,99	282	25,53	82	54	13,4
12	M. K	13,8	41,5	86,8	28,9	33,4	287000	7700	108	110	2,78	330	32,72	72	53	12,7
13	R. Ö	14,3	42,5	84,2	28,4	33,7	200000	4100	92	106	2,26	297	30,97	88	57	12,3
14	H. K	14,9	44,9	90	29,8	33,2	369000	5800	76	110	2,32	284	26,76	80	44	12,4
15	E. Y	15,3	44,8	84,5	28,9	34,1	310000	9000	81	100	2,48	303	26,73	76	43	12,5
16	S. D	15,3	45	85,7	29,2	34,1	351000	5600	109	118	2,86	282	38,65	80	34	12,2
17	Y. O	14,7	44,4	88,1	30,1	33,8	256000	7500	93	88	2,88	311	29,9	84	45	12,8
18	E. S	13,6	40,8	87	29	33,3	317000	5500	96	96	2,86	312	30,76	76	40	13,2
19	S. U	13,3	39,8	84,1	28	33,3	235000	6400	130	112	2,74	330	39,39	92	36	13,4
20	N. G	14	42	86,8	28,2	32,8	248000	4900	110	90	2,88	306	35,94	84	21	13
21	M. C	14,6	42,5	87	29,8	34,3	312000	5400	94	80	3,04	322	29,19	76	42	12,8
22	C. F	14,3	43,6	89,4	29,3	32,8	324000	8700	110	92	2,9	312	35,25	98	20	12,6
23	H. K	13,8	40,7	88,2	29,3	33,2	364000	8500	90	80	2,68	289	31,14	76	43	13,4
24	F. H	14,5	43,9	85	28	32,9	306000	5600	83	120	3,2	317	26,18	96	57	13,6
25	S. T	13,9	41,8	89,4	29,7	33,2	313000	6300	92	141	3,3	297	30,97	84	29	12,8
26	A. S	13,6	40,1	84,7	28,4	33,6	248000	6100	106	128	3	311	34,08	83	30	12,6
27	L. K	14,4	43,4	91	30,4	33,1	180000	5400	94	110	2,4	288	32,63	72	32	12,3
28	D. A	13,9	42,3	92	30,5	33	185000	6300	80	88	2,38	298	26,84	68	40	13,8
29	T. S	13,5	40,5	88,4	29,4	33,4	293000	7800	88	120	2,46	313	28,11	80	60	12,9
30	N. K	13,6	41,3	86	28,3	33	241000	5500	106	91	2,78	312	33,97	76	42	14,1

TARTIŞMA

İz elementler vücutta az miktarda bulunmalarına karşın, oldukça önemli görevleri mevcut olup özellikle de bazıları sağlıklı gelişim için esansiyeldirler. Bu iz elementlerden en önemlilerinden ikisi demir ve çinkodur.

Demir eksikliği anemisi ülkemizde ve dünyada halen oldukça büyük sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı raporlara göre DEA gelişmekte olan ülkelerde %36, gelişmiş ülkeler de ise %8 oranında görülmektedir (71 – 73).

Demir eksikliğinin son aşaması klinikte anemi bulguları ile belirti vermektedir. Demir eksikliği; vücut demir değerinin hemoglobin yapımı, demir içeren enzimlerin yapısına girmesi ve diğer işlevlerin gerçekleştirilmesi için gerekli olan değerden az olması durumudur (48). Oldukça sık görülen bu durum kendisini birçok klinik semptom ve bulgu ile gösterebilmektedir. Bunlar arasında; halsizlik, çabuk yorulma, solukluk, çarpıntı, taşikardi, üfürümler, kardiyomegali, iştahsızlık, enfeksiyonlara eğilimde artış, tırnak ve saç değişiklikleri ve baş ağrısı sayılabilir.

Çinkoyu ilk defa tanımlayan 1509 yılında Erasmus Ebener olurken, insanda diyet nedenli çinko eksikliğini ilk tarifleyen 1963 yılında Dr. Prasad olmuştur. İran'da 1950'li yılların sonlarında Dr Halsted tarafından takip edilen 21 yaşında olmasına rağmen 10 yaşındaki bir çocuk gibi görünen hastada Dr. Prasad gelişme geriliği, hepatosplenomegali, toprak yeme, demir eksikliği, mental gerilik gibi bazı klinik bulgulardan çinko eksikliğinin sorumlu olabileceğini düşünmüştür. Daha sonra ise

Mısır' da benzer bulgulara sahip çocuklarda çinko düzeylerini ölçerek bu elementin kanda eksikliğini göstermiştir. O tarihten sonra toprak yiyen çocuklarda tanımlanan bu tablo “Prasad Sendromu” olarak adlandırılmıştır (79). Esasen Dr. Prasad'dan önce toprak yiyen çocuklarda anemi, gelişme geriliği ve hepatosplenomegali geliştiğini 1943 yılında Türk doktor Memduh Tayanç ifade etmiş ve bu Türk tıp mecmuasında yayınlanmıştır (79).

Çinkonun insan metabolizmasındaki hayati rolü ve eksikliğinde oluşabilecek, görülebilecek klinik belirti ve bulgular günümüzde net bir şekilde bilinmektedir. Çinko eksikliği de dünya genelinde yaygın bir sorundur (30).

Demir eksikliği anemisi ile çinko eksikliğinin birlikte aynı anda görülebilmesi, araştırmacıların ilgisini çekmiştir ve bu konu üzerinde çalışmalar yapılmasına neden olmuştur. Bu iki iz elementin eksikliğinin aynı ayna bir arada olabilmesi, “bu iki element arasında bir etkileşim var mı ?” sorusunu gündeme getirmiştir. Düşük sosyo-ekonomik düzey, yetersiz beslenme, lif ve fitattan zengin beslenme, toprak yeme alışkanlıkları, parazitozlar ve inek sütü alerjisi gibi birçok ortak etiyolojik faktör göz önüne alındığında, gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliğinin bir arada olması sürpriz değildir (30–32).

Demir eksikliğine çinko eksikliğinin eşlik etmesinin diyetel faktörler dışında bir başka nedeni olarak ise Zn-protoporforininin üretiminin artmış olması ve demir yerine çinkonun protoporforin yapısına katılması gösterilebilir (80).

Çinko eksikliğinin de demir eksikliğine yol alabileceğini destekleyen görüşler mevcuttur. Hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilere göre çinko eksikliğine sahip olan fare ve ratlarda kemik iliği eritroid öncüllerde azalma olduğu ve plazma eritropoetin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (91–93). Ayrıca yine çinko eksikliğinin neden olabileceği eritrositlerin oksidatif strese karşı dayanıksız hale gelmesi durumunun da anemi gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (94,95).

Öte yandan insanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmalarda ilginç ve çelişkili gibi görülebilecek bir veri olarak çinkonun demir emilimi üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir, fakat çinkonun verilme yolu, şekli ve dozu değişik şekillerde olduğunda bu negatif etkileşimle çelişen sonuçlar da ortaya çıkmıştır (96). Örneğin bu iki mikromineralin salin solüsyonla uygulanarak verilmesi ile bu negatif

etkileşimin olmayabileceğini gösteren veriler mevcuttur (97–100). Çinkonun demir emilimini bozmaya başlayacağı doz eşiği tam olarak ifade edilememiştir. Çinko ve demir ile zenginleştirilmiş buğday unu ile yapılan çalışmalarda karışık, çelişen sonuçlar elde edilmiştir (101,102). Son zamanlarda, demir ve çinkonun bağırsak hücrelerinin apikal mebranda yer alan ortak bir yolak için yarıştığı varsayılsa da (103) bu iki mineralin emilim aşamasındaki etkileşimi ile ilgili mekanizmalar halen tam anlaşılamamıştır.

Daha önceden de ifade edildiği gibi demir eksikliği ile çinko eksikliğinin aynı anda bir arada bulunabileceği gerçeği araştırmacıların dikkatini çekmiş ve bu konuda değişik yaş gruplarını içeren araştırmalar da yapılmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmaların çoğu pediatrik yaş gruplarının durumunu incelemiştir. Erişkinlerde ise bu konu daha az çalışılmıştır.

Bu çalışmaların bir tanesinde Dr. Metin Kaya Gürgöze demir eksikliği anemisi olan çocuklarda çinko, bakır ve selenyum düzeylerini ölçmüştür. Bu araştırmacı çalışmasına 48'i kontrol grubunu oluşturacak, 56'sı da demir eksikliği anemisi grubunu oluşturacak şekilde toplam 106 olguyu dahil etmiştir. Çalışmaya dahil edilen her iki grup yaş ve cinsiyet olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı statiksel fark bulunmamıştır. Demir eksikliği anemili olguların ortalama hemoglobin düzeyleri 9.6 +/- 1,1 gr/dl bulunurken, kontrol grubunda bu değer 12,6 +/- 0,9 gr/dl olarak tespit edilmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serum çinko düzeyi demir eksikliği anemili grupta 109,8 +/- 34 µg/dl bulunurken, kontrol grubunda 123,5 +/- 39 µg/dl olarak saptanmıştır. Her iki grup kıyaslandığında serum çinko düzeyi demir eksikliği anemili grupta düşük bulunmasına karşın aradaki fark bizim çalışmamızdan farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (81).

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı'nda Ece ve arkadaşlarının yürüttüğü başka bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan 1-14 yaş arası çocuklarda serum çinko düzeyi çalışılmıştır. 64 sağlıklı kontrol grubu ile 60 demir eksikliği anemili olgunun dahil edildiği çalışmada kontrol grubuna göre demir eksikliği anemili grupta serum çinko düzeyi düşük bulunmuştur. Aradaki fark da bizim çalışmamız da olduğu gibi anlamlı bulunmuştur. (Demir eksikliği anemili ve kontrol grubunun serum çinko düzeyleri sırasıyla 109 +/- 59 µg/dl, 135 +/- 56 µg/dl ve p değeri: 0,017). Bu sonuçlar ışığında Ece ve arkadaşları demir eksikliği olan

çocuklarda serum çinko düzeyinin de değerlendirilmesi ve gerekirse tedaviye çinkonun da eklenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (82).

Sipahi ve arkadaşlarının Ankara'dan yaptıkları bir çalışmada yine demir eksikliği anemisi olan çocuklarda serum çinko düzeyleri çalışılmıştır. Çinko eksikliği durumu, kontrol grubu ortalama serum çinko düzeyinden 2 Standart sapmadan (SS) daha düşük değerler olarak kabul edildiğinde 100 demir eksikliği anemili olgunun 23'ünde 1 SS, 19'unda ise 2 SS dan daha fazla düşük değerler tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Bu araştırmacılar da eksikliklerinde benzer bulgular verebilecek bu iki elementin düzeyinin, demir eksikliği anemisi olgularında dikkatle değerlendirilmesini önermişlerdir (83).

Bu çalışmalar sadece çocukluk yaş grubunda değil, erişkinlerde de yapılmıştır. Mikhailova ve arkadaşları Bulgaristan'da yaptıkları bir çalışmada sağlıklı kişilerde ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda serum bakır ve çinko düzeylerini çalışmışlardır. Bu çalışmada anemisi olan hastalar etiyolojilerine göre sınıflandırılmış ve kan kaybından dolayı demir eksikliği anemisi meydana gelen grup dışındaki hastalarda çinko anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve demir eksikliği anemisi olan tüm hastalara çinko tedavisinin de eklenmesini önermişlerdir (84).

Çin'den Ma AG. ve arkadaşları da anemisi olan ve olmayan gebe Çin'li kadınlarda serum demir, çinko ve bakır düzeylerini çalışmışlardır. 1185 kişinin katıldığı bu çalışmanın sonucunda araştırmacılar gebeliğin özellikle 3. trimesterinde daha belirgin olmak üzere anemisi olan kadınlarda çinko eksikliğinin de olduğunu göstermişlerdir (85).

Ülkemizde erişkin yaş grubu kadınlarda bu konu üzerinde incelemenin yeterli olmadığını düşündüğümüzden ve bu yaş grubunda demir eksikliği anemisinin de halen oldukça fazla görüldüğü gerçeğinden yola çıkarak, biz de anemi semptomları ile başvuran 18 - 60 yaş arası kadınlarımızda demir eksikliği anemisine çinko eksikliğinin de eşlik edip etmediğini irdeleyen bir çalışma yaptık. Bizim çalışmamızın sonucu da tartışma bölümümüzde bahsettiğimiz, her ne kadar çoğu çocukluk yaş grubuna ait çalışmalar da olsa çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermekteydi. En düşük ve en yüksek serum çinko düzeyleri demir eksiklikli grupta ve kontrol grubunda sırasıyla 32/84 ila 60/98 ug/dl (normal değer aralığı 70-120 ug/dl) iken, ortalama

serum çinko düzeyleri ise DEA grubunda 55,87 +/- 10,89, kontrol grubunda ise 80.20 +/- 8.696 ug/dl olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Bu bilgilerin ışığında şunu söyleyebiliriz ki; demir eksikliği anemisinin tıpkı çocuklarda olduğu gibi sık görüldüğü düşünülerek, erişkin çağıdaki anemili kadınlarda da serum çinko düzeyi mutlaka dikkatle incelenmelidir. Çalışmamızın, Arcasoy ve arkadaşlarının 1985’de yaptıkları bir çalışmada demir ve çinko emilimini bozan, barsak mukozasında oluşan histopatolojik değişikliklerin etkin bir çinko tedavisiyle normale dönüp, demir ve çinkonun intestinal emilimlerini düzelttiği gerçeği göz önüne alındığında, sadece demir tedavisi yerine demir + çinko tedavisinin bu yaştaki kadınlarımıza sağlayacağı faydayı inceleyecek ileri çalışmalara ilham olacağı kanaatindeyiz. Ülkemiz ekonomisine fazla bir yük getirmeyeceği, aksine yaşam kalitesini ve performansını arttırıp sağlayabileceği fayda düşünüldüğünde bunun önemi daha fazla artmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) Demir eksikliği anemisi olan kadınlarda tabloya çinko eksikliği de eşlik edebilir.
- 2) Literatürde demir ve çinkonun etkileşimi ile ilgili yayınlar mevcuttur fakat bunların sonuçları hem yeterli değil hem de çelişkili sonuçlar vardır.
- 3) Eksikliklerinde benzer ve örtüşebilen semptom ve bulgular olabilen bu iki elementin etkileşimlerini irdeleyen daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.
- 4) Ülkemizde erişkin kadınlarda demir eksikliğinin halen önemli bir sorun olduğu göz önüne alındığında yapılmasını önerdiğimiz bu daha ileri çalışmaların önemi daha da belirgin olmaktadır.
- 5) Yapılabilecek bu çalışmalar sayesinde demir eksikliği durumlarında sadece demir tedavisi yerine demir + çinko tedavisinin daha faydalı olup olmayacağı anlaşılacaktır.

ÖZET

Giriş ve Amaç

Bu çalışmamızda amacımız demir eksikliği anemisi olan erişkin kadınlarda, eksikliklerinde benzer ve örtüşebilen semptom ve bulgular olabilen çinko eksikliğinin olup olmadığını irdelemeye gayret ettik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 30'u sağlıklı kontrol grubun oluşturduğu ve 30'u da demir eksikliği anemisi olan toplam 60 kadın dahil edildi. Demir eksikliği anemisi hem laboratuvar olarak hem de periferik yaymalar yapılarak teyit edildi. Hem DEA'li hem de kontrol grubun serum çinko düzeyleri çalışıldı ve sonuçlar değerlendirildi.

Bulgular

Hem DEA hem de kontrol grubunun yaş açısından demografik dağılımları benzer olarak bulundu. Serum çinko düzeyleri kıyaslandığında, DEA'li grubun çinko düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı saptanacak şekilde düşük tespit edildi. (DEA'li ve kontrol grubunun ortalama çinko düzeyleri sırasıyla 55.87 +/- 10.89 ve 80.20 +/- 8.696 ug/dl idi ve $p < 0.001$)

Sonuç

Demir eksikliği anemili kadınlarda çinko eksikliği de tabloya eşlik edebilmektedir. Eksikliklerinde oldukça fazla sistemik etkileri olabilecek ve benzer, örtüşebilen semptom ile bulguları olabilecek bu iki elementin düzeyleri demir eksikliği durumunda dikkatlice incelenmelidir. Daha da önemlisi demir eksikliğinin ülkemizdeki kadınlarda da oldukça sık görüldüğü dikkate alınırca, bu iki elementin etkileşimlerini irdeleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede DEA durumunda gerekirse demir ile birlikte çinko replasman tedavisinin de tedaviye eklenmesi değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler

Demir, Çinko, Demir Eksikliği, Çinko Eksikliği

SUMMARY

Introduction and Aim

Since similar symptoms and findings can be seen in the deficiencies of both iron and zinc, in our study we aimed to evaluate the serum zinc levels of women with iron deficiency anemia.

Material and Methods

Iron deficient anemic group consisting of 30 and control group consisting of 30 women were included in this study. Iron deficiency anemia was confirmed not only with the laboratory findings, but also with peripheral blood smearing. Serum zinc levels of both groups were measured and the consequences were evaluated.

Findings

The demographic findings of both groups in terms of age were similar. When serum zinc levels compared, it was found to be lower in the iron deficient group than the control group which was statistically significant.

Conclusion

Zinc deficiency may accompany to iron deficiency anemia in women. Similar findings and symptoms affecting a lot of systems in the body may be found both in iron and zinc deficiencies, therefore the levels of zinc must carefully be evaluated in iron deficiency cases. More importantly when it is taken in charge that iron deficiency is still an existing problem in our country, further studies investigating the interactions between these elements must be performed. With the help of these studies, iron + zinc treatment in stead of only iron replacement may be considered in case of iron deficiency.

Kew Words

Iron, Zinc, Iron Deficiency, Zinc Deficiency

KAYNAKLAR

1. İspir M, Emek K. Cerrahi travmanın serum çinko düzeyine etkisi. Türk Tıp ve Eczacılık Dergisi 1998; 12: 251-3.
2. Kayakırılmaz K, Oral SN. Okul öncesi çocuklarda diyet, saç ve serum çinko düzeyleri. Doğa Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.1989; 13: 225-33.
3. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. Physiological Reviews. 1993; 73: 79-118.
4. Ageet PJ. Zinc. Annales Nestle 1994; 52: 91
5. Hempe JM, Cousins RJ. Cystine-rich intestinal protein binds zinc during transmucosal zinc transport. Proc Natl Acad Sci 1991; 88: 9671-4.
6. O'Dell BL. Cystin-rich intestinal protein (crip): a new intestinal zinc transport protein. Nutr Rev 1992; 50: 232-3.
7. Miller LV, et al. Size of the zinc pool that exchange rapidly with plasma zinc in humans: Alternative techniques for measuring and relation to dietary intake. J Nutr 1994; 124: 268-76.
8. Miller LV, Krebs NF, Hambidge KM. Human zinc metabolism: Advances in the modelling of stable isotope data. Adv Exp Med Biol 1998; 445: 253-69.
9. Hambidge KM, Krebs NF, Miller L. Evaluation of zinc metabolism with use of stable-isotope techniques: Implications for the assesment of zinc status. Am J Clin Nutr 1998; 68: 410-3.
10. Bhagavan NV. Medical Biochemistry. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1992: pp. 880-2.
11. Whitney, EN, Hamilton EMN, Rolfes SR. Understanding Nutrition. Fifth Edition. New York: West Publishing Company, 1990: 326-31.
12. Roth HP, Kirchengener M. Zur Biochemie Des Zincs. In: Holtmeimer HJ, Krusejarres JD. Editors. Zinc: biochemie, physiologie, pathophysiologie und Klinik Des Zinstoffwechseis Des menschen. Stuttgart (DE): Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 1991: 67-77.
13. Berg JM, Shi Y. The galvanization of Biology: A Growing Appreciation for the roles of zinc. Science 1996; 271(5252) :1081-5.
14. Decker P, et al. Zinc is an essential cofactor for recognition of DNA binding domain of poly (ADP-ribose) polymerase by antibody in otoimmune rheumatic and bowel disease. Arthritis Rheum 1998; 41: 918-26.
15. Beck FW, Kaplan J, Fine N, Prasad AS. Decreased expression of CD-73 in the CD-8+ subset is associated with zinc deficiency in human patients. J Lab Clin Med 1997; 130: 147-56.

16. Falschuk KH. The molecular basis for the role of zinc in developmental biology. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 41-8.
17. Fraker PJ, Telford WG. A reappraisal of the role of zinc in life and death decision of cell. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215: 229-36.
18. Ploysagnam A, Falciglia GA, Brehm Bj. Effect of marginal zinc deficiency on human growth and development. *J Trop Pediatr* 1997; 43:192.
19. Sanstead HH. Understanding Zinc: Recent observations and interpretations. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 322-7.
20. Prasad AS. Zinc and enzymes. In: Prasad AS. (Ed.). *Biochemistry of zinc*. New York: Plenum; 1993: pp. 17-53.
21. Vallee BL, Auld RS. Zinc methallochemistry in biochemistry. *EXS* 1995; 73: 259-77.
22. Jacob C, Maret W, Valee BL. Control of zinc transfer between thionein, methallothionein and zinc proteins. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 3489-94
23. Coleman JE. Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors, and replication proteins. *Annu Rev Biochem* 1992; 61: 897-946
24. Timson DJ, Wigley DB. Functional domains of an NAD⁺ dependent DNA ligase. *J Mol Biol* 1999; 285: 73-83.
25. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr.* 1997; 17: 37-50.
26. Cai L, Tsiapalis G, Cherian MG. Protective role of zinc methallothionein on DNA damage in-vitro by ferric nitroacetate and ferric salts. *Chem Interact* 1998; 115: 141-51.
27. Elgohari WG, Sidhu S, Krezoski SO, Petering DH, Byrnes RW. Protection of DNA HL-60 cells from damage generated by hydroxyl radicals produced by reaction of hydrogen peroxide with cell iron by zinc methallothionein. *Chem Biol Interact* 1998; 115: 85-107.
28. Bhutta ZA, et al. Zinc investigators collaborative group: Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pool analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1990; 135:689-90.
29. Coleman JE. Zinc enzymes. *Curr Opin Chem Biol* 1998;2: 222-34.
30. Prasad AS. Zinc deficiency in women, infant and children. *J Am Coll Nutr* 1996; 15:113-20.
31. Arcasoy A. İnsan sağlığında çinkonun önemi. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi* 1996; 12: 56
32. Prasad AS. Clinical spectrum of human zinc deficiency. In: Prasad AS. (Ed.) *Biochemistry of zinc*. New York (NY): Plenum; 1993: 219-58.

33. Hambidge M, et al. Zinc, diarrhea and pneumonia. *J Pediatr* 1999; 135: 661-2.
34. Kahari VM, Saariaho-Kere U. Matrix metalloproteinases in skin. *Exp Dermatol* 1997; 6: 199-213.
35. Nishi Y. Zinc and growth. *J Am Coll Nutr* 1996; 15:340-4.
36. Hamdi SA, Nassif OL, Ardawi MS. Effect of marginal or severe dietary zinc deficiency on testicular development and functions of the rat. *Arch Androl* 1997; 38:243-53.
37. Prasad AS. Zinc; The biology and therapeutics of iron *Ann Int Med* 1996; 125: 142-3.
38. Oksel F, Balkan C. Serum çinko düzeyinin iştaha yansıması. Birinci ulusal çinko kongresi 1998; Türkiye: syf. 527-531
39. Çavdar et al. Maternal hair zinc concentration in neural tube defect in Turkey. *Biological Trace Element Research* 1991; 30(1): 81-5
40. Çavdar et al. Effect of zinc supplementation in a Turkish woman with two previous anencephalic infant. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 32:123-5.
41. Scholl et al. Dietary zinc and preterm delivery. *Am J of Epidemiolgy*. Vol:167-70.
42. ASG Farugue et al. Double-blind, randomized, controlled trial of zinc or vitamin A. Supplementation in young children with acute diarrhea. *Acta Pediatr* 1999; 88:154-60.
43. Roy SK, et al. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhea *European Journal of Clinical Nutrition* 1999; 53: 529-34.
44. Katkı Pediatri Dergisi. 1996 Sayı:1 Cilt:17
45. Prasad AS. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism and dwarfism. *J Lab Clin Med* 1993; 61: 537-49.
46. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 403-12.
47. Camitta BM. The anemias. In: Nelson WE, Behrmann RE, Kliegman RM, Arvin AM. (Ed.) *Textbook of Pediatrics* 1996; pp.1378-90.
48. Nancy C, Andrews KR. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH (Ed.). *Nathan and Oski's haematology of infancy and childhood*. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1998. pp: 424-452.
49. Prasad AS. Zinc: An overview. *Nutrition*. 1995; 11: 93-9.
50. Onat T. Vitamin ve mineraller. Onat T, Emerk K. (Ed.). *Temel Biyokimya* Ankara: Saray Medikal; 1997. syf: 819-24.

51. Şaylı TR, Aydın ÖF, İzol R, Kara C, Sarıbaş S. Demir eksikliği anemisinde demir sülfat ve demir hidroksit polimaltoz tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması ve C vitamininin etkisi. Klinik Bilimler ve Doktor. 1999; 5: 233-7.
52. Booth IW. Iron deficiency anemia in infancy and early childhood. Arc Dis Child 1997; 76: 549-54.
53. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 1995; 16: 265-85.
54. Dinçol G. Hipokrom Anemiler. Büyüköztürk K.(Editor). İç Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 1992. syf: 432-8.
55. Massey AC. Microcytic anemia. Haematology Clinics of North America. 1992; 76(3): 549-65.
56. Kushner JP. Hypochromic Anemias. In : Wyngaarden JB, Smith LH. Bennett JD. (Eds.). Cecil Textbook of Medicine 19 th Edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992. syf: 839-46.
57. Sayınalp N. Demir Eksikliği Anemisi. İlaç ve Tedavi Dergisi. 1995; 8(5) : 3-6
58. Flowers CH, Skikne BS, Covell AM. The clinical measurement of serum transferrin receptor. J Lab Clin Med 1989; 114: 368-77.
59. Skine BS, Flowers CH, Cook JD. Serum transferrin receptor: A quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 1990; 75(9): 1870-6.
60. Shih YJ, Baynes RD, Hudson BD, Flowers CH, Skikne BS, Cook JD. Serum transferrin receptor. The Journal of Bioclogical Chemistry 1990; 265(31) : 19077-81.
61. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Serum Transferrin receptor. Annu Rcr Med 1993; 44: 63-77.
62. Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. Nutrition Research Rev 1992; 5: 189-202.
63. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic diseases from iron deficiency anemia. J Lab Cun Med 1992; 19: 385-90.
64. Cook JD, Dassenko S, Skikne BS, Serum transferrin receptor as an index of iron absorption. British Journal of Haematology 1990; 75: 603-9.
65. Cazzola M. New tools for clinical evaluation of erythron function in man (Annotation). British Journal of Haematology 1992; 80: 278-84.
66. Lindenbaun J. An approach to the anemias. In :Wyngaarden JB., Smith LH., Bennett JD (Eds.) Cecil Textbook of Medicine. 19 th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992 pp: 839-46.

67. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Iron deficiency anemia is associated with high concentrations of transferrin receptor in serum. *Clin Chem* 1994; 40: 774-6.
68. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. A transferrin receptor and it's ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.
69. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD, Serum transferrin receptor. *Annu Rev Med* 1993; 44: 63-74.
70. Doğru D, Öztürk R, Çamur S. Anemili hastaya yaklaşım. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995; 16: 251-64.
71. Berçem İ, İçağasıoğlu D, Cevit Ö, Ergür AT, Berçem G, Gültekin A ve ark. Sivas'ta 12-18 yaş grubu adölesanlarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1999; 8: 15-20.
72. Gülez P, Kayserili E, Tosun A, Eryılmaz N. Demir eksikliği anemisinde eritrosit parametrelerinin karşılaştırılması. *Klinik Bilimler ve Doktor* 1998; 4: 875-7.
73. Koç A, Erol Ö, Kösecik M, Vural H, Tatlı MM, Ataş A ve ark. Şanlıurfa ili 12-16 yaş arası çocuklarda demir eksikliği araştırması. *Klinik Bilimler ve Doktor* 1997; 3: 871-3.
74. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In : Lee GR, Bithell TC, Forester J, Athens JW, Lukens JN (Eds.) *Wintrobe's Clinical Haematology*. 9 th edition. Volume 1. Philadelphia / London: Lee and Febiger; 1993 pp:808-33.
75. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in United States of America between 1976-1980. *Am J. Clin. Nutr* 1994; 39: 437-45.
76. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, and at all. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981-95.
77. Goldman L, Ausiello D. Iron deficiency anemia. *Cecil Textbook of Medicine*. Türkçe 22. baskı/2002 s:1003-1006.
78. Finch CA, Bellotti V, Strey S, Lipschitz DA, Cook JD, Pippard MJ, and et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145: 657-63
79. Albayrak Z. Demir Eksikliği Anemisinde Serum Çinko Düzeyi ve Tedavinin Değerlendirilmesi. İstanbul: Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi; 2003
80. J Hastka, JJ Lassere, A Schwarzbeck, R Hehlmann. Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clin Chem* 1994; 40: 768-73
81. Gürgöze MK. Demir Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Çinko, Bakır ve Selenyum Düzeyleri. Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2001
82. Ece A, Uyanık BS, İşcan A, Ertan P, Yiğitoğlu MR. Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia. *Biological Trace Element Research* 1997; 59: 31-9.

83. Sipahi T, Akar N, Dincer N, Cin S. Serum zinc levels in patients with iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2001; 47(2): 122-3.
84. Mikhailova L, Keen E, Raskova K. Iron, copper and zinc content in healthy person and iron deficiency anemia patients. *Vutr Boles* 1981; 20: 114-21.
85. Ma AG, Chen XC, Xu RX, Zheng MC, Wang Y, Li JS. Comparison of serum levels of iron, zinc and copper in anaemic and non-anaemic pregnant women in China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2004; 13(4): 348-52.
86. Whittaker P. Iron and zinc interactions in human. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 442-6.
87. Atmaca H. Multipl Miyelom Hastalarında Serum Bakır ve Çinko Düzeylerinin ve Bakır/Çinko Oranının Hastalık Seyrinde Prognostik Önemi. Malatya: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2005
88. Klinik Bilimlere Giriş. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTIP A.Ş yayınları – 1997 syf: 431.
89. Mc Mahon RJ, Cousins RJ. Regulation of the zinc transporter Zn T-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:4841-6.
90. Mc Mahon RJ, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *J Nutr.* 1998; 128: 667-70.
91. King LE, Fraker PJ. Zinc deficiency in mice alters myelopoiesis and hematopoiesis. *J Nutr* 2002; 132: 3301-7.
92. King LE, Frentzel JW, Mann JJ, Fraker PJ. Chronic zinc deficiency in mice disrupted T cell lymphopoiesis and erythropoiesis while B cell lymphopoiesis and myelopoiesis were maintained. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 494-502.
93. Konomi A, Yokoi K. Zinc deficiency decreases plasma erythropoietin concentration in rats. *Biol Trace Elem Res* 2005; 107: 289-92.
94. Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J Nutr* 2000; 130:1447-54.
95. O'Dell BL. Role of zinc in plasma membrane function. *J Nutr* 2000; 130: 1432-6.
96. Olivares M, Hertrampf E, Uauy R. Copper and zinc interactions in anemia: A public health perspective Institute of Nutrition and Food Technology (INTA), University of Chile, Chile./ London School of Hygiene and Tropical Medicine, London University, UK.
97. Crofton RW, Gvozdanovic D, Gvozdanovic S, et al. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:141-4.
98. Rossander-Hulten L, Brune M, Sandstrom B, Lonnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 152-6.

99. Friel JK, Serfass RE, Fennessey PV, et al. Elevated intakes of zinc in infant formulas do not interfere with iron absorption in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 312-6.
100. Olivares M, Pizarro F, Ruz M. Inhibition of iron absorption by zinc. *Pediatr Res* 2005; 57:924 (abstr.).
101. Herman S, Griffin I, Suwanti S, et al. Cofortification with zinc sulfate, but not zinc oxide, decreases iron absorption in Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 813-7.
102. Lopez de Romana D, Salazar M, Hambidge M, et al. Iron absorption by Peruvian children consuming wheat products fortified with iron only or iron and one of two levels of zinc. *Proceedings of FASEB Experimental Biology*; 2005 April 2-6; San Diego (abstr. 274.23).
103. Yamaji S, Tennant J, Tandy S, Williams M, Srani SKS, Sharp P. Zinc regulates the function and expression of iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett* 2001; 507: 137-41.
104. Bayramoğlu MH. Demir eksikliği anemisi ile kronik hastalıklar anemisinin ayırımında serum transferrin reseptör düzeyinin önemi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1995