

Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi

Yasin ŞAHİN (*), Derya AYDIN-ŞAHİN (**)

ÖZET

Çalışmanın amacı, demir eksikliği olan çocuklarda çinko eksikliğinin prevalansını saptamaktır. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı konmuş, yaşları 1-12 yıl arasında değişen 49'u erkek, 20'si kız toplam 69 çocuk ile yaşları 1-12 yıl arasında değişen 16 erkek, 8 kız toplam 24 sağlıklı çocuk çinko eksikliği açısından incelendi. Tüm çocukların iştah durumları, anne sütü, inek sütü, çay, kırmızı et ve balık tüketimleri sorgulandı. Demir eksikliği anemisi olan grupta serum çinko düzeylerini, kontrol grubunun ortalama serum çinko düzeyinden anlamlı bir şekilde düşük bulduk ($p<0.05$). Bununla birlikte, hasta grubunda serum çinko düzeyi düşüklüğünün prevalansı da oldukça yüksekti (% 49.2). Bu durum, çinko eksikliğini tanımlayacak duyarlı ve basit tanı testleri rutine girene kadar çocukluk çağı gibi yüksek risk grubunda erken dönem destek programları düşünülmesi gereğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, çinko eksikliği, çinko düzeyi, çocuk

SUMMARY

Evaluation of serum zinc levels in iron deficiency anemia

The aim of this study is to detect the prevalence of zinc deficiency in children with iron deficiency anemia. In this study, sixty-nine children with iron deficiency anemia ages between 1-12 years (49 male, 20 female) and 24 healthy children, ages between 1-12 years (16 male, 8 female) were examined to investigate zinc deficiency. All children were investigated about level of their appetite, ingestion of cow's milk, tea, meat, fish and breast feeding. We detected statistically significant lower level of zinc in the group of iron deficiency anemia compared with the control ($p<0.05$). The prevalence of zinc deficiency was also significantly higher in iron deficiency group (49.2 %). This situation suggests the necessity of developing supplementation programs for high risk groups like childhood until more sensitive and simple laboratory tests to detect zinc deficiency are available in routine clinical use.

Key words: Iron deficiency anemia, zinc deficiency, zinc level, child

Dünyada en sık görülen element eksikliği demir eksikliğidir. Demir eksikliği anemisi sütçocukluğu ve çocukluk döneminde en sık görülen hematolojik hastalık olup, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sorundur. Diyette yüksek miktarda fitat bulunması ve yetersiz hayvansal gıda ile beslenme demir eksikliği anemisine ve dolayısıyla çinko eksikliğine neden olur. Fitat, fitik asidin bir tuzu olup, tahıllarda yüksek oranda bulunur, birçok minerallerle şelasyon yapar, insolubl kompleksler oluşturur, bu kompleksler sindirilemez ve emilemez. Tüketilen besinlerde yeterli miktarda çinko bulursa da eğer besin fitat bakımından zenginse çinko biyoyararlanımını önemli ölçüde kısıtlanmaktadır (1-4). Bu nedenle, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliğinin bir arada görülmesi kaçınılmazdır, ancak çinko eksikliği konusunda çalışmalar az olduğundan bilgiler yetersizdir (5).

MATERYAL ve METOD

Haziran 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında Gaziantep SSK Bölge Hastanesi (yeni adıyla Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran yaşları 1-12 yıl arasında değişen 49 erkek ve 20 kız toplam 69 çocuk çalışma grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak da yaşları 1-12 yıl arasında değişen 16'sı erkek, 8'i kız toplam 24 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Yakın zamanda demir ve çinko tedavisi alanlar, herhangi bir kronik hastalık veya akut infeksiyöz bir durumu olanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm olgular tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon, periferik yayma, serum demiri, total demir bağlama kapasitesi ve ferritin düzeyi ile değerlendirildi. Bunlara ek olarak, çalışma grubundaki olgulara hemoglobin elektroforezi ve çinko düzeyi tayini yapıldı. Ayrıca, çalışma grubunda tam idrar tahlili ve gaitada gizli kan tetkiki yapılarak aneminin kan kaybına bağlı olmadığı gösterildi. Kan örnekleri her iki grupta kol venlerinden ve mutlak açlık durumunda alındı. Çalışma için Gaziantep

Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm çocuklarda boy ölçümleri Harpenden stadiometresi ile ölçüldü. Hematolojik testler 0.1 ml NaEDTA içeren tüplere 2 ml kan alınarak, Technicon RA-XT otoanalizatörü ile Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapıldı. Serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) tayini Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle Roche Modular System otoanalizatörü ile yapıldı. Ferritin düzeyi de Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Automated Chemiluminescence System (IMMULITE Automated immunoassay system; Immulite DPC, Los Angeles, CA, USA) ile ölçüldü. Serum çinko düzeyleri ise Gaziantep Gama Tıp Laboratuvarı aracılığıyla Ankara Düzen laboratuvarında atomik absorpsiyon spektrofotometrik yöntemiyle çalışıldı.

Demir eksikliği anemisi tanısı konulurken şu kriterler kullanıldı (6): Hct <% 32, Hb <11 g/dl, MCV <72 fl, RDW >% 16, Fe <30 mcg/dl, TDBK >400 mcg/dl, Ferritin <10 mg/dl. Serum çinko düzeylerinin 75-150 µg/dl arasındaki değerleri normal kabul edildi.

Veriler, student's t-testi, Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi ile değerlendirildi. Sonuçlar p <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 69 çocuğun 49'u erkek (% 71.0), 20'si kız (% 29.0) idi. Yaşları 13-144 ay arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 39.5±30.2 ay olarak bulundu. Kontrol grubundaki 24 çocuğun 16'sı erkek (% 66.7) ve 8'i kız (% 33.3) idi. Kontrol grubunun yaşları da 13-144 ay arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 44.5±38.1 ay idi. Çalışma grubundaki çocukların boy ortalamaları 92.6±18.0 cm, kontrol grubunun boy ortalamaları ise 94.0±20.4 cm idi. Çalışma grubunun ağırlık ortalaması 14.2±6.2 kg, kontrol grubunun ağırlık ortalaması 15.7±6.5 kg tespit edildi. İki grup yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Çalışma grubu ile kontrol grubu Hb, Hct, MCV, RDW, Fe, TDBK, Ferritin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark tespit edildi (p<0.0001) (Tablo 1). Çalışma grubu ile kontrol grubu serum çinko düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0.005) (Tablo 2).

Çalışma grubundaki 69 hastanın 43'ünde (% 62.3) iştahsızlık yakınması mevcut iken, kontrol grubunda 24 çocuktan 7'sinde (% 29.1) iştahsızlık yakınması vardı. Çalı-

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunda Hb, Hct, MCV, RDW, Fe, TDBK ve Ferritin değerlerinin karşılaştırılması.

	Çalışma grubu (n=69)	Kontrol grubu (n=24)	p
Hb (g/dL)	9.6±1.3	13.7±0.8	<0.0001
Hct (%)	28.5±3.6	41.4±2.5	<0.0001
MCV (fL)	62.1±7.9	81.6±3.2	<0.0001
RDW (%)	17.6±7.9	13.2±0.9	<0.0001
Fe (mg/dL)	21.4±6.3	93.7±27.0	<0.0001
TDBK (mg/dL)	451.8±35.8	267.0±45.2	<0.0001
Ferritin (ng/mL)	7.8±5.0	47.6±17.2	<0.0001

Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun serum çinko düzeyleri, anne sütü ile beslenme süreleri ve yılda geçirilen infeksiyon sayısı yönünden karşılaştırılması.

Grup	n	Serum çinko düzeyi (µg/dL)*	Anne sütü ile beslenme süresi (ay)*	İnfeksiyon sayısı (sayı/yıl)**
Çalışma	69	79.8±14.7	4.1±1.6	3.0±1.0
Kontrol	24	90.0±15.0	5.3±1.0	1.7±0.7

* p<0.005, **p<0.0001

şma ve kontrol grubu iştahsızlık durumuna göre karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0.05). Anne sütü ile beslenme sürelerine göre gruplar karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.005). Yılda geçirilen infeksiyon sayısına göre çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p<0.0001) (Tablo 2).

Çalışma ve kontrol grubunda inek sütü ve/veya çay tüketimi; hiç, az, orta ve çok olmak üzere 4 kategoride değerlendirildi. Gruplar biberon ile beslenmenin ağırlıklı olduğu 1-4 yaş ve biberonun bırakılmış olduğu 4 yaş üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı (Tablo 3). Çalışma grubunda inek sütü ve/veya çay alımının 1-4 yaş ve 4-12 yaşa göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.05). Bu fark, 1-4 yaş grubundaki çocuklarda inek sütü ve çay tüketiminin fazla olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda, inek sütü ve/veya çay tüketimi ile 1-4 yaş ve 4-12 yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Bir ile 4 yaş arasındaki hasta (n=55) ve kontrol (n=17) grupları inek sütü ve/veya çay tüketim durumlarına göre karşılaştırıldıklarında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.05).

Çalışma ve kontrol grupları aylık kırmızı et ve balık tüketim durumlarına göre karşılaştırıldıklarında, araların-

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunda inek sütü ve/veya çay tüketim durumu.

Grup	1-4 yaş		4-12 yaş		Toplam	
	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol	Çalışma	Kontrol
Hiç almıyor	5 (% 9.0)	4 (% 23.5)	2 (% 14.3)	1 (% 14.2)	7 (% 10.1)	5 (% 20.8)
Az alıyor	8 (% 14.6)	4 (% 23.5)	6 (% 42.9)	2 (% 28.6)	14 (% 20.3)	6 (% 25.0)
Orta alıyor	16 (% 29.2)	5 (% 29.5)	3 (% 21.4)	2 (% 28.6)	19 (% 27.6)	7 (% 29.2)
Çok alıyor	26 (% 47.2)	4 (% 23.5)	3 (% 21.4)	2 (% 28.6)	29 (% 42.0)	6 (% 25.0)
Toplam	55 (% 100)	17 (% 100)	14 (% 100)	7 (% 100)	69 (% 100)	24 (% 100)

Tablo 4. Çalışma ve kontrol gruplarının kırmızı et ve balık tüketimlerinin karşılaştırılması.

Grup	n	Kırmızı et tüketimi (defa/ay)	Balık tüketimi (defa/ay)
Çalışma	69	1.3±0.6	0.7±0.5
Kontrol	24	2.3±0.7	1.0±0.5
p		<0.0001	<0.05

da anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi sütçocukluğu ve çocukluk döneminde en sık görülen hematolojik hastalık olup, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sorundur. Ayrıca büyümenin hızlandığı ergenlik öncesi dönemde de görülme sıklığı artar (2,5-10).

Prasad ve ark., bir grup çocukta demir eksikliği anemisi, hepatosplenomegali, hipogonadal cücelik ve jeofaji şeklinde kendini gösteren bir sendrom ile çinko eksikliği arasında ilişki kurmuşlardır (11).

Çinko eksikliğinin gelişmekte olan ülkelerde insanların besinlerini daha çok tahıllardan sağlamalarına ve tahılların yüksek düzeyde fitat içermesine ve jeofajiye bağlı olduğu bildirilmiştir (1). Literatürler ile uyumlu olarak, çalışmamızda da demir eksikliği anemisi olan grupta 69 olgudan 26'sında (% 37.6) jeofaji tespit ettik. Bunların da 22'sinde (% 84.6) ileri derecede çinko eksikliği mevcut idi.

Diyette yüksek miktarda fitat bulunması ve yetersiz hayvansal gıda ile beslenme demir eksikliği anemisinde ve dolayısıyla çinko eksikliğine neden olur. Tüketilen besinlerde yeterli miktarda çinko bulursa da, eğer besin fitat bakımından zenginse çinko biyoyararlanımı önemli ölçüde kısıtlanmaktadır (1-4,12). Ayrıca, demir eksikliği

anemisinde çinko düzeylerinin düşük olmasının bir diğer nedeni de, hem yerine Zn-protoporfirin yapımının artmış olması ve demir yerine çinkonun protoporfirin yapısına katılması olabilir (13). Bu nedenle, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliğinin bir arada görülmesi kaçınılmazdır.

Çinko düzeyinin tespitinde serum, saç, idrar, eritrosit, lökosit ve beyin-omurilik sıvısı örnekleri kullanılabilir. Serum çinko düzeyi albumin düzeyi, infeksiyon, inflamasyon, doku harabiyeti ve akut hastalık gibi durumlardan etkilenir (14,15). Bu nedenle, çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunun seçiminde serum çinko düzeyini etkileyen faktörlerin olmamasına dikkat edildi.

Çalışma grubu ile kontrol grubu Hb, Hct, MCV, RDW, Fe, TDBK, Ferritin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark tespit edildi ($p<0.0001$). Bu, çalışma grubundaki çocuklarda ileri derecede demir eksikliği olduğunu göstermektedir. Erdoğan ve ark. demir eksikliği anemisi olan 1-12 yaşlarındaki 35 çocukta serum çinko düzeylerini, 1-12 yaşlarındaki 20 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit etmişlerdir ($p<0.001$) (16). Aynı çalışmada, serum çinko düzeyi düşüklüğünün prevalansı ise çalışma grubunda % 82.8 bulunmuştur. Benzer şekilde, biz de çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan grupta serum çinko düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulduk ($p<0.005$). Çalışma grubunda serum çinko düzeyi düşüklüğünün prevalansını ise % 49.2 tespit ettik. Çalışma sonuçlarımız ile oldukça benzer bir çalışma olmakla birlikte, serum çinko düzeyi düşüklüğü prevalansının bizimkinden yüksek olmasının nedenleri, seçilen çalışma grubunun sosyo-ekonomik düzeyinin daha düşük olması ve olgu sayısının azlığı olabilir.

Ece ve ark., demir eksikliği anemisi olan 1-4 yaşlarındaki 60 çocukta serum çinko düzeylerini, 1-14 yaş gru-

bundaki 64 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulmuşlardır ($p<0.05$) (17). Ece ve ark.'nın yaptığı çalışmada olduğu gibi, biz de çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan grupta serum çinko düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde düşük bulduk ($p<0.005$).

Çalışma ve kontrol grupları boy ve ağırlık ortalamaları yönünden karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak kontrol grubundaki çocuklar, çalışma grubuna göre daha üst persantillerde yer almaktaydı. Çalışma grubundaki çocukların boy ve ağırlık ortalamalarının kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmesi, literatürle uyumlu olarak demir ve çinko eksikliğinin büyümei negatif yönde etkilediğini göstermektedir (5). Çalışmamızdaki veriler ile uyumlu olarak, Demirel ve ark. yaptığı çalışmada normal varyant boy kısalığı olan olguların % 12.8'inde çinko eksikliği saptamıştır (18).

Hastaların beslenmesi ayrıntılı olarak sorgulandı. Çalışma grubunda sadece anne sütü ile beslenme süresi 4.1 ± 1.6 ay, kontrol grubunda 5.3 ± 1.0 ay idi. Kontrol grubu istatistiksel olarak daha fazla anne sütü almıştı ($p<0.005$). Bu sonuç 4-6 ay tek başına anne sütü verilmesinin demir gereksinimini karşılayacağını göstermektedir (19).

Çalışma ve kontrol grubunda inek sütü ve/veya çay tüketimi; hiç, az, orta ve çok olmak üzere 4 kategoride değerlendirildi. Gruplar biberon ile beslenmenin ağırlıklı olduğu 1-4 yaş ve biberonun bırakılmış olduğu 4 yaş üstü olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bir ile dört yaş grubunda çalışma ve kontrol grupları karşılaştırıldığında süt ve/veya çay tüketimi çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla tüketilmekteydi ($p<0.05$). Bu durum 1-4 yaş grubunda demir eksikliği anemisi gelişmesinde süt ve/veya çay tüketiminin önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. Fazla süt ve/veya çay tüketimi aynı zamanda demir eksikliğinde yüksek oranda saptadığımız çinko eksikliğinin de bir nedeni olabilir (20).

Midye ve istiridye gibi deniz ürünleri ve kırmızı et çinko bakımından zengin kaynaklardır (12). Günümüzde gelişmiş ülkelerde bile sınırda çinko eksikliklerinin sık görülmesinin nedeni bu ülkelerde tüketim eğiliminin kırmızı etten, fitat düzeyi yüksek tahıl ürünlerine doğru kayması olabilir (12). ABD'de yapılan çalışmalarda ço-

çukların sadece % 10'unun et tükettiği tespit edilmiştir (21,22). Bu durum karşısında gerekli demir ihtiyacını sağlamak için tahıllara demir ilavesi yapılmış, ancak bu uygulamayla çinko ihtiyacının sadece % 50-60'ı karşılanmıştır. Bu doğal besinlerden vazgeçilip zenginleştirilmiş besinlerin veya sadece destek vermenin bir sakıncasını ortaya koymaktadır (21,22). Kılınç ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, Kahramanmaraş'ta çocukların % 10.1'inin hiç et yemediği saptanmıştır (20). Aynı oranda çalışmamızda da 69 olgunun 7'sinin (% 10.1) hiç et yemediği tespit edildi. Çalışmamızda ayda ortalama 1.28 ± 0.6 kez et tüketildiğini gördük. Bu sayı kontrol grubunda 2.3 ± 0.8 idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.0001$). Genel olarak et tüketilme oranının her iki grupta da düşük olmasının sebebi, çalışma yaptığımız bölgede sosyo-ekonomik düzeyin düşük olması ve annelerin besin tüketim bilgisinin yeterli olmayışı olabilir.

Çalışma grubunda ayda 0.7 ± 0.5 kez, kontrol grubunda ise 1.0 ± 0.5 kez olmak üzere yetersiz düzeyde balık tüketimi olduğunu tespit ettik. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Benzer şekilde, Erdoğan ve ark. da İstanbul'da yaptığı çalışmada yetersiz düzeyde balık tüketimi olduğunu tespit etmiştir (16). Balığın ekonomik olarak kırmızı etten daha uygun olmasına rağmen bu kadar az tüketilmesi sağlıksız beslenme alışkanlıklarının olduğunu göstermektedir.

Çinko immün sistem için esansiyel bir elementtir, birincil olarak T hücre fonksiyonlarını ve diğer immün hücreleri kapsar. Bundan dolayı çinko eksikliği infeksiyonlara eğilimi artırmaktadır (23-25). Demir eksikliği de immün fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır (26). Szawal ve ark., akut alt solunum yolu infeksiyonu olan 609 sütçocuğu ve okul öncesi çocukta yaptığı çalışmada, 10 mg/gün çinko desteğinin akut alt solunum yolu infeksiyonu sıklığını azalttığını tespit etmiştir (23). Çalışmamızda yılda geçirilen infeksiyon sayısı hasta grubunda 3.0 ± 1.0 , kontrol grubunda ise 1.7 ± 0.7 bulundu. Çalışma grubundaki olgular kontrol grubuna göre daha sık infeksiyon geçirmişti ($p<0.0001$). Çalışma sonucunda elde ettiğimiz bu veriler, literatürlerle uyumlu olarak demir ve çinko eksikliği bulunan çocukların daha sık infeksiyon geçirdiğini göstermektedir.

Çinko tat tomurcuklarının büyüme ve gelişmesi üzerine trofik bir etki gösteren "gustin" denilen faktörün aktif forma geçmesini sağlar. Çinko eksikliğinde bu nedenle

iştahsızlık görülmektedir (27). Çalışmamızda hasta grubunda % 62.3, kontrol grubunda % 29.1 oranında iştahsızlık tespit ettik. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Demir eksikliği saptanan olgularda, etkili demir tedavisine rağmen anemide düzelme olmazsa diğer elementlerin eksiklikleri düşünülmelidir (28). Nutrisyonel çinko eksikliği prevalansının yüksek olduğu ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde büyüme geriliği ve infeksiyonlara aşırı duyarlılık yaygın olarak görülmektedir (1,5). Çinko eksikliğini tanımlayacak duyarlı ve basit tanı testleri rutine girene kadar çocukluk çağı gibi risk gruplarında erken dönem destek programları düşünülmelidir (16,29). Ekmeklerin ve sütün çinko ile zenginleştirilmesi ülke çapında çinko eksikliğinin ortadan kaldırılmasında etkili ve ekonomik bir yöntem gibi görünmektedir (16,30,31).

KAYNAKLAR

1. Prasad AS: Zinc deficiency. *BMJ* 326:409-410, 2003.

2. Krittaphol W, Bailey KB, Pongcharoen T, et al: Low zinc, iron and calcium intakes of Northeast Thai school children consuming glutinous rice-based diets are not exacerbated by high phytate. *Int J Food Sci Nutr* 57:520-528, 2006.

3. Sipahi T, Akar N, Dinçer N, et al: Plasma zinc levels in patients with iron deficiency anemia. *J of Tropical Pediatrics* 47:122-123, 2001.

4. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, et al: Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 131:2860-2865, 2001.

5. Wasantwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, et al: Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth, of apparently healthy, breast-fed infants in rural communities of northeast Thailand. *J Nutr* 136:2405-2411, 2006.

6. Andrews NC, Kenneth RB: Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Oski SH (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders, Vol 1:423-461, 1998.

7. Glader B: Anemias of Inadequate Production. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed) Philadelphia: WB Saunders 1606-1617, 2004.

8. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, et al: Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 84:1261-76, 2006.

9. Özmert EN: Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: Beslenme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 48:179-195, 2005.

10. Ağaoglu L: Demir eksikliği anemisi ve mental fonksiyonlara etkisi. *Türk Hematoloji Derneği. V. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu*. İstanbul: Mart Matbaacılık Sanatları A.Ş. 102-107, 2000.

11. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, et al: Clinical and experimental zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lab Clin*

Med 116:737-749, 1990.

12. Arcasoy A: Çinko ve çinko eksikliği. (2.baskı) İstanbul: Öğütler Ofset, 1-43, 2002.

13. Bahar A, Karademir K, Aral YZ, ve ark: Çocuklardaki demir eksikliğinin tespitinde serum demiri ve eritrosit çinko protoporfirin/hem oranının yeri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 46:24-29, 2003.

14. Miller LV, Krebs NF, Hambidge KM: Human zinc metabolism: advances in the modeling of stable isotope data. *Adv Exp Med Biol* 445:253-269, 1998.

15. Hambidge KM, Krebs NF, Miller L: Evaluation of zinc metabolism with use of stable-isotope techniques: implications for the assessment of zinc status. *Am J Clin Nutr* 68:410S-413S, 1998.

16. Erdoğan S, Akyol B, Önal H, ve ark: Demir eksikliği anemisinde serum çinko düzeylerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 3(1):49-55, 2003.

17. Ece A, Uyanık BS, Iscan A, et al: Increased serum copper and decreased serum zinc levels in children with iron deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 59:31-39, 1997.

18. Demirel F, Bideci A, Çamurdan MO, ve ark: Çocuklarda boy kısalığında etiyolojik etmenler. *Türk Pediatri Arşivi* 40:39-43, 2005.

19. Miller LV, Hambidge KM, Naake VL, et al: Size of the zinc pools that exchange rapidly with plasma zinc in humans: alternative techniques for measuring and relation to dietary zinc intake. *J Nutr* 124:268-276, 1994.

20. Kılınç Y, Antmen B, Tanyeli A, et al: The hight percentiles, nutritional and socioeconomic status and zinc profiles in primary school children in southern part of Turkey. *Second International Zinc Symposium* 1998.

21. Krebs NF: Dietary zinc and iron sources, physical growth and cognitive development of breastfed infants. *J Nutr* 130:358S-360S, 2000.

22. Skinner JD, Carruth BR, Houck KS, et al: Longitudinal study of nutrient and food intakes of infants aged 2 to 24 months. *J Am Diet Assoc* 97:496-504, 1997.

23. Sazawal S, Black RE, Jalla S, et al: Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double blind, controlled trial. *Pediatrics* 102:1-5, 1998.

24. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, et al: Serum thymulin in human zinc deficiency. *J Clin Invest* 82:1202-1210, 1988.

25. Rink L, Haase H: Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol* 28:1-4, 2007.

26. Ince E, Kemahli S, Uysal Z, et al: Mild zinc deficiency in preschool children. *J Trace Elem Exp Med* 7:135-141, 1995.

27. Henkin RI, Laws JS, Nelson NR: The role of zinc on the trophic growth factors, nerve growth factor and gustin. In: Hurley LS, Keen LL, Blönnnerdal B, Rucker RB (eds.) *Trace elements in man and animals*: New York and London: WB Saunders, 385-387, 1988.

28. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, et al: Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *Am J Clin Nutr* 71:1485-1494, 2000.

29. Abdulla M, Suck C: Blood levels of copper, iron, zinc and lead in adults in India and Pakistan and the effect of oral zinc supplementation for six weeks. *Biol Trace Elem Res* 61:323-331, 1998.

30. Kilic I, Ozalp I, Coskun T, et al: The effect of zinc supplemented bread consumption on school children with asymptomatic zinc deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 26:167-171, 1998.

31. Villalpando S, Shamah T, Rivera JA, et al: Fortifying milk with ferrous gluconate and zinc oxide in a public nutrition program reduced the prevalence of anemia in toddlers. *J Nutr* 136:2633-7, 2006.