



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PEDİATRİ SERVİSİNDE YATAN ÇOCUK HASTALARDA
DEMİR, VİTAMİN B12 VE FOLAT EKSİKLİĞİNE BAĞLI
ANEMİ SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ayşe Merve EKER
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes COŞKUN**

GAZİANTEP – 2019

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PEDİATRİ SERVİSİNDE YATAN ÇOCUK HASTALARDA
DEMİR, VİTAMİN B12 VE FOLAT EKSİKLİĞİNE BAĞLI
ANEMİ SIKLIĞININ BELİRLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Merve EKER

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes COŞKUN

GAZIANTEP – 2019

TEZ ONAY SAYFASI

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

TEZİN ADI

Pediatri servisinde yatan çocuk hastalarda demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemi sıklığının belirlenmesi
Dr Ayşe Merve EKER

TARİH

23.05.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....
Prof.Dr. Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes COŞKUN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes COŞKUN (İmza)
2. Doç.Dr. Nilgün ÇÖL (İmza)
3. Doç.Dr. Ünal SARIKABADAYI (İmza)

I. ÖNSÖZ

Tüm hayatım boyunca üzerimdeki emeklerini asla ödeyemeceğim, emek ve fedakarlıkları sayesinde bugün bulunduğum yerde olduğum canım annem ve babama çok teşekkür ediyorum.

Tezimi yazarken yaşadığım tüm süreçlerde bana destek ve yardımcı olan sevgili hayat arkadaşım Ökkeş'e sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez yazma sürecinde bana çok yardımcı ve destek olan canım kardeşim Mustafa'ya teşekkür ederim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve istatistiksel analizinin yürütülmesindeki yardımları ve yol göstericiliğinden dolayı tez danışmanlığımı yürüten Öğretim Görevlisi Doktor Mehmet Enes COŞKUN hocama çok teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimimde katkıları olan tüm değerli hocalarıma teşekkür ediyorum.

Dr. Ayşe Merve ÇİMEN

Gaziantep - 2019

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Eritropez	3
2.2. Eritrosit Fizyolojisi	3
2.3. Anemi	4
2.3.1. Aneminin Tanımı	4
2.3.2. Anemi Değerlendirilmesi.....	6
2.3.3. Anemi Sınıflandırılması.....	6
2.3.4. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması	6
2.3.5. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırılması.....	8
2.4. Demir Metabolizması	10
2.4.1. Demir Emilimi	11
2.4.2. Demir Metabolizmasının Düzenlenmesi	15
2.4.3. Demir Eksikliği Anemisi	16
2.4.4. Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular.....	18
2.4.5. Demir Eksikliğinde Labaratuvar Bulgular.....	20
2.4.6. Demir Eksikliği Anemisinde Önlem ve Tedavi.....	21
2.5. B12 Vitamin Metabolizması.....	23
2.5.1. B12 Eksikliğinde Labaratuvar	27
2.5.2. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi	28
2.6. Folik Asit	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Evren ve Örneklem.....	32

3.2. Veri Toplama	32
3.3. Boy ve Kilo Ölçümü.....	33
3.4. Hemogram ve Retikülosit.....	33
3.5. Vitamin B12, Folat ve Ferritin	33
3.6. Serum Demir - Demir Bağlama Kapasitesi ve C-Reaktif Protein	33
3.7. Verilerin Kaydedilmesi, Analizi ve Değerlendirilmesi	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR.....	55



III. ÖZET

PEDİATRİ SERVİSİNDE YATAN ÇOCUK HASTALARDA DEMİR, VİTAMİN B12 VE FOLAT EKSİKLİĞİNE BAĞLI ANEMİ SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Dr. Ayşe Merve EKER

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Enes COŞKUN

Mayıs - 2019, 77 Sayfa

Giriş ve Amaç : Anemi dünya genelinde sık görülen ve insan sağlığını etkileyerek önemli sonuçlara neden olan bir halk sağlığı problemidir. Anemi yaşamın tüm dönemlerinde insanları etkileyebilmektedir ancak en çok etkilenenler okul çağı öncesi çocuklar ve gebelerdir. Aneminin en sık nedeni nutrisyonel anemidir. Nutrisyonel anemi demir, vitamin B12, folat, çinko ve bakır gibi mikrobelerin yoksunluğunda ortaya çıkar. Demir eksikliği çocukluk çağında en sık görülen nutrisyonel eksikliklerdir. Bu çalışma servise yatırılan ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve primer kemik iliği hastalığı olmayan çocuklarda nutrisyonel anemi sıklığını saptamak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yapmış olduğumuz çalışma kesitsel bir çalışma olup, Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde yatan toplam 890 hasta üzerinde yürütülmüştür. Hastalar içinden KBY ve primer kemik iliği hastalığı olan çocuklar çıkarıldı ve geriye kalan 131 hastanın hemogram, retikülosit düzeyi, vitamin B12, folat, ferritin, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri belirlendi. Boy ve kiloları ölçülerek Türk çocuklarının persentil büyüme eğrilerine göre değerlendirildi.

Bulgular: Serviste yatan 890 hastada anemi oranı %54 olarak tespit edildi. KBY ve primer kemik iliği hastalığı olan hastalar çıkarıldığında ise anemi oranı %14,7 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen hastaların %40'ı 0-2 yaş grubundaydı. Kız ve erkek hastalar arasında hemoglobin, retikülosit, demir, ferritin, vitamin B12 ve folat değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların %55'inde herhangi bir nutrisyonel eksiklik tespit edilemedi, %37'sinde demir eksikliği, %3'ünde vitamin B12 eksikliği ve %13'ünde folat eksikliği tespit edildi. Hastaların; %44,3'ünde ortalama eritrosit hacmi (MCV) düşük (mikrositer), %48,8'unda MCV normal (normositer), %6,9'unda MCV yüksek (makrositer) bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan %56,5'i akut enfeksiyonlar nedeniyle servise yatırılan hastalardan oluşuyordu.

Sonuç: En sık rastlanan nutrisyonel anemi demir eksikliği anemisiydi. Vitamin B12 eksikliğini değerlendirmesini sadece serum vitamin B12 düzeyi ile yapmak yanlış pozitif veya negatif sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir. MCV değerini vitamin B12 ve folat eksikliği anemisini tanımda yardımcı parametre olarak kullanmak yanıltıcı olabilir. Akut enfeksiyonlar esnasında tespit edilen ve herhangi bir nutrisyonel eksikliğin eşlik etmediği anemiler akut enfeksiyon anemisi olarak değerlendirilebilir. Ancak bu hastalarda enfeksiyon sonrasında anemi parametrelerini tekrar değerlendirmek gerekir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Nutrisyonel Anemi.

IV. ABSTRACT

DETERMINATION OF FREQUENCY OF ANEMIA RELATED TO IRON, VITAMIN B12 AND FOLATE DEFICIENCY IN PEDIATRI PATIENS IN PEDIATRICS SERICE

Dr. Ayşe Merve EKER

Recidency Thesis, Pediatric

Thesis Advisor: Assist. Prof. Dr. Mehmet Enes COŞKUN

May - 2019, 77 Pages

Introduction and Objective: Anemia is a common public health problem in the world and causes significant consequences by affecting human health. Anemia can affect people of all ages, but the most affected are preschool children and pregnant women. Nutritional anemia is the most common cause of anemia. Nutritional anemia occurs in the absence of micronutrients such as iron, vitamin B12, folate, zinc and copper. Iron deficiency is the most common nutritional deficiency in childhood. This study was conducted to determine the frequency of nutritional anemia in children staying in the service without chronic renal failure (CRF) and primary bone marrow disease.

Material and Methods: Our study was a cross-sectional study performed on 890 patients who were hospitalized in Gaziantep University Faculty of Medicine Hospital pediatrics service between January and June 2018. Children with primary bone marrow disease and CRF were excluded and hemogram, reticulocyte, vitamin B12, folate, ferritin, C-reactive protein (CRP) levels were determined for the remaining 131 patients. Their height and weight were measured and evaluated against the percentile growth curves of Turkish children according.

Findings: The rate of anemia was found to be 54% in 890 patients who were hospitalized. The rate of anemia was found to be 27% after exclusion of patients with CRF and primary bone marrow disease. 40% of the patients included in the study were in the 0-2 age group. There was no significant difference between hemoglobin, reticulocyte, iron, ferritin, vitamin B12 and folate levels ($p > 0.05$) of female and male patients.

No nutritional deficiency was detected in 55% of the patients, while 37% had iron deficiency, 3% had vitamin B12 deficiency and 13% had folate deficiency. The mean erythrocyte volume (MCV) was low (micrositer) in 44.3%, MCV was normal (normositer) in 48.9%, and MCV was high (macrocytic) in 6.9% of the patients. 55% of the patients included in the study were patients who were admitted to the service due to acute infections.

Result: The most common nutritional anemia is iron deficiency anemia. One can be misled to inaccurate negative or positive results by evaluating the deficiency of vitamin B12 with only serum vitamin B12 levels. It can be misleading to use MCV levels as an auxiliary parameter in the recognition of vitamin B12 and folate deficiency anemia.

Anemia detected during acute infections which is not accompanied by any nutritional deficiencies can be evaluated as acute infection anemia. However, in these patients, anemia parameters should be re-evaluated after infection.

Keywords: Anemia, Nutritional Anemia

V. KISALTMALAR

CRP	: C-Reaktif Protein
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
TfR	: Transferrin Reseptörü
DNA	:Deoksiribonükleik asit
RNA	:Ribonükleik asit

VI. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Normal Hemoglobin, Hematokrit ve Eritrosit Ortalama Hacmi için Ortalama ve Alt Sınırlar	5
Tablo 2. Mikrositik Anemiler	7
Tablo 3. Normositik Anemiler	7
Tablo 4. Makrositik Anemiler	8
Tablo 5. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırması	9
Tablo 6. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları	20
Tablo 7. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Dağılımı	37
Tablo 8. Cinsiyetlere Göre Veri Ortalamalarının Dağılımı	38
Tablo 9. Tanı Grupların Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri	39
Tablo 10. Retikülosit İndeksi ve MCV Dağılımı	39
Tablo 11. Vitamin B12 ve MCV Arasındaki İlişki	40
Tablo 12. Demir, Vitamin B12 ve Folat Eksikliği ile MCV Arasındaki İlişki	41
Tablo 13. Demir ve Vitamin B12 Değeri Normal Olan Hastalarda Folat Durumu ve Retikülosit İndeksi	42
Tablo 14. Demir Eksikliği Olan ve Retikülosit İndeksi Düşmüş Olan Hastaların Değerlendirilmesi	43
Tablo 15. Demir Eksikliği Olan ve Retikülosit İndeksi Normal Olan Hastaların Değerlendirilmesi	43
Tablo 16. Enfeksiyon Tanısı ile Yatan ve Demir Eksikliği Olmayan Hastaların Dağılımı	44
Tablo 17. Enfeksiyon Tanısı ile Yatan ve Demir Eksikliği Olan Hastaların Dağılımı ..	45
Tablo 18. Glomerülonefrit ve Tübülopati Tanısı ile Yatan Hastaların Dağılımı	45
Tablo 19. Metabolik Hastalık Tanılı Hastaların Dağılımı	46
Tablo 20. Diğer Tanılarla Yatan ve Demiri Normal Olan Hastaların Dağılımı	47
Tablo 21. Diğer Tanılarla Yatan ve Demir Eksikliği Olan Hastaların Dağılımı	47

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Demirin Vücutta Kullanımı.....	12
Şekil 2. Barsak Demir Emilimi.....	13
Şekil 3. Demirin Dokular Arasında Taşınması.....	15
Şekil 4. Vitamin B12'nin Kofaktör Olarak Rol Oynadığı Reaksiyonlar.....	25
Şekil 5. Yaş Gruplarına Göre Dağılım	36
Şekil 6. Hastaların Dağılımı	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, dokulara oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobinin, yaşa ve cinsiyete göre belirlenen değerlerin altında olması durumudur. Anemi bir hastalık değil, diğer organlarda işlev bozukluğu oluşturan bir komplikasyondur. Hücresel fonksiyonlar, immün sistem, sinir sistemi, dolaşım sistemi, gastrointestinal sistem anemiden etkilenir. Neticede büyüme geriliği, psikomotor ve bilişsel fonksiyonlarda gerilik, fiziksel kapasitede azalma gibi problemler ortaya çıkar (1,2). Yapılan çalışmalar aneminin neden olduğu mental geriliğin anemi tedavisi ile düzeltilemediğini göstermiştir (3).

Anemi dünya genelinde sık görülen ve insan sağlığını etkileyerek önemli sonuçlara neden olan bir halk sağlığı problemidir. Anemi yaşamın tüm dönemlerinde insanları etkileyebilmektedir ancak en çok etkilenenler okul çağı öncesi çocuklar ve gebelerdir. Okul öncesi çocuklarda anemi sıklığı gelişmiş ülkelerde %12 iken gelişmekte olan ülkelerde bu sıklık %51'e kadar çıkar. Aneminin en sık nedeni nutrisyonel anemidir (4,5).Demir eksikliği çocukluk çağında en sık görülen nutrisyonel eksikliklerdir (4,5).

Bilişsel gelişim ve psikomotor gerilik ve büyüme geriliğine neden olabilen demir eksikliği, eğer önlenmezse üretkenliği düşürerek ülke ekonomisini de olumsuz etkiler. Demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmiş ülkelerde %8, gelişmekte olan ülkelerde ise %36 olarak görülmekte iken ülkemizde %40 gibi yüksek bir oranda görülür (6).

Bazı durumlar demir eksikliği açısından yüksek risk oluşturur. Bu durumlar; prematüre doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, doğumda düşük hemoglobin seviyesi, kronik hipoksi maruziyeti, büyüme hızının yüksek olduğu süt çocukluğu dönemi, inek sütüne erken geçiş, düşük et ve vitamin C tüketimi, demir desteği almaksızın 6 aydan uzun süre sadece anne sütüyle beslenme ve düşük sosyoekonomik düzeydir (7,8).

Çocuklarda santral sinir sistemi, hematopoetik sistem, kardiyovasküler sistem gibi birçok organ sisteminin gelişimi aşamasında vitamin B12 ve folat seviyelerinin normal

olması büyük önem taşır. Vitamin B12 ve folat eksikliğinde en çok hızlı büyüyen ve hücre yenilenmesi hızlı olan dokular etkilenir. Bu sebeple büyüme hızının yüksek olduğu çocukluk çağında bu eksikliklere bağlı sorunlar çok büyük önem taşımaktadır (9,10).

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde bireyleri bu kadar etkileyen ve aslında sadece bireyleri değil tüm toplumu etkileyen nutrisyonel anemiyi tespit ve tedavi etmek büyük önem arz eder. Belki de tedaviden daha önemli olan henüz ortaya çıkmadan bu problemin önlenmesidir. Bu şekilde hem tedavi için harcanan maliyet düşecektir, hem iş gücü kaybı önlenecektir hem de bireylerin özellikle mental gelişimlerinin olumsuz etkilenmesi önlenerek tüm toplumun geleceği açısından fayda sağlanacaktır. Bunu gerçekleştirebilmek için tarama çalışmalarına ihtiyaç vardır. Çalışmamız Gaziantep üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde yatan hastalarda nutrisyonel anemi prevalansını belirlemek amacıyla yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eritropez

Hematopoez fetal dönemde 4-5. haftalarda yolk sac'ta başlar, 8. haftadan itibaren yapım karaciğere kayar, dalak ve daha az oranda olmak üzere lenf nodülleri hematopoezde rol oynar. Fakat üretimin en büyük kısmı karaciğer tarafından gerçekleştirilir. 2. trimester sonrasında karaciğerde yapım azalır ve kemik iliğinde hematopoez başlar. Doğum sonrası ana hematopoetik organ kemik iliğidir (11).

Eritrositlerin gelişimi morfolojik olarak en gençten olguna doğru şu sırayı izler: proeritroblast, bazofil eritroblast, polikromatofil eritroblast, ortokromatofil eritroblast, retikülosit ve eritrosit. Normal eritropoezdeki eritroblastlara normoblast da denir (11).

Eritrosit oluşumu esnasında öncül hücrelere olgunlaşma esnasında plazmada bulunan transferrin aracılığı ile demir transferi sağlanır. Retikülositler kemik iliğinde birkaç gün kaldıktan sonra dolaşıma geçer. Bu süreçte organeller küçülür ve hücre dışına atılır, ribonükleik asit (RNA) ve mitokondri tamamen kaybedilene kadar protein sentezi devam eder. Retikülositler periferik dolaşımda ortalama 1 gün kalırlar. Dolaşımdaki eritrositlerin ortalama %1'i (%0,5-2) retikülosit evresindedir. Eritrosit yıkımı, sekestrasyon ve kanama gibi kayıp durumlarında kemik iliği cevabı olarak retikülosit sayısı artar (11,12).

2.2. Eritrosit Fizyolojisi

Eritrositler dolaşımda 120 gün kalırlar. Yaşlanan eritrositlerde bazı enzimlerin aktiviteleri azalır ve sonunda Retiküloendotelyal sistem (RES) fagositik hücreleri tarafından parçalanırlar.

Her 1 mm³ kanda 3,5-5,5 milyon adet eritrosit bulunur. Ancak dokulara oksijen transportunun bozulduğu anemi, hipoksi, yüksek rakım, kardiyak ve pulmoner bozukluklar gibi durumlarda eritropoetin sentezi artar ve eritrosit yapımı artar. Hipertansiyon ve artmış oksijen basıncı gibi durumlarda ise eritrosit yapım hızı azalır (13).

Eritrosit öncül hücreleri organellerini henüz kaybetmemiştir ve metabolik olarak oldukça aktiftir. Olgun eritrositler organellerini yitirdiğinden metabolik olarak çok faal değildir ancak yine de fonksiyonlarını ve canlılığını sürdürebilmek için enerji ihtiyaçları vardır. Eritrositler tüm enerjilerini glukozdan sağlar. Glukoz insülin bağımsız olarak hücre içine kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla girer. Glukozun büyük kısmı anaerobik glikoliz yolu ile laktata dönüşür, bir kısmı ise NADPH oluşturmak üzere pentoz fosfat yoluna girer. Eritrositlerde glikoliz yolu 2,3 difosfogliserat için öncü molekül sağlamaktadır. 2,3 difosfogliserat hemoglobinin oksijene afinitesini düzenleyen bir moleküldür. Artması durumunda hemoglobinin oksijene afinitesi azalır ve dokulara geçen oksijen artar (11,13).

2.3. Anemi

2.3.1. Aneminin Tanımı

Anemi eritrosit sayısının ve ortalama eritrosit hacminin (MCV) veya ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun (MCHC) yaş ve cinsiyet için belirlenen normal değerlerin altında olmasıdır. Yaş ve cinsiyetlere göre hemoglobin, hematokrit ve MCV normal değerleri değişkenlik gösterir (14).

Tablo 1. Normal Hemoglobin, Hematokrit ve Eritrosit Ortalama Hacmi için Ortalama ve Alt Sınırlar (14)

YAŞ (YIL)	HEMOGLOBİN (g/dl)		HEMATOKRİT (%)		ORTALAMA ERİTROSİT HACMİ (MCV) (mM3)	
	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır	Ortalama	Alt Sınır
0,5-1,9	12,5	11,0	37	33	77	70
2-4	12,5	11,0	38	34	79	73
5-7	13,0	11,5	39	35	81	75
8-11	13,5	12,0	40	36	83	76
12-14 kız	13,5	12,0	41	36	85	78
12-14erkek	14,0	12,5	43	37	84	77
15-17 kız	14,0	12,0	41	36	87	79
15-17erkek	15,0	13,0	46	38	86	78
18-49kız	14,0	12,0	42	37	90	80
18-49erkek	16,0	14,0	47	40	90	80

Eritrosit içindeki hemoglobin, kendisine bağlı halde bulunan oksijeni dokulara taşıyarak doku oksijenasyonunu sağlar (15). Anemideki kompanzasyon mekanizmaları buna bağlı olarak ortaya çıkar; kardiyak debinin artırılması için kalp atım hızının artması, hayati organ ve dokuların kanlanması artırılması, eritrositte 2.3 difosfogliserat düzeyinin artması, oksijen ayrışma eğrisinin sağa kayarak dokulara daha fazla oksijen sağlanması, EPO düzeyinde ve buna bağlı olarak kemik iliğinde eritrosit yapımının artırılmasıdır (15).

Doğum esnasında hemoglobin düzeyi yüksektir ancak 2-3 aylık sürede hemoglobin konsantrasyonu term bebekte 9 gr/dL'ye, preterm bebekte ise 7 gr/dL'ye düşer, bu durum fizyolojik anemi olarak adlandırılır. Doğumla beraber artan oksijenasyon eritropoetin üretimini baskılaması, yenidoğanda eritrosit ömrünün daha kısa olması (90 gün), hızlı büyüme nedeniyle kan volümünde artış ve buna bağlı hemodilüzyon gibi mekanizmalarla fizyolojik anemi gelişir. Düşük doğum ağırlıklı ve prematür infantlarda, hemoglobin ve hem demir depoları daha az olduğundan daha erken dönemde fizyolojik anemi gelişir (16).

Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde en sık görülen kan hastalığı anemidir. Tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen en sık hayatın ilk 2 yılında; özellikle 6-24. aylar arasında daha çok görülür (17). Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünya genelindeki

anemi prevalansı %22,9-26,7 olarak belirlenmiştir. Anemi sıklığına göre sosyal sağlık sorunu derecelendirilmesi yapılmış ve ülkemizde anemi sıklığı yaklaşık %30 olarak tespit edilmiştir. Ülkemiz anemi açısından orta dereceli sosyal sağlık problemine sahiptir (18,19).

2.3.2. Anemi Değerlendirilmesi

Anemisi olan hasta değerlendirilirken öncelikle ayrıntılı tıbbi hikaye öğrenilmeli ve fizik muayene yapılmalı ve başlangıç laboratuvar testleri yapılmalıdır. Periferik kan yayması, direkt Coombs ve retikülosit sayısı testleri, tanıda yardımcı testlerdir. Elde edilen verilere göre ek laboratuvar testleri istenebilir (14).

Öykü alırken yaş, cinsiyet, ırk, nütrisyonel durum, kullanılan medikal tedaviler, toksik madde maruziyeti, enfeksiyonlar, kronik hastalıklar, ailede anemi varlığı ve seyahatler sorgulanmalıdır (20).

Anemi akut gelişmediyse kompanzasyon mekanizmaları devreye gireceğinden klinik bulgular silik olabilir. Altta yatan bazı özel durumlarda spesifik fizik bulgular ortaya çıkabilir (20).

2.3.3. Anemi Sınıflandırılması

Anemi bir hastalık değil, altta yatan çeşitli patolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkan bir bulgudur. Anemiler oluşum mekanizmalarına veya eritrosit şekil ve boyutlarına göre sınıflandırılabilirler (21). Boyuta göre sınıflama yapılırken MCV değerinin yaşlara göre farklılık gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır (14).

2.3.4. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırması

Morfolojik sınıflama eritrosit boyutu ve şekline göre yapılır. Ortalama eritrosit hacmi mikrositik anemide düşük, normositik anemide normal ve makrositik anemide yüksektir (14).

Tablo 2,3 ve 4'te anemilerin morfolojik sınıflandırılması yapılmıştır.

Tablo 2. Mikrositik Anemiler (14)

Mikrositik Anemiler	
Retikülosit Düşük/Yetersiz	Retikülosit Yüksek
<ul style="list-style-type: none"> ● Demir eksikliği ● Talasemi taşıyıcılığı ● Kronik hastalık / enflamasyon ● Kurşun zehirlenmesi ● Sideroblastik anemi ● Bakır eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> ● Talasemi sendromları ● Hemoglobin C ve E ● Piroipoikilositoz

Tablo 3. Normositik Anemiler (14)

Normositik Anemiler	
Retikülosit Düşük/Yetersiz	Retikülosit Yüksek
<ul style="list-style-type: none"> ● Kronik hastalık/enflamasyon ● Eritroid aplazi(enfeksiyon,ilaçlar) ● Malignite ● Endokrinopati ● Böbrek yetersizliği ● Akut kanama ● Hipersplenizm ● Diseritropoetik anemi ● Hemofagositik sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> ● Antikor ilişkili hemoliz ● Hipersplenizm ● Mikroanjyopati ● Membranopatiler ● Enzim eksiklikleri ● Hemoglobinopatiler

Tablo 4. Makrositik Anemiler (14)

Makrositik Anemiler	
Retikülosit Düşük/Yetersiz	Retikülosit Yüksek
<ul style="list-style-type: none"> ● Folat eksikliği ● Vitamin B12 eksikliği ● Edinsel aplastik anemi ● Konjenital aplastik anemi ● İlaçla ilişkili anemi ● Trizomi 21 ● Hipotiroidizm ● Orotik asidüri 	<ul style="list-style-type: none"> ● Diseritropoetik anemi ● Çok yüksek retikülosit sayısı ile aktif hemoliz

2.3.5. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırılması

Anemilerin fizyolojik sınıflandırılması anemilerin oluşma mekanizmasına göre yapılır. 3 ana mekanizma vardır bunlar; eritrosit yapım bozuklukları, eritrosit maturasyon bozuklukları ve inefektif eritropoez, artmış yıkımdır. Anemilerin fizyolojik sınıflandırılması Tablo 5'te gösterilmiştir (22).

Tablo 5. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırması

A-Eritrosit Yapım Bozukluğu Sonucu Gelişen Anemiler	
Kemik iliği yetmezliği -Aplastik anemiler .Konjenital .Akkiz -Saf eritroid aplazisi .Konjenital *Diamond-Blackfan sendromu *Aase's sendromu .Akkiz *Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi -Diğerleri .Kemik iliğini infiltre eden malign hastalıklar *Lösemi *Myelodisplastik sendrom *Ewing sarkom *Rabdomyosarkom *Retinoblastom *Nöroblastom .Osteopetrozis .Myelofibrozis -Schwachman Diamond sendromu	Eritropoetin sentezinde bozukluk -Kronik böbrek yetmezliği -Hipotiroidi, hipopituitarizm -Protein malnutrisyonu -Kronik inflamasyon -Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin mutasyonları
B-Eritrosit maturasyon hastalıkları ve inefektif eritropoz	
-Sitoplazmik maturasyon anomalileri .Demir eksikliği anemisi .Talasemi sendromları .Sideroblastik anemi .Kurşun zehirlenmesi -Çekirdek maturasyon anomalileri .Vitamin B12 eksikliği .Folik asit eksikliği .Tiamine cevap veren megaloblastik anemi .Folat metabolizmasındaki herediter bozukluklar .Orotik asidüri -Konjenital diseritropoetik anemi -Eritropoetik porfiri -Pearson sendromu	
C-Hemolitik Anemiler	
1-İntrinsik hemolitik anemiler	2-Ekstrensek hemolitik anemiler

<p>-Eritrosit membran defektleri</p> <p>*Eritrosit membran protein sentezi bozuklukları</p> <p>Hereditör sferoaitoz Hereditör eliptositoz Hereditör sitomatositoz Hereditör piropoikilositoz</p> <p>*Eritrosit membran lipit sentezi bozuklukları</p> <p>Sepsis ve yaygın damar içi pıhtılaşması Orak hücreli anemi Mikroanjyopatik hemolitik anemi</p> <p>*Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri</p> <p>-Enzim eksiklikleri</p> <p>*Pentoz fosfat şantı enzim eksiklikleri</p> <p>G6P dehidrogenaz enzim eksikliği Glutasyon redüktaz enzim eksikliği Glutasyon peroksidaz enzim eksikliği</p> <p>*Glikolitik enzim eksiklikleri</p> <p>Heksokinaz enzim eksikliği Fruktoz 1,6 difosfataz enzim eksikliği Piruvat kinaz enzim eksikliği</p> <p>*Primidin 5' nükleotidaz enzim eksikliği</p> <p>- Hemoglobinopatiler</p> <p>*Yapısal mutasyonlar</p> <p>*Sentez mutasyonları</p> <p>Talasemi Sendromları Orak hücreli anemi</p>	<p>-İmmunolojik sebepler</p> <p>*Pasif antikorlar ile oluşan immün hemolitik anemiler</p> <p>Yenidoğanın ABO, Rh ve subgrup uyumsuzlukları</p> <p>*Aktif oluşan antikorlar ile meydana gelen immün hemolitik anemiler</p> <p>İdiopatik otoimmün hemolitik anemiler (OİHA) Eritrosit Rh antijenine karşı oluşan Ig G yapısındaki sıcak antikorlara bağlı gelişen OİHA Eritrosit i/I antijenine karşı oluşan Ig M yapısındaki soğuk antikorlara bağlı gelişen OİHA Eritrosit P kan grup antijenine karşı oluşan ve soğukta aktivite gösteren Ig G yapısındaki antikorlar ile gelişen OİHA</p> <p>*İlaçlara karşı gelişen OİHA</p> <p>*Kollajen doku hastalıkları</p> <p>SLE JRA Antifosfolipid antikor hastalığı</p> <p>-Nonimmünolojik sebepler</p> <p>*Eritrositlerin mekanik injurisi</p> <p>*Eritrositlerin termal injurisi</p> <p>*Eritrositlerin oksidan injurisi</p> <p>*İdiopatik nonimmün hemolitik anemiler</p>
--	---

Nutrisyonel anemiler en sık görülen anemi tipidir. Eritropoezde önemli rol oynayan demir, B12 vitamini, folik asit, çinko ve bakır gibi mikrobisünlerin eksikliğine bağlı gelişir (23).

Hemoglobin yapısı, dört tane hem grubu ve bir tane de globin içermektedir. Hem demir ve porfirinden oluşur ve 1 hemoglobin molekülü 4 adet demir molekülü içerir. Hemoglobin yapımı için gereken temel besin maddesi demirdir. Vitamin B12 ve folik asit eritrositlerde deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde rol alır. Demir eksikliği tüm yaşlarda özellikle 6-24 ay arasında en sık anemi nedenidir (23).

2.4. Demir Metabolizması

Demir ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) olmak üzere 2 formda bulunur. Demir oksidasyon, redüksiyon, enerjiüretimi, oksijentransportu, protein sentezi DNA ve RNA sentezinde rol alır. Bazı enzimlerin yapısına katılır ve fonksiyon görmesinde rol oynar.

Hemoglobin, myoglobin sentezi için zorunlu bir bileşendir (24). Ayrıca demir eritropoez kontrolünde rol oynar bunu çoğalmakta olan eritrosit öncüllerinin hücre döngüsünü etkileyerek yapar. Kemik iliğinde demirin azalması eritropoetin yanıtını azaltır (25).

Yenidoğanın vücudunda her bir kilogram için 80 mg demir bulunur. Bu demir miktarı ilk 6 ayda hemoglobin yapımı için yeterlidir. İlk 2-3 ayda hemoglobin düzeyi azalıp fizyolojik anemi ortaya çıkarken eritrosit yıkımı ile ortaya çıkan demir tekrar toplanarak depo edilir. Doğum tartısının iki katına ulaşıldığında kan hacmi de hızlı arttığından demir depoları tükenir. Büyümenin hızlı olduğu süt çocukluğu ve puberte döneminde demir ihtiyacı artar (25).

Erişkinlerde eritrosit üretimi için gereken demirin büyük kısmı yaşlı eritrositlerin parçalanması ile açığa çıkan demirden sağlanır. İhtiyaç duyulan demirin sadece %5'i diyetle alınır. İnfantlarda ise ihtiyaç duyulan demirin %30'u diyetten sağlanır (26).

2.4.1. Demir Emilimi

Çocukluklarda demir ihtiyacı günde 0,8-1,5 mg'dır. Diyet ile alınan demirin ancak %10'u emilir, bu yüzden demir ihtiyacının karşılanabilmesi için 8-15 mg demir alınmalıdır (27).

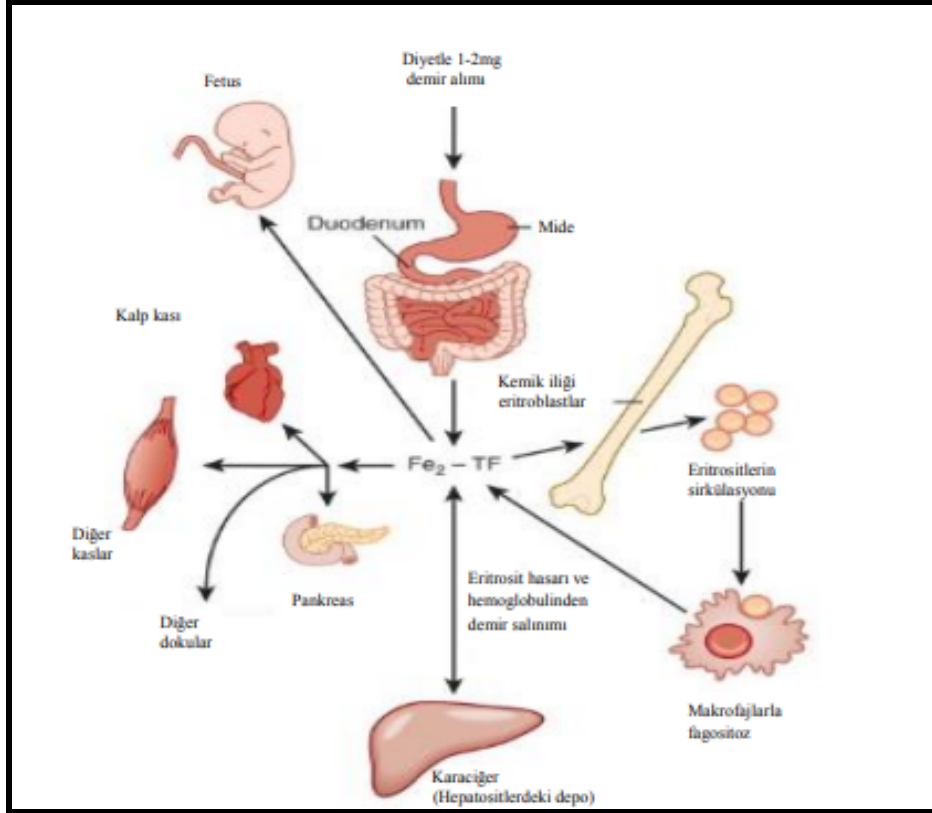
Diyetteki demirin %10'u hayvansal gıdalar ile alınan organik hem demiri (ferröz demir – Fe^{+2}), %90'ı bitkisel gıdalar ile alınan inorganik nonhem demiridir. (ferik demir - Fe^{+3}). Ferröz demirin emilimi ferrik demirden daha fazladır. Barsaklarda ferröz demirin %30'u, ferrik demirin ise %5'i emilir (28-30).

Demirin büyük kısmı hemoglobin içerisinde bulunur (%65), %22'si ferritin ve hemosiderinde, %10'u miyoglobinde, %3'ü ise demir içeren diğer bileşiklerde bulunur (29).

Demir emili alınan demir miktarı, diyetin bileşimi ve intestinal mukozanın durumu gibi faktörlerden etkilenir. Vücut demir depo miktarı ve eritrosit üretim hızı intestinal mukozadaki emilimi etkiler.

Demirin ana emilim yeri duodondur ancak mide ve jejunumda da az miktarda emilim olabilir. Emilen demir dokulara dağıtılmak üzere transferrin ile bağlanır. Demir

öncelikli olarak karaciğerde depolanır. RES makrofajları tarafından demir tekrar kullanılmak üzere dışarı taşınır (Şekil 1) (25).



Şekil 1. Demirin Vücutta Kullanımı

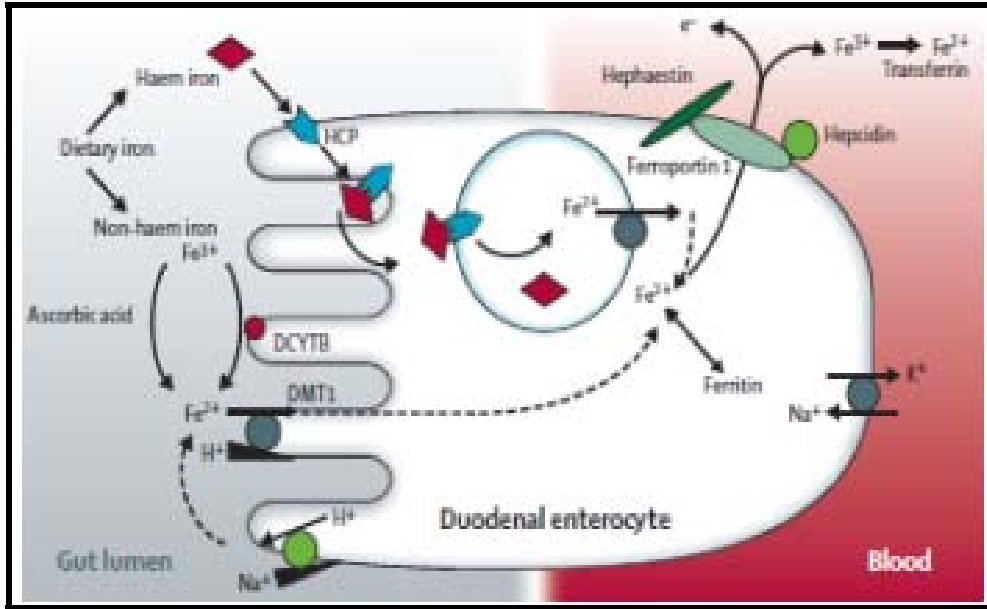
Hayvansal gıdalarla alınan hem demiri intestinal proteolitik enzimler aracılığı ile ince barsakta hem ve globüline ayrılır. Globulinin yıkımı ile ortaya çıkan maddeler hem demirinin emilimini artırır. Hem demiri hem taşıyıcı protein 1 (Heme carrier protein 1 - HCP 1) isimli özel bir protein yardımı ile enterosit içine alındığı düşünülmektedir (32). Hem ve non hem demir enterositlerden plazmaya geçişte aynı yolu kullanırlar (33).

Besin içeriğindeki fitat, fosfat, oksalat ve tannat, nonhem demiri ile bağlanarak çökmesine ve emilemeyecek makromoleküllerin oluşumuna neden olur. Ancak diyet ile 50 mg gibi miktarda C vitamini alınması nonhem demirin emilimini iki kat arttırmaktadır (34,35).

Demir eksikliğinde enterositlerden bir günde emilen demir miktarı vücut demir deposu, eritropoez, hipoksi, inflamasyon, gebelik gibi pek çok faktörden

etkilenmektedir. DMT 1, Dcyt b ferroportin gibi demir taşıyıcı moleküllerin üretimi artar (36).

Fizyolojik Ph'da diyetdeki demir Fe²⁺, hızla çözünür olmayan ferrik (Fe³⁺) şekline dönüşür. Mide asidi duodenumun Ph'ını düşürerek demirin emilimini artırır. Lümendeki demir barsak epitel yüzeyine iletilir. Barsak epitel yüzeyindeki fırçasmsı kenarlarda bulunan ferrik redüktaz, duodenal sitokrom b (Dcyt b) ve askorbik asit gibi indirgeciyi ajanların yardımıyla ferrik demir ferröz demire indirgenir. Nonhem demir divalent demir taşıyıcısı-1 (DMT1) aracılığı ile barsak lümeninden enterosit içine alınır (Şekil 2) (31).



Şekil 2. Barsak Demir Emilimi (31)

Enterosit içine alınan demirin bir kısmı hücre içinde ferritin şeklinde depolanır geriye kalan kısmı ise bazolateral membrandan dolaşıma geçer. Enterosit içinde ferritin şeklinde depolanan demir dolaşıma geçmez enterosit barsak içine döküldüğünde kaybedilir. Demirin enterositte dolaşıma ferroportin 1, demir oksidaz ve hephaestin aracılığı ile geçer (31,37).

Transferrinin Fe³⁺'e olan afinitesi Fe²⁺'den daha fazladır. Bu yüzden bazolateral kısımda bir seruloplazmin analogu olan hephastedin aracılığı ile Fe²⁺ Fe³⁺'e dönüştürülür. Hephastedin ile Fe³⁺ formuna dönüşen demir ferroportin 1 aracılığı ile transferrine bağlanarak taşınır (38).

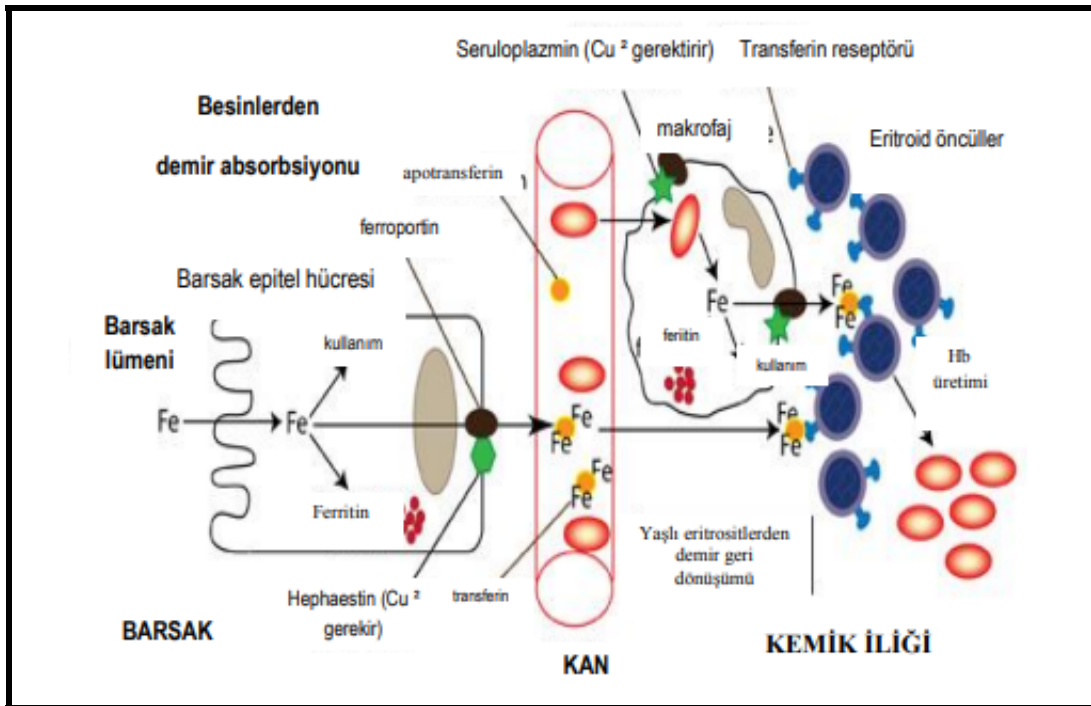
Ferroportin 1 sentezini kontrol eden genlerinde defekt olan farelerde demirin plazmaya transportunun sağlanamadığı gözlenmiştir. Hephastedin eksikliğinde de duedonal enterositlerde ferritin birikimi ve plazmaya demir transportunun bozulmasına bağlı hipokrom mikrositer anemi geliştiği gösterilmiştir (39,40).

Dolaşımdaki demirin büyük kısmı kemik iliğindeki eritrosit öncül hücrelere kalan kısmı da tüm vücut hücrelerine taşınır. Plazmadaki demirin tamamına yakını transferrine bağlı halde bulunur. Bir adet transferrin molekülü 2 adet ferrik demiri güçlü şekilde bağlayarak diferrik transferrin veya holotransferrin adını alır. Ph bazik olduğu zaman transferrinin demire afinitesi artar (25). Diferrik transferrin hücrenin membranında bulunan ve hücre içindeki demir miktarına göre sentezlenen transferrin reseptör-1'e (TfR1) bağlanır (41). Transferrin reseptörünün monoferrik transferrine afinitesi diferrik transferrine göre daha düşüktür. TfR1 ve TfR2 olmak üzere iki çeşit transferrin reseptörü vardır. TfR1 duedonumda enterositlerin bazolateral bölgesinde ve demir kullanan diğer hücrelerde bulunur. TfR2 ise başta karaciğer olmak üzere kan hücrelerinde ve duedonumdaki kript hücrelerinde yer alır. TfR2 karaciğerdeki demir depo sinyallerinin iletilmesini sağlar. Her bir TfR1 2 adet diferrik transferrini bağlayarak toplamda 4 adet ferrik demirin hücre içine taşınmasını sağlar. Diferrik transferrin TfR1 ile bağlanır ve bir kompleks oluşturur. Daha sonrasında klatriin kaplı çukurlar vasıtasıyla endozom olarak hücre içine alınır. Endozom içinde ortam Ph'sı düşürülür ve Transferrinin demire afinitesi azalır (42). Transferrinin demire afinitesinin azalmasıyla demir transferrinden ayrılarak sitoplazmaya salınır. Sitoplazmadaki demirin bir kısmı hem sentezi için mitokondri içine alınır, bir kısmı diğer metabolik faaliyetlerde kullanılır, geriye kalan kısmı da ferritin şeklinde depolanır. Transferrin demirden ayrılınca apotransferrine dönüşür. Apotransferrin-TfR kompleksi endozom aracılığı ile hücre yüzeyine çıkar. Burada Ph nötral olduğundan apotransferrin TfR ile ayrılır ve tekrar dolaşıma geçer (43,44).

İnfant enterositlerinde laktoferrin reseptörü vardır. Anne sütündeki demirin emilimi laktoferrine bağlıdır. Laktoferrin reseptörü endositoz ile demirin emilimini sağlar (45). Enterosit içine laktoferrine bağlı olarak alınan demirin de bir kısmı ferritin olarak enterosit içinde depolanır, bir kısmı da hephastedin tarafından okside edilerek ferrik demire dönüşür ve ferroportin 1 aracılığı ile apotransferrine bağlanarak dolaşıma geçer (30).

Eritrositlerin parçalanması ile içerdiği hemoglobinin de demir ve bilirubine parçalanır. Hemoglobinden demir ve bilirubin oluşumu hemoksjenaz ve biliverdin redüktaz enzimi aracılığı ile olur. Makrofajlar demir kaynağı olarak fagosite ettikleri eritrositleri kullanır (30,46).

Makrofajlardaki demirin bir kısmı ferritin olarak hücre içinde depolanır, bir kısmı da ferroportin 1 yardımı ile plazmaya geçer. Makrofajlardaki ferröz demirin okside olarak +3 değerlikli ferrik demire dönüşmesi seruloplazmin aracılığı ile olur. Ferrik demire okside olan makrofaj demiri de plazmada transferrine bağlanır. Seruloplazmin karaciğerde sentezlenir, plazmada bakıra bağlı bir ferrooksidazdır (30,34,46).



Şekil 3. Demirin Dokular Arasında Taşınması (30)

2.4.2. Demir Metabolizmasının Düzenlenmesi

Hücre içi demir miktarı demirin hücresel düzeydeki tüm kontrolünün düzenleyicisidir. Demir düzenleyici proteinler (iron regulatuar protein IRP) ve demir düzenleyici elementler (iron responsive element IRE) arasındaki ilişki demirin hücresel düzeydeki kontrolünü sağlar. Hücre içi demir miktarı azalınca IRP ve IRE'ler bağlanarak TfR (Transferrin reseptörü) ve DMT 1(Divalent demir taşıyıcısı-1) sentezini

arttırır, ferritin ve ferroportin 1 sentezini ise durdurur. Hücrenel demir arttığında ise IRP ve IRE'ler bağlanamaz, bağlanma olmadığından TfR sentezinde görevli mRNA'ların stabilizasyonu bozulur ve sonuç olarak TfR sentezi azalarak hücre içi demir alımı durur, ferritin sentezi artırılarak demir depolanır (46-48).

Hepsidin karaciğerde sentezlenir ve demir metabolizması üzerinde negatif düzenleyicidir. Hepsidin ferroportini bağlayarak işlevini kaybetmesine ve hücre içi demirin plazmaya geçişinin azalmasına neden olur. Makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden elde edilen ve yeniden plazmaya salınan demirin makrofajdan çıkıp plazmaya geçişini ve karaciğer depolarından salınmasını engeller (25,37). Demir eksikliğinde hepsidin sentezi azalır. Hepsidin miktarının azalması ile demir emilimi artar (25,37,49).

Talasemi gibi inefektif eritropoez mekanizmasıyla oluşan ve demir yüklenmesi olan durumlarda artmış demir miktarına rağmen hepsidin sentezi azalır. Hepsidin sentezinin azalmasında anemi, demir eksikliğine göre daha güçlü bir uyarandır. Bu hastalarda hepsidin sentezinin azalmasıyla demir emilinin artması demir yüklenmesi ve sonuçta organ hasarına neden olur (24,50-52).

Enfeksiyon veya inflamasyon durumlarında demir miktarı veya eritropoetik aktiviteden bağımsız olarak hepsidin sentezi artar. (24)

2.4.5. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği, tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde en yaygın nutrisyonel eksiklikler ve önemli bir halk sağlığı problemidir. Dünya genelinde kaç insanın demir eksikliğinden etkilendiğine dair net bir veri yoktur ancak demir eksikliğinden daha çok okul öncesi çocukların ve gebe kadınların daha çok etkilendiği tahmin edilmektedir. 2001 yılı dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde 0-4 yaş arası çocukların %30'u ve 5-14 yaş arası çocukların %48'i anemiktir. Bizim ülkemizde de DEA sıklığı çocuklarla yapılan farklı çalışmalarda %15,2 ve %65,2 aralığında bulunmuştur (53,54).

Demir eksikliği anemisi, demir azlığına bağlı olarak hemoglobin konsantrasyonunun yaşa göre normal düzeylerin altına inmesidir (55). Anemi gelişmeksizin de demir eksikliği olabilir. Demir durumunun belirlenebilmesi için

öncelikle depo demirin durumu ortaya koyulmalıdır (56). Vücudun demir ihtiyacı olduğunda ilk olarak depolardan demirin mobilizasyonu sağlanır. Bu yüzden en erken dönemde depo demirinde azalma kendisini gösterir. Demir eksikliği durumunda depoların tamam tükenmiştir (57). Serum ferritinin bir mikrogramı, kemik iliğindeki demir deposunun 10 mg'ını yansıttığı için serum ferritinin azaldığının tespit edilmesi ile ilikteki depo demiri hakkında bilgi edinilir. Ancak serum ferritini aynı zamanda pozitif akut faz reaktanı olarak kronik enflamasyon gösteren, neoplastik ve hepatik yetmezlikli hastalarda artmış bulunabilir (56,57). Sağlıklı bir insanda serum ferritinin 10-12 mcg/l'nin altında olması demir depolarının tamamen boşaldığının göstergesidir. Laboratuvarında bu durum serum demirinin azalması, total demir bağlama kapasitesinin artması ve transferrin saturasyonunun azalması ile tespit edilebilir (56).

Demir eksikliğiyetersiz demir alımı, artmış demir ihtiyacı ve kan kaybı şiddetinin birbiriyle ilişkisinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (25). Normal term infantta yaşamın ilk dört ayında toplam vücut demirinde ciddi bir değişim olmaz. Dört ay bir yaş arası hızlı büyüme evresidir ve bu dönemde hemoglobin konsantrasyonunu normal sınırlarda tutmak için demir desteğine gereksinim duyulur (58). Süt çocukları ve adölesanlar, hızlı büyüme ve artan enerji gereksinimi nedeniyle demir eksikliği anemisi için risk altındadır (59). Süt çocukluğu döneminde beslenmede anne sütü veya inek sütünün kullanılması önemlidir. Her ne kadar anne sütünün ve inek sütünün demir içeriği benzer olsa da (0,5-1,2 mg/l) anne sütündeki demirin yaklaşık %50'si emilirken, inek sütündeki demirin ancak %10'u emilmektedir (60,61). Anne sütünde demirin düşük konsantrasyonda olmasına rağmen emiliminin iyi olmasının nedeni, anne sütü içeriğindeki düşük kalsiyum, fosfat konsantrasyonu ve laktoferrin varlığı olabilir (61,62). İnek sütü içerisindeki proteinler gastrointestinal yüzeylerde irritasyon ve hatta az miktarda kronik kanama yapabilir yine bunlar da demir eksikliğine neden olabilir (25). Ülkemiz gibi sosyoekonomik gelişimini tamamlayamamış ülkelerde beslenmede kırmızı etin yeterli miktarda yer almaması demir eksikliğine neden olan önemli sebeplerden biridir. Ancak, kırmızı etin yanısıra demirden zengin diğer kaynakların tüketiminin de bilinçli ve yeterli yapılmaması da DEA görülme sıklığını arttıran faktörler arasında yer alır. Ayrıca fazla miktarda inek sütü tüketimi (12 ay sonrası günde 750 ml ve üzeri) diğer yiyeceklerin alımı ve demir emilimini engellediği için anemiye yol açabilir (63). Kurşun, kobalt, manganez, çinko ve stronsiyum gibi metaller demir

emilimini sağlayan mekanizmada demir ile yarışır ve demirin emilimine engel olur (35). Peptik ülser ve reflü tedavisinde kullanılan H₂ reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri de mide pH'sını artırarak demir emilimine engel olabilirler (25). Malabsorbsiyon sendromları, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı DEA gelişebilir, bunlar DEA'nin nadir nedenleridir (63). Gastrointestinal sistem kayıpları peptik ülser, meckel divertikülüti, polip, hemanjiom gibi kayıpla sonuçlanan nedenler de DEA oluşmasına neden olabilir (25,62,64).

Kırmızı et ve yumurtada bol miktarda ferröz demir (Fe⁺²) bulunmaktadır ve emilimi yaklaşık %30 oranındadır. Tavuk ve balık gibi beyaz etlerde ise yeterli miktarda demir bulunmamaktadır. Bitkisel gıdalarda yeşil sebzelerde, ıspanak, fasulye ve kabakta bol miktarda demir olmasına karşın Fe⁺³ değerlikli (non-hem demir) olduğu için emilim %5 civarında olmaktadır. Sonuç olarak yeterli hayvansal gıda tüketmeyen çocuklarda DEA gelişme riski vardır (56).

2.4.6. Demir Eksikliğinde Klinik Bulgular

Demir eksikliği sonucunda anemi, dokulara oksijen sunumu azalacağından egzersiz kapasitesinde azalma, immun sistemin disfonksiyonları, kas performansı, nörolojik ve bilişsel fonksiyonlarda azalma ile düşük kilo alımını içine alan doku ve organ disfonksiyonları gibi sonuçlar ortaya çıkabilir (30,57). DEA'nde tüm anemilerde olan anemiye bağlı klinik bulgular oluşabileceği gibi hiç klinik bulgu olmaksızın laboratuvar tetkiki sırasında da rastlantısal olarak tanı konabilir (25).

DEA ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen hangi mekanizmayla oluştuğu bilinmemektedir. Erken çocukluk döneminde motor ve mental gelişim testlerinde düşük performans gösteren çocuklarda demir eksikliği ile anlamlı ilişki gösterilmiştir. Demir eksikliğine bağlı kognitif bozulmalar anemiden önce ortaya çıkar (30,59,60). Demir eksikliği sonucunda beyinde nörotransmitter mekanizmaları bozulabilir (30,58). Çalışmalarda demir eksikliği olan rat beyninlerinde dopamin reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca nöral dokulardaki çoğu enzim fonksiyon görebilmek için demire ihtiyaç duyar. Demir eksikliği sonucunda miyelinizasyon ve miyelin protein ile oligodentrositlerde lipidlerin artışı engellenmiş olur (30). Demir eksikliği olan farelerin beyin dokuları incelendiğinde, seratoninin

parçalanmasında ana enzim olan aldehid oksidaz aktivitesin azaldığı ve sonuçta seratonin konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (61). Seratonin düzeyinin artmış olması konsantrasyon güçlüğü ve dikkat azalmasına neden olabilir. Demir eksikliği olan çocukların anlamlı olarak daha cevapsız, daha az aktif, daha dikkatsiz, daha gergin, daha çekingen bulunmuş ve daha kolay yoruldukları fark edilmiştir (62,63).

Demir eksikliği aynı zamanda enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur, buna hücrel aracılı immünite ve fagositoz gibi savunma mekanizmalarını hasara uğratarak neden olur (65).

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, demir eksikliği olan hastalarda dürtüsel olarak besin olmayan maddelerin tüketimi görülebilir, bu durum pika olarak adlandırılır. Bu durumun santral sinir sistemindeki demir eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Pika semptomu olan hastaların sıklıkla, buz, toprak, kil gibi maddeleri tükettikleri görülmüştür (25).

Demir eksikliğindegastrointestinal sistemin artmış proliferasyon kapasitelerini yansıtan anormallikler ortaya çıkar. Angular stomatit ve glossit gibi inflamatuvar durumlar ortaya çıkabilir (25). Bunlara ek olarak son dönemde yapılan bazı çalışmalarda ve 2010 yılında yapılan bir meta-analizde; DEA ve febril konvülziyon arasında kuvvetli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

Demir eksikliğine bağlı klinik bulgular Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları

Cilt Solukluk	İmmun sistem Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç T lenfosit ve polimorf nüveli lökosit işlev bozukluğu
Tırnaklar Kaşık tırnak	
Kas ve iskelet sistemi Efor kapasitesinde azalma Egzersiz kısıtlılığı	Santral sinir sistemi İritabilite-halsizlik Senkop Papil ödemi Psödötümör serebri Huzursuz bacak sendromu Katılma nöbeti Uyku bozukluğu Dikkat eksikliği Öğrenme güçlüğü Davranış bozukluğu Algılama işlevlerinde azalma Motor ve mental gelişme testlerinde gerilik
Kalp ve damar sistemi Kalp debisinde artış Taşikardi Kardiyomegali Kalp yetersizliği	
Sindirim sistemi İştahsızlık Angüler stomatit Atrofik glosit Yutma güçlüğü Pika Glutene duyarlı enteropati Plummer-Vinson sendromu	

2.4.7. Demir Eksikliğinde Labaratuvar Bulgular

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki iyi bir öykü ile anemi tanısı %71-79 özgül ve özgünlükte konulabilir (66). Vücutta demirinin büyük kısmı eritrosit üretiminde kullanıldığı için demir eksikliğinde öncelikle eritrosit üretimi etkilenir. İlk önce total vücut demir içeriğinin azaldığı görülür. DEA üç basamakta değerlendirilir; prelatent demir eksikliği, latent demir eksikliği ve belirgin demir eksikliği. Prelatent demir eksikliğinde hemoglobin sentezi etkilenmeksizin sadece demir eksikliği oluşur. Demir depoları boşalmıştır ancak serum demir ve hemoglobin düzeyleri etkilenmemiştir. Latent demir eksikliği ikinci basamaktır. Buevrede demir depoları ve serum demiri azalmıştır fakat hala hemoglobin düzeyi normaldir. Total demir bağlama kapasitesi ve transferrin reseptör sayısı artmıştır. Latent evrede demir eksikliğine bağlı yetersiz eritropoez gelişir. Demir eksikliği olduğundan yeni üretilen eritrositlerde retikülosit içeriği azalır. Üçüncü basamak belirgin demir eksikliği anemisi demir eksikliğinin en ciddi evresidir. Demir depoları, serum demiri ve MCHC, eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz görülür (30). DEA'nde eritrosit parametrelerinde değişiklikler, MCV'de

azalma mikrositoz, eritrosit dağılım genişliğinde artış anizositoz olarak yansır. Talasemi gibi durumların aksine demir eksikliğinde eritrosit hacmi homojen değildir hücre boyutları farklılık gösterir, eritrositler hemogloblin konsantrasyonlarına göre farklı büyüklüklerde olabilir ve bu durum anizositoz olarak isimlendirilir. Serum ferritin değerinin düşmesi çok spesifiktir ve demir eksikliğinin erken belirteçidir (30).

Demir eksikliği anemisi tanısı koyulurken öncelikle yapılması gereken tam kan sayımı ve birlikte periferik yayma değerlendirmesidir. Tam kan sayımı iyi değerlendirme ile çocukluk çağının birçok hastalığının tanınmasında birçok ipucu verebilir (67). Tam kan sayımında öncelikle hemogloblin ve hemotokrit değerlerinin yaş ve cinsiyete göre normal aralıkta olup olmadığı teyit edilerek anemi varlığı kontrol edilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa ve cinsiyete göre belirlediği hemogloblin ve hemotokrit alt değerleri kullanılabilir, bu değerlerin altı anemi olarak değerlendirilir. Aynı zamanda MCV azalmış olarak beklenir ve çocukluk çağında bu değer de yaşa göre farklılık göstermektedir (67,68).

Hem talasemi taşıyıcılığı hem de DEA'nde MCV düşer ancak eritrosit sayısı demir eksikliği anemisinde azalırken talasemi taşıyıcılığında artmaktadır. Bu durumda Metzner indeksi adı verilen MCV/eritrosit sayısı oranı DEA'nde 13'den büyük, talasemide ise eritrosit sayısı daha büyük olduğundan 13'den küçük olarak hesaplanır. DEA'nde bunlara ek olarak trombositoz görülebilir bunun nedeni demir eksikliğinde artan eritropoetinin megakaryositlerdeki trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyon vererek trombosit üretiminin artışına yol açmasıdır. Daha nadir olarak DEA'ne bağlı trombositopeni oluşabilir (68).

Kemik iliği aspirasyonu tanıda altın standarttır zira serum demirinin ilk azaldığı yer kemikiliğidir. Ancak pratikte tanı için kemik iliği aspirasyonu kullanılmaz. DEA olan hastalarda bakılan retikülosit sayısı da düşük veya normal olabilir. Özellikle tedaviye yanıt vermeyen hastalarda böbrek yetmezliği açısından üre ve kreatin değerlerinin de değerlendirilmesi önemlidir (69,70).

2.4.8. Demir Eksikliği Anemisinde Önlem ve Tedavi

Amerikan Pediatri Akademisi, Dünya Sağlık Örgütü ve diğer pediatri örgütleri tüm dünyada en yaygın görülen nutrisyonel eksiklik olan demir eksikliğinin önlenmesinde

birçok öneride bulunmuştur. Bunlar besinlerin demir açısından zenginleştirilmesi, anne sütünün yetersiz kaldığı dönemlerde demirden zenginleştirilmiş formüla besinlerin verilmesi, ilk bir yıl inek sütünün diyeteye eklenmemesi, 9-12. ayda bebeklerin demir eksikliği açısından taranması ve bebeklere demir profilaksisi verilmesidir (71).

Demir eksikliği yeteri kadar önemsenmediğinden tedavi ve tedavisinin iyileştirilmesi ile ilgili yeterli yayın yoktur. Yayınlarda demir tedavisinin dozu, içeriği, süresi ve takibi hakkında birbirinden çok farklı öneriler vardır. Bunun sonucu olarak çoğu hastaya uygulanan tedavi doz ve süresi eksik kalmakta uygun olmayan tedavi içeriği kullanıldığından tedavi başarısız olmaktadır veya yüksek dozlar uygulanması sonucu tedaviye bağlı yan etkiler sonucu hasta uyumsuzluğu görülebilmektedir. Demir tedavisinde daha az yan etkisinin olması ve daha ekonomik olmasından dolayı ilk olarak oral tedavi tercih edilir. Demir preparatları +2 ferröz veya +3 ferrik şekildedir. Ferrik şeklin emilebilmesi için öncelikle ferröz şekle dönüşmesi gerekir. Bu sebeple biyolojik açıdan önemi olan +2 değerlikli ferröz demirdir. Ağızdan tedavide kullanılan ferröz demir preparatları ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz fumarat ve ferröz süksinatdır formundadır. Nathan Smith tarafından 1950 yılında yapılan bir çalışmada 1970 demir preparatı içinde en ucuz ve etkin ferröz sülfat olarak göstermiştir (72). Bu tarihten sonra yeterli çalışma yapılmadığından hala ferröz sülfat en sık olarak kullanılan preparattır. Ferröz sülfatın emilimi çok iyi, biyoyararlanımı yüksektir, ancak sindirim sisteminde irritasyon, kabızlık, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı gibi yan etkileri de mevcuttur. Tedavide en sık kullanılan doz 3-6 mg/kg/gün'dür. Literatürde ve hematoloji ile ilgili temel kitaplarda tedavi dozlarıyla ilgili farklı öneriler mevcuttur. Nathan ve Oski Hematoloji Kitabı'nda 3 mg/kg/gün; Lanzkowsky Pediatrik Hematoloji Onkoloji Kitabı'nda 4,5-6 mg/kg/gün, Williams Hematoloji Kitabı'nda 6 mg/kg/gün tedavi dozları önerilmiştir. 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol Merkezi uyumu arttırmak ve dozu basit bir hale getirmek için günde 3 mg/kg elementel demir kullanımını önermiştir, ancak bu öneri klinik çalışmalara değil uzman görüşüne dayanmaktadır (73). Dozun bölünmesi konusunda da farklı öneriler vardır. Yapılan çalışmalarda özellikle sindirim sistemi yan etkileri görülen çocuklarda günde tek dozun da etkin olduğu gösterilmiştir (74).

Huzursuzluk, iştahsızlık ve halsizlik gibi demir eksikliğine bağlı bulgular tedaviye başladıktan sonra kısa sürede kaybolur. Tedaviye başladıktan sonraki 7-10. günler

arasında retikülosit sayısında artış olması beklenir. On gün sonra yapılan tam kan sayımında hemoglobinde 1 gr/dL veya daha fazla artış gözlenmesi tanının doğru olduğunu gösterir. Demir depolarının doldurması için iki ay daha tedaviye devam edilebilir ancak toplamda tedavi süresi beş aydan fazla olmamalıdır. Eğer bir aylık tedavi sonrasında yetersiz yükselme var ise tedaviye uyumsuzluk, demir replasmanına rağmen devam eden kan kaybı, demir emilim veya kullanımında bozukluk, mide asiditesinde bozulma (antiasit veya H₂ reseptör blokerleri kullanımı), düşünülebilir ve tanı ve tedavinin tekrar gözden geçirilmesi gereklidir (73).

Oral demir tedavisi tolere edilemediğinde, aneminin hızlı düzeltilmesi gereken durumlarda, çölyak hastalığı veya enflamatuar barsak hastalığı gibi sindirim emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir. Ancak parenteral demir tedavisinin bazı dezavantajları vardır. Bunlar hızlı infüzyon sonrasında alerji, anafilaksi, tansiyon düşüklüğü, bulantı kusma ve karın ağrısı gelişebilmesi ve ağızdan tedaviye nazaran daha pahalı olmasıdır (73).

2.5. B12 Vitamin Metabolizması

Vitamin B12 temel olarak mikroorganizmalar tarafından üretilen, DNA üretimi ve vücutta önemli reaksiyonlarda görev alan ve suda çözünen bir vitamindir. Merkezinde kobalt atomu bulunur ve karmaşık korrin halkasından oluşur (75). Kolonda bulunan bakteriler tarafından sentez edilebilir ancak, B12 vitamini emilimi barsak distalinde gerçekleştiğinden ve üretilen miktarın yetersiz olmasından dolayı vücudun ihtiyacını karşılayamaz (76,77). Bu sebeple B12 vitamini ve öncüllerini besinlerle almak zorundadırlar (76). İnsanlarda kobalamin ihtiyacı besinlerle sağlandığı için, yetersiz alım eksikliğe yol açar (78).

B12 vitamini DNA sentezi, hematopoez ve sinir sisteminin devamlılığı için gereklidir (76). B12 vitamin eksikliğinde en çok etkilenen sistemler hücre çoğalma hızının en fazla olduğu hematopoetik ve gastrointestinal sistemdir. Ayrıca santral ve periferik sinir sistemlerinde nöronların yapı ve fonksiyonlarının devamlılığını sağlar (75).

B12 vitamini balık, kırmızı et, kümes hayvanları, yumurta, süt ve süt ürünlerini gibi hayvansal ürünlerde bulunur (79). B12 vitamin depolarının yaklaşık %0,1-0,1'si her gün

tüketilir. Süt çocukluğunun en önemli vitamin B12 kaynağı anne sütüdür. Anne sütünde yaklaşık olarak 0,42 mcg/L B12 vitamini bulunmaktadır ve anne sütü içeriğindeki haptokorrin sayesinde B12 vitaminin yüksek oranda bağlama kapasitesine sahiptir (80,81). Vitamin B12 depolanabilen bir vitamindir ve fazla alınması halinde karaciğer ve diğer dokularda depo edilmektedir (80,82).

Memeli hücrelerinde kobalaminlerin etkili transmembran geçişi için hücre yüzeyinde kobalamin-protein kompleksini tanıyan reseptörlerle ilişkili kobalamin bağlayıcı proteinlere ihtiyaç duyulur. Kobalaminin emilimi ve transportunda işlev gören kobalamin bağlayıcı proteinler 3 tanedir: İntrensek faktör, transkobalamin ve haptokorrin (78).

İntrensek faktör insan mide fundus mukozasının pariyetal hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Isıya dayanıksızdır ve yüksek pH'lı ortamlarda stabilize olur. İntrensek faktörün her 1 mg'ına yaklaşık 30 mcg kobalamin bağlanır (83).

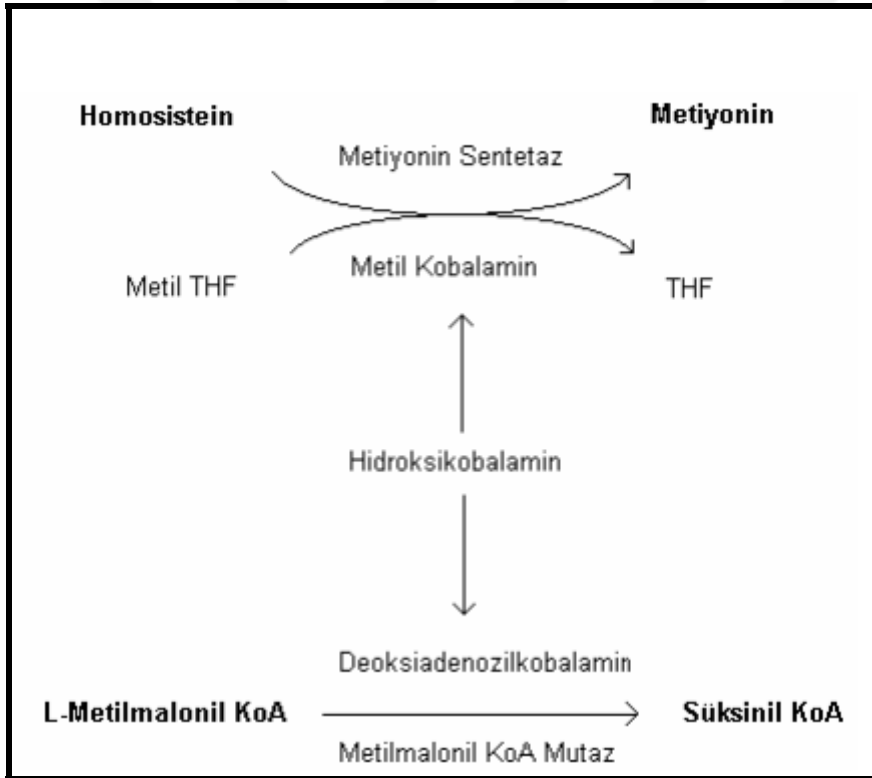
Transkobalamin intestinal hücrelerden veya depolardan kullanılan dokulara B12 vitamininin taşınmasında rol oynar. Fibroblastlar, makrofajlar, enterositler, hepatositler, dalak, kalp, böbrek hücreleri, mide mukozası ile endotelyum gibi birçok hücrede sentezlenen glikolize olmamış bir proteindir (84).

Haptokorrin; transkobalamin I, transkobalamin III, kobalafilin ve R bağlayıcı protein gibi farklı şekillerde adlandırılır (78). Plazmada kobalaminlerin %80-90'ı haptokorrinlere bağlanarak taşınır (83). Kobalaminlere en yüksek afiniteli protein haptokorrindir ve B12 vitamini aktivitesinden yoksun diğer korrinlere bağlanma için de daha yüksek afiniteye sahiptir. Mide sıvısı, tükrük kaynaklı haptokorrinleri ve gastrik pariyetal hücrelerinde sentezlenen haptokorrinleri içermektedir (85).

Kobalamin, büyük kısmı proteine bağlı olarak besinlerle alınır. Mide asidinin aktivasyonu ve pepsin ile proteinden ayrılarak haptokorrin ile bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksi duodenumda pankreatik proteazlar tarafından parçalanır ve serbest kalan kobalamin intrensek faktör (İF) ile bağlanır. Distal ileumda bulunan enterositlerin fırçası kenarında CUBAM olarak adlandırılan reseptörler vardır, bu reseptörlere kobalamin serbest halde bağlanamaz, İF-kobalamin kompleksi olarak bağlanır. CUBAM reseptörünün eksprese olması için İF-kobalamin kompleksinin alımı gerekir. Kobalamin endositozla hücre içine alınarak portal dolaşıma geçer ve dolaşımda transkobalamine bağlanır. Transkobalamine bağlı kobalamin, hücre yüzeyindeki

reseptöre bağlanır ve endositozla hücreye girer. Transkobalamin lizozomlar tarafından parçalanarak kobalamin serbestleşir (78,86). Hücre içine alınarak serbestleştirilen kobalamin enzimatik yolla aktif formu olan iki koenzim formuna; metilkobalamin ve adenozykobalamine dönüştürülür (87).

Vitamin B12 eksikliği geniş spektrumlu ve ciddi sonuçlara yol açar bunun temel nedeni ise B12 vitamininin DNA ve RNA sentezinde ve monoaminlerin katabolizmasında anahtar role sahip olmasıdır (88). B12 vitaminin koenzim formları; metilkobalamin ve adenozykobalamin, homosisteinin remetilasyonu ile metiyonin sentezi ve metilmalonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüşümü reaksiyonlarında rol alır. Bu reaksiyonlar insan fizyolojisinde önemli role sahiptir (Şekil 4) (89).



Şekil 4. Vitamin B12'nin Kofaktör Olarak Rol Oynadığı Reaksiyonlar

Homosisteinden Metionin sentaz enzimi aracılığı ile metionin elde edilir. Bu reaksiyon sitoplazmada gerçekleşir ve kofaktör olarak metilkobalamin kullanılır, aynı zamanda folat koenzimi 5-metiltetrahydrofolat da gereklidir. İnsanlarda metioninin tekrar sentezi için ana yol bu reaksiyondur. Bu reaksiyon gerçekleşmezse plazmada

metioninin seviyeleri düşer ve buna bağlı olarak gelişme geriliği oluşur. Hem folat hem de kobalamin eksikliğinde bu reaksiyon kesintiye uğrar ve megaloblastik anemi ile sonuçlanabilecek ciddi bozukluklar ortaya çıkar (84). Adenozil kobalamin ise metilmalonil koenzim A'dan süksinil koenzim A yapımında kofaktör olarak rol alır. Metilmalonil koenzim A, süksinil koenzim A'ya dönüşemezse, anormal yağ asitleri birikir ve hücre yapısına girerek özellikle sinir sisteminde miyelin yapısının bozulmasına sebep olur ve sonuçta nörolojik bulgular ortaya çıkar (84).

Erişkinlerde normalde 2-3 mg B12 vitamini depo olarak bulunur. Normal B12 vitamini deposuna sahip anneden doğan bebeğin 25 mcg B12 vitamini deposu mevcutken, B12 vitamin eksikliği olan anneden doğan bebeğin B12 vitamini deposu yaklaşık 3-5 mcg'dır. Kolostrum yüksek miktarda B12 vitamini içerir ve anne sütündeki B12 vitamini miktarı, annenin serum B12 vitamini ile doğru orantılıdır. Yenidoğan bebeğin B12 vitamini depoları eksik olsa da yaşamın en az birkaç haftası için yeterlidir (90,91).

İnfanıl B12 eksikliği nadir görülür ve tedavi edilebilir bir gelişme geriliği nedenidir. Santral sinir sistemi bulguları letarji, hipotoni, kusma, beslenme güçlükleri, gelişme geriliği ve optik atrofidir ve bu bulgular 2-12 ay civarında ortaya çıkar. Sinir hücrelerindeki demyelinizasyon tüm bu nörolojik semptom ve bulguların ana nedenidir (75).

Hematolojik sistemde nötropeni ve trombositopeninin eşlik ettiği şiddetli makrositik anemi oluşabilir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCHC) artmıştır. Periferik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon ve oval makrositler görülür, kemik iliği hiperselülerdir. Anemi gizli ve yavaş olarak başlar. Genellikle halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı dışında asemptomatiklerdir (78,92). Bazı hastalarda anemi ve nörolojik bozukluklar görece daha hafiftir ve gastrointestinal bulgular daha baskındır. İştahsızlık ve hafif kilo kaybı (%5-10), bulantı, kabızlık, ara ara olan diyare gastrointestinal bulgulardır (78).

Kobalamin eksikliğinde spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu sonucu nörolojik bulgular oluşur. Spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu spinal kordun posterior ve lateral boynuzunun demiyelinizasyonu ve dejenerasyonu sonucu oluşur. Sonuçta oluşan periferik nöropati ile alt ekstremite üst ekstremiteden daha fazla etkilenir. Derin duyu kaybı (vibrasyon ve pozisyon) sıklıkla ilk gözlenen objektif

bulgudur. Piramidal sistem bulguları daha ileri dönemde ortaya çıkar (75). Sinir sistemi tutulumunun derecesi aneminin şiddetinden bağımsızdır. Anemi olmaksızın kobalamin eksikliği tespit edilen hastaların %25'inden daha fazlasında nörolojik bulgular görülmüştür (93). Spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu gelişen hastaların çoğunda MCV artmış, serum kobalamin düzeyi düşmüştür. Buna rağmen anemisi olmayan ve temel nörolojik bulguları olan hastaların serum kobalamin seviyeleri normal olabilir. Bu sebeple nörolojik bulguları olan hastalarda kobalamin eksikliğinin tanısı normal kobalamin düzeyi baz alınarak dışlanmamalıdır (78). B12 vitamini eksikliği tedavi edilmez ise nörolojik hastalık ilerleyici olarak seyreder. Ayrıca kliniğinin şiddeti semptomların süresi ile doğrudan ilişkilidir (93).

2.5.1. B12 Eksikliğinde Labaratuvar

Genellikle makrositer anemi meydana gelir, buna nötropeni ve trombositopeni eşlik edebilir. Demir eksikliği ve kronik enflamatuvar olaylar ile eş zamanlı olmazsa MCV 120 fl veya daha fazladır (78). Periferik yaymada anizositoz, poikilositoz, fragmente oval makrositik eritrositler ve nötrofillerde hipersegmentasyon bulguları tespit edilebilir. Kemik iliği incelemesinde, selülarite artmıştır ve genellikle her üç seri elemanlarında megaloblastik değişiklikler izlenir (83).

Kobalamin eksikliğinin en sık direkt kanıtı anormal derecede düşük serum kobalamindir, kobalamin eksikliğine sekonder megaloblastik anemili hastalarda kobalamin düzeylerinin genel olarak 100 pg/ml altında olduğu görülmüştür. Kobalamin düzeyi 100 pg/ml altında olan hastaların da sadece %20 ila %30'unda megaloblastik kemik iliği bulunmuştur. Sonuç olarak anlamlı kobalamin eksikliği hematolojik bulgular ortaya çıkmadan meydana gelebilir. Kobalamin eksikliğine bağlı nörolojik bulgular makrositoz ve klasik megaloblastik anemi gelişmeden önce de görülebilir (78). Genel olarak normal B12 vitamini serum düzeyi 200-900 pg/ml aralığındadır ve 80-100 pg/ml altındaki seviyeler genellikle B12 vitamini yetersizliğini gösterir (75,83). Labaratuvarların kullandığı referans alındığında yaklaşık %50 oranında yanlış pozitiflik veya negatiflik görülebilir zira vitamin B12'nin sadece %20lik bir kısmı taşıyıcı proteine (transkobalamin-2) bağlıdır ve geriye kalan kısım haptokorin üzerinde bağlıdır. Bu yüzden tanı koyulurken metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinin ölçülmesi fayda

sağlayacaktır. Hastaların hemen tamamında hem metilmalonik asit hem de homosistein düzeyi yüksek bulunacaktır. Tedavi başlangıcından sonra metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri düşmeye başlayacaktır bu aynı zamanda tedavi etkinliğinin gösterilmesi için de kullanılabilir (88,89).

İnefektif eritropoezin yansıması olarak; transferrin saturasyonu artar, laktat dehidrogenaz, bilirubin ve demir seviyeleri yüksek olarak tespit edilir. Hücre içine alımı ve kullanımı bozulduğu için serum folik asit ve ferritin düzeyleri de yüksek ölçülür. Serum lipidleri, alkalin fosfataz, potasyum ve immunglobulin seviyeleri düşük olabilir. Bu değişiklikler kobalamin eksikliğine spesifik olmasa da kobalamin tedavisinden sonra düzelmesi kobalamin yetersizliğine bağlı olduğunu gösterir (84,78).

Hastaların %5 kadarlık bir kısmında anemi ve serum kobalamin seviyesinde düşüklük olmaksızın fonksiyonel kobalamin eksikliği gelişebilir. Fonksiyonel kobalamin yetersizliği artmış serum metilmalonik asit ve total homosistein seviyeleri ile kanıtlanabilir (78). Propionik asitten süksinik asit oluşumunda ara metabolit olarak metilmalonik asit oluşur (94). Serum, plazma ve idrardaki metilmalonik asit deriveleri D-metilmalonil koenzim A'nın hidrolizi ile ortaya çıkar ölçülebilir. İdrar metilmalonik asit düzeyinin 0,4µmol/L den yüksek olması erken B12 vitamini eksikliği açısından belirleyicidir. Kobalamin tedavisi sonrasında biyokimyasal, hematolojik ve nörolojik bozuklukların düzelmesi pozitif tedavi testini gösterir (95).

2.5.3. Vitamin B12 Eksikliğinin Tedavisi

Aneminin şiddetli olduğu hastalarda aneminin kendisi nedeniyle kalp yetmezliği, sodyum retansiyonu, miyokardiyal hipoksi eşlik edebilir. Başlangıç tedavisi oksijen ve diüretik tedavisi, volüm yüklenmesini önlemek için yavaş eritrosit transfüzyonu verilerek yapılır. Şiddetli aneminin tedavisinde hayatı tehdit eden hipopotasemi, genellikle tromboza ya da emboliye sekonder olarak inme gibi serebral ve serebrovasküler olaylar ortaya çıkabilir. Böyle hastalarda hipopotasemi gibi şiddetli metabolik bozuklukların ortaya çıkma riskini en aza indirmek için başlangıç doz olarak 10 mcg siyanokobalamin subkutanöz olarak iki gün verilebilir (78).

Megaloblastik ve metabolik değişikliklerin tamolarak düzelmesi için 15-150 mcg siyanokobalamin'e ihtiyaç duyulur. Klasik tedavi; bir hafta günlük 1000mcg

siyanokobalamin ya da hidroskobalamin enjeksiyonu, ardından bir ay haftada bir 100 mcg siyanokobalamin ve daha sonra ayda bir enjeksiyon yapılarak düzenlenir. Bu tedavi ile kobalamin depolarını doldurulduğu ve tekrar azalmasını önlediği düşünülür (78).

Kobalamin eksikliği kanıtlanmış ve B12 vitamini emilimi bozuk olan hastalarda ise, eksikliğin tekrarlanmaması için siyanokobalamin'nin ömür boyu aylık dozlar halinde 100-1000 mcg'lık enjeksiyon olarak uygulanması gereklidir. Hidroskobalamin verilen hastaların az bir kısmında transkobalamin-kobalamin kompleksine karşı antikor gelişebileceğinden tedaviye toleransı ortaya çıkar. (92,96) Konjenital olarak kobalamin metabolizmasında defekti olan hastalarda hidroskobalamin haftada iki-üç kez 1000 mcg enjeksiyon olarak kullanılmalıdır. B12 vitamini eksikliğinde nörolojik ve hematolojik prognoz eksikliğin şiddetine ve süresine bağlıdır. Bu yüzden erken tanı koyularak tedaviye hemen başlanması önemlidir.(97)

2.6. Folik Asit

Folik asitve folat (anyonik form) suda eriyebilen B9 vitamininin birer formudur. Folat doğal olarak besinlerle veya destekleyici preparatlarla alınabilir. İnsanlar folik asit sentezleyemez ve folatı dışarıdan almaya bağımlıdırlar. Diyetle alınan folatın ana emilim yeri duodenum ve jejunumdur. Folat ve B12 vitamini homosisteinden metionin sentezinde kofaktör ve substrat olarak görev alırlar (98).

Folat tükürükte ve ince bağırsaklarda bulunan folat konjugaz enzimi aracılığıyla poliglutamatlardan monoglutamatlara dönüşür. Bundan sonraki aşamada dihidrofolat redüktaz enzimi yardımıyla dihidrofolattan tetrahidrofolata dönüştürülür. Tetrahidrofolat daha sonra metilasyon yapılarak 5- metilentetrahidrofolata dönüşür. 5- metilentetrahidrofolat da proksimal jejunumdan absorbe edilerek sistemik dolaşıma alınır. Serumda 5-metiltetrahidrofolatın yaklaşık üçte ikilik miktarı proteinlere bağlı olarak bulunur (98). Hücre içinde metiyonin sentetaz tarafından katalizlenenve kobalamine ihtiyaç duyan bir reaksiyonla aktif formu olan tetrahidrofolat'a dönüşür. Tetrahidrofolat DNA sentezi ve hücre çoğalmasında önemli rolü olan pürin ve pirimidin biyosentezinde rol oynar. DNA sentezindeki bu önemli rolüne ek olarak 5,10 metiltetrahidrofolat ile nükleik asitler, fosfotidil kolin gibi lipidler, myelin-basic protein

gibi proteinler ve bazı hormonlar gibi farklı fonksiyonlar gösteren yapıların metilasyon reaksiyonları için metil gruplarını temin eder (99).

Folik asit birçok metabolik reaksiyonda hayati öneme sahiptir. Metiyonin sentezi, timidilat sentezi, serinin glisine çevrilmesinde, histidin katabolizmasında ve pürin sentezi gibi önemli tepkimelerde rol alırlar (100).

Doğal folatların büyük kısmı poliglutamat formundadır. Biyokimyasal olarak poliglutamatlar ile monoglutamatlar birbirlerine benzerler ancak poliglutamatlar doğal koenzimler olarak işlev görür (101). Poliglutamat formundaki folatın metabolik reaksiyonlarda işlev görebilmesi için indirgenerek dihidro folat ve tetrahidrofolat formlarından birisine dönüşmesi gerekir (76,102). İnsanlarda serum ve diğer vücut sıvılarında farklı folik asit formları bulunur, bunların içinde başlıca bulunan N5-metil tetrahidrofolat'tır. Folatların %90'ını memeli hepatositlerinde, eritrositlerinde, lenfositlerinde ve bitkilerde bulunan poliglutamatlar oluşturur (103). Folat aktive taşıyıcı sistemler aracılığıyla kemik iliğine taşınır. Koroid pleksusta bulunan taşıyıcı sistemler aracılığı ile de beyin omurilik sıvısına taşınır, beyin omurilik sıvısındaki folat miktarı serumdaki folat miktarından üç kat fazladır (104).

Folik asit eksikliği nedenleri arasında; süt çocukluğu dönemi, gebelik, laktasyon, kanserler, enfeksiyonlar, kronik hemolitik anemiler gibi folik asit gereksiniminin arttığı durumlar, diyetle yetersiz alımı, emilim bozukluğu, karaciğer hastalıkları, alkol bağımlılığı, 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktaz defekti gibi folik asit metabolizmasının konjenital bozuklukları sayılabilir (105,106).

Folat beyin gelişimi, differansiyasyonu, büyümesi, beyin dokusunun onarımı ve bilişsel fonksiyonları için gereklidir (107). Folat aynı zamanda nöronogenez ve programlı hücre ölümünün gerçekleşmesinde görevlidir. Folat eksikliği nörolojik açıdan; periferik nöropati, myelopati, huzursuz bacak sendromu, bilişsel gerilik ve spinal kord sendromuna neden olabilir. İnsomnia, depresyon, şizoid psikoz, unutkanlık ve irritabili gibi psikiyatrik semptomlara yol açabilir (108). Folat eksikliği sonucunda nöral tüp defekti ve megaloblastik anemi ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bazı hastalıklar ve malignite gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (99).

B12 vitamini eksikliğinde olduğu gibi folat eksikliğinin tedavisinde de yanıt yavaştır ve düzelme ayları bulabilir. Muhtemelen folik asit için mevcut olan kan beyin

bariyerinin bu süreci etkilediği düşünölmektedir. Tedavi süresi en az 6 aydır. Tedavinin ancak üçüncü ayından sonra klinik düzelme beklenebilir. Yine tedaviye başlamadan önceki dönemde mevcut olan semptomların ağırlığı tedavi sonrası ne kadar düzelme olacağı ile ilişkilidir. Sinir sistemi için en uygun folik asit formu hakkında net bir bilgi yoktur. Folik asit, folinik asit veya kan beyin bariyerini geçebilecen form olan metil folat arasında bir tercih yapılamamamıştır (109).

Çocuklarda 100 mikrogram/kg dozunda oral folik asit tedavisi diyete bağlı veya sekonder emilim bozukluklarında yeterli bir dozdur. Günlük 1 mg folik asit alınması genel olarak yeterlidir. Ancak tabletlerin 5 mg olmasından dolayı genellikle daha fazla dozlar verilmektedir. B12 vitamini eksikliğinde kobalamin yerine folik asit tedavisi verilmesi durumunda nörolojik bulgular ağırlaşabileceğinden B12 eksikliği tanısı netleştirilmeden folik asit verilmemesi önemlidir (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapmış olduğumuz çalışma kesitsel bir çalıma olup, Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde yatan toplam 890 hasta üzerinde yürütülmüştür.

3.1. Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında yatan tüm çocuk hastalar oluşturmuştur. Bu hastalardan kronik böbrek yetmezliği ve primer kemik iliği hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve geriye kalan 131 anemisi olan hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar çalışma esnasında çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde yatmakta olduğundan ve hepsinin ailesi rıza gösterdiğinden kriterlere uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çocuk hastalarımızda anemi sıklığıülkemizde daha önceden yapılan çalışmalar kaynak kabul edilerek %20 olarak kabul edildi (118). Anemi prevalans hızını saptamak için gereken minimum örnek büyüklüğü 124 olarak belirlendi ve çalışma tespit ettiğimiz 131 hasta üzerinden yürütüldü.

3.2. Veri Toplama

Çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde yatan hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alındı. Çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde çalışmakta olan doktor ve hemşirelerden oluşan araştırma ekibi ile çalışma başlatıldı. Hastaların kronik hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Kronik böbrek yetmezliği ve primer kemik iliği hastalığı olan hastalar tespit edilerek çalışma grubundan çıkarıldı.

3.3. Boy ve Kilo Ölçümü

Hastaların gelişimlerinin değerlendirilmesi için boyları 1mm'ye kadar hassas işaretli cetvel ile ve kiloları da 100 gr'a kadar hassas baskül ile ayakkabısız olarak çocuk doktoru ve çocuk hemşiresi tarafından ölçüldü. Boy ve kilo persentilleri, Türk çocuklarının persentil büyüme eğrilerine göre değerlendirildi.

3.4. Hemogram ve Retikülosit

2 adet K3 EDTA'lı tüpe alınan 2 cc kan numuneleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından sağlanan kitler ile SYSMEX cihazında çalışıldı. Tüplerden bir tanesinde hemogram otomatik olarak okundu, diğerinden de retikülosit % ve reel değeri belirlendi.

3.5. Vitamin B12, Folat ve Ferritin

1 adet düz tüpe alınan 3 cc kan numunesi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından sağlanan kitler ile hormon laboratuvarında Beckman Coulter DXI 800 cihazında immunassey yöntemi ile çalışılarak vitamin B12, folat ve ferritin düzeyleri belirlendi.

3.6. Serum Demir - Demir Bağlama Kapasitesi ve C-Reaktif Protein

1 adet düz tüpe alınan 3 cc kan numunesi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarlarında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından sağlanan kitler ile rutin biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter Au5800 cihazında fotometrik yöntem ile çalışılarak serum demir-demir bağlama kapasitesi ve CRP düzeyi belirlendi.

3.7. Verilerin Kaydedilmesi, Analizi ve Değerlendirilmesi

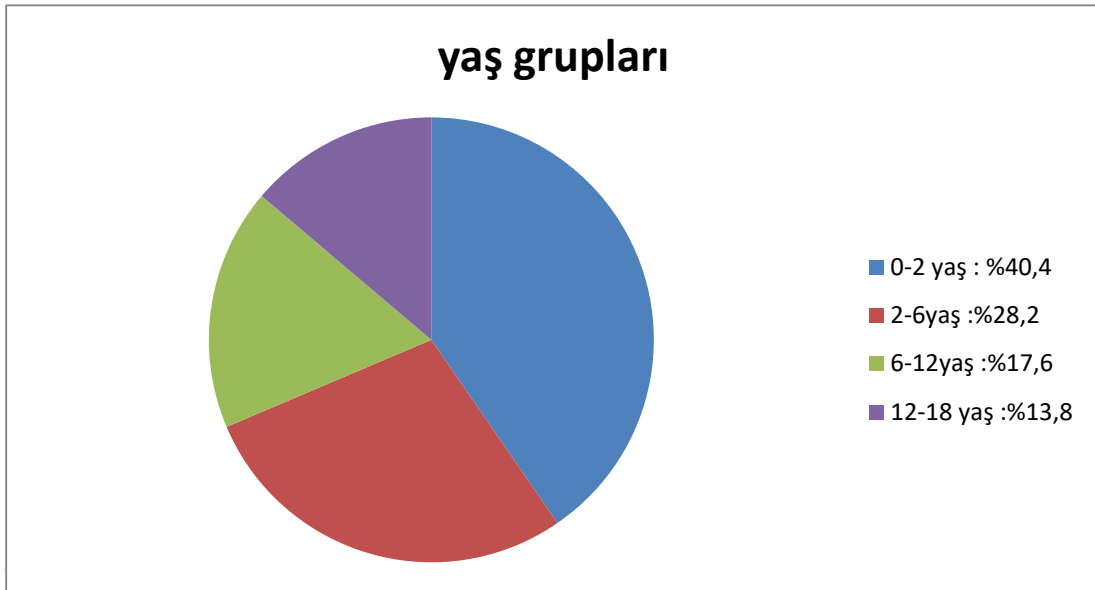
Veriler SPSS v20 istatistik programıyla analiz edildi. Veriler apraz tablolar yapılarak Ki kare testi ile incelendi. Hasta gruplarının parametrik değişkenlerinin kıyaslanması one-way ANOVA ve post hoc analizi ile yapıldı. Ayrıca korelasyonlar ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.



4. BULGULAR

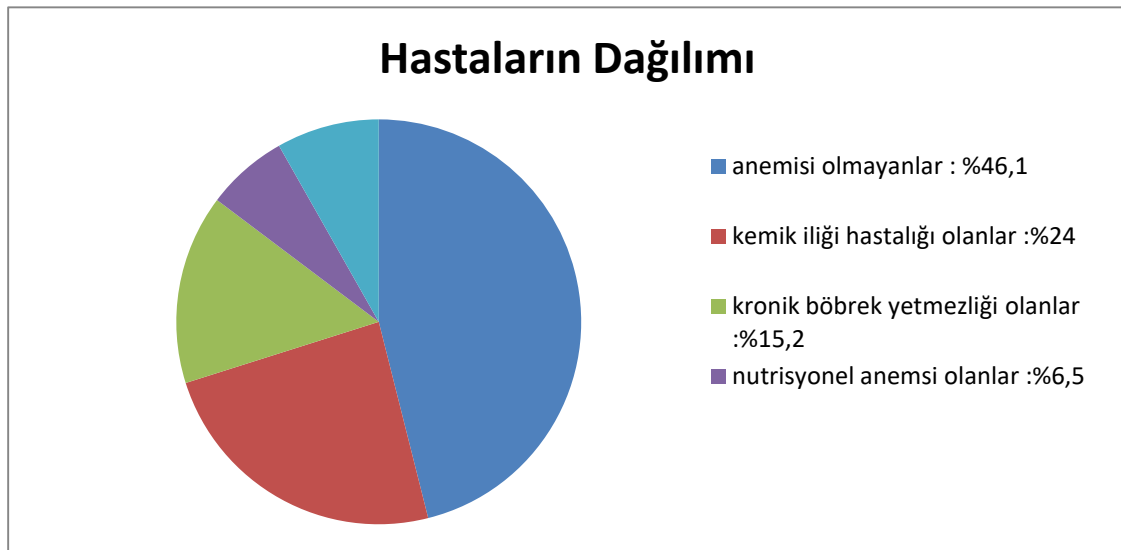
Çalışmamız Ocak ve Haziran 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi çocuk sağlığı ve hastalıkları servisinde yatan çocuk hastalarla yapılmıştır. Bu tarihler arasında 1967 yatış gerçekleşmiş, bazı hastaların tekrarlayan yatışları olmuştur. Bu yatışlardan 602 (%30,6) tanesi çocuk hematoloji servisine, 307 (%15,6) tanesi çocuk nefroloji servisine, 181 (%9,2) tanesi çocuk nöroloji servisine, 173 (%8,7) tanesi çocuk allerji servisine, 441 (%22,4) tanesi çocuk kardiyoloji servisine, 145 (%7,3) tanesi çocuk endokrin servisine, 118 (%6) tanesi genel çocuk sağlığı ve hastalıkları servisine yatmıştır. Tekrarlayan yatışlar hesaplandığında 890 farklı hasta yatışı mevcuttur. Bu hastalardan 480 (%53,9) tanesinde anemi tespit edildi, kronik böbrek yetmezliği ve bilinen kemik iliği yetmezliği olmayan ancak anemisi olan 131 (%14,7) olgu alındı.

Alınan olguların yaş ortalaması 57.180 ay (4.7yaş) olup 66'sı (%50,4) kız, 65'i (%49,6) erkekti. Erkek hastaların yaş ortalaması 56,89 ay olup kız hastaların yaş ortalaması 57,46 ay idi. Hastaların 53tanesi (%40,4) 0-24 ay arasında, 37 tanesi (%28,2) 2-6 yaş arasında, 23 tanesi (%17,6) 6-12 yaş arasında ve 18 tanesi (%13,8) 12-17 yaş arasında idi.



Şekil 5. Yaş Gruplarına Göre Dağılım

890 hasta içinden 410 (%46,1) tanesinde anemi yoktu, anemisi olan 480 (%53,9) hastadan 214 (%24) tanesinde primer kemik iliği hastalığı, 135 (%15,2) tanesinde kronik böbrek yetmezliği vardı. Bizim çalışma grubumuz olan 131 hastadan 58 (%44,2) tanesinde nutrisyonel anemi tespit ettik, 73 (%55,8) tanesinde herhangi bir eksiklik saptayamadık. Toplam yatan hastalar değerlendirildiğinde anemi sıklığı %53,9, kemik iliği yetmezliği veya KBY olmaksızın anemi görülme sıklığı%14,7, nutrisyonel anemi sıklığı ise %6,5 olarak bulundu. Hastalardan 18 (%13,7) tanesinde hem boy hem de kilo -2SD altında idi, 4 (%3) tanesinde sadece boy, 5 (%3,8) tanesinde de sadece kilo -2SD altında idi. Toplam 27 (%20) hastada büyüme geriliği tespit edildi.



Şekil 6. Hastaların Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 131 hastanın yatış tanılarını kategorize ettik. Enfeksiyon, glomerulonefrit ve tubulopati, metabolik hastalıklar ve diğer şeklinde 4 ana tanı grubu oluşturduk. Enfeksiyon tanı grubunda; pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, menenjit, gastroenterit, hepatit, perikardit ve kızıl alt tanı grupları vardı. Glomerulonefrit ve tubulopati tanı grubunda; bartter, renal tübüler asidoz, nefrotik sendrom, akut poststreptokoksik glomerulonefrit alt tanı grupları vardı. Metabolik hastalıklar tanı grubunda; tirozinemi, akçaağaç şurup hastalığı, diabet, hipoglisemi, hiperlipidemi tanı alt grupları vardı. Diğer tanı grubunda ise; epilepsi, akut romatizmal ateş, henoch schönlein purpurası, artritler, sendromik hastalıklar, malnutrisyon, serebro vasküler olaylar, konjenital kalp hastalıkları, pseudotümör serebri ve immün yetmezlik tanı alt grupları mevcuttu. Hastaları değerlendirirken ana tanı grupları kullandık. Hastalardan 74 (%56,5) tanesi enfeksiyon hastalıkları, 7 (%5,3) tanesi glomerulonefrit ve tubulopati, 12 (%9,2) tanesi metabolik hastalıklar ve 38 (%29) tanesi diğer tanı gruplarına dahil oldu.

Tablo 7. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Dağılımı

Tanı	Hasta sayısı (n)	Yüzde Dağılımı (%)
Enfeksiyon hastalıkları	74	%56,5
Glomerülonefrit ve tubulopati	7	%5,3
Metabolik hastalıklar	12	%9,2
Diğer	38	%29

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda değerlendirdiğimiz parametreleri; hemoglobin, MCV, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, retikülosit sayısı, CRP, vitamin B12, folat, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, boy ve kilo sds değerleri olarak belirledik.

Hemoglobin ortalaması erkek hastalarda 9,23 g/dL, kız hastalarda 9,13 g/dL idi. Ferritin ortalaması erkeklerde 104,4 ng/L, kızlarda 82,13 ng/L idi. Erkeklerde demir ortalaması 41,83 ng/dL, demir bağlama kapasitesi ortalaması 352,74 ng/dL; kızlarda demir ortalaması 34,83 ng/dL, demir bağlama kapasitesi ortalaması 313,77 ng/dL olarak tespit edildi. Kızlarda vitamin B12 ve folat ortalaması sırasıyla 393 ng/L ve 11,72 ng/mL; erkek hastalarda sırasıyla 395 ng/L ve 12,46 ng/mL olarak bulundu. Kız ve erkek hastalar arasında hemoglobin değerleri (p=0,635), demir (p=0,563), ferritin (p=0,521), vitamin B12 (p=0,501) ve folat (p=0,383) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 8. Cinsiyetlere Göre Veri Ortalamalarının Dağılımı

	Kız hastalar	Erkek hastalar	P
Hemoglobin ortalaması (g/dL)	9,13	9,23	0,635
Demir ortalaması (ng/dL)	82,13	41,83	0,563
Demir bağlama kapasitesi ortalaması (ng/dL)	313,72	352,74	0,521
Vitamin B12 ortalaması (ng/L)	393	395	0,501
Folat ortalaması (ng/mL)	11,72	12,46	0,383

p<0,005 anlamlı kabul edilmiştir.

Hastalarda değerlendirilen parametrelerin tanı gruplarına göre dağılımlarına bakıldığında gruplar arasında sadece vitamin B12 (p=0,016), CRP (p=0) ve beyaz küre (p=0,008) değerlerinde anlamlı fark vardı. Vitamin B12 düzeyi metabolik hastalıklar ana tanı grubundaki hastalarda yüksek olarak bulundu, CRP ve beyaz küre sayıları enfeksiyon hastalıkları tanı grubundaki hastalarda yüksek olarak saptandı.

Tablo 9. Tanı Gruplarının Göre Parametrelerin Ortalama Değerleri

	Enfeksiyon Hastalıkları	Glomerulo-Nefrit Ve Tübülopati	Metabolik Hastalıklar	Diğer	Tüm Hastalar
Demir	36.1±4.14	34.7±5.30	52.5±16.6	38.7±3.72	38.3±2.99
Kilo Z	-0.48 ±0.36	-0.78 ±0.54	-0.32 ±0.49	-0.28±0.27	-0.42±0.22
Boy Z	0.76±1.54	-0.78±0.66	0.08±0.44	1.36±1.88	0.79±1.02
Folat	12.43±0.87	8.03±2.76	15.80±2.25	11.00±1.02	12.09±0.63
Vitamin B12	381.2±31.7	206.4±39	582.6±92	343.4±40	379.4±23
Crp	45.68±7.6	1.86±0.75	4.83±1.30	7.34±2.33	28.47±4.67
Beyaz Küre	13578±952	11597±1554	8541±961	9416±744	11803±616
Lenfosit	5091±469	4834±1622	3952±755	3989±417	4653±311
Nötrofil	6983±814	5770±940	3408±673	4498±485	5870±499

Mean SD ± olarak belirtilmiştir.

Hastaların demir durumları değerlendirildiğinde 49 (%37,4) hastada demir düşük bulunurken 82 (%62,6) hastanın demir değeri normal aralıkta bulundu. Demir ve ferritin değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p= 0,01, r=0,291).

Hastaların retikülosit indeksleri hesaplandı. Bu değer retikülosit sayısı ile düzeltilmiş retikülosit değerinin hesaplanması ve ardından hastanın hematokrit değerine göre bir k sabiti ile çarpılması sonucu elde edildi. 131 hastadan 97'sinin (%74,1) retikülosit indeksi azalmış yani kemik iliğinde retikülosit üretimi azalmış, 31 (%23,6) tanesinin retikülosit indeksi normal ve 3 (%2,3) tanesinin artmış olarak bulundu.

Hastaların MCV dağılımı değerlendirildi; 58 (%44,3) hastanın MCV'si düşük (mikrositer) 64 (%48,8) hastanın MCV değeri normal (normositer), 9 (%6,9) hastanın MCV değeri yüksek (makrositer) bulundu.

Tablo 10. Retikülosit İndeksi ve MCV Dağılımı

	Düşük	Normal	Yüksek
MCVn(%)	58 (%44,3)	64 (%48,8)	9 (%6,9)
Retikülosit İndeksi n(%)	97 (%74,1)	31 (%23,6)	3 (%2,3)

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

MCV durumuna göre vitamin B12 düzeyinin karşılaştırması yapıldı. Vitamin B12 düzeyinin değerlendirilmesi yapılırken iki farklı referans değer kullanıldı. Kendi merkezimizde vitamin B12 için laboratuvar değerlendirmesi yapılırken kullanılan referans değerler 180-914ng/L aralığındadır. Biz çalışmamızda farklı bir referans değer kullandık, kullandığımız bu referans değer yaşalara göre farklılık göstermekte. Referans kaynağımızda kullanılan birim pmol/L olduğundan önce kendi merkez laboratuvarımızda kullanılan ng/L birimine çevirdik. Referans değerler 0-1 yaş için 52,5 ng/L, 1-2 yaş için 87,6 ng/L, 2 -6 yaş için 84,5 ng/L, 8-14 yaş için 66,3 ng/L, 14-156 yaş için ise 58,7 ng/L olarak belirlenmişti (111).

Bizim merkezimizin referans değerlerine göre yaptığımız değerlendirmede 30 (%22) hastada vitamin B12 eksikliği tespit edildi ve yapılan karşılaştırmada; MCV'si düşük olan 58 hastanın 10 tanesinde vitamin B12 düşük, MCV normal olan 64 hastanın 16 tanesinde vitamin B12 düşük, MCV yüksek olan 9 hastanın da 4'ünde vitamin B12 düşük olarak bulundu (p=0,167). Kullandığımız diğer referans değere göre yaptığımız karşılaştırmada ise; vitamin B12 eksikliği olan toplam 4 (%3) hasta tespit edildi. MCV'si düşük olan 58 hastanın hiçbirinde vitamin B12 düşük bulunmadı, MCV değeri normal olan 64 hastanın 3 tanesinde vitamin B12 düşük olarak bulundu. MCV yüksek olan 9 hastadan da 1 tanesinde vitamin B12 düşük bulundu (p=0,112).

Tablo 11. Vitamin B12 ve MCV Arasındaki İlişki

	MCV Düzeyi N (%)		
	Düşük	Normal	Yüksek
Normal	58 (%44,2)	61 (%46,5)	8 (%6,3)
Düşük	0 (%0)	3 (%2,3)	1 (%0,7)

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

*MCV: Mean corpuscular volume; ortalama eritrosit hacmi.

MCV durumuna göre folat ve demir durumlarına baktığımızda folat eksikliği olan 18 hastanın 12 (%66,6) tanesinde MCV düşük, 6 (%33,4) tanesinde normal; demir eksikliği olan 49 hastadan 32 (%65,3) tanesinde MCV düşük, 16(%32,6) tanesinde normal, 1 (%2,1) tanesinde artmış olarak bulundu.

Folat eksikliği değerlendirmesi yapılırken kendi merkezimizin laboratuvarında kullanılan referans değeri kullanmadık. Kullandığımız referans değere göre; Folat 1,9'un

altı eksiklik, 1,9-4 arası sınırdaki ve 4-23,5 ng/ml arası normal idi (111). Hastaların 1 (%0,7) tanesinde folat eksik, 17 (%12,9) tanesinde sınırdaki tespit edildi. Toplamda 18 (%13,7) hastada folat yetersizliği vardı.

Tablo 12. Demir, Vitamin B12 ve Folat Eksikliği ile MCV Arasındaki İlişki

N (%)	MCV düzeyi			Toplam
	Düşük	Normal	Yüksek	
Nutrisyonel eksiklikler				
Demir eksikliği	32 (%65)	16 (%32)	1 (%2)	49
Vitamin B12 eksikliği	0 (%0)	3 (%75)	1 (%25)	4
Folat eksikliği	12 (%66)	6 (%33)	0	18

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

*MCV: Mean corpuscular volume; ortalama eritrosit hacmi.

Demir, vitamin B12 ve folat değerleri birbirinden ayrı değerlendirildiğinde 49 (%37,5) hastada demir eksikliği, 4 (%3) hastada vitamin B12 eksikliği ve 18 (%13,7) hastada folat eksikliği bulundu. Hastaların değerlendirilmesi yapılırken ilk olarak demir düzeyleri baz alındı. Demir eksikliği olan hasta sayısı 49 (%37,5) olmayan hasta sayısı 82 (%62,5). Bu 82 adet hastadan 73 (%55) tanesinde folat ve B12 düzeyleri de normal olarak bulundu. Herhangi bir eksiklik saptanmayan bu 73 hastanın 21 (%28) tanesinde MCV düşük, 43'ünde (%58) normal, 8'inde (%10) ise yüksek bulundu.

Öncelikle demir düzeyi normal olan 82 hastayı değerlendirdik. Demir ve vitamin B12 eksikliği olmayıp sadece folat eksikliği olan 9 (%6) adet hasta tespit edildi. Bu hastalardan 1 (%11) tanesinde folat 1,9'un ng/ml altında idi ve bu hastanın retikülosit indeksi ve MCV değeri de düşük bulundu; 8 (%88) tanesinde ise folat 1,9 ng/ml ve 4 ng/ml arasında tespit edildi. Folat değeri 1,9 ng/ml ve 4 ng/ml arasında olan 8 hastadan 7 (%87) tanesinde retikülosit indeksi azalmış 1 (%13) tanesinde artmıştı. Retikülosit indeksi artan hasta normositer idi. Retikülosit indeksi azalan diğer 7 hastanın 3(%47) tanesi mikrositer 4 (%53) tanesi normositer idi.

Tablo 13. Demir ve Vitamin B12 Değeri Normal Olan Hastalarda Folat Durumu ve Retikülosit İndeksi

Retikülosit indeksi	MCV	Folat N (%)		
		Normal	Düşük	Yetersiz
DÜŞÜK	Düşük	14 (%25)	1 (%1)	3 (%5)
	Normal	29 (%51)	0 (%0)	4 (%7)
	Yüksek	5 (%8)	0 (%0)	0 (%0)
NORMAL	Düşük	4 (%19)	0 (%0)	0 (%0)
	Normal	14 (%66)	0 (%0)	0 (%0)
	Yüksek	3 (%14)	0 (%0)	0 (%0)
ARTMIŞ	Düşük	2 (%66.6)	0 (%0)	0 (%0)
	Normal	0 (%0)	0 (%0)	1 (%33.3)
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

*MCV: Mean corpuscular volume; ortalama eritrosit hacmi.

Demir eksikliği olmayıp B12 eksikliği olan 1 adet hasta tespit edildi bu hastanın folat değeri de normaldi, retikülosit indeksi azalmış ve MCV değeri de normaldi.

Demir eksikliği olan 49 hasta değerlendirildiğinde 40 (%81) tanesinin retikülosit indeksi düşmüş, 9 (%18.9) tanesinin normal olarak bulundu. Retikülosit indeksi düşen 40 hastanın MCV değerlendirmesi yapıldığında 27 (%67) tanesinin mikrositer, 12(%30) tanesinin normositer, 1 (%3) tanesinin makrositer olduğu tespit edildi. Mikrositer anemisi olan 27 hastadan 19 (%70) tanesinde folat ve vitamin B12 değeri normal bulundu, 8(%30) tanesinde ise vitamin B12 normal ancak folat düşük bulundu. Normositer anemisi olan 12 hastadan 11 (%91) tanesinde vitamin B12 ve folat değeri normal bulundu, 1 (%9) tanesinde ise folat normal ancak vitamin B12 düşüktü. Makrositer anemisi olan 1 hasta vardı ve bu hastanın da folat değeri normal ancak eşlik eden vitamin B12 eksikliği olduğu görüldü.

Tablo 14. Demir Eksikliği Olan ve Retikülosit İndeksi Düşmüş Olan Hastaların Değerlendirilmesi

N(%)		MCV			Toplam
		Düşük	Normal	Yüksek	
Vitamin B12	Düşük	0	1(%2,5)	1(%2,5)	2
	Normal	27(%67,5)	11(%27,5)	0	38
Folat	Düşük	8(%20)	0	0	8
	Normal	19(%47,5)	13(%32,5)	0	32

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

*MCV: Mean corpuscular volume; ortalama eritrosit hacmi.

Retikülosit indeksi normal olarak bulunan 9 hastanın değerlendirilmesi yapıldığında 6'sında (%66,6) MCV düşük 3 (%33,3) tanesinde ise MCV normaldi. Mikrositer anemisi olan 6 hastanın tamamında folat ve vitamin B12 normaldi. Normositer anemisi olan 3 hastanın 2 (%75) tanesinde folat ve vitamin B12 normal iken 1 (%25) tanesinde folat normal ancak vitamin B12 düşüktü.

Tablo 15. Demir Eksikliği Olan ve Retikülosit İndeksi Normal Olan Hastaların Değerlendirilmesi

N (%)		MCV		
		Düşük	Normal	Yüksek
Vitamin B12	Düşük	0	1 (%11.1)	0
	Normal	6 (%66,6)	2 (%22,2)	0
Folat	Düşük	0	0	0
	Normal	6 (%66,6)	3 (%33,3)	0

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

*MCV: Mean corpuscular volume; ortalama eritrosit hacmi.

Hasta verileri arasındaki ilişki değerlendirildi. Ferritin ile CRP arasında anlamlı korelasyon vardı $p=0,047$, ancak ferritin ile beyaz küre ($p=0,174$), lenfosit ($p=0,299$) ve nötrofil ($p=0,271$) sayıları arasında anlamlı korelasyon yoktu. Demirin sadece ferritin ile korelasyonu vardı ($p=0,001$), CRP ile arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,328$). Hemoglobin ile CRP arasında da anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,300$).

Enfeksiyon hastalığı tanısıyla servise yatırılan 74 hastadan 43 (%58,1) tanesinde demir normal, 31 (%41,8) tanesinde düşüktü.

Demir eksikliği olmayan 43 hastadan 37 (%86) tanesinde herhangi bir eksiklik tespit edilemedi ve bu hastalarda akut enfeksiyona bağlı anemi geliştiği düşünöldü. Bu 37 hastanın 24 (%64) tanesinin retikülosit indeksi azalmış, 12 (%32) tanesinin normal ve 1 (%2) tanesinin artmış olarak bulundu. 5 (%13) hastada folat eksikliği ve 1 (%2) hastada da vitamin B12 eksikliği vardı ve bu 6 hastanın retikülosit indeksi normaldi.

Tablo 16. Enfeksiyon Tanısı ile Yatan ve Demir Eksikliği Olmayan Hastaların Dağılımı

N (%)	Retikülosit indeksi			Toplam
	Düşük	Normal	Artmış	
Folat eksikliği olanlar	5 (%11,6)	0	0	5 (%11,6)
Vitamin B12 eksikliği olanlar	1 (%2,3)	0	0	1 (%2,3)
Eksikliği olmayanlar	24 (%55)	12 (%27)	1 (%2,3)	37 (%86)
Toplam	30 (%69)	12 (%27,9)	1 (%2,3)	43

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

Enfeksiyon tanısı ile yatan 74 hastadan 31 (%41) tanesinde demir eksikliği tespit edildi. Bu hastalardan 23 (%31) tanesinde başka bir nutrisyonel eksiklik yoktu ve 18 (%78,2) tanesinin retikülosit indeksi düşmüş, 5 (%21,7) tanesinin de normaldi. 7 (%9) hastada demir eksikliğine ek olarak folat eksikliği tespit edildi ve hepsinin de retikülosit indeksi düşük olarak bulundu. 1 (%1) tane hastada demir eksikliğine ek olarak vitamin B12 eksikliği tespit edildi ve bu hastanın retikülosit indeksi normal olarak bulundu.

Tablo 17. Enfeksiyon Tanısı ile Yatan ve Demir Eksikliği Olan Hastaların Dağılımı

N (%)	Retikülosit indeksi			Toplam
	Düşük	Normal	Artmış	
Folat eksikliği olanlar	7 (%22,5)	0	0	7 (%22,5)
Vitamin B12 eksikliği olanlar	0	1 (%3,2)	0	1 (%3,2)
Sadece demir eksikliği olanlar	18 (%58)	5 (%16,1)	0	23 (%74,1)
Toplam	25 (%80)	6 (%20)	0	31

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

Glomerülonefrit ve tübülopatiler tanıları ile servise yatırılan 7 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 6 (%85,7) tanesinde demir normal 1 (%14,3) tanesinde düşüktü. Demiri normal olan 6 hastanın 5 (%83,3) tanesinde aynı zamanda vitamin B12 ve folat da normaldi, bu 5 hastanın 3 tanesinin retikülosit indeksi düşük 1 (%16,6) tanesinin normal ve 1 tanesinin artmış olarak bulundu. Demir eksikliği olan 1 adet hasta tespit edildi, bu hastada eşlik eden vitamin B12 ve folat eksikliği de vardı ve retikülosit indeksi düşük olarak tespit edildi.

Tablo 18. Glomerülonefrit ve Tübülopati Tanısı ile Yatan Hastaların Dağılımı

	N	Retikülosit indeksi			Toplam	
		Düşük	Normal	Artmış		
Demir düzeyi	Normal	Folat eksikliği olan	1 (%14,2)	0	0	1 (%14,2)
		VitaminB12 eksikliği olan	0	0	0	0
		Eksikliği olmayan	3 (%42,8)	1 (%14,2)	1 (%14,2)	5 (%71,4)
	Düşük	vitaminB12 ve folat eksikliği eşlik eden	1 (%14,2)	0	0	1 (%14,2)
	Toplam		5 (%71,4)	1 (%14,2)	1 (%14,2)	7

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

Metabolik hastalık tanısıyla yatırılan hasta sayısı 12 olup bu hastalardan 5 (%41,6) tanesinde demir normal 7 (%58,3) tanesinde ise demir düşük bulundu. Demir normal olan 5 hastada vitamin B12 veya folat eksikliği de tespit edilmedi, bu 5 hastada herhangi bir nutrisyonel eksiklik yoktu. Bu 5 hastadan 4 (%80) tanesinin retikülosit indeksi düşük bir tanesinin (%20) normaldi. Demir eksikliği olan 7 hastada eşlik eden başka bir nutrisyonel eksiklik yoktu ve 5 (%71,4) tanesinin retikülosit indeksi düşük 2 (%28,5) tanesinininki ise normal bulundu.

Tablo 19. Metabolik Hastalık Tanılı Hastaların Dağılımı

N (%)	Retikülosit indeksi			Toplam
	Düşük	Normal	Artmış	
Nutrisyonel eksikliği olmayanlar	4 (%33,3)	1 (%8)	0	5 (%41,6)
Sadece demir eksikli olanlar	5 (%41,6)	2 (%16,6)	0	7 (%58,3)
Toplam	9 (%75)	3 (%25)	0	12

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

Diğer tanılarla yatırılan 38 tane hasta vardı. Hastalardan 28 (%73) tanesinde demir normal, 10 (%26,3) tanesinde düşük tespit edildi. Demir normal olan 28 hastanın 25 (%89,2) tanesinde herhangi bir nutrisyonel eksiklik saptanmadı ve bu hastalardan 18 (%72) tanesinin retikülosit indeksi düşük 7 (%28) tanesinin normaldi. Hastaların 3 tanesinde folat eksikliği vardı, 2 tanesinin retikülosit indeksi düşük 1 tanesinininki artmış bulundu. Demir eksikliği olan 10 hastanın 1 (%10) tanesinde vitamin B12 düşüktü ve bu hastanın retikülosit indeksi de düşük bulundu. Hastalardan 1 tanesinde folat düşük bulundu ve bu hastanın retikülosit indeksi de düşük bulundu. Geriye kalan 8 (%80) hastada sadece demir eksikliği vardı ve 7 tanesinin retikülosit indeksi düşük, 1 tanesinin normal bulundu.

Diğer Tanılarla Yatan ve Demiri Normal Olan Hastaların Dağılımı

N(%)	Retikülosit indeksi			Toplam
	Düşük	Normal	Artmış	
Folat düşük olanlar	2 (%7,1)	0	1 (%3,5)	3 (%10)
VitaminB12 düşük olanlar	0	0	0	0
Eksikliği olmayanlar	18 (%64,2)	7 (%25)	0	25
Toplam	20 (%71,4)	7 (%25)	1 (%3,5)	28 (%90)

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

Diğer Tanılarla Yatan ve Demir Eksikliği Olan Hastaların Dağılımı

N(%)	Retikülosit indeksi			Toplam
	Düşük	Normal	Artmış	
Folat düşük olanlar	1 (%10)	0	0	1 (%10)
VitaminB12 düşük olanlar	1 (%10)	0	0	1 (%10)
Sadece demir düşük olanlar	7 (%70)	1 (%10)	0	8 (%80)
Toplam	9 (%90)	1 (%10)	0	10

*n: Kişi sayısı olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Anemi, dokulara oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobinin yaşa ve cinsiyete göre belirlenen değerlerin altında olması durumudur (1,2). Anemi dünya genelinde sık görülen ve insan sağlığını etkileyerek önemli sonuçlara neden olan bir halk sağlığı problemidir. Anemi yaşamın tüm dönemlerinde insanları etkileyebilmektedir ancak en çok etkilenenler okul çağı öncesi çocuklar ve gebelerdir. Okul öncesi çocuklarda anemi sıklığı gelişmiş ülkelerde %12 iken gelişmekte olan ülkelerde bu sıklık %51'e kadar çıkar. Aneminin en sık nedeni nutrisyonel anemi olup, demir eksikliği çocukluk çağında en sık görülen nutrisyonel eksikliktir (4,5).

Anemi bir hastalık değil; hücrel fonksiyonlar, immün sistem, sinir sistemi, dolaşım sistemi, gastrointestinal sistemde işlev bozukluğu oluşturan bir komplikasyondur. Neticede büyüme geriliği, psikomotor ve bilişsel fonksiyonlarda gerilik, fiziksel kapasitede azalma gibi durumlar ortaya çıkar (1,2). Yapılan çalışmalar aneminin neden olduğu mental geriliğin anemi tedavisi ile düzeltilemediğini göstermiştir (3).

Birçok çalışmada anemisi olmayan kontrol gruplarıyla, demir eksikliği anemisi bulunan 9-24 aylık bebekler karşılaştırılmış ve demir eksikliği anemisi olanlarda düşük motor ve kognitif skorlar, artmış davranış problemleri olduğunu görülmüştür. Gelişim bozukluklarının uzun süreli olduğunu öne süren daha uzun süreli bazı çalışmalar da mevcuttur. Aneminin düzeltilmesiyle bu sorunların gerçekten düzelemeyeceği veya gelişim problemleriyle anemi ilişkisinin tesadüfi olup olmadığı halen tartışılan bir konudur (112). Lozoff ve arkadaşları (3), Walter ve arkadaşları (113), Grindulus ve arkadaşlarının (114) yaptığı çalışmalarda mental gelişim testlerinde anemisi olan çocukların skorları anemisi olmayan gruba göre daha düşük bulunmuş ve anemisi olan çocuklara 2-3 aylık demir tedavisi verilmiş ancak sonrasında hematolojik değerler düzelse de test skorlarında düzelme olmadığı tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda

hastaların sadece büyüme geriliğini değerlendirdik ve %20 oranında büyüme geriliği tespit ettik, psikomotor ve mental kapasite ile ilgili bir değerlendirme yapmadık.

Ülkemizde çocuklarda anemi prevalansını belirlemek için yapılan bazı çalışmalarda bölgelere ve yaş gruplarına göre değişen oranlar tespit edilmiştir. İstanbul'da Kapaklıkaya ve arkadaşlarının (115) yaptığı çalışmada polikliniğe başvuran çocuk hastalarda 7-9 yaş grubunda %15.2, 10-14 yaş grubu için %7.5 olarak saptanmış. Yine istanbulda Gür ve ark. (116) ilköğretim öğrencileri ile yaptıkları çalışmada %27.6 anemi prevalansı saptamışlardır. Urfa'da Koç ve ark. (117,118) tarafından 6-16 yaş grubunda yapılan çalışmada anemi prevalansı %7.8 olarak bulunurken, 9-12 yaş arası ilköğretim öğrencilerinde %5 olarak bulunmuştur. Genel ve ark. (119) tarafında İzmir Behçet Uz çocuk hastanesinde yatan hastalar ile yapılan çalışmada 1 ay-6 yaş arası çocuklarda anemi prevalansı %78 olarak bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuzu 1 ay ile 17 yaş arasındaki hastalardan oluşturduk. Yaş gruplarına göre değerlendirdiğimizde anemisi olan 131 hastanın hastanın %4'ü 0-2yaş arası, %28,2'si 2-6 yaş arasında, %17,6'sı 6-12 yaş ve %13,8'i 12-17 yaş arasındaki çocuklardan oluştuğu saptandı.

Bizim çalışmamızda toplam 890 hastada %54 oranında anemi olduğunu saptanmıştır. Ancak bu hastalardan büyük kısmını primer kemik iliği hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar oluşturuyordu. Çalışma yaptığımız grupta hastalar etyolojilerine göre değerlendirildiğinde %37,4 oranla demir eksikliği ilk sırada yer almıştır, %13,7 oranla folat eksikliği ikinci sırayı alırken vitamin B12 eksikliği %3 ile son sırada yer almıştır. Ancak vitamin B12 eksikliği değerlendirilirken kendi merkezimizin labaratuvar referans değerini kullandığımızda vitamin B12 eksikliği oranı %22 olarak tespit edilmiştir ki bu oran oldukça yüksektir. Ancak vitamin B12 eksikliğinin tanısının konulmasında bazı ayrıntılar söz kousudur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, labaratuvarların kullandığı referans değer alındığında yaklaşık %50 oranında yanlış pozitiflik veya negatiflik görülebilir. Bu yüzden tanı koyulurken metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinin ölçülmesi fayda sağlayacaktır (88,89). Merkezimizde metilmalonik asit ve homosistein rutin olarak çalışmadığı için bunları değerlendirme imkanımız olmadı.

Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu, otitis media gibi enfeksiyonlar sık görülür ve hemoglobinin konsantrasyonunu düşürebilir. Malnutrisyon zemininde tekrarlayan enfeksiyonlar da aynı şekilde anemiye neden olabilir veya anemi derinliğini

artırabilir. Hemogloblin konsantrasyonundaki düşüklük iyileşmenin ardından yaklaşık bir ay daha devam eder (120-122). Ayrıca serum ferritini aynı zamanda pozitif akut faz reaktanı olarak artar (56,57). Bu durumda laboratuvarında serum demirinin azalması, total demir bağlama kapasitesinin artması ve transferrin saturasyonunun azalması ile demir eksikliği tespit edilebilir (56). Çocukluk çağında hastaneye başvuruların en sık nedeni akut enfeksiyonlardır (123). Kronik hastalık anemisindeki mekanizma sitokinlere bağlı kemik iliği baskılanması ve demir kullanımının bozulması ile olur, akut enfeksiyon anemisinde ise bundan farklı bir mekanizma ile anemi geliştiği düşünülmektedir. Akut enfeksiyon anemisinin CRP ile ilişkisi iyi bilinmemekle beraber sedimentasyon yüksekliği ile ilişkilidir (124-125). Kaya ve arkadaşlarının (126) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk polikliniğine başvuran 6 ay–14 yaş arasındaki tüm çocuklar üzerinde yaptıkları çalışmada anemisi ve aktif enfeksiyonu olan hastaların %41'inde ferritin normal bulunmuş ve hastaların %37'sinde enfeksiyon sonrası bakılan kontrollerde aneminin düzeldiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastalardan 74 tanesinde (%56) akut enfeksiyon mevcuttu. Bu hastalarda enfeksiyon parametresi olarak CRP, beyaz küre, lenfosit sayısı ve nötrofil sayısını kullandık. Enfeksiyonu ve anemisi olan 74 hastanın 43 (%58) tanesinde demir eksikliği saptanmadı, bu hastaların 37 (%28) tanesinde vitamin B12 ve folat eksikliği de saptanmadığından akut enfeksiyona bağlı bir anemi olduğu düşünüldü. Ancak biz çalışmamızda hastaların enfeksiyon düzeldikten sonraki dönemde kontrol hemogloblin ve demir değerlerine bakmadığımızdan anemilerin düzeldiğini teyit etmedik.

Gelişmekte olan ülkelerde vitamin B12 eksikliği anemisi genellikle çocuk, gebe ve yaşlılarda görülen bir problemdir ve nedenin nutrisyonel olduğu bildirilmiştir. Dünya genelinde sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliği sıklığı %22-65 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (80). Ülkemizde Şanlıurfa'da 9-12 yaş grubunda yapılan bir çalışmada bu oran %41,2 olarak bulunmuştur (127). Biz çalışmamızda 2 farklı referans değer kullanarak iki farklı sonuç elde ettik. Kendi laboratuvarımızın referans değerine göre yaptığımız değerlendirmede %22 oranında vitamin B12 eksikliği saptadık, kullandığımız diğer referans değere göre ise %3 oranında saptadık. Ancak vitamin B12 eksikliği sadece serum düzeyi ile değerlendirildiğinde %50 oranında yanlış pozitif veya negatif sonuç elde edildiği de unutulmamalıdır (88,89).

Vitamin B12 eksikliğinde kan tablosunda hafif anemiden pansitopeniye kadar değişen klinik bulgular görülebilir (128,129). Biz hastalarımızda hemogramda sadece hemoglobin MCV, beyaz küre, lenfosit ve nötrofil sayısı değerlerine baktık, 6 hastada anemiye eşlik eden beyaz küre düşüklüğü vardı ancak bu hastalarda vitamin B12 düzeyi normaldi fakat hastaların aktif enfeksiyonu vardı. Dolayısıyla kan hücreleri bu nedenlerden dolayı da etkilenmiş olabilirdi. Hastaların trombosit sayıları ise çalışmamızda değerlendirilmedi. Vitamin B12 eksikliğine bağlı anemi tanısında MCV her zaman yol gösterici değildir, özellikle demir eksikliğinin eşlik ettiği durumlarda MCV normal sınırlarda bulunabilir (129,130). Lindenbaum J. ve arkadaşları (128) vitamin B12 eksikliği venörolojik bulguları olan 141 çocuktan 40'ında (%28) MCV değerini normal bulmuşlar. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği anemisi ile birlikte talasemi taşıyıcılığı, herediter eliptositoz, demir eksikliği anemisi, enfeksiyon veya enflamatuvar bir hastalık eşlik ettiği durumlarda MCV değerinde artış olmayabilir. Çalışmalar vitamin B12 ve folat eksikliği anemisi olan hastalarda MCV değerinin normal, hatta düşük olabileceğini göstermiştir (131,132). Biz çalışmamızda esas aldığımız referans değere göre tespit ettiğimiz 4 hastadan 3'ünde (%75) MCV değerini normal bulduk, 1 (%25) tanesinde ise MCV yüksekti. MCV değeri normal olan bu 3 hastadan 2'sine demir eksikliği de eşlik ediyordu.

Folik asit ve vitamin B12 hematopoetik sistemde, gastrointestinal sistemde, ürogenital sistemde, sinir sisteminde, DNA sentezi gibi hayati reaksiyonlarda görevlidir. Eksikliklerinde ciddi ve farklı klinik bulgular ortaya çıkar ve DNA sentezinde görevli oldukları için hızlı proliferasyon olan tüm dokular etkilenir (133-135). Folik asit eksikliğinin tanısı kolayca konulabilir ve tedavi maliyeti oldukça düşüktür. Tedavi edilmezse derin anemi, geri dönüşümsüz nörolojik hasar, nöral tüp defektleri ve tromboemboli gibi çok ciddi komplikasyonlara yol açabilir (136,137). Folik asit ve vitamin B12 eksikliği prevalansı; farklı toplumlara, farklı yaş guruplarına, sosyoekonomik düzeye, beslenme alışkanlıklarına göre değişiklik gösterir. Dünyada bu konu ile ilgili birçok geniş çaplı araştırma yapılmış ve bu araştırmalarda farklı metodlar kullanılmıştır (138,139). Wright ve ark. (140) yaptıkları oldukça geniş bir çalışma sonucunda ortalama serum folat düzeyinin 7.2 ng/mL, ortalama vitamin B12 düzeyini 518 pg/mL olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada farklı ırklarda farklı vitamin düzeyleri olduğunu da tespit etmişlerdir. Bu sebeple her ülkenin kendi referans aralığını belirlemesi toplum sağlığı

açısından faydalı olacaktır. Türkiye'de 1992 yılında Wetherilt ve ark. (141) 7-17 yaş gurubunda 960 okul çağı çocuğunu kapsayan bir çalışma yapmışlardır. Bu çocuklarda folik asit eksikliğini %23.3 olarak bulmuşlardır. Öner ve ark. Türkiye'de Edirne ilinde yaşayan 12-17 yaş arası 704 kızda folik asit eksikliği ile ilgili prevalans araştırması yapmışlar ve folat eksikliğini %16,3 olarak bulmuşlardır (140). Bizim çalışmamızda 1 (%0,7) hastada folat 1,9 ng/ml altında yani düşük, 17(%12) hastada 2-4 ng/ml arası yani sınırda bulunmuştur. Tüm folat eksikliği olan hastaların oranı %13,7dir. Merkezimizde tespit ettiğimiz folat eksikliği oranı yapılan diğer çalışmalarla benzer aralıkta idi. Folat eksikliği olan hastaların MCV değerleri değerlendirildiğinde folat düşük olan 1 (%100) hastanın MCV değeri düşük, folat sınırda olan 17 hastadan 6'sında (%35) MCV normal 11 (%65) tanesinde MCV düşük saptandı. MCV normal olan 6 hastadan 1 tanesinde, MCV düşük olan 11 hastadan 8 tanesinde eşlik eden demir eksikliği olduğu görüldü.

6. SONUÇ

Çalışmamızda belirlenen sürede hasta popülasyonunda anemi görülme sıklığı %54'tür, kemik iliği hastalıkları ve kronik böbrek yetmezlikleri dışlandığında anemi sıklığı %14'tür. Anemisi olan hastalarda cinsiyet açısından fark gözlenmedi, hastaların %50,4'ü kız, %49,6'sı erkekti.

Anemisi olan hastaların büyük kısmı 0-2 yaş aralığındadır. Yaşlara göre dağılım 0-2 yaş %40,4, 2-6 yaş %28,2, 6-12 yaş %17,6 ve 12-18 yaş %13,8 şeklindedir. Anemisi olanların MCV boyutuna göre dağılımı; 58 tanesi (%44,3) mikrositer, 64 tanesi (%48,9) normositer, 9 tanesi (%6,9) makrositer anemi şeklindedir.

Nutrisyonel anemisi olan 58 hastanın 40'ı (%68,9) mikrositer, 16 tanesi (%27,5) normositer 2 tanesi (%3) makrositerdir.

Demir eksikliği olan 49 hastadan 33 (%67,3) tanesi mikrositer, 13 (%26,5) tanesi normositer 1 tanesi ise makrositerdir. Vitamin B12 eksikliği olan 4 hastadan 3 (%75) tanesi normositer, 1 (%25) tanesi makrositerdir. Folat eksikliği olan 18 hastadan 12 (%66,6) tanesi mikrositer 6 (%33,3) tanesi normositerdir.

Retikülosit indeksi hastaların 97 tanesinde (%74,2) azalmış, 31 tanesinde (%23,6) normal, 3 tanesinde (%2,2) artmıştır. Demir eksikliği olan hastaların 40'ında (%81) azalmış, 9 tanesinde (%19) normal kalmıştır.

Hastalardan 18 (%13,7) tanesinde hem boy hem de kilo -2SD altında idi, 4 (%3) tanesinde sadece boy, 5 (%3,8) tanesinde de sadece kilo -2SD altında idi. Toplam 27 (%20) hastada büyüme geriliği tespit edildi.

Anemisi olan 131 hastadan 73 (%55,8) tanesinde herhangi bir eksiklik saptanmadı. Geriye kalan 58 (%44,2) hastadan 49 (%37) tanesinde demir eksikliği, 4 (%3) tanesinde vitamin B12 eksikliği, 18 (%13,7) tanesinde folat eksikliği saptandı.

Hastaların bazılarında aynı anda birden fazla nutrisyonel eksiklik tespit edildi; 1 (%0,7) hastada folat, vitamin B12 ve demir eksikliği aynı anda mevcuttu, 2 (%1,5) hastada eş zamanlı vitamin B12 ve demir eksikliği, 9 (%6,8) hastada da eş zamanlı folat

ve demir eksikliği izlendi. 1 (%0,7) tane hastada sadece vitamin B12 eksikliği, 8 (%6,1) hastada sadece folat eksikliği ve 37 (%28,2) hastada sadece demir eksikliği tespit edildi.

Kendi merkezimizin referans değerine göre vitamin B12 eksikliği oranını %22 olarak bulduk, kullandığımız diğer referans değere göre ise oran %3'tü. Vitamin B12 eksikliğini değerlendirmede sadece serum düzeyinin kullanılması %50 oranında yanlış pozitif veya negatif sonuç elde edilebileceğinden güvenilir bir yöntem olmayabilir.

Vitamin B12 eksikliği olan 4 hastadan 3'ünde (%75) MCV değerini normaldi, 1 (%25) tanesinde ise MCV yüksekti. Vitamin B12 eksikliğinde MCV değeri her zaman yol gösterici bir parametre olmayabilir.

Merkezimizdeki folat eksikliği oranı %13,7 olup ülkede yapılan diğer çalışmalara benzer aralıktadır.

Folat eksikliği olan hastaların %33,4'ünde MCV normal, %66,6'sında MCV düşük olup folat eksikliği anemisinde MCV her zaman yol gösterici bir parametre olmayabilir. Hastaların %56 sında aktif enfeksiyon vardı, herhangi bir eksiklik saptanmayan bu hastanların %50,6'sında aneminin aktif enfeksiyona bağlı olabileceği düşünüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Celkan T, Apak H, özkan A, Bol Ş, Erener T, Çelik M, Yüksek L, Yıldız I. Demir eksikliği anemisinde önlem ve tedavi. Türk Pediatri arşivi 2000 35(4): 226-231.
2. Nelson Essentials of Pediatrics Türkçe çeviri Uzm. Dr. Suna TUZCU 2002.
3. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, Meclish OK, Kuhnert PM, Timenez E, Etal. Iron deiciency Anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance pediatrics 1987: 79: 981-95.
4. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. Pediatrics 2001; 107(6): 1381-6.
5. Saloojee H, Pettifor JM. Iron deficiency and impaired child development. BMJ 2001; 323: 1377-8.
6. Atay A. Demir desteği gerekli mi? Türk Çocuk Hematoloji Dergisi 2009; 3(1): 82-4.
7. Soylu H, Özgen Ü, Babalıoğlu M, Aras Ş, Sazak S. Iron Deficiency and Iron Deficiency anemia in Infants and Young Children at Different socioeconomic Groups in Istanbul. Turkish Journal of Hematology. 2001; 18(1): 19-25.
8. Viteri F, Iron Deficiency in Children. New Possibilities For Control. Pediatrics 1994; 53: 49-60.
9. Babior BM. Megaloblastic anemias. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams hematology, 6th ed. The McGraw-Hill Companies, 2001: 425-45.
10. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT (eds). Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2009: 469-501.

11. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 2. 2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993 s: 347-363.
12. Guyton A, Tıbbi Fizyoloji Cev. Gokhan N, Cavuşoğlu H. Cilt 1.3. B İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1989 s 59-71.
13. Behrmann RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Disease of the Blood In Nelson textbook of Pediatrics. 17. ed. Saunders Philadelphia 2004; 1599- 678.
14. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT (eds). Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2009: 456-63.
15. R M Leach, D F Treacher. Oxygen transport – 2. Tissue hypoxia. BMJ Nov 14, 1998;317:1370–1373.
16. Richard T. ,Howard A. Pearson Physiologic anemia of the newborn infant the journal of pediatrics july 1971 Volume 79,Issue 1, Pages 132-138.
17. Türk hematoloji derneği ; eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi klavuzu.
18. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Demir gibi Türkiye projesi. <http://www.saglik.gov.tr/extras/birimler/acsap/demir/genelge.htm/01.03.2009>.
19. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia.
20. Heeney MM. Eritrosit hastalıkları ve anemi. Rudolph CD. Editör, Rudolph Pediatri (çeviri) de, 22. Baskı, Ankara, Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık.2013;1542-5.
21. Nuran A. Eriğkinde Anemilere Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; Ğstanbul, Türkiye; 2001. s. 9-16.

22. Erduran E, Özbek N, Koç A. Anemilerin Tanısı ve Sınıflaması. Eritrosit Hastalıkları, Pediatrik Hematoloji, bölüm 5. İstanbul Tıp Kitabevi 2011;177-180.
23. Meryem TOMBAKOĞLU ALBAYRAK, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji BD, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2014;10(3):86-94.
24. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006; 29-35.
25. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D, et al. 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 521- 70.
26. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. Am J Clin Nutr 1980; 33: 86-118.
27. Will AM. Iron metabolism, sideroblastic anemia and iron overload. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V (eds). Pediatric Hematology. Second ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 105-26.
28. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi. 1995; 16: 265-286.
29. Ünal S, Yetkin S. Demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi 2004; 16: 327-345.
30. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. Curr Opin Clin Metab Care 2007; 10: 329-335.
31. Zimmermann MB, Hurrell R. Nutritional iron deficiency. Lancet 2007; 370: 511-20.
32. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH; Takeuchi K, Holliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. Cell 2005; 122: 789-801.

33. Uzel C, Conrad ME. Absorption of heme iron. *Semin Hematol.* 1998; 35: 27–34.
34. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. 6. Hematoloji Ėlk Basamak Kursu Eğitim Kitabı. 14-20; 33.
35. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi *Türk Pediatri Arđivi Dergisi.* 2009; 44: 14-18.
36. Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports. I. Intestinal iron absorption and its regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: 631-635.
37. Gisbert JP, Gomollon F. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4617-26.
38. Özbek N. Demirin plazmadan mitokondriye yolculuğu. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2009; 3: 80-1.
39. Wessling-Resnick M. Iron imports. III. Transfer of iron from the mucosa into circulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: 1-6.
40. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005; 1: 191-200.
41. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1741-1744.
42. Dautry-Varsat A. Receptor-mediated endocytosis: the intracellular journey of transferrin and its receptor. *Biochimie* 1986; 68: 375–381.
43. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. Hepsidin-central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007; 78: 1–10.
44. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, Miret S, Bomford A, Peters TJ, Farzaneh F, Hediger MA, Hentze MW, Simpson RJ. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000; 5: 299–309.

45. Suzuki YA, Lopez V, Lönnerdal B. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 2560-2575.
46. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 323-342.
47. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000; 96: 4020-4027.
48. Lombard M, Chua E, O'Toole P. Regulation of intestinal non-haem iron absorption. *Gut* 1997; 40: 435-439.
49. Hodges VM, Rainey S, Lappin TR, Maxwell AP. Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 139-58.
50. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-788.
51. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 32: 131-138. 70.
52. Kearney SL, Nemeth E, Neufeld EJ, Thapa D, Ganz T, Weinstein DA, Cunningham MJ. Urinary hepcidin in congenital chronic anemias. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 57.
53. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.
54. Gür E, Yıldız I, Celkan T. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 346-50.
55. Bothwell TH, Charlton RW. Iron metabolism in man. Oxford: Black Well, 1979: 576.
56. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron homeostasis and the assesment of the iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.

57. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. *J Intern Med* 1989; 226: 349-55.
58. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76: 549-55.
59. Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and preventive iron deficiency. *J Pediatr* 1991; 118: 687-92.
60. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: high bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91: 36-9.
61. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001; 4(2B): 537-45.
62. Siimes MA, Salmenperä J. Exclusive breast feeding for 9 months: risk of iron deficiency. *J Pediatr* 1984; 104: 196-9.
63. Özbek N. Demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatrik Hematoloji Derneği eritrosit hastalıkları tanı ve tedavi el kitabı*, 2007: 9-17.
64. Korkmaz O. Demir eksikliği anemisinde RDW'nin yeri. Uzmanlık tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2002.
65. Kig D, King A. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Arch Dis Child* 2014; 99: 960-4.
66. Boutry M, Needleman R. Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics* 1996; 98: 1138-42.
67. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri: anemiler sempozyumu. 19-20 Nisan 2001; s117-25.

68. Ozdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated with iron deficiency anemia and iron therapy: a report of two cases. *Turk J Haematol* 2011; 28, 243-4.
69. Celkan T, Özkan A, Apak H, ve ark. Kronik hastalık anemisinin ayırıcı tansında solübl transferrin reseptörü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 217-23.
70. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu. *Türk Hematoloji Derneği; Ulusal tedavi Kılavuzu*, 2011.
71. Baker RD, Greer FR. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics* 2010; 126: 1040-50.
72. Smith NJ. Iron as a therapeutic agent in pediatric practice. *J Pediatr* 1958; 53: 37-50.
73. Related Articles. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Nihal Özdemir. (*Turk Pediatri Ars* 2015; 50: 11-19)
74. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment anemia. *Pediatrics* 2001; 108: 613-6.
75. Coşkun T. B12 vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003; 25: 419-33.
76. Soysal T. Megaloblastik anemiler. Ğ.Ü. CerrahpaĞa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. Ğstanbul, 2001: 33-47.
77. Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. *Medical Biochemistry*, 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press, 2002: 901-28.
78. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin HS, Fisher DE, Look AT (eds). *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2009: 469-501. 67.
79. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 537-47.

80. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 299-326.
81. Adkins Y, Lönnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B-12 binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1234-40.
82. Baysal A. Beslenme. 8. Baskı Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 1999: 219.
83. Koç A. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatri* 2005; 1:16-27.
84. Lee GR, Herbert V. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: Lee GR, Foerster J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed. Giza, Egypt: Mass Publishing Co; 1999: 228-66.
85. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. İnherited and drug-induced megaloblastik anemia. In: Lee GR, Foerster J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th ed. Giza, Egypt: Mass Publishing Co; 1999: 973-8.
86. Erduran E. Kobalamin eksikliği. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2009; 3: 85-90.
87. Swain R. An update of vitamin B12 metabolism and deficiency states. *J Fam Pract* 1995; 41: 595-600.
88. Johnston PL, Carell EF. Vitamin B12 and the macromolecular composition of *Euglena* II. recovery from unbalanced growth induced by vitamin B 12 deficiency. *J Cell Biol* 1973; 57: 668-74.
89. Basu TK, Dickerson JW. *Vitamins in human health and disease*. Oxon: CAB International, 1996: 86-105.
90. Adkins Y, Lönnerdal B. Mechanisms of vitamin B12 absorption in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 32: 192-8.

91. Mittal VS, Aggarwal KN. Observations on nutritional megaloblastic anaemia in early childhood. *Indian J Med Res* 1969; 57: 730-8.
92. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 3rd ed. New York: Academic Press, 1999: 51-72.
- 93 . Lee GR. Pernicious anemia and other causes of vitamin B 12 (cobalamin) deficiency. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. *Wintrobe's clinical hematology*, 10th ed. Giza, Egypt: Mass Publishing Co, 1999: 941-64.
94. Allen RH, Stabler SB, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin-B12) and folate deficiency. *Faseb J* 1993; 7: 1344-53.
95. Monsen ALB, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. Homocysteine and methylmalonic acid in diagnosis and risk assessment from infancy to adolescence. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 7-21.
96. Sonja AR, Paul MF, Kelley SS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-7.
97. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis. *J Child Neuro* 1999; 15: 543.
98. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 121–38.
99. Hunges J, Buttriss J. An update on folates and folic acid: contribution of MAFF funded research. *Brith Nutr Found Nutr Bulletin* 2000; 25: 113-24.
100. Aksoy A. *Beslenme biyokimyası*. Birinci Baskı Ankara: Hatipoğlu Basım ve Yayım, 2000: 315-462.
101. Mc Cormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999: 999-1028.

- 102 . Onat T. Vitaminler. In: Aslan D (çeviri ed). Tietz klinik kimyada temel ilkeler, BeGinci baskıdan çeviri Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 543-67.
103. Üstdal M, Karaca L, Testereci H, KuG S, PaGaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya. Birinci Baskı Ankara: Pelikan Yayıncılık, 2005: 841-98.
104. Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 767-71.
105. Asok CA. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shaltil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, Mc Glave P (eds). Hematology basic principles in practise, 3rd ed. Philadelphia: Churcill Livingstone Co, 2000: 446-85.
106. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration In: Scriver CR, Beaudet AL, Willam S, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995: 1279-327.
107. Grant HC, Hoff brand AV, Wells DG. Folate deficiency and neurological disease. Lancet 1965; 2: 763-7.
108. Reynolds EH, Rothfeld P, Pincus J. Neurological disease associated with folate deficiency. BMJ 1973; 2: 398-400.
109. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol 2006;5:949-960.
110. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin S, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE, eds. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;467-520.
111. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper Khosrow Adeli, Victoria Higgins, Karin Trajcevski & Nicole White-Al Habeeb.
112. Moffat MEK et. Al. Prevention of Iron Deficiency and Psychomotor Decline in HighRisk infants Through Use of Iron-Fortified Formula. A Randomized Clinical Trial J. Pediatr. 125: 527-534, 1994.

113. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Percles CG. Iron Deficiency Anemia Advers Effect on Infant Psychomotor Development Pediatrics 1989; 84: 7-17.
114. Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined Deficiency of Iron and Vitamin D in Asian Toddlers. Archives of Disease in Childhood 1986; 61:843-848.
115. Kapaklıkaya M. Türk çocuklarında anemi prevalansı ve demir eksikliğinde çinkoprotoporfirinin yeri. Uzmanlık Tez, İstanbul: Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2000.
116. Gür E, Yıldız Ğ, Celkan T, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in İstanbul. J Trop Pediatr 2005; 51(6): 346-50.
117. Koç A, Kösecik M, Vural H ve ark. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. Turk J Pediatr 2000; 42: 91-5.
118. Koç A. et al. şanlıurfa Ğehir merkezindeki üç ilköğretim okulunda 9–12 yağ grubu çocuklarda demir eksikliği sıklığı ve demir eksikliği tanısında kullanılan testlerin güvenilirliği. T Klin J Pediatr 2006; 3: 85–91.
119. Genel F, Atlıhan F, Bak M,Targan Ş,Paytoncu Ş, Fidan F, Umutlu N. Hastanede yatan olgularda malnutrisyon ve anemi prevalansı .Türkiye Klinikleri Pediatri 1997; 6:173-177.
120. Stevens D. Epidemiology of hypochromic anemia in young children. Arch Dis Child 1991 ;66:886-9.
- 121 . Olivares M, Walter T, Osorio M, Chadud P ,Schlesinger L. Anemia of a mild viral infection; the measles vaccine as a model. Pediatrics 1989;84: 851-5.
122. Dallman PR ,Yip R.Changing characteristics of childhood anemia . J Pediatr 1989; 114: 161-4.
123. Abshire TC, Reeves JD: Anemia of inflammation in children J Pediatr 1983; 103:868-871.

124. Kaplan KM, Oski FA. Anemia with Haemophilus influenza meningitis Pediatrics 1980; 65: 1101-1104.

125. Korppi M, Kroger L. C- reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. Scand J Infect Dis 1993; 25: 207-213

126. Kaya Z.,Gürsel T.,Aral Y.Z. The incidence of anemia in children and the association with anemia and infection Ege Tıp Dergisi 46(1) : 37 - 40, 2007.

127. A.Koç, A.Koçyiğit, M.Ulukanlıgil ,N.Demir .Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 308-15.

128. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, ark. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318: 1720-8.

129. Andres E, Affenberger S, Zimmer J , ark. Current haematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clin Lab Haematol 2006; 28: 50-6.

130. Draisma A, MacKenzie MA. A patient with pancytopenia and microcytic megaloblastic anemia . Neth J Med. 2003; 61: 370-7.

131. Mills AE. Megaloblastic anemia with normal mean cell volume. Cent. Afr J. Med, 27:11-2, 1981.

132. Au WY, Hui CH, Chan LC, Liang RH, Kwong YL Clinicopathological features of megaloblastic anaemia in Hong Kong: a study of 84 Chinese patients.. Clin Lab Haematol. 20:217-9, 1998.

133. Erdem Ş. Megaloblastik Anemiler. Büyüköztürk K. (ed). İç Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 1992; 443-448.

134. Müftüoğlu E. Megaloblastik Anemiler. Klinik Hematoloji. 4.Baskı, Şahin Yayıncılık, Diyarbakır 1995; 53-67.

135. Altay Ç, Çetin M. Megaloblastik Anemiler. *Katkı Pediatri Dergisi*, Ankara 1995; 3: 346-362.
136. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hemato* 2003; 1: 62-81.
137. Klerk M, Verhoef P, Clarke R. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023-2031.
138. Cooper BA, Fehedy V, Blanshay P. Recognition of deficiency of vitamin B-12 using measurement of serum concentration. *J Lab Clin Med* 1986; 107: 447-452.
139. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate and homocysteine to cognitive performance in the normative aging study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306-314.
140. Wright JD, Bialostosky K, Gunter EW. et. al. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. *Vital Health Stat* 11. 1998; 243: 1-78.
141. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; 62: 21-29.