

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KENDİ BAŞINA BESLENEMEYEN NÖROLOJİK HASTALIĞI
OLAN ÇOCUKLARDA;
DEMİR, FOLİK ASİT VE B12 EKSİKLİĞİ

DR. ESEN İSPIROĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. EKREM GÜLER

KAHRAMANMARAŞ - 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
İÇİNDEKİLER	I
KISALTMA LİSTESİ	II
TABLO LİSTESİ	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER	VI
ABSTRACT VE KEY WORDS	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	35
BULGULAR	39
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	51
EKLER	62

KISALTMALAR

AGTE	: Ankara Gelişim Tarama Envanteri
ATP	: Adenozin trifosfat
B ₁₂	: Kobalamin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CMV	: Sitomegalovirüs
Co	: Kobalt
CT	: Bilgisayarlı tomografi
DBK	: Demir bağlama kapasitesi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DM	: Diyabet mellitus
Fe	: Demir
Fe+2	: Ferröz demir
Fe+3	: Ferrik demir
FİGLU	: Formiminoglutamik asit
GIS	: Gastrointestinal sistem
GÖR	: Gastroözafageal reflü
H	: Ağır zincir
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HCL	: Hidroklorür asit
HİES	: Hipoksik iskemik ensefalopati
KSS	: Kern Sayre Sendromu
KV	: Kan volümü
L	: Hafif zincir
LHON	: Leber'in Herediter optik nöropatisi
MCH	: Ortalama hemoglobin miktarı
MCHC	: Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyon Yüzdesi
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MELAS	: Mitokondrial ensefalomyopati, asidoz, stroke
MERRF	: Miyoklonik epilepsi ve mitokondrial
miyopatide	

MR	: Manyetik rezonans
MR	: Mental retardasyon
MS	: Metiyonin sentaz
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Dehidrogenaz
NARP	: Nörojenik kas güçsüzlüğü, Ataksi, Retinitis Pigmentoza
NCL	: Nöronal seroid lipofüsinosis
PABA	: P- aminobenzoik asit
PEG	: Perkütan endoskopik gastrotomi
PGE	: Prostaglandin E
PPI	: Proton pompa inhibitörü
PS	: Pearson Sendromu
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RBC	: Eritrosit sayısı
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RNA	: Ribonükleik asit
SMA	: Spinal müsküler atrofi
SP	: Serebral palsi
Tf	: Transferin
TfR	: Transferin reseptörü
WHO	: Dünya sağlık örgütü

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 1: Metabolik defekte ve organel disfonksiyonuna göre sınıflama	7
Tablo 2: Ağırlıklı olarak tuttukları anatomik bölgeye göre sınıflama	8
Tablo 3: Beslenme problemlerinin sınıflandırılması	15
Tablo 4: Yutma bozukluklarının ve gastroözafageal reflünün klinik prezantasyonu	16
Tablo 5: Serebral palsili beslenme problemi olan çocuklar için tanı ve tedavi algoritması	18
Tablo 6: Demir eksikliği için yüksek riskli bebekler	24
Tablo 7: Çocuklarda demir eksikliği anemisi nedenleri	25
Tablo 8: Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkileri	26
Tablo 9: Vitamin B ₁₂ eksikliği nedenleri	29
Tablo 10: Folik asit eksiklik nedenleri	33
Tablo 11: Vücut ağırlığına göre beslenme durumu değerlendirilmesi (Gomez' e göre)	36
Tablo 12: IQ sınıflaması	36
Tablo 13: Hastaların nörolojik hastalığının tanı ve sıklığı	39
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı	40
Tablo 15: Enteral beslenme solüsyonları ile beslenen hastaların aldığı kalori miktarları ağırlık ve boy persentilleri	41
Tablo 16: Hastaların laboratuvar değerleri	43
Tablo 17: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	44

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince, bilgi, deneyim ve güler yüzünü esirgemeyen değerli hocalarım, başta tez danışmanım, Sn. Doç. Dr. Ekrem GÜLER'e olmak üzere, Sn. Prof. Dr. Cengiz DİLBER, Sn. Prof. Dr. Hamza KARABİBER, Sn. Doç. Dr. Mehmet DAVUTOĞLU, Sn. Doç. Dr. Şeref OLGAR, Sn. Doç. Dr. Mesut GARİPARDIÇ ve son zamanlarımda tecrübelerinden yararlandığım Sn. Uzm. Dr. Ahmet KÖSE'ye sonsuz teşekkürlerimi arz ederim. İstatiksel analiz konusunda yardımını esirgemeyen Sn. Doç. Dr. Hasan Eker Biçer'e teşekkürlerimi sunarım. Pediatri Anabilim Dalı'nda birlikte olmaktan büyük mutluluk duyduğum, benim için, pediatriye ayrı bir anlam yükleyen, her biri kendi içinde bir değer olan, dostluklarını ve güzel kalplerini benimle paylaşan, geçmişte ve şimdi birlikte çalıştığım ve her zaman çok seveceğim canım arkadaşlarıma, klinik personeline teşekkür ederim.

Eğitimim ve tezimin hazırlanması sırasında her an yanımda olan, yardım ve desteğini her zaman hissettiğim ve hissedeceğim sevgili eşim Murat'a, beni sevgi dolu aile ortamında büyüterek tüm değerlerimi kazandıran ve bugünlere gelmemi sağlayan desteğini esirgemeyen canım anneme, aramızdan ani bir şekilde ayrılarak ebediyete giden, fakat varlığını her zaman yanımda hissettiğim sevgili babama, hayat boyu zor günlerimde yalnız bırakmayan ve yanımda olan bir tane kardeşim Dr. Eren' e, asistanlık eğitimim sırasında hayatıma kattığı yeni bakış açısı, değerli anlam ve bana mesleğimde büyük faydası dokunan tecrübeler için canım oğluma teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Nörolojik hastalığı olan çocuklarda beslenme ciddi bir sorundur. Beslenme problemi olan bu hastalarda malnütriyon, vitamin, mineral eksiklikleri ve anemi sık görülür. Aneminin nedeni; kronik hastalık, demir, folik asit ve B₁₂ eksikliği olabilir.

Bu çalışmada Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji polikliniğine ve servisine Haziran 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran, beslenme problemi olan nörolojik hastalarda anemi ve bunun nedeni olabilecek demir eksikliği, folik asit ve B₁₂ eksiklikleri prospektif olarak araştırıldı. Çalışmaya 30'u erkek, 20'si kız toplam 50 hasta alındı. Hasta grubu ile karşılaştırmak üzere 30'u erkek ve 20'si kız olmak üzere 50 kontrol grubu alındı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun ağırlık, boy ve persentilleri ile birlikte, hemogram, demir, folik asit ve B₁₂ vitamini çalışıldı. Hastaların 16'sında (%32) ağır malnütrisyon, 18'inde (%36) orta derecede malnütrisyon, 5'inde ise (%10) hafif malnütrisyon olmak üzere toplam 39'unda (%78) malnütrisyon vardı. Toplam 22'sinde (%44) laboratuvar bulgularında anemi ya da Fe eksikliği, folik asit veya B₁₂ vitamini yönünden anormallik tespit edildi. Bunların 9'u (%18) demir eksikliği anemisi, 4'ü (%8) anemi olmaksızın demir eksikliği, 5'i (%10) folik asit eksikliği, 1'i (%2) folik asit eksikliği anemisi, 6'sı (%12) kronik hastalık anemisi, 2'si (%4) B₁₂ eksikliği, 4'ünde (%8) ise demir eksikliği anemisi ve folik asit eksikliği birlikteliği vardı.

Nörolojik hastalığa bağlı beslenme yetersizliği olan hastalarımızda malnütrisyon ve anemi oldukça sık görülmüştür. Bu grup hastalar da beslenmeye özel bir özen gösterilmeli ve anemi yönünden zaman zaman kontrol edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Anemi, beslenme yetersizliği, B₁₂ vitamini eksikliği, çocuk, demir eksikliği, folik asit eksikliği, malnütrisyon, nörolojik hastalık,

ABSTRACT

Nutrition among children with neurological disease is a serious problem. In these patients malnutrition, vitamin, mineral deficiencies and anemia are common problems. The reasons of anemia are chronic disease, iron deficiency, folic acid deficiency and vitamin B₁₂ deficiency.

In this study our aim was to investigate anemia and possible reasons such as iron deficiency, folic acid deficiency and vitamin B₁₂ deficiency among patients with nutritional problems who admitted Kahramanmaras Sutcu İmam University, faculty of Medicine, policlinic and service of Child Neurology between June 2010 - December 2010. The study involved total 50 patients (30 male and 20 female). As control group 30 boys and 20 girls were involved the study as well. Weight, height, percentiles were noted and, complete blood count, iron, folic acid and vitamin B₁₂ values were studied. Total 39 patients (78%) had malnutrition; among malnutrition patients 16 of them (32%) had severe malnutrition, 18 of them (36%) had moderate malnutrition and 5 of them (10%) had mild malnutrition. Total 22 patients (44%) had anemi, iron deficiency, folic acid deficiency or vitamin B₁₂ abnormalities alone or with combination. 9 of 22 patients (18%) had iron deficiency anemia, 4 of 22 (8%) had iron deficiency without anemia, 5 of 22 (10%) had folic acid deficiency, 1 of 22 (2%) had folic acid deficiency anemia, 6 of 22 (12%) had anemia of chronic disease, 2 of 22 (4%) had B₁₂ deficiency, 4 of 22 (8%) had both iron deficiency anemia and folic acid deficiency.

In our patients with neurological disease nutritional deficiencies and anemia were quite frequent. This patients should get a special care for nutrition and should be checked periodically for anemia and nutritinal parameters.

Key words: Anemia, malnutrition, vitamin B₁₂ deficiency, children, iron deficiency, folic acid deficiency, malnutrition, neurological disease.

GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklardaki birçok nörolojik hastalıkta beslenme ciddi bir problemdir. Bu hastalarda görülen beslenme zorlukları, bu çocukların bakımı ve tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. En sık karşılaşılan beslenme problemleri gastroözofageal reflü, oral motor disfaji, yutma problemleri ve beslenmeyi reddetme davranışlarıdır. Bu problemlere bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar, hayat kalitesini oldukça kötü yönde etkilemektedir (1,2). Serebral palsili çocuklarda beslenme problemlerinin görülme sıklığı %30-90 arasında ve malnütrisyon oranı da %90'lar oranında bildirilmektedir (1). Beslenme problemleri tedavi edilmediğinde beslenme yetersizliğine ve sonuçta büyüme-gelişme geriliğine yol açarak mortalite ve morbiditeye neden olabilmektedir (3,4). Nörolojik hastalığa bağlı beslenme problemi olan hastalarda vitamin ve mineral eksikliklerine bağlı olarak anemi sık görülür (5).

Bu çalışmada, nörolojik hastalığı ve buna bağlı olarak beslenme problemi olan hastalarda (serebral palsy, nörometabolik hastalık, nörodejeneratif hastalık, mitokondrial hastalık, kernikterus sekeli, Spinal müsküler atrofi, periventriküler lökomalazi, yarı damak ve yarı dudak) anemi ve bununla ilişkili olarak demir, folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

Birçok nörolojik hastalıkta beslenme ciddi olarak etkilenmektedir. Bunun nedeni oral motor koordinasyon, yutma ve ösefagusun fonksiyonel bozuklukları, emme, çiğneme ve dil hareket problemleri, yutma fonksiyon bozukluğu, aspirasyona yol açan larengeal penetrasyon, GÖR' e bağlı olabilmektedir.

Oral alamayan hastalarda beslenme amacıyla nazogastrik sondalar kullanılabilir. Ancak bu çözüm kısa süreli bir beslenme desteği sağlayabilmektedir. Estetik olmayan görünüşleri, burunda oluşturduğu tahriş, nazal kıkırdak dokusunda yaptığı tahribat, tekrarlayan aspirasyonlara yatkınlık oluşturması, tüpün kolay tıkanması, istem dışı yer değiştirmeler, hasta tarafından sürekli çıkartılabilir olması nazogastrik tüplerin belirgin dezavantajlarıdır. Bu tüplerin süt çocuğu döneminden itibaren kullanılmaya başlanması küçük bebeklerde oral stimülasyonun oluşmaması sonucu emmenin çiğneme fonksiyonuna dönüşmesine de engel olmaktadır (6).

Nazogastrik sonda ile beslenmeye alternatif bir diğer yöntem ise gastrostomi açılarak çocuğun buradan beslenmesidir. Gastrostomi açılması majör bir cerrahi müdahaleyi gerektirir. Tedavi seçenekleri arasında günümüzde en sık kullanılanı perkütan endoskopik gastrostomidir (PEG). İlk kez 1980 yılında Gauderer ve Ponsky tarafından tarif edilen perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), çeşitli nedenlerle oral yoldan beslenemeyen ancak gastrointestinal sistem fonksiyonlarının normal olduğu hastalarda uygulanabilecek bir yöntemdir. İşlem sırasında mideden beslenme tüpü takılır (7). Enteral yol ile beslenmenin parenteral yola göre daha ekonomik olması, daha kolay ve rahat olması, barsak florasını koruması, mukozal atrofiyi önlemesi, bakteriyel translokasyonu azaltması gibi birçok avantajları vardır (8). PEG nazogastrik yol ile beslenen hastalarda görülen nazofarengeal rahatsızlık, nazal erozyon, akut otitis media, akut sinüzit, farengeal ülserasyon, ösefajitis, ösefagus ülserasyonu, ösefagus varis yırtılması gibi komplikasyonları da azaltmaktadır (9).

Normal çocukların anneleri çocuklarını besleyebilmek için günde ortalama 0,8 saat zaman harcarken, nörogelişim problemlili çocukların anneleri ise 3.5-7.5 saat zaman harcamaktadırlar. Ancak bu kadar çaba bile bu çocukların yeterli büyüme ve gelişmesini sağlayamamaktadır (10). PEG bu hastalarda nispeten bir beslenme kolaylığı sağlar (9).

1. BESLENME BOZUKLUĞUNA NEDEN OLAN BAŞLICA NÖROLOJİK BOZUKLUKLAR

1.1) SEREBRAL PALSİ

Serebral palsi (SP) ilk defa bir ortopedi uzmanı olan İngiliz Little tarafından 1862' de tonus ve gelişme bozukluğu gösteren bir grup çocuk hastada 'spastik rijidite' olarak tanımlanmıştır. 'Serebral palsi' terimi ise İngiliz bilgin Osler tarafından tanımlanmıştır. Bu terim birçok ülke tarafından da kabul görmüştür (11-13).

SP genellikle serebral gelişimin erken dönemlerindeki (prenatal, perinatal, postnatal) santral sinir sisteminin hasarlanmasından kaynaklanan kalıcı, progresif olmayan santral fonksiyon bozukluğudur (14). Hasar santral kökenli olduğu için motor fonksiyon bozukluğunun yanında mental retardasyon, konvülsiyon, duyu bozuklukları, işitme ve görme sorunları, davranış ve konuşma bozuklukları, sindirim sistemi ve beslenme problemleri, solunum ve üriner sistem problemleri, ağız ve diş problemleri, öğrenme kusurları gibi birçok sistem bozuklukları bulunabilir. Serebral palsi her ne kadar nonprogresif olsa da klinik durum çocuğun büyüme ve gelişmesine bağlı olarak zaman içinde değişebilir (15-17).

1.1.1) Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde her 1000 canlı doğumdan %2-5'inde serebral palsi görülür (17). Gelişmekte olan ülkelerde bu oran çok daha yüksektir. Prevalans 1970-1990 yılları arasında hafif bir artış göstermiştir. Bunun sebepleri arasında konjenital serebral malformasyon ve tıbbi tedaviye cevap alınamayan vakaların çokluğu gelir. Buna ilaveten çok düşük doğum ağırlıklı ve prematür infantların yaşama oranlarının artması insidansın artmasına neden

olmuştur. Kernikterus insidansının azalması nedeniyle koreoatetoik serebral palsi oranı azalmış, prematürite ile beraber olan spastik dipleji oranı ise artmıştır (11,18,19).

1.1.2) Serebral Palsi Etiyolojisi

Çok çeşitli sebepler SP'ye neden olabilir. SP'nin nedenlerini doğum öncesi, doğum sırasında ve doğum sonrasında olmak üzere 3 grupta toplayabiliriz. Vakaların %50-60'ında prenatal, %30-40'ında perinatal, %10-20'sinde postnatal faktörler sorumludur (20).

Prenatal Faktörler (16)

Anneye ait:

- İntrauterin enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, toksoplazma, rubella vb.)
- Teratojen/ toksik maddeler (alkol, östrojen, progesteron, tiroid hormon vb.)
- Rh uyumsuzluğu,
- Akriba evliliği,
- Annede metabolik hastalık (diyabet, tiroid hastalığı vb.)

Bebeğe ait:

- Fetal hipoksi (toksemi, plasenta anomalileri vb.)
- İntrauterin büyüme geriliği,
- Beyinin gelişim anomalileri,
- Genetik nedenler (kromozom anomalileri, genetik sendromlar)

Perinatal Faktörler

- Prematürite, postmatürite
- Perinatal asfiksi, zor doğum, hipoksi
- İntrakranial kanamalar (peri/intraventriküler)
- Bilirubin ensefalopatisi (kernikterus)
- Beyin travması
- Forseps gerektiren zor doğumlar

Postnatal Faktörler

- İntrakranial enfeksiyonlar
- Hipoksik iskemik ensefalopati
- Toksik, metabolik ensefalopatiler
- Serebrovasküler olaylar (tromboz, emboli, kanama)
- Beyin travması

Beyin hasarının oluşmasında genellikle birden fazla hadise birlikte rol oynar. Miadında doğan bebeklerde prenatal faktörler daha sık görülür. Yenidoğan döneminden sonra gelişen postnatal faktörler vakaların en fazla %10'undan sorumludur (15).

Serebral palside statik beyin lezyonları; motor korteks, kortikobulber motor yollar (piramidal sistem), bazal gangliyonlar (extrapiramidal sistem) veya serebellumda yer alabilir (20). Piramidal sistemi tutan lezyonların patogeneğinde en önemli etken hipoksidir. Tüm beyin zarar görebilir. Ensefalomazi, multikistik lezyonlar, serebral atrofi gelişebilir (21). Pretermelerde öncelikle yan ventriküllerin çevresindeki ak madde etkilenir (periventriküler lökomalazi) ve bu bölgeden geçen motor yollar etkilenir. Bazal gangliyonlardaki lezyonların başlıca nedeni hipoksi, iskemi veya hiperbilirubinemidir (kernikterus) (20-22).

1.2) GENETİK NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR

Lökodistrofi terimi çoğunlukla beyinin beyaz cevherini tutan, genetik ve sıklıkla metabolik orijinli hastalıkları tanımlasa da aynı zamanda akkiz nedenlerle oluşan patolojileri de kapsamaktadır. Primer olarak gri cevherin tutulmasına poliodistrofi denir. Lökodistrofilerde patolojik süreç miyelinleşme gecikmesi, demiyelinizasyon veya bunların birleşimini içerebilir (23).

Myelin Yapısı Ve Normal Miyelinleşme

Myelin, oligodendrogliaların genişleyerek aksonlar etrafında spiral şeklinde sarılması sonucu oluşur. Protein %30 ve lipit %70 ana yapısını oluşturur. Myelin basic protein ve proteolipit protein iki ana myelin proteindir. Lipit tabakasını galaktoserebrozid ve sülfatidden oluşan dış tabakada bulunan glikolipidler, kolesterol ve iç tabakada bulunan fosfolipidler oluşturur. Myelin akson silindiri boyunca segmenter olup, Ranvier boğumları ile ayrılır. Miyelinleşme akson boyunca iletimi hızlandırır. Miyelin kaybı iletim hızında yavaşlamaya, aksonal iskeletin moleküler yapısının stabilitesinin bozulmasına yol açar (23).

Miyelinleşme intrauterin beşinci ayda başlar, hayat boyu devam eder. Miyelinleşen beyaz cevherde su oranı azalır (24). İlk üç ayda hızlı olan miyelinleşme aşağıdan yukarıya, arkadan öne ve merkezden çevreye doğru ilerler. Entegrasyonu sağlayan yapılar daha önce miyelinleşir (25). Dorsal medulla, orta beyin, inferior ve superior pedinkül, talamusun ön ve yan bölgeleri, internal kapsülün arka bacağı, sentrum semiovalenin merkezi ve optik traktus doğumda miyelinleşmiştir. Üçüncü ayda serebellum, orta serebellar pedinkül, internal kapsülün ön bacağı miyelinleşmiştir (25).

Korpus kallosumda miyelinleşme 4 ve 6. aylarda spleniumdan başlayarak öne doğru ilerleyerek sekizinci ayda tamamlanır. Birinci yılın sonunda yetişkin boyutuna ulaşır. Peritrigonal ve bazen frontal periventriküler beyaz cevherde 40 yaşına kadar miyelinleşmeyen alanlar kalır (terminal zon) (26,27).

Sınıflama

Yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde enzim defektleri ve organel disfonksiyonun önemi anlaşılmıştır. Buna göre nörodejeneratif hastalıklar lizozomal depo, peroksizomal, mitokondrial disfonksiyon, aminoasit ve organik asit metabolizması hastalıkları gibi gruplara ayrılırlar (Tablo-4). Metabolik defektin henüz aydınlatılmadığı nörodejeneratif hastalıklar bulunmaktadır (28,29).

Genetik nörodejeneratif hastalıklar ağırlıklı olarak gri ve beyaz cevherin tutulumlarına göre sınıflandırılır (Tablo 5) (30,31). Klinik bulgulardan nöbet, demans, görme kaybı daha çok gri cevheri tutan hastalıklarda, motor disfonksiyon, spastisite, hiperrefleksi ve ataksi daha çok beyaz cevheri tutan hastalıklarda görülür. Ancak bu sınıflamalar hastalıkların başlangıç aşamasında faydalıdır ve bazı hastalıklar gri ve beyaz cevheri birlikte tutabilir. Hastalıkların geç dönemlerinde klinik bulgular benzerdir (30,31).

Tablo 1: Metabolik Defekte Ve Organel Disfonksiyonuna Göre Sınıflama

Lizozomal Hastalıklar	Peroksizomal Hastalıklar	Amino asit ve organik asit metabolizma bozuklukları	Mitokondriyal Hastalıklar	Bilinmeyen metabolik defekt
Metakromatik lökodistrofi Krabbe hastalığı Mukopolisakkaridoz Nieman-Pick hastalığı Gaucher hastalığı Tay-Sachs hastalığı Nöronal seroid lipofüsinosis	Adrenolökodistrofi Zellweger hastalığı Refsom hastalığı Rizomelik kondrodizplazi punktata	Akçaağaç şurubu hastalığı Nonketotik hiperglisinemi Fenilketonüri Hiperhomosistinemi Glutarik asidüri tip1 1,2 hidroksiglutarik asidüri Canavan hastalığı	Leigh hastalığı Kearns- Sayre sendromu MELAS MERRF Menkes hastalığı	Alexander hastalığı Van-der Knaap hastalığı Pelizaus-Merzbacher hastalığı Cockayne sendromu Vanishing beyaz cevher hastalığı

Tablo 2: Ağırlıklı Olarak Tuttukları Anatomik Bölgeye Göre Sınıflama

Primer olarak beyaz cevheri tutanlar	Gri ve beyaz cevheri birlikte tutanlar	Primer olarak gri cevheri tutanlar
Miyelinleşmenin olmadığı	Kortikal gri cevher ve beyaz cevher	Kortikal gri cevher
Pelizaus- Merzbacher hastalığı Trikodistrofi 18q sendromu	Fukayama konjenital müsküler distrofi Walker-Walburg sendromu Mukopolisakkaridozlar Jeneralize peroksizomal hastalık	Nöronal seroid lipofüzinosis Mukolipidoz tip-1
Erken dönemde derin beyaz cevher	Derin gri cevher ve beyaz cevher	Derin gri cevher
Krabbe hastalığı Metakromatik lökodistrofi Adrenolökodistrofi Akçaağaç şurubu hastalığı Fenilketonüri	Primer olarak talamus Krabbe hastalığı Tay-Sachs hastalığı GM ₁ Gangliosidoz	Leigh hastalığı MELAS Hallervorden-Spatz hastalığı Kernikterus Metilmalonik asidemi
Erken dönemde subkortikal beyaz cevher	Primer olarak globus pallidus	
Canavan hastalığı Alexander hastalığı Van-der Knaap hastalığı Galaktozemi	Canavan hastalığı Kearns- Sayre sendromu Akçaağaç şurubu hastalığı	
	Primer olarak striatal Leigh hastalığı MELAS Cockayne Wilson	

Genetik nörodejeneratif hastalıklar primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer lökoensefalopatilerde beyaz cevher ağırlıklı olarak tutulur iken, sekonderlerde gri cevher, bazal ganglion, serebellum, vasküler sistem gibi diğer beyin yapıları tutulur. Sekonder lökoensefalopatilerde hem akson, hem de miyelin daha diffüz olarak harap olur. Primer lökoensefalopatiler 3 gruba ayrılır (23).

A) Klasik Dismiyelinizan Hastalıklar

Beyaz cevher oluşumu ve aksonlar nispeten korunurken normal olarak oluşmuş miyelinde kayıp vardır. Adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi, globoid hücreli lökodistrofi (Krabbe hastalığı), buna örnektir (32).

B) Hipomiyelinizasyon Oluşturan Hastalıklar

Miyelinleşmede gecikme veya miyelin üretimi azalma söz konusudur. Spesifik miyelin protein sentezinde bozukluk, miyelin prekürsörlerinde yetersizlik veya oligodendroglia ile miyelin oluşumuna toksik maddelerin birikmesi buna neden olabilir. Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, Alexander hastalığı, 18q sendromu buna örnektir (32).

C) Vakuol Oluşturan Miyelinopatiler:

Dejeneratif beyaz cevher kistik formasyon oluşturan sıvı ile yer değiştirir. Canavan hastalığı ve Van der Knaap hastalığı buna örnektir (32).

Sekonder lökoensefalopatiler metabolik, mitokondrial, vasküler, enfeksiyöz, müsküler distrofi, genetik (sendromik) hastalıkları içerirler (32).

Klinik Bulgular

Klinik bulgular özellikle kortikospinal yolak olmak üzere uzun yolakları içerir ama gri cevher tutulumu da görülebileceğinden nöbetlerde kliniğin bir parçası olabilir (33,34). Bilateral ve simetrik spastisite gelişebilir (35,36). Diğer uzun yolak bulgusu olan motor güçsüzlük ve ataksi görülebilir (37). Geç dönemlerde optik atrofi görülebilir. Periferik miyelin etkilenirse patella refleksi kaybolur. Davranış bozuklukları ve bilişsel bozukluklar herhangi bir evrede ortaya çıkabilir(33,38). Frontal lob beyaz cevher lezyonlarında affektte küntleşme, kendiliğinden olan hareketlerde azalma gibi ciddi davranış bozuklukları görülebilir. Asemptomatik hastalarda bile nöropsikolojik testlerde bozukluklar olabilir (23).

Ateş ve travma gibi faktörler metabolik hastalığı tetikleyebilirler. Makrosefali (Canavan, Alexander, van der Knaap hastalığı), dismorfik özellikler (infantil Refsum, Zellweger hastalığı, fukosidoz, neonatal adrenolökodistrofi), periferik nöropati (metokromatik lökodistrofi, Krabbe hastalığı), optik atrofi (nöronal seroid lipofüsinosis) ayırıcı tanı listesini azaltan ek bulgulardır (23).

1.2.1) MİTOKONDRIAL HASTALIKLAR

Mitokondriyal üre siklusu; glukoneogenezis, β -oksidasyon, krebs siklusu ve en önemlisi de oksidatif fosforilasyon fonksiyonunda görevli yüzlerce protein içerir. İlk kez 1962'de Luft ve arkadaşlarının myopatili bir vakayı bildirmesinden sonra, mitokondriyal hastalıklarla ilgili araştırmalar başlamış ve sayıları gün geçtikçe artmıştır (39,40).

Mitokondriyal genom 37 gen içerir. Bunlardan 13'ü solunum zincirindeki yapı proteinlerini (Nikotinamid Adenin Dinükleotit Dehidrogenaz, Sitokrom C oksidoredüktaz, sitokrom C oksidaz ATP sentaz) kodlarken, 2'si RNA ve 22'si de tRNA genlerini kodlar (41).

□ Mitokondriyal DNA hastalıkları" deyiimi ile primer olarak mitokondriyal DNA'ya ait mutasyonlar sonucu oluşan sporadik veya kendine has maternal geçiş özelliği gösteren, mitokondriyal enzimlerin kodlanmasında veya translokasyonundaki bozukluklar anlaşılır (42).

Mitokondriyal DNA mutasyonlarını 3 grup altında toplayabiliriz (43).

1) Mitokondriyal DNA delesyonları genellikle aile hikâyesi olmayan spontan mutasyonlar olup, delesyonların yeri ve büyüklüğü hastadan hastaya değişir. Kearns Sayre sendromunda (KSS) ve Pearson sendromunda (PS) mitokondriyal DNA delesyonları sık olarak saptanmış ve bugüne kadar yüzün üzerinde farklı noktaları ilgilendiren delesyon bildirilmiştir (44).

2) Mitokondriyal DNA duplikasyonları delesyonlara göre daha az görülmektedir. KSS, PS'de duplikasyon örnekleri gösterilmiştir. İki vakada da proksimal tübülopati, DM ve serebellar ataksiyle giden maternal geçişli mitokondriyal DNA duplikasyonu saptanmıştır.

Delesyon ve duplikasyonun ikisi de DNA'da düzen bozukluğuna neden olurlar. Mekanizma benzerliği nedeniyle de fenotipik farklılık göstermezler (45).

3) Nokta Mutasyonları tek baz değişikliğine neden olup, iki grupta incelenebilirler.

a) Protein okuma mutasyonları Leber'in Herediter optik nöropatisinde (LHON) en sık olarak görülen 11778 nolu nükleotidde G-A mutasyonu ve nörojenik kas güçsüzlüğü, ataksi, retinitis pigmentozada (NARP) ATPaz 6 geninde 8993 T-G mutasyonu örnek verilebilir. Yine Leigh sendromu, Kronik progresif eksternal oftalmopleji, Tip II DM ve sağırılıkta mitokondrial DNA nokta mutasyonları bildirilmiştir (43).

b) t RNA nokta mutasyonları miyoklonik epilepsi ve mitokondrial miyopatide (MERRF) tRNA'da 8344 A-G mutasyonu, mitokondrial ensafolo-miyopati ve felç benzeri semptomlarla karakterize sendromda (MELAS) 3243'te tRNA A-G mutasyonu sık olarak bildirilmiştir (43). Nokta mutasyonlarının en önemli özelliği mitokondrial hastalıklara adını veren maternal geçiş gösterme özelliğidir. Mutant geni taşıyan anne tüm çocuklarına mutant geni aktarırken, ikinci nesilden sadece kız çocukları hastalığı 3. nesle aktarabilir. Bu da hastalığın pedigrisinin çıkarılmasında önem taşır (43).

Mitokondrial DNA Hastalığında Semptom Ve Bulgular

Mitokondrial fonksiyon bozuklukları tüm sistemleri etkilediğinden, multisistemik bir hastalık olarak karşımıza çıkar. Değişik sistemlere ait semptom ve bulgular bir arada görülebilir. Örneğin birbiriyle ilişkili görünmeyen birden fazla organ tutulumu laktik asidozla birlikte ise, bu hastada mutlaka mitokondrial DNA hastalığı ekarte edilmelidir (46,47).

- 1) Kas:** Halsizlik, kuvvetsizlik, egzersiz intoleransı, progresif eksternal oftalmopleji, pitozis, kas biyopsisinde yağ depolanması, elektron mikroskopisinde mitokondrial proliferasyon, parakristalin inklüzyonlar.
- 2) Beyin:** Demans, myoklonus, ataksi, geçici hemiparezi, hemianopi, fokal nöbetler, baş ağrısı, mental retardasyon.

- 3) **CT/MR:** Bazal gangliyonlarda kalsifikasyon, düşük yoğunluk, özellikle de parieto-oksipital bölgede enfarkt.
- 4) **Göz:** Pigmenter retinopati, katarakt, optik atrofi.
- 5) **Kulak:** Sensörinöral işitme kaybı.
- 6) **Kalp:** Kardiyomyopati, kalp bloğu.
- 7) **Böbrek:** Tübüler defektler (fankoni sendromu)
- 8) **Kemik iliği:** Pansitopeni, hemopoetik hücrelerde vakuolizasyon,
- 9) **Endokrin:** Tip 1 ve 2 DM, hipoparatiroidi, boy kısalığı, büyüme hormonu eksikliği, infertilite, puberte gecikmesi,
- 10) **Pankreas:** Ekzokrin pankreas disfonksiyonu
- 11) **GIS:** Diare, malabsorbsiyon, epizodik kusma, divertikülozis, pseudo-obstrüksiyon, villöz atrofi
- 12) **Karaciğer:** Açıklanamayan hepatosellüler disfonksiyon,
- 13) **Metabolik:** Açıklanamayan laktik asidozis, BOS ta laktik asidozis ve laktat/pirüvat oranının 20 nin üzerinde olması,
- 14) Ani ölüm
- 15) Maternal kalıtım özelliği

Mitokondriyal Hastalık Tanı Kriterleri:

Mitokondriyal hastalıklar klinik, biyokimya ve moleküler olarak heterojen hastalıklardır. Her yaşta her türlü organ tutulumuyla prezente olabilirler. Özellikle çocuklarda tanı koymak zordur. Genellikle patognomonik klinik özellikler yoktur ve tanıyı doğrulamak için çeşitli araştırmalar gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda mitokondriyal hastalık tanısı için ortak tanı kriterleri oluşturulması gerektiği fikri ortaya konulmuştur (48,49). Standardize edilmiş tanı kriterlerinin olmayışı karşılaştırma yapmak ve tanı metodlarını geliştirmek açısından zorluk oluşturduğundan, tanı kriterleri oluşturulmuştur (50). İlk kez erişkinlere yönelik olarak oluşturulan bu kriterler daha sonra çocuklar için modifiye edilmiş ve bazı merkezlerde

kullanılmaya başlanılmıştır (51-53). Bu tanı kriterlerine göre klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik olmak üzere dört ana grupta sınıflanan bulgular puanlanarak vakalar toplam puana göre mitokondriyal hastalık için benzemiyor (unlikely), mümkün (probable), muhtemel (possible) ve kesin (definite) şeklinde gruplandırılmıştır.

2. BESLENME BOZUKLUĞUNA NEDEN OLAN BAŞLICA ANATOMİK BOZUKLUKLAR

Beslenme bozukluğuna neden olan anatomik defektlerden en sık görüleni yarık damak ve dudaktır.

2.1) YARIK DAMAK VE DUDAK

Dudak damak yarığı embriyolojik dönemde çeşitli nedenlerden dolayı bebeğin yüz bölgesindeki yapıların birleşme kusuru nedeniyle ortaya çıkan bir hastalıktır (54).

Dudak yarıklanmalarına neden olan gelişim anomalileri gebeliğin 4-7. haftalarında, damak yarıklanmalarına neden olan gelişim anomalileri ise gebeliğin 7-12. haftalarında etkilerini göstermektedir (54-56).

Dudak yarıkları, dudakta basit bir çentiklenme şeklinde çok hafif olabildiği gibi, burun deliğinin içine dek uzanan tam bir yarık şeklinde de olabilir. Bazen yarık diş etinin kemiğini de içine alabilir. Dudak yarıkları tek veya çift taraflı olabilir. Damak yarıkları ise küçük dilden başlar ve öne doğru uzanır. Bazen sadece yumuşak damakta yarık olabilir, bazen ise tam olarak öne kadar uzanarak sert damağı da içine alabilir. Hatta dudağı kadar da uzanabilir (57).

Yarık dudaklı bebekler ciddi bir sıkıntı ile karşılaşmazsınız, meme emerek normal bir şekilde beslenebilir. Ancak yarık damaklı bebeklerin beslenmesi problemlidir. Bebek, damağı açık olduğundan dolayı emmekte zorluk çeker, bazen de emme sırasında bebeğin hava yollarının tıkanması, sütün boğaza kaçması ya da emdiği sütün burnundan geri gelmesi söz konusu olabilir. Bu yüzden yarık damaklı bebeklerin beslenmesi özel ilgi gerektirir. Yarık damaklı bir

bebeği beslemek için en uygun ve basit yöntem, bebeği yumuşak ve sıkılabılır plastik bir biberon kullanarak annenin memesinden sağılan süt ile beslemedir (55).

Bebeğe verilen sütün solunum yollarına ve östaki borusuna kaçmadan direk olarak midesine gidebilmesi için, bebek beslenirken yarı dik pozisyonda tutulmalıdır. Bebek yatar durumda iken beslendiğinde verilen süt östaki borusuna kaçarak kulak iltihaplanmasına yol açabilir. Bebek beslenirken başı midesinden daha yukarıda kalacak şekilde tutulmalıdır (55).

SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA BESLENME

SP'li çocuklarda gözlenen beslenme problemleri, bu çocukların bakımı ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Bu beslenme problemleri tedavi edilmediğinde beslenme yetersizliğine ve büyüme-gelişme geriliğine yol açarak mortalite ve morbidite olumsuz yönde etkilemektedir (4). Bu çocukların anneleri, bu çocukları beslemek için günde ortalama 3,5-7,5 saat harcarken, normal çocukların anneleri sadece 0,8 saat harcamaktadır. Ancak bu kadar çaba bile serebral palsili çocukların yeterli büyüme ve gelişmesini sağlayamamaktadır (10).

Yapılan çalışmalarda, serebral palsili çocuklarda beslenme problemleri görölme sıklığı %30-90 arasında iken malnütrisyon oranı da %90'lara ulaşmaktadır (1). En sık karşılaşılan beslenme problemleri gastroösefageal reflü, oral motor disfaji, yutma problemleri ve beslenmeyi reddetme davranışları olarak sıralanabilir. Bu problemlere bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar, hayat kalitesini kötü yönde etkilemektedir (1,2).

Beslenme Problemlerinin Sınıflandırılması

Serebral palsili çocuklarda görölen beslenme problemlerini temel olarak 2 kategoriye ayırmak mümkündür. Bunların alt grupları tablo-3 de görölmektedir (58).

- 1) Yutma ile ilgili
- 2) Ösefageal problemler

TABLO 3: Beslenme Problemlerinin Sınıflandırılması

Yutma ile ilgili problemler
Orafaringeal disfaji (oral-motor fonksiyon bozuklukları) 1) Yetersiz bolus formasyonu 2) Bozulmuş retrograd propulsiyon 3) Laringeal penetrasyon Faringoözofageal diskinezi
Özofageal problemler
Gastroözofageal reflü Özofageal dismotilite 1) Aperistalsis 2) Difüz özofageal spazm 3) Nonspesifik motor anomaliler

Mevcut sınıflandırmaya oral-motor fonksiyon bozuklukları adı altında anılan emme, çiğneme, dil hareketi problemleri, yutma diskoordinasyonu ve faringoözofageal diskinezi de eklenebilir (58).

Beslenme Bozukluklarının Klinik Prezantasyonu

Serebral palsili çocuklarda görülen beslenme bozukluklarını 2 ana klinik grup altında toplamak mümkündür. (Tablo-4) (58).

TABLO 4: Yutma Bozukluklarının ve Gastroözofageal Reflünün Klinik Prezantasyonu

Oral-motor ve yutma fonksiyonu ile ilgili problemler Beslenme sırasında boğulma, tıkanma Ağızdan aşırı salya akması Beslenme zamanında uzama Rekürren pnömoni Malnütrisyon, Büyüme-gelişme geriliği
Gastroözofageal reflü
Rekürren kusma Disfaji ve beslenmeyi reddetme Apne Rekürren pnömoni Üst solunum yolu semptomları Özofajit semptomları Malnütrisyon, büyüme-gelişme geriliği

İki klinik kategori altında, major motor disfonksiyon gösteren hastalar bulunur. Bu çocuklarda görülen nütrisyonel eksiklikler oral-motor koordinasyon zayıflığı, yutma disfonksiyonu ve GÖR' ye bağlı olarak gelişir (58). Oral motor ve yutma disfonksiyonuna bağlı tipik semptomlardan biri beslenme zamanlarının uzamasıyla birlikte beslenme yetersizliğine yol açan ağızdan dışarı taşımadır. Yemek sırasında özellikle sıvı alımında öksürük ve tıkanma nöbetleri de oral-motor yetersizliğinin bir belirtisidir. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde yemek sonrası kusma GÖR'nün tipik semptomudur (59) . Daha büyük çocuklarda beslenme ile ilgili iritabilite ve sternum arkasında ağrı dispepsi ya da reflü özofajit belirtisidir. Reflü en ağır formunda Sandifer sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir (60).

Beslenme bozuklukları ile ilgili komplikasyonlar sonrasında hastalarda alım yetersizliği, aspirasyona bağlı olarak büyüme-gelişme geriliği, ösefajite bağlı olarak üst gastrointestinal sistem kanaması ve özofageal striktür gelişebilir. Bu vakalarda kanamaya bağlı olarak demir eksikliği anemisi görülebilir. Mide içeriğinin mikroaspirasyonları nedeniyle reaktif hava yolu hastalığı olabilir. Major aspirasyona bağlı olarak da rekürren alt solunum yolu enfeksiyonları ve zaman zaman resüsitasyon gerektiren apneler ortaya çıkabilir (61).

Beslenme Bozukluklarının Tanı ve Tedavisi

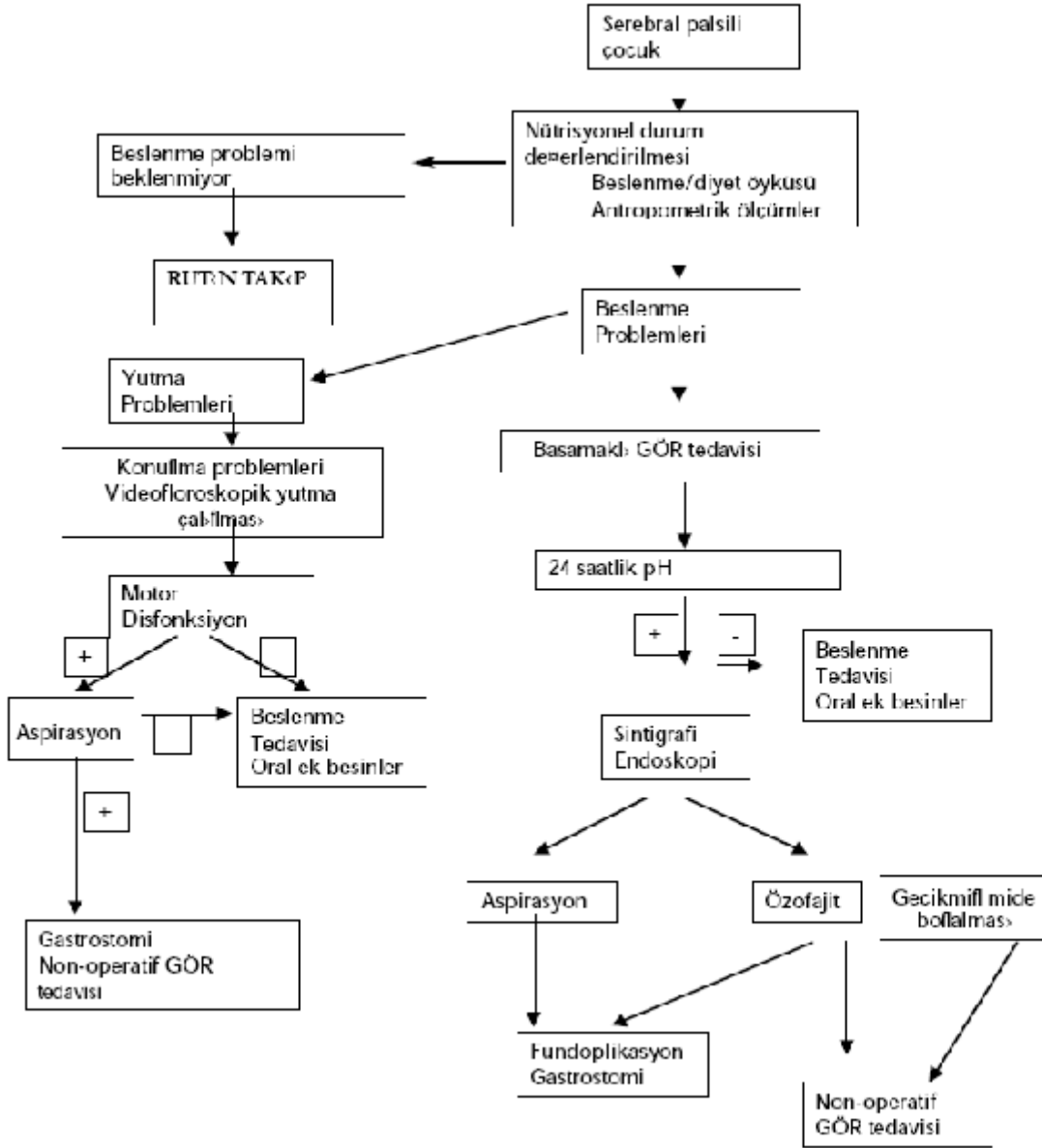
SP'li çocuklarda beslenme problemleri, sıklıkla büyüme-gelişme gerilikleri ve komplikasyonlara bağlı problemlere neden olur. Erken değerlendirme, tanı ve nütrisyonel destekle beslenmeye bağlı komplikasyonlardan kaçınarak büyüme potansiyeli en iyi duruma getirilebilir. Yapılan çalışmalardan birinde primer nörolojik problemin başlangıcından itibaren ilk 6 ay içinde ek tüp beslemelere lineer büyüme cevabının iyi yönde etkilendiği ortaya konmuştur (58). Ancak nütrisyonel rehabilitasyonun sekiz yaşına kadar geciktirildiği durumlarda lineer büyümenin beklenenin çok gerisinde kaldığı bildirilmektedir (58).

SP'li çocuklarda malnütrisyon, erken dönemde başlayarak zaman içinde ilerleme gösterir. Bu nedenle diyet ve nütrisyonel durumun değerlendirilmesi ilk yıl ayda bir, daha sonraki yıllarda ise en azından yılda iki kere yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerde beslenme süreleri, beslenmeye ilişkili semptomlar sorgulanmalıdır. Bir beslenme probleminden şüpheleniliyorsa tanıya yönelik araştırmalar hızla yapılarak tedaviye geçilmelidir. Doktor, diyetisyen, ebeveyn ve bakıcıların multidisipliner bir yaklaşım ile birlikte hareket etmesi gereklidir (58).

Beslenme Bozukluklarının Tanı ve Tedavisinde Algoritma

Serebral palsili çocukların tanı ve tedavisinde kullanılan algoritma Tablo-5'te özetlenmiştir (62-64).

Tablo 5: Serebral Palsili Beslenme Problemi Olan Çocuklar için Tanı ve Tedavi Algoritması



Beslenme Problemlerinin Tedavisi

Serebral palsili çocukların beslenme problemlerinin tedavisinde çocuk nörologlarının yanı sıra, pediatrik gastroenteroloji uzmanı, çocuk cerrahı, fizyoterapist, konuşma terapisti, psikolog, diyetisyen ve hemşireden oluşan bir ekibin işbirliği gereklidir (65).

Fizik tedavi rehabilitasyonu; beden tonusu, postürü, oturma ve pozisyon kazandırma yanı sıra el becerisi ve motor egzersizler, eşyaları yakalama egzersizleri uygulanması,

kullanılan beslenme araçlarına hastanın ihtiyacına göre yeniden şekil verilmesi, ısı ve dokunma stimülasyonlarının kullanılmasını kapsar (66).

Beslenme Desteği

Serebral palsili çocukların optimal uzun süreli tedavisi beslenme ihtiyaçlarının doğru olarak ortaya konması ile sağlanabilir. Pratik uygulamada çocuğun enerji ihtiyacı aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanabilir (67).

İlk 10 kg için 100 kcal/kg

İkinci 10 kg için 50 kcal/kg

20 kg üzerindeki her kg için 20 kcal/kg.

Özellikle yutma problemine bağlı olarak ciddi büyüme-gelişme geriliği bulunan, oral-motor diskoordinasyonuna bağlı çiğneme ve yutma fonksiyonları belirgin olarak bozulmuş olan vakalarda ağır malnütrisyon gelişmeden uygun bir beslenme programının başlatılması gereklidir (68,69).

Gastroözofageal Reflü Tedavisi

Ciddi oral-motor disfonksiyonu olmayan hafif ya da orta derecede reflüsü olan çocuklarda konservatif tedavi seçenekleri faydalıdır (70). Verilen gıdaların pirinç unu kullanılarak koyulaştırılması, sık aralıklarla ve az miktarda beslemenin etkili olduğu ortaya konulmuştur. Beslenme sırasında ve sonrasında hastanın en azından mide boşalana kadar dik pozisyonda tutulması faydalıdır. Günümüzde tercih edilen postür sol yana yatırılıp başın yukarı kaldırılmasıdır (71).

Tercih edilen farmakoterapi ajanları üst gastrointestinal sistem motor fonksiyonlarını uyararak gastrointestinal geçişi hızlandırmaya, GÖR ve komplikasyonlarını önlemeye yöneliktir (72).

Prokinetik Ajanlar

Kolinerjik agonist (Metoklopram)

Dopamin antagonistleri (Domperidon)

Makrolid antibiyotikler (Eritromisin)

Somatostatin analogları (Octreotid)

Asit Salınımını Önleyici Ajanlar

H2 reseptör blokörleri

Proton pompa inhibitörleri

Antiasitler

Mukozal koruma sağlayan ajanlar (Aljinik asit, PGE)

Hem H2 reseptör blokerleri hem de proton pompa inhibitörleri HCL sekresyonunu bloke ederek asite bağlı ösefageal ve üst solunum yolları hasarlanmasında tedavi edici ve iyileşmeyi hızlandırıcı etki göstermektedir (73). Çocukluk çağında proton pompa kullanımına ilişkin klinik veriler henüz yeterli değildir, fakat yapılan çalışmalar H2 reseptör blokerlerine dirençli ösefajitlerin tedavisinde PPI'lerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur (74).

Prokinetik ajanlar ile birlikte 24 saatlik ph monitörizasyonunda asit reflü epizotlarının azaldığı belirlenmiştir ancak konservatif yaklaşıma olan üstünlüğü gösterilememiştir (75).

Domperidon ve eritromisin de GÖR tedavisinde kullanılmaktadır. Henüz etkinlikleri tam olarak ortaya konmuş değildir. Özellikle mide boşalmasının geciktiği durumlarda eritromisinin daha etkili olduğu bildirilmektedir (75).

Gastroözofageal reflüye bağlı ağır komplikasyonların olması cerrahi için endikasyon oluşturur (76).

DEMİR METABOLİZMASI VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir (Fe) tüm yaşayan hücreler için gerekli olan ve birçok metabolik olaya katılan esansiyel bir elementtir. Organizmanın yapıtaşı olan DNA'nın sentezinden, hemoglobinin (Hb) dokulara gerekli olan oksijeni taşımasına kadar bir dizi hayati fonksiyonda önemli rol oynamaktadır (77,78).

Fe dokularda genellikle serbest katyon halinde bulunmaz. Değişik proteinlerin yapısı içinde veya bunlara bağlı olarak bulunur. Fe proteinlerine örnek olarak hem proteinleri, demir flavoproteinleri ve Fe içeren çeşitli moleküler konfigürasyondaki proteinler verilebilir. Hem proteinleri hemoglobin, miyoglobin, sitokrom oksidaz, peroksidaz ve katalazdır. Flavoproteinler ise sitokrom C redüktaz, süksinat dehidrogenaz, NADH dehidrogenaz, açıl koenzim A dehidrogenaz ve ksantin oksidazdır. Krebs siklusu enzim ve kofaktörlerinin yaklaşık yarısı demire ihtiyaç gösterir. Demir ferröz (Fe+2) ve ferrik (Fe+3) şekillerde bulunabilir. Böylece Fe bu proteinlerde elektron alarak veya vererek bir redoks katalizör görevi yapar (78,79).

Demir Emilimi

Fe duodenum ve jejunumun üst kısmından emilir. Bir atom demir vücuda girdiğinde kapalı bir sisteme katılmış olur. Fe plazmadan Hb sentezinde kullanılmak üzere gelişmekte olan eritroblastlara alınır ve dolaşımında dört ay kadar kaldıktan sonra fagositik makrofajlara geçer. Burada Hb'den uzaklaşır ve bir kısmı vücuttan atılırken, büyük bir kısmı plazmaya dönerek siklusa yeniden katılır (80,81).

Diyetteki Fe; hem demiri, değişik demir tuzları ve kompleksleri şeklinde bulunur. Diyetteki demirin çoğu hem olmayan demir şeklindedir ve ferrik kompleksler içerir. Hem demirinin emilimi hem olmayan demire göre çok yüksektir ve diyetteki diğer faktörlerden etkilenmez. Gastrik sıvı, diyetteki hem olmayan demiri stabilize ederek, ferrik hidroksit halinde çökmesini önler (82). Gastrik sekresyonu inhibe eden ilaçlar, hem olmayan Fe

absorbsiyonunu azaltır. Fizyolojik pH' da Fe^{+2} , hızla çözünür olmayan Fe^{+3} şekline dönüşür. Mide asit salgısı ile duodenumda pH düşerek Fe^{+3} çözünürlüğü ve Emilimi artır. Ortamda $pH < 3$ olduğunda Fe^{+3} stabildir ve müesine bağlanır. Müsin demiri solubilize edici şelatör gibi davranır ve demiri intestinal absorptif hücreler için Emilime uygun hale getirir. Demir müsinden mukozal epitel hücrelerinin yüzeyindeki reseptör proteini olan $\beta 3$ integrine aktarılır. Sonra hücre membranından integrinle yakın ilişkili olan mobilferrin adlı protein ile sitozole geçer. Demir-mobilferrin kompleksi mukozadan kapillere geçer ve burada Fe transferrin'e (Tf) bağlanıp hemotopoetik doku ve diğer organlara taşınır (83). Eğer Fe fazla ise hücreyi oksidatif zedelenmeden korumak için ferritin sentezi uyarılır ve Fe ferritin şeklinde depo edilir. TfR ise absorptif hücrelerin bazolateral membranında yer alır ve demirin plazmadan intestinal hücreler ile diğer organlara girişini sağlar (84). Fe Emilimi birçok faktörden etkilenir. İntestinal mukoza hücrelerindeki Fe içeriği en önemli faktördür. Fe yüklenmesinde, mukozal epitelde kana geçiş azalır ve demirin çoğu mukozal epitel hücresinde kalır. Hücre yaşlandıkça intestinal hücre lümene atılır ve içerdiği Fe de dışkıyla atılır. Fe eksikliğinde daha fazla Fe kana geçer, çok azı da mukozal epitelde kalır (85, 86).

Demir absorpsiyonu primer olarak duodenum ve proksimal jejunumda olur. Demirin absorbe edilebilir formda olup olmaması, demirin diyetteki miktarı, diyetin kompozisyonu ve gastrik sekresyon, intestinal motilite, cerrahi işlemler ve intestinal hastalıklar gibi gastrointestinal faktörler demir absorpsiyon hızını etkiler (87,88). Bazı besinler, indirgeyici ajanlar Fe Emilimini etkiler (89).

Depo Demiri

Depo kompartımanının büyüklüğü değişkendir. Ferritin vücuttaki esas depo demiridir. Ferrik hidroksit ile apoferritinden oluşan suda eriyebilen bir komplekstir ve 18500 kD ağırlığındadır. Başlıca heavy (H) ve light (L) olmak üzere iki zinciri vardır. Ferritin bu monomerleri arasındaki farklılık hidrofilik rezidü dağılımına göre olur. L zinciri demir

bağlayan 15 hidrofilik rezidü içerirken H zinciri ise yedi rezidü içerir. H zincirini ekspres eden gen 19 no' lu kromozom üzerindedir. H zinciri 182 amino asitten oluşur ve molekül ağırlığı 21000 kD' dir, L zinciri ise 174 amino asitten oluşur ve 19700 kD ağırlığındadır. H zinciri L zincirine göre her iki uçta fazladan dört aminoasit içerir (90,91). İki ferritin zincirinin homolog olmasına rağmen, sadece H zinciri feroksidaz aktivitesine sahiptir, böylece Fe^{+2} , Fe^{+3} e dönüşür ve Fe geçer. Farklı hücreler farklı organlarda H ve L izoferritinleri içerir. Karaciğer ve dalak ferritinin L zincirinden zengindir, kalpte ise H zinciri fazladır. H zincirinin artması Fe kullanımındaki artışı, L zincirinin artması ise depo demirin artışının gösterir (87).

Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer Fe içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile Fe metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. Hücre içindeki ferritin, düz endoplazmik retikulumda intrasellüler Fe azlığı veya çokluğu durumlarına göre sentez edilir. Plazma ferritini ise granüllü endoplazmik retikulumda yapılır ve golgi cisimciğinde glikolize edilir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi hücresel ferritin miktarı ile orantılıdır. Serum ferritini doku ferritini olarak ölçülmekte ve depo kompartmanını göstermektedir (92). Hepatositler ve muhtemelen diğer hücrelerin membranlarındaki ferritin reseptörleri ferritini bağlayarak plazma ve interstisiyel sıvıdan hücre içine alırlar. Ferritin yıkımı sonucu açığa çıkan Fe, vücut tarafından yeniden kullanılır veya hemosiderine dönüşür (78).

Demir Atılımı

Fe esas olarak dışkı ile atılır. Deri dökülmesi, ter ve idrarla da az miktarda atılımı olur (93).

Demir (Fe) Eksikliği Anemisi

Çocukluk çağında en sık görülen anemi nedenidir. Hemen hemen tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen 6-24 aylar arasındaki çocuklarda görülme sıklığı daha fazladır. İkinci

sıklıkla görüldüğü dönem büyümenin hızlı olduğu adolesan dönemidir. Büyük çocuklarda Fe eksikliği anemisi görüldüğü zaman demirden yetersiz beslenmenin yanı sıra kan kaybı da mutlaka araştırılmalıdır (94). Sindirim sistemindeki peptik ülser, meckel divertikülü, polip, hemanjiom gibi bir lezyon veya özellikle Necator Americanus infestasyonu kronik gizli kanama ile Fe eksikliği anemisine neden olur. İnek sütündeki ısıya dayanıksız bir protein de barsaktan kronik kan kaybı yapar (95).

Fe eksikliğinin en önemli nedeni, diyetle alınan demir ile büyüme ve metabolik fonksiyonlar için gerekli demir ihtiyacı arasındaki dengesizliktir (94).

Gebeliğin 3. trimesterinde fetus plasenta yolu ile anneden aldığı demiri depolar ve doğumdan sonraki birkaç ay içinde bu depoları kullanır. Term bebeklerde 4, prematürlerde 2. ay sonunda Fe eksikliği anemisi gelişebilir. Anne sütü ve inek sütü her 1000 kalorisinde 5 mg'dan daha az Fe içerir, anne sütündeki demirin emilebilirliği %49 iken inek sütünde % 10'dur (96,97).

Çocuklarda Fe eksikliğinin ikinci sık nedeni hızlı büyümedir. Vücut ağırlığındaki her 1 kg artış için 35-40 mg demire ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle Fe eksikliği en sık büyümenin hızlı olduğu infant ve puberte döneminde görülür. Bebeklerde Fe eksikliğine neden olan en sık nedenler Tablo 6' da özetlenmiştir (98).

Tablo 6: Demir Eksikliği için Yüksek Riskli Bebekler

Demir ihtiyacının artması
<ul style="list-style-type: none">• Düşük doğum ağırlıklı bebekler• Büyüme hızının artması• Kronik hipoksi, Siyanotik kalp hastalıkları• Doğumda hemoglobinin düşük olması (perinatal kanamalar)
Diyet faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• İnek sütünün erken alımı• Katı gıdalara erken geçilmesi• C vitaminin yetersiz alınması• Kırmızı etin az tüketilmesi• Çayın fazla içilmesi• Anne sütünün 6 aydan sonra tek başına kullanılması• Sosyoekonomik durumun düşük (sık infeksiyonlar) olması

Üçüncü en sık neden prenatal, intranatal ve postnatal sebeplerle oluşan kanamadır. Tablo-7’de çocuklarda en sık demir eksikliğine yol açan nedenler gösterilmiştir (99).

Tablo 7: Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

Diyete bağlı alım azlığı
Artmış demir ihtiyacı <ul style="list-style-type: none">• Düşük doğum ağırlıklı bebekler• Prematüreler• Düşük doğum ağırlıklı ikizler veya çoğul doğumlar• Adolesan devresi• Gebelik• Siyanotik konjenital kalp hastalıkları
Kan kaybı
Prenatal-perinatal devre <ul style="list-style-type: none">• Transplasental, retroplasental, intraplasental kanamalar• Plasenta previa• Fetomaternal kanama• Umblikal kord rüptürü
B. Postnatal
1)Gastrointestinal sistem <ul style="list-style-type: none">• İnek sütü hipersensivitesi (İntestinal hemoraji)• Anatomik lezyonlar (varisler, hiatal herni, Meckel divertikülü, vs.)• Aspirin, indometazin, steroid, fenilbutazon kullanımına bağlı gastrit• İntestinal parazitler (Necator Americanus)• Henoch-Schönlein purpurası
2) Akciğerler <ul style="list-style-type: none">• Pulmoner hemosiderozis• Good- Pasture sendromu
3) Burun kanaması (epistaksis)
4) Uterus (menstruel kanamalar)
5) Kalp (valvuler protez, yamalar)
6) Böbrekler <ul style="list-style-type: none">▪ Hematüri▪ Nefrotik sendrom (üriner tf kaybı)▪ Hemosiderinüri▪ Kronik intravasküler hemoliz
7) Ekstrakorporal <ul style="list-style-type: none">• Hemodiyaliz• Travma
8) Sık kan donörlüğü
Absorbsiyon azalması

Tablo 8: Demir eksikliği anemisinin sistemler üzerine etkileri

Gastrointestinal sistem
<ul style="list-style-type: none">• Anoreksi (Büyüme geriliği, persentilde gerilik)• Pika, pagofaji• Atrofik glossit, annuler stomatit• Disfaji• Özafageal webler• Mide asitinde azalma• Eksudatif enteropati• Malabsorbsiyon• Disakkaridazlarda azalma ve anormal laktoz toleransı• İntestinal permeabilite indeksinde artış
Santral sinir sistemi
<ul style="list-style-type: none">• İritabilite, yorgunluk• Mental ve motor gelişmede gerilik• İletim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma• Nefes tutma (breath-holding) nöbetleri• Papil ödemi
Kardiyovasküler sistem
<ul style="list-style-type: none">• Kardiyak output ve kalp hızında artış• Kardiyak hipertrofi• Plazma volümünde artış ve kalp yetmezliği
Kas- iskelet sistemi
<ul style="list-style-type: none">• Myoglobin ve sitokrom-C' de azalma• Fiziksel performansta azalma, egzersiz intoleransı
İmmunolojik sistem
<ul style="list-style-type: none">• İnfeksiyonlara eğilimin artması• Lökosit transformasyonunda azalma• Lökosit myeloperoksidazında ve öldürme fonksiyonlarında azalma• Deri hipersensitivitesinde azalma
Hücrel değişiklikler
<ul style="list-style-type: none">• Etkin olmayan eritropoez• Eritrosit yarı ömründe azalma• Otohemolizde artış• Eritrosit rijiditesinde artış• Glutasyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma• Hem yapımında, gama ve alfa globin sentezinde azalma• Glikoliz hızında artış

Demir Eksikliği Anemisinin Tanısı

Fe eksikliği anemisi, Fe eksikliği patofizyolojisinde son basamaktır. Önce Fe depoları tükenir, serum ferritin konsantrasyonu azalır ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) artar (100). Daha sonra hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) azalır (101).

Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisi

Fe eksikliği anemisinin yeterli miktarda demire cevabı diagnostik ve terapötik önem taşır. Tedavide genellikle iki değerlikli Fe tuzları (sülfat, glukonat, fumarat) oral yolla kullanılır. Fe sülfatta elementer Fe oranı %20, demir glukonatta %10-12' dir. Toplam miktar iki yemek arasında üç doza bölünerek verilmelidir. Böylece emilimi daha iyi olur ve Fe tuzlarının yol açtığı sindirim sistemi sorunları azalır. Beraberinde alınan askorbik asit Fe emilimini artırır, süt ise azaltır (101).

Oral Fe tedavisi iyi tolere edilemediğinde, Fe depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden Fe emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorbsiyon sendromları) ya da sosyal nedenlerle (oral tedaviye uyumsuzluk) parenteral yoldan Fe dekstran, Fe sorbitol veya polisakkarit/demir kompleksi kullanılır. İntramüsküler demirin yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı ve renk değişikliğidir. İntravenöz Fe dekstran infüzyonu ise anaflaksiye neden olabilir. Parenteral Fe dozu aşağıdaki formüle göre hesaplanır (102).

Parenteral Fe dozu: $(\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}' i) / 100) \times \text{KV} \times 3.4 \times 1.5$

Hb= Hemoglobin (yaşa göre)

KV= Kan volümü= 80 ml/kg vücut tartısı

3.4=Gram hemoglobini miligram demire çeviren sabit.

1.5= Demir depolarını doldurmak için gerekli miktar.

Fe eksikliğinde tedaviye hızlı cevap alındığı için eritrosit transfüzyonu ancak çok ağır anemide (Hb<4 gr/dl) veya aneminin enfeksiyonla beraber bulunduğu durumda gerekir.

Hipervolemi ve kardiyak dilatasyon varsa ağır anemiye hızla düzeltmek sakıncalıdır. Her transfüzyonda sadece 2-3 ml/kg eritrosit süspansiyonu verilir. Gerektiğinde furosemid, nadiren de digoksin kullanılır (103).

B₁₂ VİTAMİNİ

DNA sentezinde önemli bir koenzim rolü üstlenen B₁₂ vitamini özellikle normal hematopoezin sürdürülmesi ve sinir sisteminin devamlılığının sağlanması için gereklidir (104).

Vitamin B₁₂'nin Fonksiyonları

Kobalaminde bulunan kobalt (Co) atomunun vücutta 3 farklı oksidasyon hali vardır. Bunlar kobaltın +1, +2, +3 değerlikli formlarıdır. Hem tabiatta bulunan hem de vitaminin ticari preparat şekillerinden biri olan siyanokobalaminde bulunan siyanid, kobalamin (Co⁺³) atomu ile kompleks yapar (105). Hidroksikobalaminin de ticari preparatları bulunmaktadır. Kobaltın +3 değerlikli formundan vücutta kullanılacak koenzim formlarına dönüşmesi için gereken redüksiyon, NADH bağımlı redüktazlar tarafından gerçekleştirilir (106). İnsanlarda kobalamin metiyonin sentaz (MS) ve metilmalonik KoA mutaz enzimleri için kofaktördür (107,108).

B₁₂ Eksikliği Anemisi

Vitamin B₁₂'nin, DNA sentezinde ve nörolojik fonksiyonlarda önemli rol üstlenmesi nedeni ile eksikliğinde hematolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar görülür. Erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar genellikle geri döndürülebilir (109,110).

Vitamin B₁₂ eksikliğinin nedenleri; tablo 9' da gösterilmiştir (111).

Tablo 9: Vitamin B₁₂ Eksikliğinin Nedenleri

Yetersiz Alım

Gastrik nedenler

- Pernisyöz anemi
- Gastrik cerrahi
- Kostik madde hasarı
- Disfonksiyonel intrinsik faktör

-Bakterilerin aşırı kolonizasyonu

-İleumu etkileyen hastalıklar

-Diphylobothrium Latum

Malabsorbsiyon

İntestinal nedenler

-İlaç (kolşisin, neomisin, etanol, omeprazol)

-Zollinger-Ellison Sendromu

-İmmerslund- Grasbeck Sendromu

Diğer Nedenler

Pankreas hastalıkları, Hemodiyaliz, AIDS, Nitröz Oksit

Vitamin B₁₂ eksikliğinde hematolojik, nöropsikiyatrik, gastrointestinal belirtiler vardır (104).

Hematolojik Belirtiler

Vitamin B₁₂ eksikliğinin hematolojik etkileri folat eksikliğindekilere benzer ve DNA sentezindeki bozulma sonucunda gelişir (112). Vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı hematolojik bulguları, folat eksikliğine bağlı hematolojik bulgulardan ayırmak oldukça zordur (113, 114). B₁₂ eksikliğinde polimorfonükleer lökositlerin hipersegmentasyonu, makrositik ve hiperkromik eritrositler, ortalama eritrosit hacmi (MCV) artışı, eritrositlerin içerdiği ortalama hemoglobin miktarı (MCH) artışı, eritrosit hemoglobin konsantrasyon yüzdesi (MCHC) artışı, eritrosit sayısında azalma, cildin soluklaşması, çabuk yorulma, takipne ve çarpıntı görülür (115). Kemik iliği hücreleri etkilendiğinden nötropeni ve trombositopeni görülebilir (115). Megaloblastik anemi vitamin B₁₂ eksikliğinin klasik bulgusudur (116). Fakat bazı

çalışmalarda vitamin B₁₂ eksikliği olan kişilerde, anemi ve makrositoz bulgusunun çoğu kez olmadığı bildirilmiştir (117,118). Vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı komplikasyonlar, vitamin verilmesi ile tamamen düzelir (119).

Nöropsikiyatrik Bulgular

Nöropsikiyatrik komplikasyonlar vitamin B₁₂ eksikliği olan kişilerin %35'inde bulunur (120). Nörolojik semptomları bulunan hastaların %25-33'ünde tek klinik bulgu nöropatidir (119). Vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı gelişen nörolojik belirtiler aneminin süresi ve derinliği ile ilişkisizdir ve ciddi anemisi olanlarda nörolojik belirtilerin ya hiç olmadığı ya da çok az olduğu da bildirilmiştir (122,119). Nörolojik komplikasyonlar en endişe verici durumdur (121). Ayrıca ilerleyen vakalarda tedaviden fayda görmeme ihtimalide vardır (122). Yaşlılarda özellikle 60 yaşından büyük kimselerde nörolojik tablo daha sık görülür (119). Bazı çalışmalarda vitamin B₁₂ eksikliğinin, normal kemik iliği ve kan hücre değerlerine rağmen psikiyatrik bozukluk yapabileceği bildirilmiştir (123).

Vitamin B₁₂ eksikliği çoğunlukla periferik sinirleri ve daha sonra spinal kordu etkiler (119,124). Erken periferik nöropati döneminde el ve ayaklarda paresteziler oluşur ve bu en erken nörolojik belirtidir (121,122). Bunu güçsüzlük ve pozisyon duygusu bozukluğu takip eder. Duruş bozuklukları ortaya çıkabilir (122). Reflekslerde azalma veya artma özellikle Romberg ve Babinski belirtileri pozitif olabilir ve kas güçsüzlüğü görülebilir (121,122). Arka kordon tutulumu vibrasyon his kusuruna yol açar. Yan kordon tutulumuna bağlı olarak da spastisite, reflekslerde hiperaktivite ve ekstensör plantar cevaplar görülebilir (125,126).

Psikiyatrik belirtiler arasında konfüzyon, ajitasyon, iritabilite, negativizm, halusinasyon, somnolans, demans, konsantrasyon bozukluğu, hafıza kayıpları, dikkat eksikliği ve apati gibi belirtiler sayılmaktadır (120). Mesane ve barsak sfinkterleri üzerinde kontrolün bozulması, uyku problemleri gelişebilir (121,119). Ayrıca vakaların %0,5'inde optik atrofi ve retrobulbar nörit, oftalmopleji gibi göz bozuklukları ve ortostatik hipotansiyon bildirilmiştir (127).

Myelopati tek başına vakaların %12' sinde mevcut iken, kombine myelopati ve nöropati olguların %41'inde mevcuttur (127). Bilateral serebral disfonksiyon ise nörolojik semptomlu hastaların %8,1' inde bulunur (121,119).

Gastrointestinal Sistem (GIS) Bulguları

Vitamin B₁₂ eksikliği olan hastalarda GIS bulgularına oldukça sık rastlanır. GIS epiteli aynı kemik iliğinde olduğu gibi sürekli yenilenme potansiyeline sahip ve DNA sentezi artışı nedeniyle vitamin B₁₂ eksikliğine son derece hassastır (121,128).

GIS belirtilerindeki sıklığın diğer bir nedeni de malabsorbsiyona neden olan GIS hastalıklarının çoğu zaman vitamin B₁₂ eksikliğine de yol açmasıdır. Vitamin B₁₂ eksikliğinin nörolojik komplikasyonları GIS' de otonomik disfonksiyona neden olabilir ve sonuçta motilite bozuklukları, anoreksi, meteorizm, kabızlık, diyare, iştahsızlık, glossite bağlı dilde ağrı, şişlik, kızarıklık, tat alamama, hunter dili (kırmızı-papiller atrofik dil) görülebilmektedir (121,128).

Vitamin B₁₂ Eksikliğinde Tedavi

Tedaviye başlama kriterleri (108):

- a) Serum vitamin B₁₂ düzeyleri 200 pg/ml. nin altında olan hastalar,
- b) Serum vitamin B₁₂ düzeyleri 200 pg/ml. den yüksek ama 400 pg/ml. den düşük ve ek olarak yüksek metilmalonik asit ve/veya homosistein düzeyi olan hastalar.

Alta yatan hastalığın spesifik tedavisinin dışında kobalamin eksikliğinin asıl tedavisi replasman tedavisidir (108). Problem büyük oranda malabsorbsiyon olduğundan hastalara genellikle siyanokobalamin formunda intramusküler parenteral tedavi veya oral tedavi uygulanır (108) .

Parenteral tedavi: Başlangıçta 100 µgr/gün intramusküler verilerek tedavi başlanır. İdame tedavisi olarak da 100 µgr/ay şeklinde eksiklik nedeni düzeltilinceye kadar veya pernisiyöz anemi gibi sebeplerde hayat boyu devam edilir (129).

FOLİK ASİT

1931 yılında, Hindistan’ da hamileliğin ileri dönemlerinde gözlenen makrositik aneminin maya tedavisine cevap verdiği görülmüştür (130,131). Adını ilk kez 1941 yılında ıspanaktan izole edilmesi nedeni ile yaprak anlamına gelen ‘folium’dan alan folik asitin streptococcus lactis R (S. Faecalis) için büyüme faktörü olduğu gösterilmiştir. 1943 yılında ilk kez bileşik saf kristal halinde sentez edilmiştir (130).

Folik asitin yapısında, pteridin halkası, p-amino benzoik asit (PABA), α -glutamik asit ve tek karbonlu gruplar (formil, metil, metilen gibi) bulunur (130). İnsanlar PABA’ ı sentez edemezler veya ilk glutamik asidi yapıya ekleyemezler. Pteridin halkası ve PABA pteroik asidin parçalarıdır ve eğer L- α -glutamik asid ile konjuge olursa bu yapıya ‘pteroglutamik asid’ de denilir (130) .

Folik Asidin Diyet Kaynakları

İnsanlar folatı sentezleme yeteneğine sahip değildirler. Bu yüzden ihtiyaçlarını diyetlerden karşılamak zorundadırlar. Folat birçok değişik bitki ve bakteri tarafından sentezlenebilir. Folattan zengin diyet kaynakları arasında; maya özü, karaciğer, böbrek ve diğer sakatatlar, yeşil yapraklı sebzeler ve turunçgiller bulunmaktadır. Bununla beraber daha az oranlarda olsa da ekmek, patates ve süt ürünlerinde de bulunması nedeni ile bu gıda maddeleri de folat ihtiyacını karşılamaya katkıda bulunurlar (131,132).

Gıdalarla yeterli miktarda folik asit alınabilmesi için diyetin içeriği ve hazırlanma şekli önemlidir. Gıdalarla alınan folik asitin kaynatma ve pişirme esnasında vitamin özelliğinin %50-90’ ı kaybolmaktadır (104,132). Ayrıca pişirme esnasında fazla miktarda su kullanılması da folatın yıkılmasına neden olur (132).

Folik asit, hücre bölünmesi ve protein sentezi için kritik öneme sahiptir (133).

Folik asit eksikliği nedenleri

Folik asit eksiklik nedenlerini 4 grupta toplayabiliriz (134). Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo- 10 Folik Asit Eksiklik Nedenleri

Alım eksikliği	Yaşlılık Alkolizm Hiperalimentasyon Hemodiyaliz Tropikal sprue Çölyak hastalığı Rejyonel enterit Whipple hastalığı
Emilim kusuru	Amiloidoz Skleroderma Barsak rezeksiyonları Diyabetes mellitus
İhtiyaç Artışı	Gebelik Laktasyon Adölesan Myeloproliferatif hastalıklar Hipertiroidi Metotreksat Primetamin Triamteren Trimetoprim İzoniazid Sikloserin
İlaçlara bağlı eksiklik	Sulfazalasin Kolestiramin Oral kontraseptifler Fenitoin Primidon Fenobarbital Difenilhidantoin Karbamazepin

Folik asit eksikliğinin klinik ve laboratuvar sonuçları

Folat eksikliğinin major klinik semptomu megaloblastik anemidir (135). Folat veya kobalamin eksikliğine bağlı gelişen hematolojik değişiklikler birbirinden ayırt edilemez (132).

Megaloblastik anemide oluş sırasına göre gelişen biyokimya bulguları şunlardır: ilk olarak serum folatı düşer. Nötrofillerin hipersegmentasyonu ve idrarda FİGLU miktarında artış, eritrosit içinde folat seviyesinde azalma, makro ovalositler, megaloblastik kemik iliği ve en sonunda anemi gelişir (104). Serum folat seviyesi sıkça normal doku depolarına rağmen düşük görülebilmektedir. Uzun dönemde folat eksikliği olmasına karşılık tetkikten önceki

birkaç gün içinde folik asit alınmış ise serum folat seviyeleri normal bulunabilmektedir (104). Vitamin B₁₂ bağımlı basamak sonrasında folat depolanması gerçekleştiği için hem B₁₂ hem de folat eksikliğinde eritrosit folatında düşüklük görülür. Eritrosit folat seviyesi folat eksikliği için en iyi laboratuvar indeksi olarak kabul edilir (104).

Folik asit eksikliği tedavisi

Folat eksikliğinin tedavisi yerine koyma tedavisidir (108). Folat eksikliğinde fizyolojik dozlarda (200 mg/gün) folik asit verilmesi bile hematolojik cevap oluşturmaya yeterlidir (104).

Tavsiye edilen şekli ile tedavide uygulanan doz 1 mg/gün şeklindedir. Malabsorbsiyonlu vakalarda bile bu dozun oral verilmesi ile sonuç alınabilmektedir (104). Parenteral olarak folat verilmesi nadiren gerekir. 2-3 haftalık tedavi ile depolar dolabilir. Ancak eğer ihtiyaç devam ediyor veya eksikliğine neden olan patoloji (hemolitik anemi, malabsorbsiyon, kronik malnutrisyon) sürekli ise idame tedaviye gerek vardır (136). İdame dozu olarak 0.25-0.50 mg/gün yeterlidir (136). Ayrıca hastalara yeterli miktarda folat içeren uygun diyet almaları önerilir (136). Gebelere ise 1 mg/gün dozunda folat verilmelidir. Gebelerde folik asit eksikliğine ek olarak kobalamin eksikliği de varsa bu durumda 3 ay ara ile 1 mg kobalaminin de tedaviye eklenmesi tavsiye edilmektedir (136). Folik asit tedavisine hematolojik cevap kobalamin eksikliğindeki gibidir (104,108).

MATERYAL VE METOD

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisi ve Çocuk Nöroloji Polikliniğine Haziran 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran beslenme problemlili, nörolojik hastalığı olan hastalar prospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boyları, ağırlıkları, tanıları kaydedildi. Nörolojik hastalığın olduğu süre, mental retardasyon varlığı ve derecesi, kullandığı ilaçlar, yutma refleksi olup olmadığı, beslenme yolu, beslenme ürünü, beslenme öğün süresi, miktarı ve beslenmeye yardım eden kişiler öğrenilerek kaydedildi. Laboratuvar değerlendirmede, hemoglobin, hematokrit, MCV, RBC, trombosit, MCHC, lökosit sayısı, demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (DBK), ferritin, vitamin B₁₂ ve folik asit değerleri bakıldı.

Hasta grubu ile karşılaştırmak amacıyla, kontrol grubu olarak çocuk polikliniklerine başvuran kronik bir hastalığı olmayan, akut enfeksiyon hastalığı, baş ağrısı, bayılma, febril konvülsiyon gibi tanılar ile başvuran, özellikle anemi tanısı ile takip edilmeyen, cinsiyet ve yaş dağılımı nörolojik hastalığa bağlı beslenme bozukluğu olan hastalara benzer olarak rastgele 50 hasta seçildi.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında; hemogram ‘’ Beckman Coulter LH 750 Analyzer‘’ marka cihazla, demir ve demir bağlama kapasitesi Siemens Dade Behring Dimension RXLMAX marka cihazla, Ferritin, vitamin B₁₂ ve folik asit değerleri ise Siemens immulite 2000 marka cihaz ile çalıştırıldı.

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde ölçü olarak vücut ağırlığı alındı ve Gomez sınıflamasına göre malnütrisyon değerlendirmesi yapıldı. Gomez sınıflaması;

‘’ Hastanın ağırlığı / aynı yaştaki sağlıklı bir çocuğun ağırlığı* x 100 ‘’ formülüne göre hesaplanan değer ile yapıldı (137). Buna göre; tablo 11’ de ki gomez sınıflamasına göre derecelendirme yapıldı.

Tablo 11: Gomez sınıflaması ve vücut ağırlığına göre beslenme durumu değerlendirilmesi

Yaşa uyan ortalama ağırlığın %' si	Beslenme durumu
<60	Ağır beslenme bozukluğu
60-80	Orta beslenme bozukluğu
80-90	Hafif beslenme bozukluğu
90-110	Normal çocuk
110-120	Fazla ağırlıklı çocuk
>120	Şişman çocuk

6 yaşından büyük çocuklar için IQ ölçümleri Wechsler Zekâ Ölçeği (WISC-R) yöntemine göre belirlendi (138). Bu yönteme göre derecelendirme sınıflaması tablo 12 de görüldüğü gibidir.

Tablo 12: IQ Sınıflaması

Mental retardasyon ağırlık dereceleri	IQ düzeyleri
Deha	156<
Çok üstün zekâ	141-155
Üstün zekâ	126-140
İleri zekâ	111-125
Normal	91-110
Sınır zekâ	76-90
Hafif (eğitilebilir) MR	56-75
Orta (öğretilebilir) derecede MR	41-55
Ağır MR	26-40
İleri derecede MR	0-25

0-6 yaş grup hastaların ise gelişim testleri çeşitli yaş gruplarına göre düzenlenen ve bakım verene sorularak 'evet', 'hayır' şeklinde cevaplanan 154 maddeden oluşan AGTE (Ankara Gelişim Tarama Envanteri) kullanılarak yapıldı (139) .

6-18 yaş arası hastaların persentil (p) düzeyleri 2006 güncellenen “6-18 yaş arasındaki Türk çocuklarının büyüme değerleri” çizelgesinden tespit edildi (140).

0-5 yaş arası hastaların persentil düzeyleri ise 2007 yılında güncellenen “0-5 yaş arası Türk çocuklarında persentil” çizelgesindeki değerlere göre saptandı (141).

Anemi tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) deniz seviyesinde alt sınır olarak önerdiği hemoglobin konsantrasyonu, altındaki değerlere göre konuldu (142).

Bu değerler;

6 ay-6 yaş <11 gr/dl

6-14 yaş <12 gr/dl

14 yaştan sonra <13 gr/dl (erkeklerde)

<12 gr/dl (kızlarda)

Demir eksikliği anemisi tanısı ise ferritin azalır, serum DBK' nin arttığı ve MCV değerinin 70+yaş değerinin altında olan ve hemoglobin konsantrasyonu yaşa göre normal değer altındaki hastalara konuldu (143).

Laboratuvarımızdaki demir, demir bağlama ve ferritin için normal aralıklar;

Demir: 35-150 qg/dl

Serum DBK: 250-450 qg/dl

Ferritin: >10 ng/ml idi.

B₁₂ ve folik asit eksikliği tanısı ise; B₁₂ seviyesi 193 pg/ml değerinin altında olan ve folik asit seviyesi ise 3 ng/ml değerinin altında olan hastalara konuldu (144).

Laboratuvarımızdaki B₁₂ ve Folik asit için normal aralıklar;

B₁₂: 193-982 pg/ml

Folik asit: 3-17 ng/ml idi.

Çalışma verilerini değerlendirmek için yaş ve ağırlık değerlerinin aritmetik ortalama (AO) ve standart deviasyon (SD), alt değer, üst değer, oranları ve laboratuvar sonuçlarının grup

içindeki dağılım yüzdeleri verildi. Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Fisher Kesin Ki-Kare testi ve Ki-Kare testi kullanılarak p değeri hesaplandı. p değeri $<0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Çocuk Nöroloji polikliniğinden 33 hasta ve Çocuk Nöroloji servisinde takip edilen 17 hasta olmak üzere toplam 50 hasta alındı. Bu hastaların 50'si nörolojik hastalığı olup kendi başına beslenemeyenlerden seçildi. Hastaların 30'u erkek (%60), 20'si kız (%40), yaşları 3 ay -16 yaş arasında (ortalama 6.35 ± 3.96) idi.

Kız hastaların ağırlıkları 3,3 kg – 25 kg arasında (ortalama $14,5 \pm 6,33$) idi.

Erkek hastaların ağırlıkları 5 kg – 49 kg arasında (ortalama $18,5 \pm 10,27$) idi.

Bu hastalardan 30'unun (%60) ağırlığı 3p altında idi. Hastaların boy ölçümü nörolojik hastalığa bağlı kontraktürlerinin olması nedeni ile net olarak değerlendirilemedi.

Hastaların tanı dağılımları tablo-13' verilmiştir.

Tablo 13- Nörolojik hastalığın tanılara göre dağılımı

Primer Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Serebral palsi (Etyoloji bilinmeyen)	12	24
PVL (Periventriküler Lökomalazi)	10	20
HİES (Hipoksik iskemik ensefalopati)	10	20
Serebral gelişim anomalisi	2	4
Otizm	2	4
GM1 Gangliosidoz	2	4
İntrauterin CMV enfeksiyonu sekeli	1	2
Kernikterus	5	10
SMA	2	4
Rett Sendromu	1	2
Geçirilmiş menenjit sekeli	1	2
Dejeneratif beyin hastalığı	1	2
Metabolik hastalık	1	2
NCL	2	4
West sendromu	1	2
Sendromik hasta	1	2

Kontrol grubu olarak alınan 50 hastanın, 30'u erkek (%60), 20'si kız (%40) idi. Kontrol grubunun yaşları 45 gün-15 yaş (ortalama $6,74 \pm 4,08$) arasında idi.

Kızların ağırlıkları 9,4 kg- 64 kg (ortalama 24,92 ± 13,45) arasında ve erkeklerin ağırlıkları da 5,8 kg- 87 kg (ortalama 25,37 ±18,72) arasında idi. Nörolojik hastalığı olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında yaş oranı Ki-Kare testiyle kıyaslandığında benzer bulundu ($p>0,05$). Cinsiyet oranları aynı idi. Hasta ve kontrol grubundaki çocukların yaş grubuna göre dağılımı tablo 14 ' da görülmektedir.

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı

Yaş Grubu	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
0-5 yaş	19 (%38)	21 (%42)
6-10 yaş	18 (%36)	21 (%42)
11-16 yaş	13 (%26)	8 (%16)

Hastalar mental duruma göre sınıflandığında; 34'ü (%68) ağır mental retarde, 8'i (%16) orta düzeyde mental retarde, 4'ü (%8) hafif düzeyde mental retarde olmak üzere toplam %92'sinde mental retardasyon mevcuttu, 4'ü (%8) ise normal zekâ seviyesinde idi.

Ağır mental retarde olan hastaların, beslenmeleri için sıklıkla anneleri yardım ediyordu ancak 2'si (%4) kendi başına da beslenebilmekteydi.

Hastaların 37'si (%74) oral yolla, 11'i (%22) nazogastrik yolla ve 2'si de (%4) gastrostomi ile besleniyordu. Beslenmenin içeriği olarak; 17'si (%34) sadece sıvı gıdalar ile, 19'u (%38) tüm gıdalar ile, 1'i (%2) inek sütü ağırlıklı ve 13'ü(%26) 200 ml. sinde 200 kalori içeren enteral beslenme solüsyonları (Pediasure®, Oxepa®), ayrıca 200 ml. sinde 300 kalori içeren Fortini® ile beslenmekte idi.

Hastaların oral yolla, düzensiz beslenme şekli, enteral beslenme solüsyonu kullanmıyor olmaları, ailelerden beslenme ile ilgili net bilginin alınamaması kalori hesabı yapılmasını zorlaştırdığından aldıkları kalori miktarları bütün grupta çok net olarak hesaplanamamıştır.

Enteral beslenme solüsyonları ile beslenen 12 hastanın her öğünde aldığı miktar ve mama çeşidi bilindiğinden bu hastalarda kalori miktarları hesaplanabildi (tablo 14).

Tablo 15: Enteral beslenme solüsyonları ile beslenen hastaların aldığı kalori miktarları ağırlık ve boy persentilleri

Hasta	Yaş	Cins	Kalori miktarı (kcal/kg/gün)	Ek gıda	Ağırlık (persentil)	Boy (persentil)
1.	4,5	K	20	(+)	75-90	3-10
2.	3,5	E	92		10-25	50-75
3.	8	E	40		<3	<3
4.	14	K	36		<3	<3
5.	2	K	67		>97	75-90
6.	6	K	68		<3	<3
7.	3	E	42.6		50-75	3-10
8.	3,5	E	40		>97	75
9.	15	E	30		<3	<3
10.	2	K	50		25-50	90
11.	9	E	20	(+)	<3	25-50
12.	4	E	40		10-25	3-10
13.	1	K	100		<3	25-50

Gomez sınıflamasına göre 16 (%32) hastada ağır beslenme bozukluğu, 16 (%32) hastada orta düzeyde beslenme bozukluğu, 7 (%14) hastada hafif beslenme bozukluğu olmak üzere toplam %78 hastada malnütrisyon mevcut idi. Diğer 7 (%14) hasta normal ağırlıkta, 2 (%4) hasta fazla kilolu, 2 (%4) hasta ise obez olarak değerlendirildi.

Gomez sınıflamasına göre kontrol grubunun 1'inde (%2) ağır beslenme bozukluğu, 8'inde (%16) orta düzeyde beslenme bozukluğu, 7'sinde (%14) hastada hafif beslenme bozukluğu olmak üzere toplam 16 (%32) hastada malnütrisyon mevcut idi. Diğer 24'ü (%48) normal ağırlıkta, 4'ü (%8) hasta fazla kilolu, 6'sı (%12) ise obez olarak değerlendirildi. Nörolojik hastalığa bağlı beslenme bozukluğu olanlarla kontrol grubu malnütrisyon oranı bakımından kıyaslandığında istatistikî olarak ki kare testi sonucuna göre belirgin fark olduğu izlendi ($p < 0,05$). Ağır, orta ve hafif beslenme bozukluğuna ayrı olarak istatistik yapıldığında test geçersiz olduğundan bu yüzden total malnütrisyon oranına bakıldı.

Enteral beslenme solüsyonu kullanmayan 37 hastadan 12'sinde (%32.4) ağır derecede malnütrisyon, 14'ünde (%37.8) orta derecede malnütrisyon, 4'ünde (%10.8) hafif derecede olmak üzere toplam % 81 oranında malnütrisyon vardı.

Enteral beslenme solüsyonu kullanan 13 hastadan 4'ünde (%30,7) ağır derecede malnütrisyon, 2'sinde (%15,3) orta derecede malnütrisyon, 2'sinde (%15,3) hafif derecede olmak üzere toplam %61,3 oranında malnütrisyon vardı.

Hastaların 24'ü (%48) antiepileptik ilaç kullanıyordu.

Hastaların Hb, Hct, MCV, RBC, RDW, demir, demir bağlama, ferritin, B₁₂ ve folik asit değerleri tablo 15' de gösterilmiştir.

Tablo 16: Hastaların Laboratuvar Değerleri

Hasta No: Cinsiyet	Hb (g/dl)	Hct (%)	MCV (fL)	RDW (%)	RBC (M/uL)	Fe (qr/dl)	DBK (qr/dl)	Ferritin (ng/ml)	B ₁₂ (pg/ml)	Folik asit (ng/ml)
1. K.	12,3	36,5	87,1	15,8	4,19	31	358	69,8	1611	14,5
2. K.	10,4	32,7	66	17,8	4,96	27	250	7,8	967	1,6
3. K.	11,3	33,8	79,4	29,3	4,26	10	155	74,4	288	4,3
4. K.	12,4	35,9	82,4	12,9	4,36	120	386	17,7	731	6,42
5. K.	13,3	38,8	86,4	13,9	4,49	75	391	40	316	7,78
6. K.	13,7	41,2	89,6	14	4,59	70	419	26,2	1563	12,1
7. K.	11,2	34,5	74,4	15,7	4,63	25	355	4,45	1180	3,13
8. K.	11,7	34,1	84,3	14,8	4,04	48	390	25,7	808	32,9
9. K.	7,5	21,3	61,1	20	4,21	14	480	3,59	828	13,7
10. K.	4,8	16,9	54,1	22,3	3,12	13	577	<1,5	1119	2,28
11. K.	11,9	36,8	77,7	17,4	4,73	37	347	90,9	1534	9,53
12. K.	7,9	25,9	59,5	23	4,36	15	264	3,08	691	2,64
13. K.	10,3	29	87,6	19,3	3,26	48	206	727	4583	5,87
14. K.	11,7	36,9	67,2	21,3	5,49	34	415	14,7	3023	6,86
15. K.	9,7	27,7	74,8	19	3,71	23	215	192	276	9,9
16. K.	5,8	16,4	78	20,7	2,1	60	147	178	6361	6,7
17. K.	13,1	39,1	71,3	15	5,49	32	402	33,6	1777	19,8
18. K.	12,6	36,3	88	12,2	4,12	117	400	55,4	950	11,5
19. K.	13,2	39	92,1	13	4,26	77	287	46,5	986	9,9
20. K.	13	36	90	14	4,10	95	191	341	904	4
21. E.	12	36	86	15,9	4,18	58	278	33,5	900	3,6
22. E.	12,4	36,2	78	13,4	4,64	47	379	9,3	979	14,1
23. E.	9,5	30,1	78,2	18,1	3,85	35	337	19,2	880	20
24. E.	12,6	37,1	89,9	14,8	4,30	40	310	16	1396	7,53
25. E.	11,7	33	85,7	15,3	4,16	36	281	29,2	289	8
26. E.	9,8	30,3	71	19,2	4,26	22	397	3,81	1934	2,54
27. E.	11,6	34,2	81,4	14,6	4,20	51	342	21,9	1293	10,6
28. E.	13,9	40,3	84,4	13,2	4,77	61	444	18,5	270	9,2
29. E.	14,5	41,5	87,2	13,4	4,75	121	350	77,9	883	13,8
30. E.	13	38,7	94,9	13,5	4,08	65	382	36,9	153	8,18
31. E.	13,4	40,6	83,7	14,6	4,85	36	221	113	411	19,3
32. E.	13,2	39	87	14,1	4,48	24	356	37,2	917	8,43
33. E.	12,3	36,1	82,1	13,6	4,55	77	353	14,3	316	5,96
34. E.	12,5	38,3	80,6	14,4	4,75	59	340	33,7	929	8,2
35. E.	9,7	30	87	18	3,40	61	286	286	628	2,5
36. E.	10,4	31,1	81,7	15,3	3,81	49	226	139	1626	13,3
37. E.	13,4	39,6	79,7	16	4,97	20	240	71,1	5706	3,29
38. E.	13,4	39,4	84,8	13,1	4,64	44	311	39,6	3010	7,01
39. E.	15,6	46,1	81,6	12,2	5,64	56	381	22,7	4249	13
40. E.	9,2	28,5	7,5	30,5	3,88	17	397	42,5	474	20,7
41. E.	13,4	40,5	80,4	13,9	5,0	28	439	7,7	401	8,73
42. E.	11,9	35,5	89,2	13,6	3,97	135	335	42,9	603	6
43. E.	14	41,4	84,5	13,4	4,90	51	499	33,6	749	9
44. E.	9,8	29,3	67,4	16,5	4,35	19	441	5,4	201	6,10
45. E.	14,7	43,7	86,3	13	5,00	81	359	15,9	180	7,3
46. E.	12,5	37,2	69,3	15,2	5,36	53	31,9	3,95	802	8
47. E.	12,9	39,2	75,9	12	5,17	74	310	10,2	740	9
48. E.	11,2	33,8	69,4	14	4,87	24	411	2,46	610	9,6
49. E.	11,5	33,5	73	15,5	4,59	56	322	15	646	>24
50. E.	12,9	38,9	90,8	12,8	4,28	58	285	35,3	614	5,1

Hastaların Hb değerleri; 4,8 -15,6 gr/dl. arasında, serum demiri; 10-121 gr/dl., demir bağlama kapasitesi; 155-577 gr/dl., ferritin; 1-727 ng/ml., B₁₂; 153- >10000 pg/ml., folik asit 1,6-32,9 ng/ml. arasında değişmekte idi. Bu sonuçlara göre 28 (%56) hasta normal, 22 (%44) hasta ise anormal olarak değerlendirildi. Bunlardan anormal sonuçlanan hastaların 4'ü (%8) sadece demir eksikliği, 9'u (% 18) demir eksikliği anemisi; 5'i (%10) folik asit eksikliği, 1'i (% 2) folik asit eksikliği anemisi; 4'ü (%8) demir eksikliği anemisi+ folik asit eksikliği, 6'sı (% 12) kronik hastalık anemisi, 2'si (%4) B₁₂ eksikliği olarak değerlendirildi. B₁₂ eksikliği anemisine rastlanmadı. Tablo 17'de hastaların laboratuvar değerlendirme sonuçları verilmiştir.

Tablo 17: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	HASTA GRUBU Sayı (yüzde)	KONTROL GRUBU Sayı (yüzde)	P DEĞERİ
Demir eksikliği	4 (%8)	0	P: 0,117
Demir eksikliği anemisi	9 (%18)	3 (%6)	P: 0,064
Folik asit eksikliği	5 (%10)	0	P: 0,056
Folik asit eksikliği anemisi	1 (%2)	0	P: 1
B ₁₂ eksikliği	2 (%4)	0	P:0,494
B ₁₂ eksikliği anemisi	0	0	P: 1
Kronik hastalık anemisi	6 (%12)	0	P: 0,026 *
Demir eksikliği anemisi + folik asit eksikliği	4 (%8)	0	P: 0,117
Normal	28 (%56)	47 (%94)	P: 0,00 *

* : İstatiksel olarak anlamlı (p < 0,05)

Kontrol grubunun Hb değerleri; 7.9-15.2 gr/dl. arasında, serum demiri; 1–122 gr/dl., demir bağlama kapasitesi; 247-415 gr/dl., ferritin; 2.27- 516 ng/ml., B₁₂; <150–1273 pg/ml., folik asit; 5.23–30.4 ng/ml. arasında değişmekte idi. Bu sonuçlara göre 47'si (%94) normal, 3'ü (%6) ise demir eksikliği anemisi idi.

Hasta grubu ile kontrol grubu demir eksikliği yüzde oranları Fisher Kesin Ki-Kare testi ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$) fakat hasta grupta 4 (%8) kişide demir eksikliği varken kontrol grubunda rastlanmadı. Her iki grup arasında demir eksikliği anemisi yüzde oranlarında yine istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). Hasta grubunda 2 (%4) kişide B₁₂ eksikliği, 5 (%10) kişide folat eksikliği, 1 (%2) kişide folik asit eksikliği anemisi izlenirken kontrol grubunda ise hiç izlenmedi. Bu oranlar Fisher kesin Ki-Kare testiyle kıyaslandığında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). B₁₂ eksikliği anemisi ise her iki grupta saptanmadı. Demir eksikliği anemisi ile folik asit eksikliği kombine olarak hasta grupta 4 (%8) kişide gözlenirken kontrol grubunda izlenmedi yüzde oranlar arasında Fisher Kesin Ki-Kare testi ile kıyaslandığında yine fark yoktu ($p>0,05$). İki grup arasında kronik hastalık anemisi yüzde oranları kıyaslandığında hasta grupta 6 (%12) kişide izlenirken kontrol grubunda izlenmedi. Fisher Kesin Ki-Kare testi ile bu fark anlamlı bulundu ($p<0,05$). Çalışmamızda bakılan parametreler genel olarak her iki grupta incelendiğinde anormal değer bulunanların yüzde oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlendi ($p<0,05$) (Tablo 17)

TARTIŞMA

Literatürde nörolojik hastalığa bağlı beslenme bozukluğu olan hastalarda; anemi, demir, folik asit ve B₁₂ eksikliğinin araştırıldığı çalışma yoktur, ilişkili çalışmalar ise sınırlıdır. Serebral palsili hastalarda demir eksikliği anemisinin araştırıldığı bir çalışma ve serebral palsili hastalarda Fe, Fe eksikliği anemisinin ve B₁₂ eksikliğinin çalışıldığı toplam iki çalışma vardır (144,145). Çalışmamız hasta sayısı az olmakla birlikte nörolojik hastalığa bağlı beslenme bozukluğu sonucu gelişen malnütrisyon, demir, folik asit ve vitamin B₁₂ durumunu değerlendiren ilk çalışmadır.

Hastalarımızın 48'i (%96) ağır mental retarde olduğundan bu hastaların beslenebilmeleri anneye bağımlıydı. Kendi başına beslenebilen ise sadece 2 hasta (%4) vardı. Bu durum hastalarımızda beslenmenin gerçekten ciddi bir sorun olduğunu göstermektedir.

Nörolojik hastalığı olan çocuklarda beslenme çok önemli bir problemdir. Serebral palsili çocuklarda beslenme problemlerinin görülme sıklığı %30-90 arasında bildirilmektedir (1). Çalışma grubumuzda Gomez sınıflamasına göre malnütrisyon oranı %78 idi. Hazır beslenme solüsyonu kullanmayanlarda %81, enteral beslenme solüsyonu kullananlarda ise %61,3 oranında malnütrisyon vardı. Enteral beslenme solüsyonu kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre daha az oranda malnütrisyon olması, enteral beslenme solüsyonlarının alım kolaylığına bağlı malnütrisyonu önlemede faydalı olabileceğini düşündürmektedir (146).

Kabakuş ve arkadaşlarının serebral palsili hastalarda yaptığı çalışmada hastalarının önemli bir kısmında (%40) malnütrisyon vardı ve bunların %75'i orta ve ağır derecede malnütre, %25' i ise hafif derecede malnütre idi (147). İspanya'da yapılan bir çalışmada 128 zihinsel yetersiz çocuğun serum biyokimya değerleri (albumin, transferrin, ferritin, demir, kalsiyum, fosfor, kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, alkaline fosfotaz, transaminaz ve karnitin) incelenmiş, zihinsel yetersizliği olan çocukların büyük çoğunluğunda %74 malnütrisyon saptanmıştır (148). Kabakuş ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile

karşılaştırıldığında hastalarımızda daha yüksek oranda (%78) malnütrisyon saptandı. Bunda çalışma grubumuzun beslenme bozukluğu olan nörolojik hasta grubu olarak seçilmesi etken olabilir.

Enteral beslenme solüsyonları ile beslenen hastaların aldığı kalori miktarları, ağırlık ve boyları değerlendirildiğinde, bazı hastalar düşük kalorili beslendiği halde ağırlık persentili 3p'den yüksekti ve bu hastalar motor fonksiyonlarının hiçbirini kullanamadıkları için daha düşük kaloriye ihtiyaç duyuyorlardı.

Hastalarımızdan 37'si (%74) oral yolla, 11'i (%22) nazogastrik yolla ve sadece 2'si (%4) gastrostomi ile beslenmekteydi. Gastrostomili iki hastadan biri ağır malnütreydi ve gastrostomi ile beslenmeye çalışmaya alınmadan 1 ay önce başlanmıştı. İkinci gastrostomi ile beslenen hasta ise ağırlık bakımından normal sınırlardaydı. Gastrostomiyle beslenme oranının düşük (%4) olması nörolojik hastalığa bağlı beslenme bozukluğu olan hastalarımız arasında gastrostomi kullanımının yaygınlaşmadığını düşündürmektedir. Aileler gastrostomiye çeşitli nedenlerden dolayı (görünüş olarak hoş olmaması, operasyondan korkusu, hastanın durumunun daha da kötüye gideceği düşüncesi vs.) sıcak bakmamaktadır. Croft ve ark. çalışmasında beslenme bozukluğu olan SP'li çocuklarda, uygun diyetle beslenme desteklenerek motor aktivitenin arttığı gözlenmiş ve anemi oranları da azalmıştır (144). Croft'un çalışması ve hasta grubumuzdaki yüksek malnütrisyon oranı nörolojik hastalığa bağlı beslenme bozukluğu olan hastalarda uygun beslenmenin önemine işaret etmektedir. Beslenmesi sıkıntılı ve yetersiz olan hastaların beslenmeleri ile özel olarak ilgilenilmeli ve gereken hastalarda erken dönemde gastrostomi açılması yönünde aile desteği sağlanmaya çalışılmalıdır (145).

Nörolojik hastalığı olan çocuklarda, yutma ile ilgili problemler, reflü, beslenme için ikinci bir kişiye bağımlılık ve rijidite nedeniyle anemi, demir eksikliği, folik asit ve B₁₂ eksikliği sık görülmektedir (147). Hastalarımızın toplam 22'sinde (%44) anemi, demir

eksikliği, folik asit ve B₁₂ eksikliği yönünden anormallik vardı. Bunlardan 4'ünde (%8) demir eksikliği ve 9'unda (%18) demir eksikliği anemisi vardı. Ayata ve ark. nın 40 serebral palsili hastada yaptığı bir çalışmada hastaların %40'ında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (151). Papadopulos ve arkadaşlarının Yunanistan'ın Selanik kentinde, 108 serebral palsili hastada yaptıkları başka bir çalışmada ise; %38 oranında demir eksikliği, %33 oranında da Fe eksikliği anemisi bildirilmiştir (146). Çinde Hong ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 229 serebral palsili hastanın %50,2' sinde anemiye rastlanmış, bunların ise %22,2'sini demir eksikliği anemisi oluşturmuştur (152). Hasta grubumuzda anemi oranının bahsedilen çalışmalara göre daha düşük bulunmasının nedeni, daha yeni yapılan bir çalışma olması nedeniyle tıbbi bakım hizmetlerinin iyileşmesi olabilir.

Hasta grubumuzda 6 hastada (%12) ise kronik hastalık anemisi vardı. Kronik hastalık anemisi bu hastalarda beklenen bir bulgudur (152).

Hastalarımızın 5'inde (%10) folik asit eksikliği, 1'inde (%2) ise folik asit eksikliği anemisi ve 2'sinde (%4) B₁₂ eksikliği saptandı, B₁₂ eksikliği anemisine ise rastlanmadı. Papadopulos ve ark. ve Ayata ve ark. nın yaptıkları çalışmalarda folik asit eksikliği ya da B₁₂ eksikliği tespit edilememiştir (145,147). Ancak Lee JH ve arkadaşları serebral palsili bir hastada beslenme yetersizliğine bağlı folik asit eksikliği ve bunun neden olduğu megaloblastik anemi bildirmişlerdir (153). Çalışmamız nörolojik hastalığa bağlı beslenme bozukluğu olan hastalarda beslenme yetersizliğinden dolayı az bir oranda da olsa folik asit eksikliği ya da B₁₂ eksikliğinin de görülebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; beslenme problemi olan nörolojik hastalarda beslenme problemleri ve anemi ile ilgili az sayıda çalışma olmakla birlikte; malnütrisyon ve demir eksikliği ciddi bir problemdir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalarda beslenme sorunları önemslenmeli, aileler beslenme yetersizliğinin giderilmesi ile ilgili bilgilendirilmeli, oral tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda gastrotomi ile beslenmesinin daha uygun olacağı

anlatılmalıdır. Uygun beslenmeyle birlikte aneminin düzeltilmesi, motor aktivitenin artırılmasına ve hayat kalitesinin kısmen de iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Bu hastaların beslenme ve beslenme yetersizliği sonucu ortaya çıkan problemlerin giderilmesi neticesinde mortalite ve morbiditede belirgin azalma hedeflenmektedir.

SONUÇLAR

1. Hastalarımızın 34'ü (%68) ağır mental retarde, 8'i (%16) orta düzeyde mental retarde, 4'ü (%8) hafif düzeyde mental retarde, 4'ü (%8) ise normal zekâ seviyesinde idi.
2. Ağır mental retarde olan hastaların, beslenmeleri için sıklıkla anneleri yardım ediyordu ancak 2'si (%4) kendi başına da beslenebilmekteydi.
3. Hastaların 37'si (%74) oral yolla, 11'i (%22) nazogastrik yolla ve 2'si de (%4) gastrostomi ile besleniyordu.
4. Enteral beslenme solüsyonu kullanmayan 37 hastadan 12'sinde (%32.4) ağır derecede malnütrisyon, 14'ünde (%37.8) orta derecede malnütrisyon, 4'ünde (%10.8) hafif derecede olmak üzere toplam % 81 oranında malnütrisyon vardı.
5. Gomez sınıflamasına göre 16 (%32) hastada ağır beslenme bozukluğu, 16 (%32) hastada orta düzeyde beslenme bozukluğu, 7 (%14) hastada hafif beslenme bozukluğu olmak üzere toplam %78 hastada malnütrisyon mevcut idi. Diğer 7 (%14) hasta normal ağırlıkta, 2 (%4) hasta fazla kilolu, 2 (%4) hasta ise obez olarak değerlendirildi.
6. Enteral beslenme solüsyonu kullanan 13 hastadan 4'ünde (%30,7) ağır derecede, 2'sinde (%15,3) orta derecede, 2'sinde (%15,3) hafif derecede olmak üzere toplam %61,3 oranında malnütrisyon vardı.
7. Hastaların 4'ünde (%8) sadece demir eksikliği, 9'unda (%18) demir eksikliği anemisi; 5'inde (%10) folik asit eksikliği, 1'inde (%2) folik asit eksikliği anemisi; 4'ünde (%8) demir eksikliği anemisi+ folik asit eksikliği, 6'sında (%12) kronik hastalık anemisi, 2'sinde (%4) B₁₂ eksikliği vardı. B₁₂ eksikliği anemisine rastlanmadı.

KAYNAKLAR

- 1) Rempel GR, Colwell CO, Nelson RP. Growth in children with cerebral palsy fed via gastrostomy. *Pediatrics*, 1988; 82: 857-862.
- 2) Waterman ET, Koltai PJ, Downey JC et al. Swallowing disorders in a population of children with cerebral palsy. *International Journal of Pediatric Otolaryngology*, 1992; 24: 63–71
- 3) Dahl M, Thommessen M, Rasmussen M et al. Feeding and nutritional characteristics in children with moderate or severe cerebral palsy. *Acta Paediatrica*, 1996; 6: 697-701.
- 4) Stallings VA, Zemel BS, Davies JC et al. Energy expenditure of children and adolescents with severe disabilities: A cerebral palsy model. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1996; 4: 627-634.
- 5) Papadopoulos A, Ntaios G, Kaiafa G et al. Increased incidence of iron deficiency anemia secondary to inadequate iron intake in institutionalized, young patients with cerebral palsy. *International Journal of Hematology*, 2008; 88: 495-497.
- 6) Rothenberg S, Bealer JF, Chang JH. Primary laparoscopic placement of gastrostomy buttons for feeding tubes. A safer and simpler technique. *Surgical Endoscopy*, 1999; 13: 995-997.
- 7) Gauderer MW, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *Journal of Pediatric Surgery*, 1980; 15: 872-875.
- 8) Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Critical Care Medicine*, 2001; 29: 2264-2270.
- 9) Bassem YS, Jeffrey MM, Jeffrey LP. Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointestinal endoscopy, Gastroenterology*, 1998; 115: 551-563.
- 10) Johnson CB, Deitz JC. Time use of mothers with preschool children: a pilot study. *American Journal of Occupational Therapy*, 1985; 39: 578-583.
- 11) Bedrick A. Perinatal asphyxia and Cerebral Palsy. *American Journal of Diseases of Children*, 1989; 143: 1139-1140.
- 12) Nelson K, Swaiman K, Russman B. Cerebral Palsy. *Pediatric Neurologic Disease*, 1994; 477: 471-478.
- 13) Panteliadis CP, Darras BT. Cerebral Palsy. *Pediatric Neurology Theory and Praxis*, 1995;pp: 281-319.

- 14) Blair E, Stanley F. Interobserver Agreement In the Classification of Cerebral Palsy. *Developmental Medicine Child Neurology*, 1985; 27: 615-622.
- 15) Eicher PS, Batshaw ML. Cerebral Palsy. *Pediatrics. The Clinics of North America*, 1993; 40: 537-551.
- 16) Kuban KCK, Leviton A. Cerebral Palsy. *The New England Journal of Medicine*, 1994; 20: 188-195.
- 17) Wahner HW, Dunn WL, Brown ML. Comparison on Dual Energy X-Ray Absorptiometry an Dual Photon Absorptiometry for Bone Mineral Measurements of the Lumbar Spine. *Mayo Clinic Proceedings*, 1988; 63: 1075-1084.
- 18) Blackmen JA. Neonatal Intensive Care: Is it Worth it?. *Pediatric Clinics of North America*, 1991; 38: 1497-1511
- 19) Hagberg B, Hagberg G, Zetterström Z. Decreasing Perinatal Mortality-Increase In Cerebral Palsy Morbidity?. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1989; 78: 664-670.
- 20) Özmen M, Cantez T, Baysal S. ve ark. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003; pp: 624-627.
- 21) Sade A, Otman S. Serebral Paralizi’de Değerlendirme ve Tedavi Yöntemleri. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 7, 1991: 1-53
- 22) Dursun N, Oğuz H, Dursun E. Tıbbi Rehabilitasyon. İkinci baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; pp: 957-974.
- 23) Lyon G, Fattal-Valevski A, Kolodny EH. Leukodystrophies. Clinical and genetic aspects. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 2006; 17: 219-242
- 24) Filippi CG, Ulug AM, Deck MD et al. Developmental delay in children, assessment with proton MR spectroscopy. *American Journal of Neuroradiology*, 2002; 23: 882-888.
- 25) Zuhul Y, Mefkûre E. Çocuğun nöroloji gelişimi ve muayenesi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1993; pp: 432- 436.
- 26) Wang PJ, Hwu WL, Lee WT et al. Duplication of proteolipid protein gene, a possible major cause of Pelizaeus Merzbacher disease. *Pediatric Neurology*, 1997; 17: 125-128.
- 27) Tanguy O, Mimault C, Melki J et al. Genetic homogeneity of Pelizaeus-Merzbacher disease, tight linkage to the proteolipoprotein locus in 16 affected families. *American Journal of Human Genetics*, 1994; 55: 461-470.
- 28) Zimmerman RA, Wang ZJ. The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease. *American Journal of Neuroradiology*, 1997; 18:1872-1879.
- 29) Cheon JE, Kim IO, Hwang YS et al. Leukodystrophy in children, a pictorial review of MR imaging features. *Radiographics*, 2002; 22: 461-476.

- 30)** Cecil KM, Kos RS. Magnetic resonance spectroscopy and metabolic imaging in white matter diseases and pediatric disorders. *Topics of Magnetic Resonance Imaging*, 2006; 17: 275-293.
- 31)** Barkovich AJ. Toxic and metabolic brain disorders, *Pediatric Neuroimaging* (3rd ed), Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2000; pp: 71-156.
- 32)** Alper G, Heyman R, Wang L. Multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis diagnosed in children after long-term follow-up: comparison of presenting features. *Developmental Medicine Child Neurology*, 2009; 51: 480-486
- 33)** Fishman MA. Disorders primarily of white matter. In Swaiman. KF (ed); *Pediatric Neurology Principles*, Vol 11. St. Louis: C.V. Mosby, 1989; pp: 755-775.
- 34)** Menkes JN. Heredodegenerative Disease. In: *Textbook of Child Neurology*. Edited by Menkes JN Maryland, Williams-Wilkins, 1995; pp: 152- 212.
- 35)** Garbern J, Cambi F, Shy M et al. The molecular pathogenesis Pelizaeus Merzbacher disease. *Archives of Neurology*, 1999; 56: 1210–1214.
- 36)** Garbern JY, Yool DA, Moore GJ, et al. Patients lacking the major CNS myelin protein, proteolipid protein 1, develop length-dependent axonal degeneration in the absence of demyelination and inflammation. *Brain*, 2002; 125: 551–561.
- 37)** Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GB, et al. *Neurology in Clinical Practice*. Fourth edition; Elsevier, Philadelphia, United States, 2004; 24: 293-322
- 38)** Aydın A. Metabolizma Hastalıkları. (ed) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstanbul, Eksen Yayınları, 1996; pp: 295-385.
- 39)** Luft R, Ikkos D, Palmieri G, et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control, a correlated clinical, biochemical and morphologic study. *Journal of Clinical Investigation*, 1962; 41: 1776-1804.
- 40)** DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2004; 1658: 80- 88.
- 41)** Anderson S, Bankier AT, Barrel BG, et al. Sequence and organization of human mitochondrial genome. *Nature*, 1981; 290: 457-465.
- 42)** Schaefer AM, Taylor RW, Turnbull DM, et al. The epidemiology of mitochondrial disorders, past, present, future. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2004; 1659: 115-120.
- 43)** Di Mauro S, Michio H. Mitochondrial encephalomyopathies, an update. *Neuromuscular Disorders*, 2005; 15: 276-286
- 44)** Schon EA, Rizzuto R, Moraes CT, et al. A direct repeat is a hotspot for large-scale deletions of human mitochondrial DNA. *Science*, 1989; 244: 346- 349.

- 45)** Shoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet*, 1996; 348: 1283- 1288.
- 46)** Sokol RJ, Treem WR. Mitochondria and childhood liver diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1999; 28: 4-16.
- 47)** Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial medicine. *Oxford Journal Medicine*, 1997; 90: 657-667.
- 48)** Anderson S, Bankier AT, Barrel BG, et al. Sequence and organization of human mitochondrial genome. *Nature*, 1981; 290: 457-465.
- 49)** Uusima J, Remes AM, Rantala H, et al. Childhood encephalopathies and myopathies, prospective study in a defined population to access the frequency of mitochondrial disorders. *Pediatrics*, 2000; 105: 598-603.
- 50)** Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies, a diagnostic classification. *European Neurology*, 1996; 36: 260 - 267.
- 51)** Wolf NI, Smeitink JAM. Mitochondrial disorders. A proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology*, 2002; 59: 1402 -1405.
- 52)** Bernier FB, Boneh A, Dennett X, et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*, 2002; 59: 1406 - 1411.
- 53)** Morova E, Van Del Heuvel L, Hol F, et al. Mitochondrial disease criteria diagnostic applications in children. *Neurology*, 2006; 67: 1823 - 1826.
- 54)** Coleman JR, Sykes JM. The embryology, classification, epidemiology, and genetics of facial clefting. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 2001; 9: 1-13.
- 55)** Anastassov GE, Joos U. Comprehensive management of cleft lip and palate deformities. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2001; 59: 1062-1075.
- 56)** Rajesh P, Rajesh R, Narayanan V, et al. A clinical profile to assess the potential risk factors for cleft lip and palate. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive*, 2000; 18: 147-150.
- 57)** Fogh-Andersen P. Thalidomide and congenital deformities. *Acta Chir Scand*, 1966; 131: 197-200
- 58)** Sanders KD, Cox K, Cannon R, et al. Growth response to enteral feeding by children with cerebral palsy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1990 ; 14 : 23-26.
- 59)** Dahl M, Thommessen M, Rasmussen M. et al. Feeding and nutritional characteristics in children with moderate or severe cerebral palsy. *Acta Paediatrica*, 1996; 85 : 697-701

- 60)** Kabakuş N, Kurt A. Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Özofagus Dışı Komplikasyonları: Respiratuar ve Nörolojik Görünümler. Fırat Tıp Dergisi, Elazığ 2006; 11: 36-39
- 61)** Spitz L, Roth K, Kiely EM et al. Operation for gastroesophageal reflux associated with severe mental retardation. Archives of Disease in Childhood 1993; 68 : 347-355.
- 62)** Hassal E, Israel D, Shepherd R et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children. A multicenter study of efficacy, safety, tolerability, and dose requirements. Journal of Pediatrics 2000 ; 137: 800-807.
- 63)** Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. Acta Paediatrica 2001; 90: 904-908.
- 64)** Sullivan PB. Gastrostomy feeding in disabled child, when is antireflux procedure required? Archives of Disease in Childhood, 1999; 81 : 463-465.
- 65)** Vargün R, Özkan Ulu H, Duman R ve ark. Serebral palsili çocuklarda beslenme problemi ve tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2004;57: 257-265.
- 66)** Kerem M, Livanelioğlu A. Serebral paralizili çocuklarda nörogelişimsel tedavi yaklaşımının motor gelişim üzerine etkisi. Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. Türk Pediatri Arşivi 2002; 13: 117-124
- 67)** Briars GL, Bailey BJ. Surface area estimation, pocket calculator versus nomogram. Archives of Disease in Childhood, 1994; 70: 246-247.
- 68)** Chong SK. Gastrointestinal problems in the handicapped children. Current Opinion in Pediatrics 2001;13: 441-446.
- 69)** Gonzalez L, Nazario CM, Gonzalez MJ. Nutrition-related problems of pediatric patients with neuromuscular disorders. Puerto Rico Health Sciences Journal, 2000; 19: 35-38.
- 70)** Arguin AL, Swartz MK. Gastroesophageal reflux in infants, a primary care perspective. Pediatric Nursing, 2004; 30: 45-51.
- 71)** Dormans JP, Pellegrino L, Eicher PS. Caring for Children with Cerebral Palsy. Nutrition and Feeding. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Eicher PS; 1998; pp: 243-279
- 72)** Gremse DA. Gastroesophageal reflux disease in the pediatric patient, management considerations. Medscape General Medicine 2004; 6: 13.
- 73)** DeVault KR. Current management of gastroesophageal reflux disease. Journal of Gastroenterology, 1996; 4: 24-33.
- 74)** Hassal E, Israel D, Shepherd R et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children. A multicenter study of efficacy, safety, tolerability, and dose requirements. Journal of Pediatrics, 2000; 137: 800-807

- 75)** Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goutlet O, Kleinman RE. Pediatric gastrointestinal disease , (4th ed) Ontario: BC Decker 2004; 2: 1219-1240.
- 76)** Meehan JJ, Georgeson KE. The learning curve associated with laparoscopic antireflux surgery in infants and children. Journal of Pediatric Surgery, 1997; 32: 426-429.
- 77)** Ponka I. Tissue Specific Regulation of Iron Metabolism and Heine Synthesis. Distinct Control Mechanisms in Erythroid Cells. Blood 1997; 88: 1-7.
- 78)** Ponka P, Beaumont C, Richardson R. Function and Regulation of Transferrin and Ferritin. Seminars in Hematology, 1988; 35: 35 - 54.
- 79)** Andrews NC, Bridgens KR. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia in, Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998; pp: 423-438.
- 80)** Ganz T. Hcpidin in iron metabolism. Current Opinion in Hematology, 2004; 11: 251-254.
- 81)** Saltman P. Oxidative stress. A radical view. Seminars in Hematology, 1989; 26: 249-255.
- 82)** Andrews NC, Kenneth RB. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. Hematology of infancy and childhood. Annual Review of Physical Chemistry, 1998; 52: 423-461.
- 83)** Baynes RD. Refining the assessment of body iron status. American Journal of Clinical Nutrition, 1996; 64: 793-794.
- 84)** Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG et al. Iron absorption and cellular transport, the mobilferrin / paraferriin paradigm. Seminars in Hematology, 1998; 35: 13-26.
- 85)** Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2007; 10: 329-335.
- 86)** Frazer DM, Anderson GJ. Iron imports Intestinal iron absorption and its regulation. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiol, 2006; 290: 631-635.
- 87)** Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri Dergisi, 1995; 16: 265-287.
- 88)** Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. New England Journal of Medicine, 1993; 329: 190-193.
- 89)** Fernando E, Farah A, Jennifer T. Long-Term Weekly Iron Supplementation Improves and Sustains Nonpregnant Women's Iron Status as Well or Better than Currently Recommended Short-Term Daily Supplementation. Journal of Nutrition, 1999; 129: 2013-2010.

- 90)** Body D, Veccoli C, Belcher DM et al. Structural and functional relationships of human ferritin H and L chains deduced from C dna clones. *The Journal of Biological Chemistry*, 1985; 260: 11755-11761.
- 91)** Munro HN, Aziz N, Leibold EA et al. The ferritin genes: structure, expression and regulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1988; 526: 113-123.
- 92)** Baynes RD. Refining the assessment of body iron status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1996; 64: 793-794.
- 93)** Looker AC, Dallman PR, Carroll MD et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 277: 973-976.
- 94)** Andrews NC, In Greer JP, Foerster J et al. Iron Deficiency and Related Disorders. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Vol 1. Lippincott Williams&Wilkins, 2004; pp: 979-1009.
- 95)** Olsel A, Magnussen P, Oumaz JH et al. The contribution of hookworm and other parasitic infections to hemoglobin and iron status among children and adults in western Kenya. *Transaction of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene*, 1998;92:643-649.
- 96)** Barnes LA., Curan J.S. Nutrition. 15th ed. Nelson Textbook of Pediatrics, 1996; pp: 141-148
- 97)** Özalp İ., "Neden ilk 4-6 ay tek başına anne sütü", *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 1992; 1: 2
- 98)** Lozoff B. Behavioral alteration in iron deficiency. *Advances in Pediatrics*, 1988; 35: 331-359
- 99)** Leung AK, Chan KW. Iron deficiency anemia. *Advances in Pediatrics*, 2001; 48: 385-408.
- 100)** Patton WW, Care RJ, Haris RI. A study in changes of red cell volume and hemoglobin concentration during phlebotomy induced iron deficiency and iron repletion using the Technicon HI. *Clinical Laboratory Hematology*, 1991; 13: 153-161.
- 101)** Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. *The Pediatric Clinics of North America*, Philadelphia :WB Saunders. 2002; 49: 877-891.
- 102)** Ferrara M, Coppola L, Coppola A. Iron deficiency in childhood and adolescence: a retrospective review. *Hematology* 2006; 11: 183-186.
- 103)** Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. Transfusion Reactions. In: *Hematology Basic Principles and Practice* 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; pp: 2300-2310.
- 104)** Sosyal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001; pp: 33-47.
- 105)** Ası T. Protein Metabolizması, Tablolarla Biyokimya, Cilt 2, 1999; 197-241

- 106)** Bhavagan NV. Vitamin metabolism. In: Bhavagan NV. Medical Biochemistry. 4th ed. Florida: Hartcourt Academic Press. 2002; pp: 901-928.
- 107)** Leal N.A, Park S.D, Kima P.E et al. Identification of the human and bovine ATP:Cob(I)alamin adenosyltransferase cDNAs based on complementation of a bacterial mutant. The Journal of Biological Chemistry. 2003; 278: 9227-9234.
- 108)** Çağatay Ü, Güvenç B. Megaloblastik Anemiler. Çeviri Editörü: Sağlıkker Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 674- 680.
- 109)** Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B₁₂ Eksikliği. Güncel Gastroenteroloji 2004; 8: 199-204.
- 110)** Oh RC, Brown DL. Vitamin B₁₂ Deficiency. Amerikan Family Physician. 2003; 67: 979-986.
- 111)** Andres E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. Canadian Medical Association Journal, 2004; 171: 251-259.
- 112)** Nath BJ, Lindenbaum J. Persistence of neutrophil hypersegmentation during recovery from megaloblastic granulopoiesis. Annals of Internal Medicine, 1979; 90: 757-760.
- 113)** Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA et al. Megaloblastic anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (5th ed), Philadelphia: WB Saunders, 1998; pp: 385-422.
- 114)** Requejo AM, Ortega RM, Navia B, et al. Folate and vitamin B12 status in a group of preschool children. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 1997; 67: 171-175.
- 115)** Andres E, Affenberger S, Zimmer J, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. Clinical and Laboratory Haematology 2006;28:50-56
- 116)** Stabler S. P, Allen R.H. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. Annual Review of Nutrition 2004;24:299–326
- 117)** Ramussen SA, Fernboff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. Journal of Pediatrics 2001; 138: 10-17.
- 118)** Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG et al . Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. The New England Journal of Medicine, 1988; 318: 1720-1728.
- 119)** Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. American Family Physician. 2003; 67: 979-986.
- 120)** Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N. ve ark. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2006; 16:109-113.

- 121)** Babior BM, Bunn HF, Wilson JD, et al. Megaloblastic Anemias. Harrison' s Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill International Book Co, 1991; pp: 1523-1529.
- 122)** Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: Iron absorbtion-the mucin-mobil-ferrin-integrin pathway. A competetive pathway for metal absorbtion. American Journal of Hematology 1993; 42: 67-73.
- 123)** Dommise J. Subtle Vitamin B₁₂ Deficiency and Psychitary: A Largely Unnoticed But Devastating Relationship?. Medical Hypotheses, 1991; 34: 131-140.
- 124)** Reynolds E. Vitamin B₁₂, Folik Acid, and The Nervous System. Lancet Neurology, 2006: 5: 949-960.
- 125)** Robertson KR, Stern RA, Hail CD. Vitamin B12 deficiency and nervous system disease in HIV infection. Archives of Neurology, 1993; 50: 807-811.
- 126)** Masson, Colombani JM, Dehen H. Magnetic resonance imaging of subacute myelopathy due to cobalamin deficiency. European Journal of Neurology, 1998; 5: 99-10.
- 127)** Hamilton HE, Ellis PE, Sheets RF. Visual impairment due to optic neuropathy in pernicious anemia. Report of a case and revievv of the literatüre, Blood, 1959; 14: 378-385.
- 128)** Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR, et al. Megaloblastic Anemias Disorders Of Impaired DNA Synthesis. In: Clinical Hematology. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger. 1981; pp: 559-604.
- 129)** Whitehead V.M, Rosenblatt D.S, Cooper B.A. Megaloblastic anemia. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. Philadelphia; WB Saunders , 2003; pp: 419-455.
- 130)** Hoffbrand AV, Weir DG. Historical Review. The History Of Folic Acid. British Journal of Haematology, 2001; 113: 579-589.
- 131)** Lucock M. Folic acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role In Disease Processes. Molecular Genetics and Metabolism, 2000; 71: 121-138.
- 132)** Miller SM, Bishop ML, Duben-Engelkirk JL. Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations. 3th Ed. Philadelphia: Lippincott.1996; pp: 581-635.
- 133)** Miller SM, Mears M, Anderson SC, et al. Nutritional Status Assesment Clinical Chemistry Concept and Applications: New York: Mc Graw Hill, 2003; pp:579-611.
- 134)** Krishnaswamy K. Importance of folate in human nutrition. British Journal of Nutrition, 2001; 85: 115-124.
- 135)** Brody T. Nutritional Biochemistry. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999; pp: 491-692.

- 136)** Sosyal T. Megaloblastik Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. İstanbul, 2001; pp: 33-47.
- 137)** Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. Saner G. Protein Enerji Malnütrisyonu. Üçüncü Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri. Pediatri , 2002;5: 210-220.
- 138)** Axelrod BN, Ryan JJ. "Prorating Wechsler Adult Intelligence Scale-III summary scores". Journal of Clinical Psychology 2000;56 : 807–811.
- 139)** Savaşır I, Sezgin N, Erol N. Ankara Gelişim Tarama Envanteri. Türk Psikiyatri Dergisi; 1992; 4:9-17
- 140)** Neyzi O, Furman A, Bundak R, ve ark. Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years. Acta Pediatrics, 2006; 95: 1635-41.
- 141)** Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Uptadet growth curves for Turkish children aged 15 days to 60 months. Child: care, health and development, 2007; 34:454-463
- 142)** Dallmon Pr, Yip R. Oski Iron Deficiency and Related Nutritional Anemias. In; Notan DG, oski FA (eds) Hematology of Infancy an Childhood (5th ed) Philadelphia: WB Saunders 1998;pp:430-476.
- 143)** Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. Journal Pediatrics 1999;135:413-415.
- 144)** Jacob RA. Section 1: General Clinical Tests. In: Tietz NW. Clinical Guide to Laboratory Tests. 3th ed. Philadelphia: Saunders. 1995;pp:1-760
- 145)** Sleigh G, Brocklehurst P. Gastrostomy feeding in cerebral palsy. Archives of Disease in Childhood. 2004;89: 534–539.
- 146)** Schneider SM, Girard-Pipau F, Anty R, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. Clinical Nutrition, 2006; 25: 82-90.
- 147)** Papadopoulos A, Ntaios G, Kaiafa G et. al. Increased incidence of iron deficiency anemia secondary to inadequate iron intake in institutionalized, young patients with cerebral palsy. International Journal of Hematology. 2008; 88: 495-497.
- 148)** Kabakuş N, Açık Y, Kurt A ve ark. Serebral palsili hastalarımızın demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2005;48: 125-129.
- 149)** Sanchez-Lastres J, Eiris-Punal J, Otero- Cepeda JL. Nutritional status of mentally retarded children in northwest Spain: Biochemical Indicators. Acta Pediatrica, 2003; 92: 928–934.

- 150)** Ayata A. Serebral palsili çocuklarda hemoglobin düzeyleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 1996; 3: 15-16.
- 151)** LI Hong. Analysis of anemia state of 229 children with cerebral palsy. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal 2007; 12.
- 152)** Glader B. Kronik hastalık anemisi. 17 th edition. Saunders. An imprint of Elsevier Science. Nelson Textbook of Pediatrics, 2008; 443: 1609
- 153)** Lee JH, Shin KS, Son BR. A Case of Megaloblastic Anemia Induced by Folic Acid Deficiency in a Child with Cerebral Palsy. Clinical Pediatric Hematology-Oncology, 2007; 14 : 73-74