

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ HASTANESİ'NE BAŞVURAN OKUL ÇAĞI
ÇOCUKLARINDA VİTAMİN B₁₂, FOLAT, HOMOSİSTEİN,
DEMİR EKSİKLİĞİ PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike KEFELİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK**

**ZONGULDAK
2018**

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ HASTANESİ'NE BAŞVURAN OKUL ÇAĞI
ÇOCUKLARINDA VİTAMİN B₁₂, FOLAT, HOMOSİSTEİN,
DEMİR EKSİKLİĞİ PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike KEFELİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK**

ZONGULDAK

2018

TEZ ONAY TUTANAĞI


Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Okul Çağı Çocuklarında Vitamin B12, Folat, Homosistein Demir Eksikliği Prevelansının Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Melike KEFELİ

Tez Savunma Tarihi : 27/03/2018

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Zuhal ÖRNEK


Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK
Jüri Başkanı


Dr. Öğr. Üyesi Zuhal ÖRNEK
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Fatih BATTAL
Üye

UYGUNDUR


2018
Prof. Dr. Ali BÖRAZAN
Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve tamamlanmasında ilgi ve desteğini esirgemeyen, bana karşı nazik ve sabırlı davranan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zühal ÖRNEK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini paylaştan, bana yol gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gonca Handan ŞAHAN ÜSTÜNDAĞ ve değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK, Doç. Dr. Cumhur AYDEMİR, Doç. Dr. Etem PİŞKİN, Dr. Öğr. Üyesi Nazmiye YÜKSEK'e,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Murat CAN'a ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Verilerin toplanması ve istatistiğinde yardımcı olan Dr. Öğr. Gör. Mustafa Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Çalışmanın yürütülmesinde büyük emekleri olan Çocuk Kan Alma Bölümündeki hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince arkadaşlıklarını ve desteklerini benden esirgemeyen zorlu ama keyifli günler geçirdiğim asistan arkadaşlarıma, bu çalışmada yer alan tüm çocuklara ve anne-babalarına,

Hayatımın ilk gününden beri yanımda olan, her aşamada beni destekleyen ve hayatı değerli kılan annem, babam ve kardeşime

Çok teşekkür ederim...

Dr. Melike KEFELİ

2018, Zonguldak

ÖZET

Melike Kefeli, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Okul Çağı Çocuklarında Vitamin B₁₂, Folat, Homosistein, Demir Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2018.

Giriş ve Amaç: Demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği tüm dünyada özellikle çocuklarda sık görülen mikrobesein eksikliklerindedir. Demir, vitamin B₁₂ ve folat bir çok enzimin yapısına girerek vücut metabolizması, hücre bölünme ve farklılaşması, immun sistemin düzenlenmesi, kemik gelişimi, algılama ve zeka fonksiyonunda rol oynamaktadır. Eksiklikleri anne ve çocuk mortalitesine neden olmaktadır. Çalışmamızda 392 sağlıklı çocukta serum demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği prevalansını ve birbirleriyle olan ilişkisini saptamak, eksikliklere bağlı oluşan etkiler düşünüldüğünde ise sadece bireysel değil, toplum sağlığı açısından da gerekli önlemlerin alınması adına bu çalışmayı yaptık.

Gereç ve yöntemler: Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran okul çağındaki 6-14 yaş arası 223 kız, 169 erkek toplam 392 sağlıklı çocuğun ailelerinden onam alınarak serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B₁₂, folat, homosistein düzeyi ve tam kan sayımı çalışıldı. Demir, vitamin B₁₂, folat eksikliğinin prevalansının değerlendirilmesiyle birlikte sosyoekonomik düzey, beslenme şekli, fiziksel gelişimi, eğitim düzeyi gibi çeşitli parametreleri içeren anket düzenlendi.

Bulgular: Çalışmamız 223 kız, 169 erkek toplam 392 sağlıklı çocukla yapıldı. Çalışmaya alınan olguların %60,5'inde DE, %33,4'ünde vitamin B₁₂ eksikliği, %7,6'sında folat eksikliği ve yetersizliği saptandı. Demir ve folat eksikliği ile cinsiyet, yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Olgular 6-10 yaş (n=211) ve 11-14 yaş (n=181) olarak iki grupta incelendiğinde vitamin B₁₂ eksikliğinin görülme sıklığında adölesanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Demir eksikliği olan ve olmayan olgular arasında vitamin B₁₂ eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Demir eksikliği olan olguların %10,2'sinde folat yetersizliği ve eksikliği saptanırken, DE olmayanlarda folat yetersizliği ve eksikliği %3,9 oranında bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı

($p=0,037$). Yapılan ankette sosyoekonomik düzey ve beslenme şekli ile DE ve DEA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Anne ve babanın eğitim durum azaldıkça vitamin B₁₂ düzeyinde azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$). Vitamin B₁₂ eksikliğinin kırmızı et tüketimi arttıkça azaldığı ($p=0,006$), sebze tüketimi arttıkça folat eksikliğinin azaldığı bulundu ($p=0,007$). Demir eksikliği ile iştahsızlık ($p=0,046$), unutkanlık ($p=0,001$), baş ağrısı ($p=0,017$) ve psikiyatrik problem ($p=0,013$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Folat eksikliği ve yetersizliği ile solgunluk, halsizlik ($p=0,008$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Vitamin B₁₂ eksiklik ve yetersizliği ile kilo kaybı, kilo alım problemi ($p=0,038$), baş ağrısı ($p=0,039$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Plazma homosistein düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Plazma homosistein düzeyi vitamin B₁₂ eksikliği olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,018$). Vitamin B₁₂ düzeyi normal olanlar ile yetersizliği olanlar karşılaştırıldığında hiperhomosisteinemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,041$). Folat eksiklik ve yetersizliği olanların %33,3'ünde, folat düzeyi normal olanların ise %16,3'ünde hiperhomosisteinemi olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).

Tartışma: Mikrobesein yetersizliklerinin klinik olarak belirgin olmasa da insan sağlığı üzerine birçok olumsuz etkileri vardır. Çocuklarda büyüme ile artan ihtiyaç, uygun olmayan beslenme alışkanlıkları ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak gelişen nutrisyonel eksiklikler sık olarak görülmektedir. Bu eksiklikler karşımıza her zaman klinik yakınmalar ile çıkmayabilir. Amaç klinik bulgular oluşmadan eksiklikleri saptamak olmalıdır. Gelişmiş ülkelerde mikrobesein eksiklikleri ile ilgili pek çok çalışma yapılmaktadır. Biz de çalışmamızda sağlam çocuklarda demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliğinin sık görüldüğünü tespit ettik. Ülkemizdeki sorunun yaygınlığı ile ilgili geniş çapta çalışmalar yapılmasına ve çözüm için programların hazırlanmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Demir, vitamin B₁₂, folat, homosistein, eksiklik

ABSTRACT

Melike Kefeli, The Evaluation of the Prevalence of Vitamin B₁₂, Folate, Homocysteine and Iron Deficiency in School Age Children Admitted to Zonguldak Bülent Ecevit University Medical School Hospital, Bülent Ecevit University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, 2018

Introduction and Purpose: Iron, vitamin B₁₂ and folate deficiency are common micronutrient deficiencies all over the world especially in children. By inputting into many enzyme structures iron, vitamin B₁₂ and folate have the roles of body metabolism, cellular division and differentiation, regulation of immune system, bone development, perception and intelligence functions. Their deficiency plays a role in maternal and infant mortality. In our study we wanted to determine the prevalence of serum iron, vitamin B₁₂ and folate deficiency and their association with each other in 392 healthy children. When considering the effects due to the deficiencies this study was done in order to take necessary precautions not only for individual but also for community health.

Material and Method: Serum iron level, iron binding capacity, ferritin, vitamin B₁₂, folate, homocysteine level and complete blood count were analysed in 392 healthy school-age children, between 6-14 ages consisting of 223 girls and 169 boys, who applied to Bülent Ecevit Medical Faculty, Pediatric Outpatient Clinic by taking the approval of their parents. In addition to the evaluation of the prevalence of the deficiencies of iron, vitamin B₁₂ and folate, a survey study including various parameters such as socioeconomic status, nourishment habits, physical development and educational level was carried out.

Findings: Our study was done with a total of 392 healthy children, 223 girls and 169 boys. %60,5 iron deficiency, %33,4 vitamin B₁₂ deficiency and %7,6 folate deficiency and inadequacy was detected in those who participated in the study. There was no statistically significant difference between the iron and folate deficiency and gender and age. A statistically significant difference in adolescent incidence of vitamin B₁₂ deficiency was recognized when the participants were examined in two groups of 6-10 ages (n= 211) and 11-14 ages (n= 181). There is no statistically significant difference with respect to vitamin B₁₂ deficiency between the cases with iron deficiency and without iron deficiency (p>0,05). %10,2 folate deficiency and inadequacy was determined in those with iron deficiency whereas %3,9 folate deficiency and inadequacy was found in those without

iron deficiency. This difference was determined as statistically significant ($p=0,037$). No statistically significant relation was found between the socioeconomic level and nourishment habit and the deficiency of iron and deficiency of iron anaemia. As the educational status increases, it is statistically meaningful that there is a decrease in vitamin B₁₂ level (repectively $p<0,001$ and $p=0,001$). It's determined that vitamin B₁₂ deficiency decreases as the consumption of red meat increases ($p=0,006$), as the consumption of vegetable increases, the folate deficiency decreases ($p=0,017$). A statistically significant relation was found between the iron deficiency and anorexia ($p=0,046$), amnesia ($p=0,001$), headache ($p= 0,017$), psyshiartic problems ($p=0,013$). A statistically significant difference was found between folate deficiency and paleness, weakness ($p=0,008$). A statistically significant relation was found between vitamin B₁₂ deficiency and weight loss, weight gain problem ($p= 0,038$), headache ($p=0,039$). There was no statistically significant difference between age and gender and plasma homocysteine levels ($p>0,05$). Plasma homocysteine level was found to be statistically higher in participant with vitamin B₁₂ deficiency ($p=0,018$). A statistically significant difference was found in terms of hyperhomocysteinemia when compared to insufficiency with normal vitamin B₁₂ levels ($p=0,041$). Hyperhomocysteinemia was found in %33,3 of participant with folate deficiency and inadequacy and in %16,3 of participant with normal folate level, the difference was statistically significant ($p=0,035$).

Discussion: Micronutrient deficiencies, not clinically significant, have many negative effects on human health. Nutritional deficiencies are often seen due to increased need for growth in children, unregulated nutrition habits and socioeconomic factors. These deficiencies cannot always come up with clinical complaints. Our aim should be to identify deficiencies before clinical symptoms occur. There has been many studies conducted on micronutrient deficiencies in developed countries. In our study, we found that deficiency of iron, vitamin B₁₂ and folate is common in healthy children. There is a need for extensive research on prevalence of the problem and the preparation of programmes for solution.

Key words: iron, vitamin B₁₂, folate, homocysteine, deficiency

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| TEŞEKKÜR..... | ii |
| ÖZET..... | iii |
| ABSTRACT..... | v |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | ix |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Demir | 3 |
| 2.1.1. Demir İhtiyacı | 3 |
| 2.1.2. Vücutta Demir Dağılımı ve Metabolizması | 3 |
| 2.1.3. Demir Emilimi –Taşınması..... | 4 |
| 2.1.4. Demir Depolanması | 6 |
| 2.1.5. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi | 6 |
| 2.1.6. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisinde Etiyoloji | 7 |
| 2.1.7. Demir Eksikliği Prevalansı | 9 |
| 2.1.8. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular | 10 |
| 2.1.9. Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Laboratuvar Bulguları..... | 11 |
| 2.1.10. Demir Eksikliği Anemisinde Ayrıcı Tanı | 13 |
| 2.1.11. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi..... | 14 |
| 2.1.12. Demir Eksikliği Anemisinden Korunma..... | 16 |
| 2.2. Vitamin B ₁₂ | 17 |
| 2.2.1. Tanımı ve Metabolizması..... | 17 |
| 2.2.2. Biyokimyasal Özellikleri ve Etkileri..... | 18 |
| 2.2.3. Vitamin B ₁₂ 'nin Besinsel Kaynakları ve Gereksinimi | 19 |
| 2.2.4. Depolanması..... | 21 |
| 2.2.5. Vitamin B ₁₂ Eksikliği Prevalansı | 23 |
| 2.2.6. Vitamin B ₁₂ Eksikliğinde Klinik Bulgular..... | 24 |
| 2.2.7. Vitamin B ₁₂ Eksikliğinde Tanı ve Laboratuvar Bulguları | 25 |

| | |
|--|----|
| 2.2.8. Vitamin B ₁₂ Eksikliğinde Tedavi | 27 |
| 2.2.9. Vitamin B ₁₂ ve Folat Metabolizmasının İlişkisi..... | 29 |
| 2.3. Folat | 29 |
| 2.3.1. Tanım | 29 |
| 2.3.2. Folat kaynakları..... | 29 |
| 2.3.3. Folat Emilimi ve Depolanması | 31 |
| 2.3.4. Folatın Vücuttaki Görevleri | 31 |
| 2.3.5. Klinik bulgular | 33 |
| 2.3.6. Folik Asit Eksikliğinde Tanı ve Laboratuvar..... | 34 |
| 2.3.7. Homosistein | 35 |
| 2.3.8. Plazmada Homosistein Yüksekliği Nedenleri | 36 |
| 2.3.9. Folik asit eksikliğinde tedavi | 38 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 41 |
| 3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi..... | 41 |
| 3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması | 41 |
| 3.3. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi..... | 43 |
| 4. BULGULAR..... | 44 |
| 5. TARTIŞMA | 54 |
| 6. SONUÇLAR | 65 |
| 7. KAYNAKÇA..... | 67 |
| 8. EKLER..... | 86 |
| Ek 1: Anket Formu..... | 86 |
| Ek 2: Onam Formu..... | 88 |
| Ek 3: Etik Kurul Onayı | 90 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------|--|
| ABD | Amerika Birleşik Devletleri |
| BHMT | Betain Homosistein Metil Transferaz |
| CRP | C-Reaktif Protein |
| CoA | Koenzim A |
| DE | Demir Eksikliği |
| DEA | Demir Eksikliği Anemisi |
| DMT 1 | Divant Metal Transporter 1 |
| EDTA | Etilen Diamin Tetraasetik Asit |
| FEP | Serbest Eritrosit Protoporfirini |
| Fpn | Ferroportin |
| Hb | Hemoglobin |
| HCP 1 | Hem Taşıyıcı Protein 1 |
| HO1 | Hem Oksijenaz 1 |
| Htc | Hemotokrit |
| HRG1 | Hem Duyarlı Gen 1 |
| IF | İntrensek Faktör |
| IUGR | İntrauterin Gelişme Geriliği |
| MCH | Ortalama Eritrosit Hb |
| MCHC | Ortalama Eritrost Hb Konsantrasyonu |
| MCV | Ortalama Eritrosit Hacmi |
| MMA | Metilmalonik asit |
| MS | Metiyonin Sentaz |
| MTHFR | Metil Tetra Hidro Folat Redüktaz |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NO | Nitrik oksit |
| NTD | Nöral tüp defekti |
| RDW | Eritrosit dağılım genişliği |
| sTfR | Soluble transferrin reseptörü |
| TDBK | Total demir bağlama kapasitesi |
| TfR | Transferrin reseptörü |
| USDA | United States Department of Agriculture |

TABLolar DİZİNİ

| <u>No</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| Tablo 1: Hb, Hct, eritrosit sayısı ve MCV yaş ve cinsiyete göre değerleri | 7 |
| Tablo 2: Demir Eksikliği Ve Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri..... | 8 |
| Tablo 3: Demir Eksikliği Anemisinde Kullanılan Tanısal Testler | 12 |
| Tablo 4: Mikrositer Anemilerin Ayırıcı Tanısı | 14 |
| Tablo 5: DEA'da Demir Tedavisine Verilen Cevap | 15 |
| Tablo 6: Vitamin B ₁₂ 'nin Bazı Gıdalardaki Kaynakları | 20 |
| Tablo 7: Günlük Alınması Önerilen Vitamin B ₁₂ Miktarları (RDA)..... | 20 |
| Tablo 8: Vitamin B ₁₂ Eksikliğinin Nedenleri..... | 22 |
| Tablo 9: Bazı Gıdaların İçerdikleri Folik Asit Miktarları | 30 |
| Tablo 10: Dünya Sağlık Örgütü'nün ve ABD Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitüsü'nün önerdiği günlük folat alım miktarı | 30 |
| Tablo 11: Folik Asit Eksikliği Nedenleri | 32 |
| Tablo 12: Pediyatrik hastalarda homosistein düzeyi..... | 37 |
| Tablo 13: Etkin Tedaviyle Beraber Folat ve Kobalamin Eksikliği Olan Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının İyileşme Hızı | 40 |
| Tablo 14: Çalışmaya Katılan Olguların Demografik Özellikleri..... | 44 |
| Tablo 15: Demir, Vitamin B ₁₂ , Folat Eksiklik ve Hiperhomosisteinemi Prevalansı . | 44 |
| Tablo 16: Demir Düzeyi ile Vitamin B ₁₂ ve Folat Düzeyi Arasındaki İlişki..... | 45 |
| Tablo 17: Vitamin B ₁₂ ve Folat Düzeyi Arasındaki İlişki | 45 |
| Tablo 18: Anemi Prevalansı ile Demir, Vitamin B ₁₂ ve Folat Düzeyinin İlişkisi..... | 46 |
| Tablo 19: Yaş Gruplarına göre Demir, Vitamin B ₁₂ , Folat Eksikliği ve Hiperhomosisteinemi | 47 |
| Tablo 20: Beslenme Alışkanlıklarına Göre Dağılım..... | 48 |
| Tablo 21: Demir, Vitamin B ₁₂ ve Folat Eksikliği Olan Çocuklarda Klinik Bulguların Değerlendirilmesi | 51 |
| Tablo 22: Laboratuvar testlerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri | 52 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

No

Sayfa

Şekil 1: Homosistein metabolizması 35



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son birkaç yıl içinde mikrobesein eksikliklerine yönelik çalışmalar artmaktadır. Mikrobesein eksikliği bilinenin aksine sadece geri kalmış toplumlarda değil gelişmekte olan endüstrileşmiş toplumlarda da görülmektedir. Bu yüzden mikrobesein eksiklikleri küreselleşmiş halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (1).

Tüm dünyada en sık görülen mikrobesein yetersizliği demir eksikliği (DE) dir (1). Vücuttaki demirin büyük çoğunluğu hemoglobin (Hb) sentezi için kullanıldığından DE'nin en sık bulgusu anemidir (2). Anemi, DE'nin yanında sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu toplumlarda dışarıdan alınması gereken vücutta sentezlenemeyen folat ve vitamin B₁₂ eksikliklerine bağlı olarak da görülmektedir. Vitamin B₁₂ ve folat ile ilgili yapılan çalışmaların prevalansları ise DE kadar net değildir (3).

Demir, folat, vitamin B₁₂ hücrelerin büyüme ve farklılaşmasında görevlidir. Eksikliklerinde aneminin yanı sıra diğer tüm sistemler de etkilenmektedir. Anemiye bağlı olarak; solukluk, halsizlik, çabuk yorulma yakınmaları, gastrointestinal sistemde; kusma, ishal, kabızlık, iştahsızlık, sinir sistemi etkilenmesine bağlı; nörokognitif işlevlerde yetersizlik, mental ve motor gerilik görülmektedir (4). Vitamin B₁₂ eksikliğinde anemi kliniği oluşmadan %20-30 hastada nörolojik bulguların olduğu gösterilmektedir (5). Demir eksikliğinin özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda nöromotor gelişim üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren kanıtlar ise net değildir (6). Okul çağı çocuklarındaki DEA'nın bilişsel fonksiyonların gelişimini etkilediği, motor aktivite ve okul performansında düşüklük yaptığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (7). Folat eksikliğinin gebelik döneminde nörol tüp defekti (NTD) riskini arttığı ve bunu önlemek için gebelere folik asit takviyesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (8). Folat tedavisi NTD riskini azaltmakla beraber tamamen ortadan kaldırmamıştır. Düşük serum vitamin B₁₂ seviyesinin de NTD için potansiyel risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9).

Beslenme yetersizliğine bağlı DE'de oluşan anemi (mikrositer anemi), vitamin B₁₂ ve folat eksikliğine bağlı oluşan anemiyi (makrositer anemi) maskeleyebilmektedir. Vitamin B₁₂ ve folat eksikliğine bağlı oluşan megaloblastik anemide tek başına yüksek doz folat tedavisi DNA sentezinin devam etmesini sağlayarak megaloblastik anemiyi düzeltmektedir. Ancak metilmalonik asit (MMA)

ve homosistein (tHcy) yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle oluşan n6rolojik hasar artmaya devam eder (10). Bu nedenle aneminin ve eksikliğin sebebinin saptanması 6nemlidir.

Yükselmiş tHcy düzeyi kardiyovask6ler hastalıklar içinde risk fakt6r6 oluşturmaktadır. Homosistein yüksekliğinin değiştirilebilir ya da bağımsız bir risk fakt6r6 olup olmadığı konusu net değildir. Birçok alışma folat verilmesinin tHcy düzeyi ile ilişkisini incelemektedir. Yapılan randomize kontroll6 çalışmalar folat ile birlikte vitamin B₁₂ takviyesini içermektedir. Bu nedenle vitamin B₁₂'nin tek başına etkisini belirlemek m6mk6n değildir (5).

Çocukluk ağında b6y6me ve gelişmenin hızlı olması nedeniyle h6cresel fonksiyonların yerine getirilebilmesi için mikrobelerin 6nemlidir. Bizim alışmamızda bu nedenle bir halk sağlığı sorunu olan okul ağı çocuklarında mikrobelerin eksikliğinin prevalansının belirlenmesi amaçlandı. Demir, folat ve vitamin B₁₂ eksikliğine neden olabilecek etkenleri saptamak ve hastaların şikayetlerinin yol g6sterici olması adına; beslenme alişkanlıkları, sosyoekonomik d6zey ve klinik yakınmalarını içeren anket d6zenledik. Mevcut çalışmaların 6-14 yaş arası gibi geniş yaş aralığında çocukları kapsamaması ve DE, folat ve vitamin B₁₂'yi birlikte içeren şekilde olmaması nedeniyle araştırmamızın prevalans açısından yol g6sterici olabileceğini d6ř6nd6k.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demir

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer almaktadır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu ile nörolojik fonksiyonlar ve gelişim için gerekmektedir (11). Metabolik fonksiyonların ve organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için demire ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.1. Demir İhtiyacı

Günlük demir gereksiniminin erişkinde %95'i makrofajlarda eritrositlerin yıkımı ile açığa çıkan ve tekrar dolaşıma geçen demirden sağlanırken, bu miktar çocuklarda %70 kadardır. Yani çocuklar günlük demir gereksiniminin %30'unu diyetle almak zorundadır (11).

Erişkinlerde 5 g demir bulunmaktadır. Total demir ihtiyacı 1-4 mg/gün olarak değişmektedir (12). Term bir yenidoğan yaklaşık 0,5 g (75 mg/kg) demir deposuyla doğmaktadır. Yetişkin dönemde gereken demirin karşılanabilmesi için her gün 0,8 g demirin emilmesi gerekmektedir (13).

2.1.2. Vücutta Demir Dağılımı ve Metabolizması

Yaşamın ilk yılında doğum ağırlığı üç katına çıkarken, Hb kütlesi iki katına çıkmaktadır (14). Term sağlıklı bebeklerde demir deposu ilk 5-6 ay, prematüre bebekte ise ilk 3 ay Hb yapımı için yeterlidir. Büyüme ile beraber artan ihtiyacın karşılanabilmesi için dışarıdan demir alınması gerekmektedir (11,14).

Diyetteki demirin %10'u emildiği için günlük beslenmede bir çocuğun 8-15 mg demir alması gerekmektedir. Süt çocukluğu ve ergenlik döneminde hızlı büyümeye bağlı olarak demir ihtiyacı artmaktadır. Normal bir erişkinde 40-50 mg/kg demir bulunur. Her gün 0,5 ile 1 mg demir vücuttan atılır. Ayrıca adet kanamaları ile genç kızlar ve kadınlar günde 1 mg demir kaybeder (15). Demirin vücuttaki anatomik

dağılımı kimyasal özellikleri ve görevleri esas alınarak üç ana demir bölgesi tanımlanır.

1. Fonksiyonel demir: Hemoglobin, miyoglobin, hem enzimleri ve hem-dışı enzimlerde bulunan demirdir. Toplam vücut demirinin yaklaşık %65'i eritrositler içindeki Hb'de, %4'ü ise kastaki miyoglobinde, %1'de intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran enzim sistemleri (sitokromlar, triptofan 1, 2-dioksijenaz, miyeloperoksidaz ve katalaz) içinde bulunmaktadır (16).

2. Transport demiri: Demir taşınmasında görev alan yapı transferrindir. Transferrinin yaklaşık 1/3'ü demir ile doyurulmuş durumdadır.

3. Depo demiri: Vücuttaki depo demir bileşikleri ferritin ve hemosiderindir. Ferritin, eritroid seri hücreleri ile makrofaj ve hepatositlerde bulunmaktadır. Transferrin reseptörü (TfR) hücre zarında bulunan bir glikoprotein olup transferrin-demir bileşimine bağlanır ve demiri bir vezikül içinde hücre içine alır. Demirin hücre içine alınımı esas belirleyen reseptördür ve tüm hücrelerde bulunmaktadır (15,16).

Plazmada "soluble transferrin reseptörleri"nin (sTfR) miktarı, plazma demir düzeyi ve eritropoezin hızı ile değişmektedir. Demir eksikliği olan hastalarda miktar belirgin olarak artmaktadır.

Ferritin demirin toksik olmayan şekilde depolanmasını ve gereğinde kolayca salınmasını sağlamaktadır. Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan demir vücut tarafından yeniden kullanılır veya daha fazla demir içeren amorf, suda erimeyen hemosiderine dönüşmektedir. Demir miktarı yüksek olan hücrelerde Prusya mavisi ile boyamada hemosiderinler gösterilebilmektedir (17).

2.1.3. Demir Emilimi –Taşınması

Diyetteki demirin emilimini; demirin emilebilir formda olup olmaması, miktarı, diyetin bileşimi, sindirim sistemi etmenleri, bireyin demir ihtiyacı ve sağlık durumu etkilemektedir (13). Diyet demiri hem demiri ve hem-dışı demir olarak iki şekilde bulunmaktadır.

Hem demiri (Fe²⁺): Diyetteki demirin %10'u hem demiri şeklindedir. Hemoglobin ve miyoglobin hem proteindir. Hayvansal gıdalarda (et, sakatat, balık, yumurta gibi) bulunmaktadır. Emilimi %30'dur.

Hem-dışı demir (Fe³⁺): Diyetteki demirin %90'ı hem-dışı demir şeklinde olup sebze, tahıl ve baklagillerde bulunmaktadır. Hem-dışı demirin Emilimi %5 kadardır (13,18,19).

Hem demiri; gelişmiş ülkelerde diyetteki demirin %10-15'ini, gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ise %10'dan azını oluşturmaktadır. Gelişmemiş ülkelerde demirin başlıca kaynağı hem-dışı demirdir (20).

Hem demirinin Emilimi diyetteki etmenlerden ve duodenal pH'dan etkilenmemektedir (19). Besinlerde bulunan bağlayıcılardan da etkilenmemektedir. Sadece kalsiyumun, hem demirinin Emilimini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (21). Hem-dışı demirin fitat, fosfat, oksalat ile beraber alımı çökmesine neden olmaktadır. Fitat; buğday ve tahıllarda bulunmaktadır. Çok düşük oranda bile olsa demir Emilimini büyük ölçüde azaltmaktadır. Çay ve daha az oranda kahvede bulunan tanninler de Emilimi azaltmaktadır. Oluşan bu etki vitamin C (askorbik asit) alımı ile azaltılabilmektedir (20).

Hem ve hem-dışı demir ince barsak (esas olarak duodenum) apikal membranda bulunan fırçamsı kenarla emilmektedir. Gıdalarla alınan hem-dışı demirin hücre lümeninden emilebilmesi için ferröz (Fe²⁺) formda olması gerekmektedir. Bu indirgenme reaksiyonu ferrikredüktaz, Cybrd1 (DcytB) ile olmaktadır. İndirgenme sonrasında ise divalent metal transporter 1 (DMT1) ile enterosit içine alınmaktadır (22,23).

Hem demirinin Emilim mekanizması ise tam olarak anlaşılmamaktadır. Hem demiri, hem taşıyıcı protein 1 (HCP 1) ve hem duyarlı gen 1 (HRG 1) ile emildikten sonra sitozole aktarılıp, hem oksijenaz 1 (HO1) tarafından serbest bırakılmaktadır (24).

Fazla miktardaki hücre içi demir ferritin şeklinde depolanmaktadır. Ferritin, aşırı miktardaki Fe²⁺ demirden sekestrasyon ve oksidasyonla ferrohüdroit minerali oluşturmaktadır (25). Ferritin tarafından sekestre edilen demir, enterositlerin apikal membranın dökülmesi ile uzaklaştırılmaktadır. Diyetteki sitozolik demir ise bazolateral membranda bulunan ferroportin (Fpn, SLC40A1) ile plazmaya aktarılmaktadır (26-28).

Enterositlerden dolaşıma demirin tekrardan geçmesi için Fe²⁺ nin Fe³⁺ e oksidasyonu gerekmektedir. Bu oksidasyon ferooksidaz hephaestin (HEPH) enzimi ile gerçekleşmektedir (28). Plazmada Fe³⁺ transferrine bağlı olarak taşınmaktadır. Transferrin demir için iki bağlanma bölgesine sahip olan ve çözünür formda demir tutan bir glikoproteindir. Transferrin hücrelere demir taşımakla birlikte toksik radikal

oluşumunu sınırlandırmaktadır. Normal şartlar altında dolaşımında transferrine bağlı olmayan demir bulunmamaktadır (29,30).

Transferrin molekülünün yarılanma ömrü sekiz gündür. Her bir transferrin molekülü dolaşımdaki yaşam süresi boyunca 100-200 kez demir taşıma döngüsüne girmektedir (13,31). Transferrin üzerindeki demir bağlayan bölgelerin toplamı plazmanın “total demir bağlama kapasitesini (TDBK)” yansıtmaktadır (32).

2.1.4. Demir Depolanması

Vücuttaki fazla demir tüm hücrelerde depolanabilmekle birlikte özellikle hepatositler, dalak ve kemik iliğindeki retiküloendotelyal sistem hücrelerinde depolanmaktadır (33). Demirin depo şekli hücre sitoplazmasında apoferritin ile birleşerek oluşan ferritindir. Ferritin değişik oranlarda ağır (ferritin H) ve hafif (ferritin L) polipeptid zincirlerinden oluşmaktadır. Ferritin alt birim bileşeni hücre tipine ve fizyolojik duruma bağlıdır (29). Karaciğer ve dalak ferritin L, erositlerde ise ferritin H fazladır. Ferritin artan demiri reaktif olmayan formda tutarak demir aracılı hücre hasarını önlemektedir.

2.1.5. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği ve DEA birbiri ile sık karıştırılmaktadır. Demir eksikliği; anemi olsun veya olmasın vücuttaki demir deposunun azalmasıdır ve üç aşamada gerçekleşmektedir.

Evre 1 (prelatent dönem): Doku depoları tükendiğinde hematokrit (Htc) veya serum demir seviyelerinde bir değişiklik olmadan DE oluşmaktadır. Demir eksikliğinin bu aşaması düşük serum ferritin ölçümleriyle tespit edilmektedir.

Evre 2 (latent dönem): Retiküloendotelyal sistemde demir depoları tükenir. Hemotokritte değişme olmaksızın serum demir seviyesinde düşme ve TDBK‘de artış meydana gelmektedir. Eritropoez mevcut DE ile sınırlanmaya başlar ve sTfR seviyeleri artmaktadır.

Retikülositlerde Hb içeriği azalır, çünkü yeni üretilen eritrositlerde demir eksiktir. Eritrosit büyüklüğü normal görülmektedir. Bu nedenle eritrosit büyüklüğüne bakılarak DE tanısı bu dönemde koyulamamaktadır (30-34).

Evre 3 (belirgin DEA) : Eritrosit mikrositozu ve hipokromi ile ilişkilidir (31). Demir eksikliği anemisi vücuttaki demir deposunun ciddi miktarda azalması sonucu Hb konstrasyonunun o yaş grubu için -2SD altına inmesi ile oluşan hematolojik durumdur (14). Anemi tanısı için yaşlara göre Hb, Hct, kırmızı küre sayısı (RBC) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerleri Tablo 1’de özetlenmiştir (14).

Tablo 1: Hb, Hct, eritrosit sayısı ve MCV yaş ve cinsiyete göre değerleri (14)

| YAŞ | Hb(g/dl) | | Hct (%) | | RBC($10^{12}/l$) | | MCV (fl) | |
|-----------------|----------|--------|----------|--------|--------------------|--------|----------|--------|
| | Ortalama | - 2 SD | Ortalama | - 2 SD | Ortalama | - 2 SD | Ortalama | - 2 SD |
| Kordon kanı | 16.5 | 13.5 | 51 | 42 | 4.7 | 3.9 | 108 | 98 |
| 1-3 gün | 18.5 | 14.5 | 56 | 45 | 5.3 | 4 | 108 | 95 |
| 1 hafta | 17.5 | 13.5 | 54 | 42 | 5.1 | 3.9 | 107 | 88 |
| 2.hafta | 16.5 | 12.5 | 51 | 39 | 4.9 | 3.6 | 105 | 86 |
| 1 ay | 14.0 | 10.0 | 43 | 31 | 4.2 | 3.0 | 104 | 85 |
| 2 ay | 11.5 | 9.0 | 35 | 28 | 3.8 | 2.7 | 96 | 77 |
| 3-6 ay | 11.5 | 9.5 | 35 | 29 | 3.8 | 3.1 | 91 | 74 |
| 6ay -2 yıl | 12.0 | 10.5 | 36 | 33 | 4.5 | 3.7 | 78 | 70 |
| 2-6 yıl | 12.5 | 11.5 | 37 | 34 | 4.6 | 3.9 | 81 | 75 |
| 6–12 yıl | 13.5 | 11.5 | 40 | 35 | 4.6 | 4.0 | 86 | 77 |
| 12 -18 yıl kız | 14.0 | 12.0 | 41 | 36 | 4.6 | 4.0 | 90 | 80 |
| 12–18 yıl erkek | 14.5 | 13.0 | 43 | 37 | 4.9 | 4.5 | 88 | 78 |

Hb: Hemoglobin Hct: Hematokrit RBC: Kırmızı küre sayısı MCV:Ortalama eritrosit hacmi

2.1.6. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisinde Etiyoloji

Gelişmemiş ülkelerde çok az et tüketimi ya da hiç et tüketilmemesi, gelişmiş ve/veya gelişmekte olan ülkelerde ise paraziter enfeksiyonlar, kronik kan kayıpları nedeniyle en sık görülen beslenme yetersizliği DE’dir (20). Erken süt çocukluğu döneminde anne sütü demirin esas kaynağını oluşturmaktadır. Anne sütündeki demir içeriği formül mamalarla karşılaştırıldığında daha düşük olmasına rağmen demir emiliminin yüksek olması nedeniyle ilk 6 ay anne sütü ile beslenme DE riskini azaltmaktadır (35). Altıncı aydan sonra anne sütü DE’ye karşı koruyamaz. Ek gıdalar ve diyetle demir eklenmesiyle uygun demir ihtiyacı karşılanabilmektedir (14,31). Özellikle gelişmemiş ülkelerde anne sütü yetersizliğinde inek sütünün kullanımı hem emilen demir miktarının az olması (%10’u emilmekte) hem de gastrointestinal sistemden kanama yoluyla DE’ye neden olmaktadır

(14). Büyümenin hızlı olduğu bebeklik ve ergenlik döneminde vücut ağırlığı ile beraber kan hacmi de arttığı için bu dönemde DE sık olarak görülmektedir. Özellikle ilk 6-24 ay en sık karşılaşılan dönemdir (36,37).

Mide asit salgısının azalması, peptik ülser, gastroözefagial reflü gibi durumlarda kullanılan antiasit ilaçlar ile mide pH'sı artmaktadır. Artan mide pH'sı hem-dışı demirin çözülmesini azaltarak emilimini azaltmaktadır (38).

Çölyak, Crohn hastalığı gibi enterositlerin emilim fonksiyonunu bozan inflamatuvar durumlar malabsorbsiyona neden olarak DE'ye neden olmaktadır. Meckel divertikülü, özefagus varisi, peptik ülser gibi meydana gelen anatomik bozukluklar da kanamaya bağlı olarak etiyojide rol oynamaktadır. Tablo 2'de DE ve DEA nedenleri gösterilmektedir (31).

Tablo 2: Demir Eksikliği Ve Demir Eksikliği Anemisinin Nedenleri (31)

| |
|--|
| A)Yetersiz alım |
| B)Yetersiz emilim <ul style="list-style-type: none">• Biyoyararlanım zayıflığı• Anti asit tedavisi, yüksek gastrik pH• Kepek, nişasta, fitat tüketimi• Enterosit disfonksiyonu (Çölyak, gastrik by-pass, inflamatuvar barsak hastalığı) |
| C)Fizyolojik artan gereksinim <ul style="list-style-type: none">• Gebelik• Hızlı büyüme dönemi |
| D)Kan kayıpları <ul style="list-style-type: none">• Gastrointestinal sistem• Genital sistem• Üriner sistem• Pulmoner sistem• İnflamatuvar –infeksiyöz durumlar• İntestinal demir alım defekti |
| E)Eritrosit prekürsörlerinin yetersiz sunumu <ul style="list-style-type: none">• Atransferrinemi• Anti-TfR antikoru |
| F)Anormal hücre içi transferi veya kullanımı <ul style="list-style-type: none">• Eritroid demir transfer defekti (örn: DMT1 mutasyonu)• Hem biyosentez defekti |

TfR: Transferrin reseptörü DMT1: Divalan metal transporter 1

2.1.7. Demir Eksikliği Prevalansı

Demir eksikliği hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en yaygın beslenme yetersizliği olup tüm dünyada 2 milyara yakın insanı etkilemektedir (39). Gebeler, doğurganlık çağındaki kadınlar ve 3 yaş altındaki (özellikle 6 ay-24 aylık dönem) çocuklar yüksek risk altındadır (40).

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocukların %40-50'sinde, 5-14 yaş arasındaki çocukların %48'inde, tüm kadınların %42'sinde, gebelerin %52'sinde DE ve DE olanların yarısında da DEA olduğu bilinmektedir (14,20).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 1993-2005 yılları arasındaki okul öncesi dönem (0-5 yaş), hamile olan ve olmayan kadınlar, erkekleri içeren prevalans çalışmasında; görülme sıklığının okul öncesi dönemde en yüksek olduğuna dikkat çekilmektedir. Okul öncesi dönemde anemi insidansı; Afrika'da %67,6, Güney Doğu Asya ülkelerinde %65,5, Doğu Akdeniz ülkelerinde %46,7, Amerika'da %29,3, Batı Pasifik ülkelerinde %23,1, Avrupa'da %21,7 olduğu görülmektedir (41-43). Birleşik Krallık'da 11-18 yaş arasındaki genç kızların %21'i, 16-64 yaş arası kadınların %18'inde DE görülmektedir (44).

ABD'nin 2010 yılı ulusal sağlık hedeflerinden biri yeni doğmuş bebekler ve doğurganlık çağındaki kadınlar gibi savunmasız nüfuslardaki DE'yi %3-4'e indirmektir (45). ABD'nin Dördüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemelerine göre (NHANES IV) anemi olmaksızın DE doğurganlık çağındaki kadınların %16'sında, ergen kızların %9'unda ve 1 ila 2 yaşlarındaki çocukların %7'sinde bulunmuştur (46,47).

Ülkemizde tüm coğrafyayı içeren kapsamlı araştırmalar olmamasına karşın bölgesel olarak yapılan araştırmalarla anemi prevalansı bilinmektedir. 2002 yılında Kahramanmaraş ilinde 9 bölgeyi içeren 2 yaş ile 69 yaş arası 1497 kişiyi içeren çalışmada, DEA prevalansı tüm toplumda %13,1, okul öncesi dönemdeki çocuklarda %15,5 olarak bulunmuştur (48). Erzurum'da Şubat-Ekim 2002 tarihleri arasında anemi nedeniyle başvuran 6 ay-6 yaş arası toplamda 148 olgunun 66'sında (%6,5 oranında) DEA saptanmıştır (49). Türkiye'nin güneydoğusunda Şanlıurfa'da 6 ile 16 yaş arasındaki 2913 çocukta anemi sıklığı ve etiyolojisi araştırılmış, 6-11 yaş grubundaki

142 (% 7,8) çocukta anemi, 93 (% 58,9) çocukta DE saptanmıştır (50). İstanbul'un batı yakasında Çetin ve ark. tarafından yapılan 910 sağlıklı çocuk ve adölsanı içeren çalışmada anemi prevalansı %44,3 olarak bulunmuş olup en yüksek prevalans %75,1 ile 0-2 yaş arasında saptanmıştır (51).

2.1.8. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisi özellikle hızlı büyüme döneminde olan 6 ay-3 yaş arası ve 11-17 yaş arası çocuklarda sık olarak görülmektedir. Anemide klinik semptomlar aneminin gelişme hızına ve derinliğine göre değişmektedir. Hafif anemilerde genellikle hiçbir belirti yoktur. Rutin taramalar sırasında rastlantısal olarak saptanabilmektedir (13,14,31). Şiddetli eksikliklerde; solukluk, sinirlilik, iştahsızlık, yorgunluk, huzursuz bacak sendromu, kas gücünde azalma, pika, bozulmuş bağışıklık sistemi de dahil olmak üzere organ ve doku disfonksiyonu gibi durumlar karşımıza çıkabilmektedir (14,31).

Tüm anemilerde olduğu gibi DEA'da doku oksijenizasyonunda bozulma, buna bağlı olarak da solukluk görülmektedir. Solukluk DE'nin en önemli belirtisidir. Genellikle Hb 7-8 g/dl altına inmeden görülmemektedir. Özellikle avuç içinde, tırnak yataklarında ve konjonktivada belirgindir. Aileler Hb yavaş olarak düştüğünden solukluğu hemen fark edememektedir. Hemoglobün 5g/dl altına düştüğünde kalbin sistolik fonksiyonlarının etkilenmesine bağlı olarak üfürüm, taşikardi ileri dönemde kardiyomegali ve kalp yetmezliği gelişmektedir (13,52).

Demir eksikliği anemisinin psikososyal ve çevresel faktörler dikkate alındığında bile nörokognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğu bilinmektedir (31,33). İnfantlarda DE, anemi kliniği henüz gelişmeden mental ve motor gelişime bozukluğa neden olmaktadır (34,53). Nörolojik işlevleri nasıl etkilediğinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarla dopamin reseptörlerini etkilediği, myelinizasyonda etkili olduğu düşünülmektedir (54,55). Nöronal dokuda enerji üretimde rol alan sitokrom enzim sisteminde hem proteini ağırlıklı olduğu bilinmektedir (51,55).

Demir eksikliği olan çocukta uyarılabilirlik artmaktadır. Dokuya oksijen taşınmasının azalmasına bağlı olarak anoksiye duyarlıdırlar. Bu nedenle DE olan çocuklarda katılma nöbetleri daha sık görülmektedir (56). Aynı zamanda yapılmış vaka kontrol çalışmaları incelendiğinde DEA'nın febril konvulsiyonda orta derecede artmış risk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (57).

Demir eksikliğine bağlı olarak beslenme içerikli olmayan gıdaların tüketimi (pika) ve buz yeme arzusu (pagofaji), hematolojik sistem dışı diğer bulgulardır. Toprak, kil, nişasta, duvar sıvaları gibi maddelerin tüketimi aynı zamanda gastrointestinal sistemdeki demiri bağlayarak yetersizliğin artmasına neden olmaktadır (13,19,31). Gastrointestinal sistemde; ağrılı dil, dil papillerinde düzleşme, angular stomatit, glossit, nadir bir komplikasyon olarak Plummer –Vinson Sendromu görülebilmektedir. Uzun süredir devam eden DE sonucu tırnak epitelinde bozulma, şekil ve renk değişiklikleri, tırnaklarda çabuk kırılma olur (31). İmmun sistemdeki lökosit işlev bozukluklarına bağlı enfeksiyonlara direnç azalmıştır. Demir eksikliği olan çocuklarda menenjit, pnömoni, gastroenterit sıklığı yüksektir (58,59).

2.1.9. Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği anemisinin tanısında ulaşılabilirliğinin hem kolay hemde ucuz olması nedeniyle hematolojik belirteçler (tam kan sayımı ve periferik yayma) yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi DEA için risk taşıyan çocuklarda taramalarda Hb değerinin kullanımını önermektedir (60). Kullanılan laboratuvar değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir (14).

Tablo 3: Demir Eksikliği Anemisinde Kullanılan Tamsal Testler (14)

| |
|--|
| Tam kan sayımı |
| Periferik yayma |
| Retikülosit sayısı –retikülosit Hb içeriği |
| Serum demir düzeyi |
| Serum ferritin düzeyi |
| TDBK |
| Transferrin saturasyonu-serum TfR düzeyi |
| Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi |
| Kemik iliği boyanması |

Hb: Hemogloblin TfR: Transferrin reseptörü TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Demir eksikliği anemisinde lökosit ve trombosit sayısı genellikle normal olmakla beraber trombosit sayısı trombositopeniden trombositoza geniş bir yelpazede olabilmektedir. Ağır DEA’da trombositoz daha yaygınken, kanama ile ilişkili durumlarda trombositopeni görülebilmektedir.

Demir eksikliği anemisinde Hb’deki azalma ile MCV, ortalama eritrosit Hb (MCH), ortalama eritrosit Hb konsantrasyonunda (MCHC) düşme meydana gelmektedir. Bu düşüş Hb miktarındaki azalma ile paralellik gösterir (18,38,60,61).

MCV ve MCH değerlerindeki düşüklük periferik yaymada mikrositoz ve anizotisoz olarak karşımıza çıkmaktadır. İçerdikleri Hb miktarının azalmasına bağlı olarak periferik yaymada hipokrom eritrositler görülmektedir (62).

Retikülosit sayısı artmıştır. Ancak anemi ile ilişkili düzeltilmiş retikülosit sayısı genellikle normaldir. Kanama ile ilişkili DEA’da retikülosit sayısı %3-4 kadar artabilmektedir (14,62). Serum ferritin düzeyi depo demiri yansıtan değerdir. Serum ferritin düzeyinin 12 ng/mL altında olması DE ile uyumludur (14,31). Ferritin düşüklüğü DEA’nın bir bulgusudur. Ancak pozitif akut faz reaktanı olması nedeniyle inflamasyon, paraziter enfeksiyonlar, yanık gibi durumlarda DE olmasına rağmen normalden daha yüksek ölçülebilmektedir. Bu nedenle CRP ve/veya eritrosit sedimentasyon hızı ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Düşük ferritin düzeyi ile DE tanısı koyulabilirken normal bulunan değerlerle tanının dışlanması mümkün değildir (31,33,60).

Demir depolarının azalmasıyla birlikte TDBK'de artış görülmektedir. Transferrin saturasyonu kandaki demirin, demir bağlama kapasitesine oranını göstermektedir. Transferrin saturasyonunun %10'dan az olması DEA için diğer testlerle karşılaştırıldığında "altın standart" olarak kullanılmaktadır (31,63).

Serum transferrin reseptörü DEA'da artmaktadır. Talasemi gibi inefektif eritropoezin olduğu diğer anemilerde de düzeyinde artma görülmektedir. Özellikle kronik hastalık anemisinden ayırımında kullanılmaktadır (63).

Kullanılan parametrelerin DE dışında diğer parametrelerden etkilenmesi tanı için yeni testlerin aranmasına neden olmaktadır. Serbest eritrosit protoporfirini (FEP) DE tanısında kullanılan bir diğer değişkendir. Demir eksikliği ile beraber hem sentezinin azalmasına bağlı olarak eritrositlerde protoporfirin artar. Anemi oluşmadan önce DE'nin tanımlanmasında yararlıdır. Hem DE hem de kurşun zehirlenmesinde FEP seviyesi yükselmektedir. Kurşun zehirlenmesinde DE'den çok daha yüksektir. α ve β talasemi minörde ise FEP seviyesi normaldir. Anemi ve mikrositoz henüz gelişmeden FEP seviyesinde artış olması demir tedavisi ihtiyacının göstergesidir (14,19,64). Normal FEP düzeyi $15,5 \pm 8,3$ mg/dl'dir. Normalin üst sınırı ise 40 mg/dl'dir (14).

Tanıda altın standart kemik iliğindeki demir depolarının azaldığının gösterilmesi olsa da bu yöntem hasta için çok zahmetli olduğundan günlük pratikte kullanılmamaktadır. Kemik iliği aspirasyonunda eritroid seri öncü hücrelerde artış ve hiperselülerite görülür (65).

Henüz klinik kullanımda olmayan hepsidin düzeyinin kan ve idrarda ölçümü de hepatositlerdeki demir miktarını yansıtması açısından önemlidir (66,67).

2.1.10. Demir Eksikliği Anemisinde Ayrıcı Tanı

Hemoglobinopatiler, kronik hastalık anemisi, bakır ve çinko eksiklikleri, kurşun intoksikasyonu, sideroblastik anemiler gibi diğer hipokrom mikrositer anemi nedenleri gözden geçirilmelidir (60). Talasemi minörde MCV azalmış, eritrosit dağılım genişliği (RDW), FEP ve serum ferritin düzeyi normaldir. Ülkemizde sık olarak görülen β talasemi taşıyıcılığında Mentzer indeksi 13'ün altındadır (Mentzer indeksi MCV'nin RBC'ye bölünmesi ile elde edilir) ve Hb elektroforezinde Hb A2 yüksektir (68).

Kronik hastalık anemisinde başlangıçta anemi normokrom normositer olup ilerleyen durumlarda hipokrom mikrositer anemi şeklindedir (69,70). Kurşun zehirlenmelerinde periferik yaymada bazofilik noktalanma, sideroblastik anemide periferik yaymada dimorfik (normositer eritrositler yanında mikrositer eritrositler) eritrositler görülmektedir (71). Ancak sideroblastik anemilerde kesin tanı kemik iliği aspirasyonunda Prusya mavisi ile boyanan halka şeklindeki sideroblastların görülmesi ile koyulmaktadır. Tablo 4’te sık görülen mikrositer anemilerin ayırıcı tanısı gösterilmiştir (39).

Tablo 4: Mikrositer Anemilerin Ayırıcı Tanısı (39)

| Bulgu | DEA | α veya β Talasemi | Kronik Hastalık Anemisi |
|-------------------------------|--------|--------------------------------|-------------------------|
| Hb | Düşük | Düşük | Düşük |
| MCV | Düşük | Düşük | Normal- Düşük |
| RDW | Yüksek | Normal-Minimal yüksek | Normal- Yüksek |
| RBC | Düşük | Normal- Yüksek | Normal- Düşük |
| Serum ferritin | Düşük | Normal | Yüksek |
| TDBK | Yüksek | Normal | Düşük |
| sTf | Düşük | Normal | Düşük |
| FEP | Yüksek | Normal | Yüksek |
| TfR düzeyi | Yüksek | Normal | Yüksek |
| Retikülosit Hb konsantrasyonu | Düşük | Normal | Normal- Düşük |

DEA: demir eksikliği anemisi Hb: Hemogloblin MCV: Ortalama eritrosit hacmi RDW: Eritrosit dağılım genişliği RBC: Kırmızı küre sayısı TDBK: Total demir bağlama kapasitesi sTfR: Serum transferrin düzeyi FEP: Serbest eritrosit protoporfirin TfR: Transferrin reseptörü

2.1.11. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

Demir eksikliği anemisinin tedavisindeki en önemli aşama nedenin tespit edilmesidir. Erişkinlerde karşımıza çıkan gastrointestinal sistem maligniteleri çocuklarda nadir olarak görülmektedir. Çocuklarda daha çok beslenme yetersizliği ön plandadır.

Tedavide oral ve parenteral ilaçlar kullanılmaktadır. Uygulama kolaylığı, yan etki ve maliyetinin az olması nedeniyle çocuklarda oral ilaçlar tercih edilmektedir. Demirin güzel olmayan tadı dışında küçük çocukların oral demir preparatlarını toleransı kolaydır. Daha büyük ergenlerde ve erişkinlerde ise gastrointestinal

intoleransa neden olabilmektedir (13,60,72). Demir eksikliği tedavisinde; ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz askorbat, ferröz laktat, ferröz süksinat, ferröz fumarat gibi +2 değerlikli oral biyoyararlanımı yüksek ilaçlar tercih edilmektedir. Toleransın zor olduğu durumlarda +3 değer içeren preparatlar da kullanılabilir (33). Oral demir preparatlarının kullanımı ishal, kabızlık, kusma, karın ağrısı, ağızda metalik tat gibi yan etkilere neden olabilmektedir.

Elemental demirin 3-6 mg/kg/gün'den 3'e bölünmüş dozları DEA tedavisinde yeterli olmaktadır. Günde tek doz kullanılan oral demir preparatları da üç doz kullanım kadar etkili olmaktadır (73). Çocuklarda elemental demirin maksimum dozu 150-200 mg/gün'dür (14,31).

Parenteral demir preparatları ise demir dextran (intramuskuler), demir glukonat ve ferrik hidroksit sükroz (intravenöz)'dur (74). Parenteral demir tedavisinin verilebileceği durumlar (13,14,31,74,75) :

1. Oral tedavinin başarısız olduğu veya tolere edilemediği
2. Oral tedavinin altta yatan bağırsak hastalığını kötüleştirebileceği çölyak, atrofik gastrit, duodenal-by pass veya gastrektomi gibi cerrahiler sonrası absorpsiyon problemleri
3. Demir depolarının hızlı dolması gereken ağır DE
4. Özellikle renal yetmezliği alan hastalarda eritropoetin tedavisine rağmen devam eden anemi

Parenteral demir tedavisi; akut ve kronik enfeksiyon durumunda, preparatlara karşı oluşan hipersensitivite, alerji, anafilaksi öyküsünün varlığında, klinik ve laboratuvar bulguları ile karaciğer hasarının gösterildiği durumlar ve yenidoğanda kullanım kontrendikasyon oluşturmaktadır (13). Tablo 5'te DEA tedavisi sonrası düzelen laboratuvar ve klinik bulgular gözetlenmektedir (13, 60).

Tablo 5: DEA'da Demir Tedavisine Verilen Cevap (13, 60)

| SÜRE | CEVAP |
|------------|--|
| 12-24 saat | Huzursuzluk, iştahsızlık, sinirlilikte düzelme |
| 36-48 saat | Kemik iliğinde eritroid hiperplazi başlar |
| 48-72 saat | Retikulositozis görülür, 5-7. Günlerde pik yapar |
| 4-30 gün | Hb düzeylerinde yükselme |
| 1-3 ay | Depoların dolması |

Oral ilaç tedavisine yanıt alınmadığında ilk sorgulanması gereken ilacın doğru verilip verilmediğidir. Gastrointestinal sistem yan etkilerinin fazla olması nedeniyle ilacın aç karnına alınmaması, tolerasyonun zor olması nedeniyle günlük düzenli alınmaması, başka bir ilaç kullanımı (antiasit, proton pompa inhibitörü) etkinliğini azaltacağından mutlaka sorgulanmalıdır (76).

İlaç tedavisi ile beraber diyet önerileri de gerekmektedir. Aşırı inek sütü alımı sınırlandırılmalıdır. Menorajiye bağlı olarak oluşan DE'de hormon tedavileri ile beraber hem DE hem de menstrasyon kontrol altına alınabilmektedir (13).

2.1.12. Demir Eksikliği Anemisinden Korunma

Fetüs 3. trimesterde demir depolarını doldurduğu için zamanında doğan infantlarda ilk 6 ay demir depoları yeterlidir. Preterm infantlar ise demir depolarının tükenmesi ile beraber 3. ve 4. ayda DE açısından risk altındadır. Anne sütü emzirmenin ilk dönemlerinde yüksek miktarda demir içermekle beraber annenin demir durumundan bağımsız olarak 5. aydan sonra belirgin düşüş görülmektedir (77).

Amerikan Pediatri Akademisi ilk 6 aya kadar mümkün olduğunca anne sütü ile beslenmeyi, 6. aydan sonra ise anne sütü ile beslenen bebeklere 1mg/kg/gün demir takviyesi verilmesini önermektedir (14,78). Anne sütü ile beslenemeyen bebeklerde 1 yaşa kadar demir içeriği artırılmış (6-12 ml/L) formül mamaların kullanılması önerilmektedir (31). İnek sütündeki demirin yetersiz biyoyararlanımının olması ve gastrointestinal sistemden gizli kanamaya neden olması nedeniyle ilk 1 yılda inek sütünden kaçınılmalıdır (14,78). Günlük inek sütü alımı 1 yaş üstünde 500 ml/gün ile sınırlandırılmalıdır.

Ek gıdalara geçiş sürecinde özellikle 1 yaşına kadar demir içeriği yüksek gıdalar verilmelidir.

Askorbik asit açısından zengin gıdalar, demir ile beraber alındığında emilimi arttırmaktadır (13). Birçok çalışmada askorbik asit ve demirin birlikte eklenmesi (askorbik asit: demir molar oranı 2:1) yetişkinlerde ve çocuklarda 2-5 kat arası gıdalardaki demir emiliminde artış yaptığını göstermiştir (79). Gıda katkı maddesi olarak askorbik asidin kullanımındaki temel sorun hazırlanma aşamasında önemli miktarda kaybolabilmesidir (20). Çay, fitat ve fosfat ise demir emilimini azaltması

nedeniyle diyetten çıkarılmalıdır (13). Sodyum EDTA birçok ülkede izin verilen gıda katkı maddesidir. Askorbik asidin aksine işleme ve depolanma sırasında stabildir. Mide de düşük pH'da demire bağlanarak fitat ve fenolik bileşiklere demirin bağlanmasını engellemektedir (1). Demir sülfat gibi çözünebilir demir bileşikleri olan gıdalara sodyum EDTA: demir 0,5:1 molar oranda eklenmesi önerilmektedir (20).

2.2. Vitamin B₁₂

2.2.1. Tanımı ve Metabolizması

Vitamin B₁₂ merkezinde fonksiyonel kobalt atomu ve korin halkasına sahip 1355, 42 dalton ağırlığında suda çözünür vitaminidir. İnsanlar tarafından sentezlenemez. Hayvansal kaynaklı besinlerde bulunmaktadır (5).

Vitamin B₁₂ çeşitli formlarda bulunur ve mineral kobalt içerir. Bu nedenle vitamin B₁₂ aktivitesi olan bileşikler topluca “kobalaminler” olarak adlandırılmaktadır (80).

Vitamin B₁₂'nin (kobalamin) taşınması, hücrelere alınması transport proteinlerine bağlıdır. Bu transport proteinler; intrinsek faktör (IF), transkobalamin (transkobalamin II) ve haptokorin (transkobalamin III) dir. İntrinsek faktör, bağırsakta kobalaminin etkili bir şekilde emilmesinde rol oynar. Transkobalamin ve haptokorinden daha gevşek şekilde kobalamine bağlanır ancak affinitesi daha yüksektir (4). Transkobalamin; endotelial ve diğer hücreler tarafından sentezlenir, kobalaminin fonksiyon göstereceği hücre içine girmesine aracılık eder. Haptokorin myeloid öncül hücrelerde spesifik granüllerin olduğu ilk aşamada ve ekzokrin bezlerin (safra, tükürük, gözyaşı, anne sütü, bronşial sekresyonlar, amnion sıvısı, semen) epitelyal ve duktal hücrelerinde sentezlenir (4,81).

Gıdalarla alınan proteine bağlı olan kobalamin mide de asidik pH' da serbest kalır. Serbest kalan kobalamin tükürük ve mide glikoproteini olan haptokorine bağlanır. Duodenumda pankreatik lipazlar tarafından haptokorinden ayrılır ve serbest kalır. Gastrik parietal hücreler tarafından üretilen IF bağlanarak kobalamin-IF kompleksi oluşur (4,82). Kobalamin-IF kompleksi esas emilim yeri olan distal ileumdaki enterosit yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Enterosit yüzeyindeki kobalamin

reseptörleri cubilin ve amnionless “cubam” olarak isimlendirilmektedir. Hücrelerden reseptör bağımlı endositoz ile kalsiyum varlığında emilir, enterosit içine alınan kompleks lizozomda ayrılır ve kobalamin serbest kalır. Enterohepatik dolaşıma transkobalamin II’ye bağılı olarak geçer. Serbest kalan kobalamin idrarla atılır. Dolaşımda %20 transkobalamine, %70 haptokorine bağılıdır (4,83).

Kobalaminin barğırsaktan emilim etkinliğı alınan miktarla ters orantılıdır. Yüksek dozlarda alındığında (5 ila 10 mcg) IF reseptörlerinin kapasitesi aşılır. Serbest kobalamin sadece pasif diffüzyonla emilir. Pasif diffüzyonla emilen alınan miktarın sadece %1’i kadardır. Emilim biyoyararlanımı alınan miktar 1 ila 2 mcg olduğı zaman %50’den fazladır (4).

Böbreklerden süzülen kobalamin miktarı yaklaşık 1,5 mcg/gün’dür. Kobalaminin %99,8’den fazlası proksimal tübüllerden geri emilmektedir. Fizyolojik koşullarda idrarda çok az miktarda kobalamin tespit edilir (4,84). Vücuttan çoğunlukla serbest kobalamin şeklinde dışkıyla atılmaktadır. Erişkinde günlük kayıp 1 mcg’dir (85).

2.2.2. Biyokimyasal Özellikleri ve Etkileri

Korin halkasının R grubuna değışik grupların bağlanması ile kobalaminin farklı formları oluşmaktadır (4). Bunlar;

- a. Siyanokobalamin
- b. Hidroksikobalamin
- c. Deoksiadenozilkobalamin
- d. Metilkobalamin

Metilkobalamin ve deoksiadenozilkobalamin metabolik açıdan aktif formlardır. Plazmada majör olarak metilkobalamin bulunurken (%60-80), dokularda ise majör olarak deoksiadenozilkobalamin bulunmaktadır (86,87).

Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin ise stabil bileşiklerdir. İlaç olarak kullanılabilen formlardır. Hidroksikobalamin vücutta transkobalamin ile kompleks oluşturarak antikor oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nedenle daha çok siyanokobalamin ilaç olarak kullanılmaktadır (87).

Hücresel düzeyde kobalaminler iki ana tepkimede majör rol oynarlar:

1. Mitokondride; metilmalonil koenzim A'nın (CoA) metilmalonil-CoA mutaz enzimi tarafından süksinil-CoA'ya dönüşmesinde 5-deoksiadenozilkobalamin koenzim olarak görev alır (86).
2. Sitoplazmada; Homosisteinin metiyonin sentaz enzimi tarafından metiyonine dönüştürülmesi tepkimesinde metilkobalamin kofaktör olarak görev almaktadır. Koenzim olarak 5-metil tetrahidrafolat görev almaktadır. Kobalamin ve folat metabolizmasının hücre metabolizmasındaki kesiştiği noktadır (88).

Bu enzimatik reaksiyonlar; DNA, RNA, protein (histonlar dahil), lipid ve nörotransmitterlerin yanı sıra gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (89).

2.2.3. Vitamin B₁₂'nin Besinsel Kaynakları ve Gereksinimi

Diğer suda çözünür vitaminlerin aksine vitamin B₁₂ bitkiler tarafından (baklagiller hariç) sentezlenemez. Bakteriler tarafından sentezlenmektedir. Hayvansal gıdalardaki vitamin B₁₂'nin kaynağı hayvanların midelerindeki mikroorganizmalar tarafından üretilen ve bağırsaktan emilip dokularda depolanan vitamin B₁₂'dir (90).

Kobalamin insan kolonunda bulunan bakteriler tarafından da sentezlenmekle birlikte hem yetersiz miktarda olması hem de emilim alanının distalinde üretilmesi nedeniyle insan bağırsak florasındaki mikroorganizmalar vitamin B₁₂ kaynağı olarak kullanılamaz. İhtiyacın karşılanması için dışarıdan hayvansal gıdalardan alınması zorunludur (90-92).

Gıdaların kobalamin içeriği büyük oranlarda değişiklik gösterir. Sığır eti, karaciğer ve bazı deniz ürünleri kobalamin açısından zengindir. Yumurta ve sütün kobalamin içeriği ise daha düşüktür (93).

Kobalamin açısından yüksek olan yiyecekler; karaciğer (26-58 mcg/100 g), sığır ve kuzu eti (1-3mcg/100 g), yumurta (1-2,5mcg/100 g), tavuk (eser miktar-1mcg/100 g) ve süt ürünleri (0,3- 2,4mcg/100 g) dir. Et daha çok hidroskobalamin ve adenoskobalamin içerirken, sütte esas olarak metil ve hidroskobalamin bulunmaktadır (94,95). Vitamin B₁₂ anne sütünde ortalama 0,42 mcg/L bulunmaktadır. Anne sütü içeriğindeki haptokorin sayesinde yüksek vitamin B₁₂ bağlama kapasitesine

sahiptir (96). Tablo 6’da bazı gıdalardaki vitamin B₁₂ içerikleri verilmiştir (94). Tablo 7’de günlük alınması önerilen vitamin B₁₂ miktarı gösterilmiştir (85).

Tablo 6: Vitamin B₁₂’nin Bazı Gıdalardaki Kaynakları (94)

| Yiyecek | mcg | % Biyoyararlanım |
|--|------|------------------|
| İstiridye (pişmiş 85 g) | 84,1 | 1,402 |
| Sığır karaciğeri (pişmiş 85 g) | 70,7 | 1,178 |
| %100 vitamin B ₁₂ takviyeli 1 porsiyon kahvaltı gevreği | 6 | 100 |
| %25 vitamin B ₁₂ takviyeli 1 porsiyon kahvaltı gevreği | 1,5 | 100 |
| Yağsız tuna balığı (85 g) | 2,5 | 42 |
| 1 fincan süt | 1,2 | 18 |
| Yaklaşık 225 g az yağlı meyveli yoğurt | 1,1 | 18 |
| 28 g peynir (cheddar) | 0,9 | 15 |
| 1 tane haşlanmış yumurta | 0,9 | 10 |
| Tavuk göğsü (85 g kavrulmuş) | 0,3 | 5 |

Tablo 7: Günlük Alınması Önerilen Vitamin B₁₂ Miktarları (RDA) (85)

| | Yaş Grubu | Önerilen Günlük Kobalamin Miktarı (mcg)* |
|-----------------|-----------|--|
| İnfant | 0-6 ay | 0.4 |
| | 7-12 ay | 0.5 |
| Çocukluk | 1-3 yaş | 0.9 |
| | 4-8 yaş | 1.2 |
| | 9-13 yaş | 1.8 |
| | 14-18 yaş | 2.4 |
| Erişkin | 19-50 yaş | 2.4 |
| Gebelik | | 2.6 |
| Emzirme | | 2.8 |

*RDA (Recommended Dietary Allowance): Sağlıklı bireylerin neredeyse tüm gereksinimlerini (%97-98) karşılamak için günlük önerilen ortalama değerlerdir. Bu değerler genellikle bireyler için besinsel olarak yeterli miktarlardır.

Günlük alınması önerilen miktarlar hazırlanırken alınan kobalaminin %50 kadarının emildiği varsayılmaktadır (97). Besinlerle alınan kobalaminin biyoyararlanımı gastrointestinal sistemin absorpsiyon kapasitesine bağlıdır. Absorbe edilen kobalaminin toplam miktarının alım ile arttığı ancak emilim yüzdesinin, emilim

ve taşımada görevli olan reseptörün “doygunluk” oranının olması nedeniyle artan dozlarda azaldığı bilinmektedir (4).

2.2.4. Depolanması

Vitamin B₁₂ 0,7-1,5 mcg/kg konsantrasyona ulaştığında 1,5 mg kadarı karaciğerde depolanmaktadır (98). Yaklaşık 1 mg’ı da kas, kemik, böbrek, kalp, beyin ve dalak gibi organlarda depo edilir (99). Tüm vücutta toplam depo miktarı 2-5 mg arasında değişmektedir (100). İnsan vücudunda kobalamin depolarının günde yaklaşık %10,2’si tüketilmektedir. Bu nedenle diyetteki vitamin B₁₂’nin yeterli olması durumunda eksikliğin gelişmesi yıllar almaktadır (95,96,100).

Vitamin B₁₂’nin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 400 gün’dür. Pernisiyöz anemi nedeniyle tedavisini başarıyla tamamlamış depoları dolu olan hastalarda dahi ilaç takviyesini bıraktıklarında eksiklik gelişmesi için 3-4 yıl geçmesi gerekmektedir (100,101).

Kobalamin depolanması ile ilgili tahminler çocuklarda net değildir. Maternal kobalamin seviyeleri depoların yetersiz olması durumunda bile anne sütündeki haptokorin içeriğinin yüksek olmasına bağlı kord kanındaki kobalamin seviyesi maternal serum seviyesini aşar (85). Term yenidoğanda 27,3 mcg ortalama karaciğer kobalamini içeriği vardır. Prematüre yenidoğanda bu miktar 10,7 mcg ve fetüste 4,1 mcg’dir. Yenidoğanlardaki toplam vücut kobalamin deposu yaklaşık 50 mcg’dir (4). Çocuklarda vitamin B₁₂ eksikliğinin nedenleri Tablo 8’de gösterilmiştir (83).

Tablo 8: Vitamin B₁₂ Eksikliğinin Nedenleri (83)

| |
|--|
| <p>Yetersiz Alım</p> <p>Beslenme alışkanlıkları (vegan-vejeteryan beslenme, hayvansal gıdalardan zayıf beslenme, malnutrisyon, fenilketanüri diyeti)</p> <p>Annedeki vitamin B₁₂ eksikliği (anne sütü alanlarda)</p> |
| <p>Emilim Bozukluğu</p> <p>IF salınım bozukluğu</p> <ol style="list-style-type: none">1. Konjenital IF eksikliği2. Jüvenil Pernisiyöz Anemi3. Otoimmün poliendokrinopati ile beraber Jüvenil Pernisiyöz Anemi4. IgA eksikliği ile beraber Jüvenil Pernisiyöz Anemi5. Gastrik mukoza hasarı <p>İnce barsaktan emilim bozukluğu</p> <ol style="list-style-type: none">1. İzole vitamin B₁₂ malabsorbsiyonu2. Crohn, Zollinger Ellison Sendromu, Çölyak, Tropikal Sprue gibi diğer malabsorbsiyon sendromları3. Enfeksiyöz etkenlerle ilişkili yarışmalı durumlar |
| <p>Vitamin B₁₂ Transport Defekti</p> <p>Konjenital transkobalamin defekti</p> <p>Geçici transkobalamin defekti</p> <p>Kısmi haptokorin defekti</p> |
| <p>Vitamin B₁₂ Metabolizması Bozuklukları</p> <p>Konjenital</p> <ol style="list-style-type: none">1. Adenozilkobalamin defekti2. Metilkobalamin mutaz defekti3. Metilkobalamin defekti4. Kombine metilkobalamin ve adenozilkobalamin defekti <p>Edinsel</p> |

IF: intrinsek faktör

2.2.5. Vitamin B₁₂ Eksikliği Prevalansı

Vitamin B₁₂ eksikliği tüm dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde yaygın bir beslenme sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerde hem çocuklarda hem de yetişkinlerde vitamin B₁₂ eksikliği %40-80 oranında yüksek bulunmuştur. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda %1-3 oranında görülmüştür (3).

Dünya Sağlık Örgütü'nün ülkeler bazında vitamin B₁₂ eksikliğiyle ilgili verilerine bakıldığında düşük serum konsantrasyonları mevcuttur. Kenya'da okul çocuklarının %40'ında, Birleşik Krallık'da yaşlıların %31'inde, Almanya'da emziren kadınların %15'inde, Venezuela'da okul öncesi ve okul çağı çocuklarının %11-12'sinde vitamin B₁₂ seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür. Kosta Rika'da emziren kadınlarda %5,3, ABD'de tüm yaş gruplarına bakıldığında %0-3 gibi düşük oranda vitamin B₁₂ eksikliği saptanmıştır (95,1,102).

Vitamin B₁₂ eksikliği ile ilgili Türkiye'de de prevalans ile ilgili bölgesel çalışmalar yapılmıştır. Wetherilt ve ark.larının Türkiye'nin kentsel ve kırsal bölgelerinden rastgele örneklem yoluyla 7-17 yaş gurubunda toplam 960 okul çağı çocuklarını kapsayan çalışmasında vitamin B₁₂ eksikliği %5.9 oranında yüksek olarak bulunmuştur (103). Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu toplamda 203 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada 22 çocukta (%10.8) vitamin B₁₂ eksikliği saptanırken, 8 çocukta ağır eksiklik saptanmıştır (104). Yine Şanlıurfa'da 180 gebede yapılan başka bir araştırmada B₁₂ vitamin eksikliği gebelerde %72, kord kanında %41 bulunmuştur. Ciddi vitamin B₁₂ eksikliği ise gebelerde %48, kord kanında ise %23 gibi yüksek oranda bulunmuştur (105). Diyarbakır'da 12-22 yaş arasında toplam 889 olguda yapılan çalışmada vitamin B₁₂ düzeyleri %14,4 çocukta sınırdı, %2,2 çocukta eksik olarak saptanmıştır (106). İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2008-2012 yılları arasında başvuran bilinen kronik hastalığı olmayan 1-5 yaş arası toplam 404 çocuktan alınan örneklerle yapılan araştırmada 8 çocuktan birinde ağır eksiklik tespit edilmiştir (107).

2.2.6. Vitamin B₁₂ Eksikliğinde Klinik Bulgular

Vitamin B₁₂ eksikliği ve buna bağlı klinik bulgular; hayvansal gıda tüketimi olmayan, IF eksikliği ve/veya yetersizliği olan, gastrektomi yapılmış, peptik ülser gibi mide mukozal lezyonları, ince barsak patolojisi olan kişilerde görülmektedir (83). Vitamin B₁₂ eksikliğinin hematolojik ve nörolojik sistemler üzerindeki etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak etkiler bu iki sistemle sınırlı değildir. Kardiyovasküler sistem, kemik gelişimi üzerindeki etkileri, embriyonel gelişim sırasında NTD oluşumundaki rolü son yıllarda dikkat çekmektedir (90). Eksikliğin şiddeti ve süresine bağlı olarak semptomlar ve prognoz yaşla birlikte değişmektedir (3).

Hastalardaki nörolojik belirtiler vitamin B₁₂ eksikliğinin ilk bulgusu olabilmektedir. Nörolojik bulguların esas nedeni myelinazyon kusurudur (5). İlk 6 ayda meydana gelen hasarın oligodendrositlerin olgunlaşması ve beyin myelin gelişimi için kritik dönem olduğu düşünülmektedir (4,5).

Yenidoğan ve bebeklerde depolama rezervlerinin daha düşük olması, nörolojik matürasyonun tamamlanmamış olması nedeniyle eksiklik ve buna bağlı bulgular daha erken ortaya çıkmaktadır (4). Yenidoğan ve süt çocuğunda nöbet, gelişme geriliği, beslenme güçlüğü, regürjitasyon, kusma, kilo kaybı, kronik ishale neden olabilmektedir (3). Nörolojik muayenede hipotoni, irritabilite, mikrosefali, başını tutamama, göz temasında azalma, korea veya myoklonus gibi anormal hareketler sık görülmektedir. Hastaların kliniğine 6. aydan sonra tamamlayıcı gıdanın reddi, mental retardasyon gibi klinik bulgular eklenebilmektedir (108-110).

Daha büyük çocuklarda spinal kord subakut kombine dejenerasyona bağlı olarak sıklıkla ayaklarda duyuşal ve proprioseptif değişikliklerle başlayıp, ataksik yürüyüş, Romberg pozitifliği, vitamin B₁₂ yetersizliği ilerledikçe eller ve kolların tutulması şeklinde ilerleyen myelopati görülmektedir (83,111).

Vitamin B₁₂ ve folat eksikliğinde oluşan anemi megaloblastik anemidir. Anemiye bağlı olarak hastalarda solukluk, halsizlik, çabuk yorulma yakınması, fizik muayenede kardiyomegali ve kalp yetmezliği bulguları, sistolik üfürüm, hepatomegali görülebilmektedir. Megaloblastik anemi ilerledikçe granülosit ve trombosit sayısında azalma, pansitopeni sonunda aplastik anemiyi taklit etmektedir (4,112). Megaloblastik anemi ve nörolojik bulguları olan hastalarda hafızada azalma, kişilik değişiklikleri,

depresyon halisünasyon gibi bulgularda görülebilmektedir. Özellikle yaşlılarda demans çeşidi olan Alzheimer ile ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmaktadır (113,114). Meydana gelen sinir sistemi bulguları aneminin kliniğinden bağımsızdır.

Vitamin B₁₂ eksikliğine bağlı olarak artan tHcy düzeyi, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Homosisteinin hiperkoagülabilite oluşturmaya bağlı infertilite ve tekrarlayan düşüklere yol açtığı gösterilmektedir (115). Ağrılı glossit ve stomatit gelişimine neden olmaktadır. Ağır vitamin B₁₂ yetersizliği durumunda immün yetmezliği taklit eden tekrarlayan enfeksiyonlar oluşabilmektedir (4,116). Siyah ırka sahip çocuklarda daha belirgin geri dönüşümlü eklemeleri aşan cilt hiperpigmentasyonu, tırnaklarda mavi renk değişikliği görülebilmektedir (4).

2.2.7. Vitamin B₁₂ Eksikliğinde Tanı ve Laboratuvar Bulguları

1. Ayrıntılı anamnez alınması (Beslenme öyküsü, geçirilmiş cerrahi öyküsünü içeren)
2. Tam kan sayımı
 - a. Hb: Başlangıçta normal olup eksiklik arttıkça azalır.
 - b. MCV: 110-140 fl arasında olup yaşa göre artar. MCHC normal, RDW artar.
 - c. Periferik yaymada: Eritrositlerde makrosit ve makro-ovosit (anizotizoz), gözyaşı hücreleri, Howell-Jolly cisimcikleri, nötrofillerde hipersegmentasyon (en az %4-5'i beş segmentli veya %1 altı segmentli)
 - d. Anemi derinleştikçe trombositopeni ve nötropeni
3. Retikülosit sayısı: İnefektif eritropoeze bağlı olarak kemik iliği hiperselüler olmasına rağmen retikülositopeni
4. Kemik iliği: Tanı için kullanılmaz ancak yapılırsa hiperselülarite, megaloblastik eritroid hiperplazi, dev metamyelositler
5. Serum vitamin B₁₂ ölçümü: Vitamin B₁₂'nin düşük saptanması eksikliğin direkt olarak kanıtıdır (83). Demir eksikliği ve/veya talaseminin eşlik ettiği durumlarda makrositozun eşlik ettiği anemi maskelenebilmektedir. "Türk Hematoloji Derneği 2011 Tanı ve Tedavi Klavuzu"nda vitamin B₁₂ için cut-off değerler aşağıdaki gibi verilmektedir (117).

- i. Vitamin B₁₂ düzeyi :>300 pg/mL (>221 pmol/L) olan bireylerin serum vitamin B₁₂ düzeyleri normal kabul edilebilir. (B₁₂ eksikliği olma olasılığı %1-5)
- ii. Vitamin B₁₂ düzeyi: 200-300 pg/mL (148-221 pmol/L) olan bireylerin değerleri sınırdaki kabul edilmelidir ve bu kişilerde vitamin B₁₂ eksikliği olabilir.
- iii. Vitamin B₁₂ düzeyi : <200 pg/ml (<148 pmol/L) olması vitamin B₁₂ eksikliği ile uyumludur (%95-100 özgüllük)

British Journal of Hematology dergisinin 2014 yılında yayınlanan ‘‘Kobalamin ve Folat Hastalıklarının Tanı ve Tedavi Klavuzu’’nda vitamin B₁₂ eksikliği için cut-off değeri 148 pmol/L (200 ng/L) kabul edilmektedir. Vitamin B₁₂ eksikliği ile ilgili güçlü klinik şüphe varlığında da yerel referans aralıklarının kullanılabilceğini belirtilmektedir (118).

6. Serum folat düzeyi: Referans aralıkları değışmekle beraber serum folat düzeyi <3 ng/ml ise düşük, 3-5 ng/ml sınırdaki, 5-6 ng/ml seviyeleri normal olarak kabul edilmektedir (83). British Journal of Hematology dergisinin 2014 yılında yayınlanan ‘‘Kobalamin ve Folat Hastalıklarının Tanı ve Tedavi Klavuzu’’nda folat seviyesinin <7 nmol/L (3µg/L) olması folat eksikliğini göstermektedir (118). ‘‘Türk Hematoloji Derneği 2011 Tanı ve Tedavi Klavuzu’’nda folat düzeyi <2 ng/ml eksiklik, 2-4 ng/ml sınırdaki, > 4 ng/ml ise folat eksikliğinin dışlandığını belirtmektedir (117).

Vitamin B₁₂ ve serum folat düzeyleri metabolizmadaki yakın ilişkileri nedeniyle eş zamanlı olarak değerlendirilmelidir. Folat eksikliği durumunda vitamin B₁₂ seviyesi olduğundan daha düşük ölçülebilmektedir (118). Pernisiyöz anemide serum vitamin B₁₂ seviyeleri azalırken serum folat seviyesi yüksektir (4).

7. Metilmalonik asit düzeyi: Enzimatik basamağın inaktive olmasına bağlı olarak serum düzeyi yükselmektedir. Metilmalonik asit insanlar için esansiyel aminoasittir. Vitamin B₁₂'nin eksikliği tanısında serum MMA yüksekliğinin duyarlılığı %98'dir (4). Yüksek maliyetli bir test olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Metilmalonik asit için normal cut-off değeri 270-750 nmol/L arasında değışmektedir (118). Referans aralıkları çocuklarda erişkinlere göre düşük bulunmuştur. Tedavi sırasında da düzeyinin ölçümünün 1-2 hafta sonra yapılması yararlıdır (4).

8. Homosistein: Plazma tHcy düzeyi klinik belirtiler oluşmadan önce artmaya başlayıp eksikliğin belirginleşmesiyle beraber yükselir. Homosistein düzeyi; folat eksikliği, vitamin B₆ eksikliği, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm gibi durumlarda da

yükselmektedir (118). Vitamin B₁₂ eksikliği için spesifik değildir, normal sonuç olması klinik eksikliğin dışlanmasına yardımcı olmaktadır (83). Hiperhomosisteinemi için >15 µmol/L kabul edilse de referans aralığı için fikir birliği yoktur (118). Serum homosistein düzeyi tedaviyle 1-3 haftada normale dönmektedir (4).

9. Yardımcı testler: Vitamin B₁₂'nin megaloblastik anemiye neden olduğu konusunda şüpheler olduğunda aşağıdaki yardımcı testlerden yararlanılmaktadır (4,83,117).

- a. İdrarda oratik asit atılımı: Oratik asidüri ile ayırımında
- b. Histamin-gastrik uyarı testi: Histamin salgısı ile gastrik asit salınımının uyarılarak mide pH'sı, IF, parietal ve IF'e karşı oluşan antikorlar saptanmaktadır.
- c. Schilling testi: Vitamin B₁₂'nin emilimi ve IF fonksiyonunu üç aşamalı gösteren bir testtir. Radyoaktif madde kullanımını gerektirmesinden dolayı eskisi kadar yaygın kullanılmamaktadır.
- d. Holotranskobalamin II düzeyi ölçümü
- e. Deoksiüridin supresyon testi: DNA sentez basamağında folat ve vitamin B₁₂'nin durumunu göstermektedir.
- f. İleal hastalıkların dışlanması: Biyopsi, baryumlu kolon grafisi

2.2.8. Vitamin B₁₂ Eksikliğinde Tedavi

Klinik bulgular ile test sonuçları arasında uyumsuzluk olduğunda nörolojik bozukluğu önlemek için tedavi gecikmemelidir. Vitamin B₁₂ eksikliğinin başlangıç tedavisi malabsorbsiyon durumları açısından genellikle parenteral verilmektedir. Tedavide metilkobalaminin teropatik dozları ile ilgili az sayıda çalışma olması nedeniyle siyanokobalamin veya hidroskobalamin kullanılmaktadır (119,120).

Hidroskobalaminin vücuttan atılımı siyanokobalamine göre daha yavaştır ancak transkobalaminle vücutta yaptığı komplekse karşı antikor oluştuğundan ve tolerans gelişimi olması nedeniyle tedavide daha çok siyanokobalamin kullanılmaktadır (87).

Çocuklarda vitamin B₁₂ eksikliğinin temeli diyetle alım yetersizliğidir. Oral tedavi yetişkinlerle kıyaslandığında daha uygundur. Hafif eksiklik durumunda diyetle hayvansal gıdaların eklenmesi veya oral yolla vitamin B₁₂ alınmasıyla tedavi edilebilmektedir (3).

Yetişkin ve adölesanlarda günlük kobalamin dozu 1000 mcg olup parenteral (intramuskuler veya derin subkutan) olarak uygulanmaktadır. Alınan kobalaminin 150 mcg'si emilirken, kalan kısmı idrarla hızlıca atılır. Daha küçük çocuklarda depoların küçük olması nedeniyle günlük 100 mcg hatta 50 mcg intramusküler olarak kullanılmaktadır (4).

Hızlı etkinliğine rağmen tek bir doz eksiklik tedavisinde yeterli değildir. Tedaviye yanıtı pekiştirmek, depoları doldurmak ve tekrarlanmasını önlemek için tekrarlayan dozlara ihtiyaç duyulmaktadır (4). Devam dozları parenteral veya oral olarak verilebilir. Malabsorbsiyon durumlarında oral dozların daha yüksek dozlarda verilmesi gerekebilir. Aynı zamanda parenteral tedaviye hastanın ve ailenin uyumu da önemlidir. Vitamin B₁₂ tedavisinin toksik olmadığı kabul edilmiş olsa bile özellikle çocuklarda 1000 mcg'lik günlük oral dozların uzun süreli etkisi bilinmemektedir (4,121).

Hem parenteral hem de oral tedavi planlanırken; 100-1000 mcg/gün 1 hafta süreyle her gün, ardından haftada 2 gün 2 hafta süreyle, daha sonra haftada 1 kere 1-2 hafta süreyle, en son aylık tedavi verilir. Altta yatan hastalık devam ediyorsa aylık dozlara devam edilir, eksiklik tedavi edildiğinde veya altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tedavi sonlandırılabilir (117).

İnfantlarda orta düzeyde kobalamin eksikliğinde (serum vitamin B₁₂ düzeyi ortalama 170 pmol/L, ortalama tHcy 7,46 µmol/L) 400 µg hidroskobalamin intramuskuler 6 hafta boyunca verildiğinde 4 ayda normal kobalamin seviyelerine ulaşılmıştır (3). Oral yoldan 3 ay süre ile 2000 mcg/gün vitamin B₁₂ tedavisinin 1000 mcg intramusküler vitamin B₁₂ tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (122,123).

Vitamin B₁₂ tedavisinin 1-2 hafta boyunca 250-1000 mcg olarak haftada üç ila yedi gün intramusküler kullanımının ardından bir ay boyunca haftada 1 kez devam dozları uygulanmaktadır. Devam dozları altta yatan nedene bağlı olarak ya da tam kan sayımı normal oluncaya kadar devam edilebilmektedir (124). Vitamin B₁₂ eksikliği olan hastalarda sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte günlük 2000 mcg oral vitamin B₁₂ tedavisinin kısa süreli hematolojik ve nörolojik iyileşmenin elde edilmesinde intramusküler tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (125).

2.2.9. Vitamin B₁₂ ve Folat Metabolizmasının İlişkisi

Hem folat hem vitamin B₁₂'nin temel fonksiyonu hücre çoğalması ve bölünmesi için gereken DNA sentezidir. Hücre çoğalmasının en hızlı olduğu sistem hematopoetik sistem (özellikle eritropoeaz) olduğundan dolayı eksiklikleri kemik iliğinin etkilenmesine bağlı megaloblastik anemi olarak karşımıza çıkmaktadır (4).

Homosisteinden metiyonin oluşum basamağında 5 metil tetrahidrofolat, metil grubu vericisi olarak görev görür. Vitamin B₁₂ eksikliğinde bu tepkime olmaz ve hücre içinde folat artar (metil tuzağı) (126). Tepkimenin gerçekleşmemesine bağlı olarak DNA yapısını oluşturan pürin ve timidin de novo sentezi bozulur. Kemik iliğinde çekirdek bölünme hızı azalır, bölünmeye devam eder sonuçta anormal büyük hücreler oluşur (4,83).

2.3. Folat

2.3.1. Tanım

Folik asit suda eriyen B grubu (B₉) vitaminlerindedir. Tek karbon atomu reaksiyonlarında görevli olup birçok kimyasal formu bulunmaktadır (127). Folat ve folik asit terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılmaktadır. Folik asit, kimyasal olarak sentezlenir, folatın sentetik formudur. Sentetik formu, biyolojik formundan daha dayanıklıdır (128).

2.3.2. Folat kaynakları

Bakteriler, mantarlar, bazı bitkiler tarafından folat de novo olarak sentezlenmektedir. İnsanlar folik asiti sentezleyemez, dışarıdan almak zorundadır (129). Koyu yeşil yapraklı sebzeler, portakal suyu, fındık, baklagiller ve hayvansal gıdalar yüksek miktarda folat bulunmaktadır (85). Karaciğer, ıspanak, kuşkonmaz, çiğ veya haşlanmış brüksel lahanasında en yüksek, beyaz pirinç, beyaz undan yapılan hamur işlerinde, şekerde en az orandadır (130). Kaynatma ve pişirme sırasında gıdalardaki folik asidin %50-90'ı, soğuk yerde saklanmazsa (buzdolabı gibi) sebzelerdeki folik asidin %70'i

3 gün içinde kaybedilmektedir (131). Bazı gıdaların içerdikleri folik asit miktarları Tablo 9’da bahsedilmiştir (132). Tablo 10’da Dünya Sağlık Örgütü ve ABD Ulusal Bilimler Tıp Enstitüsü’nün önerdiği günlük folat alım miktarı belirtilmektedir (85,133).

Tablo 9: Bazı Gıdaların İçerdikleri Folik Asit Miktarları (132)

| Gıda-miktarı | Folat miktarı (mcg) | Gıda-miktarı | Folat miktarı (mcg) |
|--------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| Alabalık (100g) | 700 | Yumurta (1 adet) | 25 |
| Karaciğer (100g) | 240 | Marul (1/2 fincan) | 40 |
| Kırmızı et (85g) | 221 | Mercimek (100 g) | 105 |
| Tavuk (145 g) | 373 | Yeşil fasülye (100 g) | 145 |
| Brüksel lahanası (156 g) | 157 | Soya fasülyesi (180 g) | 200 |
| Avakado (1 fincan) | 110 | Fındık (100g) | 56 |
| Muz (1 adet) | 25 | Kuşkonmaz (1 fincan haşlanmış) | 262 |
| Portakal (1 adet) | 30 | Brokoli (159g) | 168 |
| Çilek (1 fincan) | 40 | Ispanak (1 fincan) | 263 |

Tablo 10: Dünya Sağlık Örgütü’nün ve ABD Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitüsü’nün önerdiği günlük folat alım miktarı (85,133)

| YAŞ | IOM (1998) mcg/gün | DSÖ (2004) mcg/gün |
|----------|--------------------|--------------------|
| 0-6 ay | 65 | 80 |
| 7-12 ay | 80 | 80 |
| 1-3 yaş | 150 | 160 |
| 4-8 yaş | 200 | 4-6 yaş:200 |
| | | 7-9 yaş:300 |
| 9-13 yaş | 300 | 300 |
| >14 yaş | 400 | 400 |
| Gebelik | 600 | 600 |
| Emzirme | 500 | 500 |

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü IOM: Institute of Medicine

Doğumdan sonra bebeklerin primer folat kaynağı anne sütüdür. Özellikle kolostrumda folat miktarı yüksektir. Kolostrumun ortalama 4,4 ng/mL, bundan sonra gelen sütün 8,4 ng/mL ve postpartumdan sonraki sütün 16,5 ng/mL folat içerdiği saptanmıştır. Bu nedenle gebelik ve laktasyon döneminde özellikle folik asit ihtiyacı fazla olmaktadır. Formül mamalarda da folik asit bulunur. Keçi sütü ise folik asit yönünden fakirdir.

2.3.3. Folat Emilimi ve Depolanması

Diyetle alınan poliglutamat formunun (folat) absorpsiyon öncesinde monoglutamat formuna (folik asit) hücresele düzeyde hidrolize olması gerekmektedir (132). Bu enzimatik aktivite jejunumda daha yoğundur ve en fazla emilim yeridir. Emildikten sonra portal dolaşıma geçerek esas dolaşan form olan 5-metil tetrahidrofolat haline gelmektedir (83,134).

Karaciğer; depolama, metabolizma, safraya ve plazmaya salınım basamaklarını gerçekleştirmektedir. Yetişkinlerde tüm folat deposu 12 ila 28 mg olup bunun 6 ila 14 mg kadarı karaciğerde depolanır. Çocuklardaki veriler net olmamakla beraber perinatal dönemde ölen bebeklerde yapılan çalışmalarda; normal doğum ağırlığı olanlarda 0,76 mg, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise 0,13 mg hepatik folat deposu olduğu görülmüştür (85,135).

Biyoyararlanım aç karnına alındığında folik asit takviyeleri için %100, biyolojik form için %50'ye kadar değişmektedir (85). Plazmada albümin başta olmak üzere düşük ve yüksek affiniteli proteinlere bağlanarak taşınır (83).

2.3.4. Folatın Vücuttaki Görevleri

Folik asit hücrelerde oksidasyon basamaklarında tek karbon taşıyıcısı olarak görev almaktadır. DNA ve RNA'nın sentez ve onarımı için gerekli olan pürin (10 formil tetrahidrofolat) ve timidilatın de novo sentezi (5,10-metilentetrahidrofolat), homosisteinden metiyonin oluşumu (5-metiltetrahidrofolat), Hb'nin aminoasit metabolizmasının %10'unu oluşturan histidin katabolizması (glutamik aside dönüşür) ve serinden glisin oluşumunda esas görevli koenzimdir (83,136,137). Folik asit

takviyesiyle gebelikte NTD ve kolorektal kanser gelişimi riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Azalmış folat seviyeleri artmış tHcy düzeyi ile ilişkili bulunmuş olup, folik asit tedavisiyle tHcy düzeyinde azalma görülmüştür. Homosistein düzeyinin yüksekliği kardiyovasküler hastalık riskini arttığı gibi ileri yaşta depresyon ve demansa neden olmaktadır. Folik asit tedavisinin oluşabilecek bu durumları azaltılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (138). Tablo 11’de folik asit eksikliğinin nedenleri gösterilmektedir (83).

Tablo 11: Folik Asit Eksikliği Nedenleri (83)

| |
|--|
| <p>1. Yetersiz akm</p> <p>a. Yoksulluk, pişirme yöntemleri</p> <p>b. Keçi sütü ile beslenme</p> <p>c. Malnutrisyon</p> <p>d. Prematürite</p> <p>e. Fenilketanüri diyeti</p> |
| <p>2. Emilim kusurları</p> <p>a. Konjenital</p> <p>b. Akkiz (ince barsakta çok sayıda divertikül, kısmi ya da tam gasrektomi, ileitis, geniş spektrumlu antibiyotikler, intestinal lenfoma)</p> |
| <p>3. Gerekisim artışı</p> <p>a. Hızlı büyüme (prematürite, hamilelik)</p> <p>b. Kronik hemolitik hastalık</p> <p>c. Diseritropoetik anemi</p> <p>d. Lösemi, lenfoma gibi maligniteler</p> <p>e. Enfeksiyon, hipertiroidi gibi hipermetabolik durumlar</p> <p>f. Psöriazis, ekfoliyatif dermatit, dermatitis herpetiformis gibi cilt lezyonları</p> |
| <p>4. Folik asit metabolizmasındaki bozukluklar</p> <p>a. Konjenital</p> <p>i. MTHFR eksikliği</p> <p>ii. Glutamat formiminotransferaz eksikliği</p> <p>iii. Dihidrofolat redüktaz eksikliği</p> <p>b. Edinsel</p> <p>i. Folat antagonistleri: Metotreksat, primetamin, triamteren, pentamidin, trimetoprim</p> <p>ii. Alkolizm</p> <p>iii. Karaciğer hastalığı</p> <p>iv. İlaçlar</p> <p>v. B12 vitamini eksikliği</p> |
| <p>5. Atılımın artması (karaciğer hastalıkları, dializ, vitamin B₁₂ eksikliği)</p> |

MTHFR: metiltetrahidrofolat redüktaz

Folat eksikliği, DE'nin yanında dünya çapında en yaygın mikro besin eksikliğidir (132). Folat eksikliği yetişkin ve her yaştaki çocukların %16'sından fazlasını etkilemektedir. Eksikliğin ana nedeni beslenme yetersizliğidir. Gıda takviyesi yapılan ülkelerde sıklığında belirgin azalma görülmektedir (139).

2.3.5. Klinik bulgular

Yetersiz folat alımı durumunda başta NTD olmak üzere doğumsal anomaliler, ilişkisi net açıklanamasa da kolon kanseri dahil olmak üzere mide, uterus kanseri riskinde artış, artan homosistein düzeyine bağlı kardiyovasküler problemler ve tromboz riskinde artış, yaşlılarda belirgin bilişsel işlevsel bozukluğa neden olduğu bilinmektedir (130,132).

Olgun eritrositler ve lenfositlerin folat taşıma ve depolama özelliğinden dolayı eksiklikler ilk olarak eritrositlerde ve yapım-yıkım oranının fazla olduğu kemik iliğinde ortaya çıkmaktadır (134). Bu durum vitamin B₁₂ eksikliğinde olduğu gibi megaloblastik anemiye neden olmaktadır. Oral olarak alınan folatın depolarının düşük olması nedeniyle eksikliğine bağlı olarak megaloblastik anemi gelişme hızı, vitamin B₁₂ ile karşılaştırıldığında yüksektir. Folat eksikliğinde klinik bulgular 4-5 ay kadar kısa sürede ortaya çıkmaktadır (4).

Folik asit eksikliğinde ortaya çıkan nörolojik bulgular, vitamin B₁₂ eksikliğindeki gibi demyelinizan bulgulara neden olmamaktadır. Yetişkinlerde sinirlilik, unutkanlık gibi ruhsal durum değişiklikleri tanımlanmaktadır. Ancak yetişkinlerde folik eksikliği her zaman tek başına olmadığı için oluşan değişikliklerin özgülüğü yetersiz kalmaktadır. Çocuklarda özellikle kalıtsal nedenlere bağlı olarak oluşan folik asit eksikliğinde (folat malabsorpsiyonu, MTHFR mutasyonu, serebral folat eksikliği) myelopati, mikrosefali, mental retardasyon ve gelişimsel gecikme tanımlanmaktadır (4). Gastrointestinal sistem mukozasında ve dilde vitamin B₁₂ eksikliğindeki gibi değişiklikler olmaktadır. Gebelik döneminde annedeki folik asit yetersizliğine bağlı olarak NTD oluşmaktadır (138,140). Folik asit eksikliğinin NTD defekti ile ilişkisinin ortaya koyulması ile beraber Ocak 1988' den beri ABD, Kanada ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde tüm zenginleştirilmiş tahıl ve tahıl ürünlerine (makarna, un, kahvaltılık gevrek, pirinç gibi) 1,4 mg/kg tahılda folik asit takviyesi

zorunlu kılınmıştır (141). Bu durum serum ve eritrosit folat konsantrasyonlarının artışıyla beraber NTD'den etkilenen gebeliklerin insidansını ABD'de % 26, Kanada'da % 48 oranında azaltmıştır (142,143).

Avrupa ülkelerinde ise gıdalara folik asit takviyesi eklenmesi ile ilgili endişeler bulunmaktadır. Bunun nedeni; folik asit takviyesi ile beraber oluşan anemi düzeltilirken (megaloblastik anemi) vitamin B₁₂ eksikliğinin gözden kaçması ve eksikliğe bağlı oluşan nörolojik hasarın daha da ağırlaşabileceği konusundaki fikir ayrılıklarıdır (144). Ülkemizde Türk Gıda Kodeks Yönetmeliğine göre sofraya tuzlarına iyot katılması zorunludur. Ancak folik asit ile zenginleştirilmesi yaygın değildir (145).

Antikarsinojenik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte DNA metilasyonu ile ilişkili olarak kolorektal kansere karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (146,147). Folik asit eksikliğinde artan tHcy düzeylerinin erişkinlerde aterosklerotik değişikliklere neden olduğu öne sürülmektedir. Aynı zamanda artan tHcy düzeyi gebelerde preeklampsi, plasenta dekolmanı, IUGR, erken doğum riski ve intrauterin ölüm riskini artırmaktadır (148).

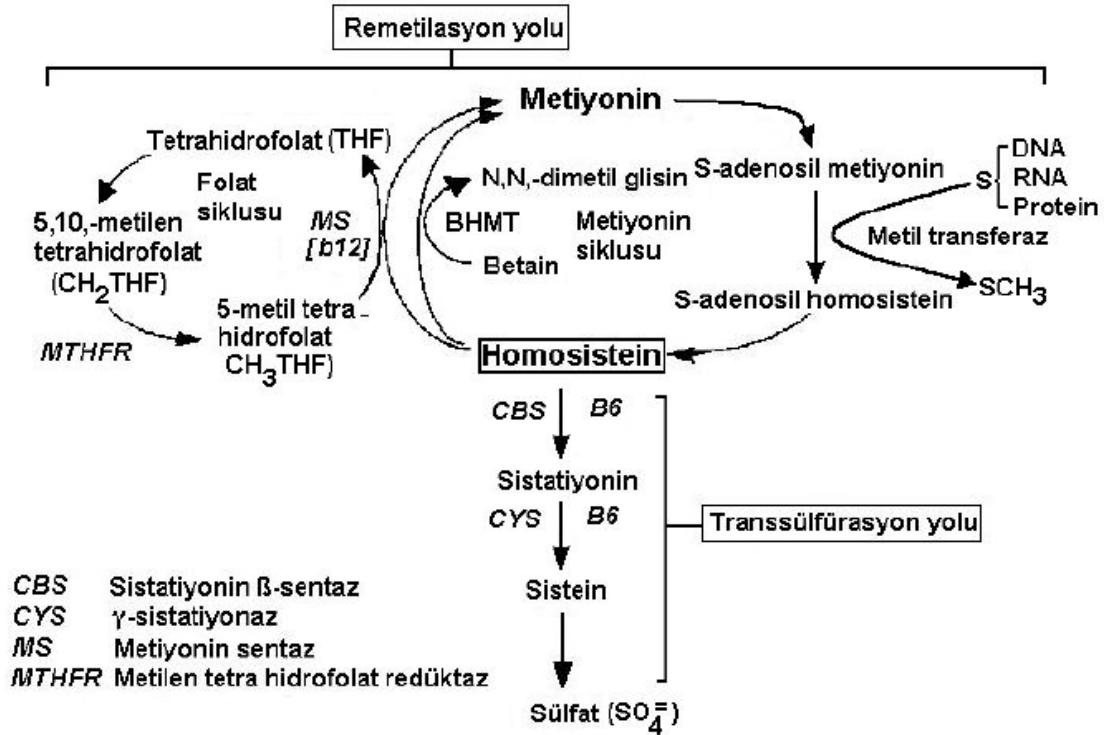
2.3.6. Folik Asit Eksikliğinde Tanı ve Laboratuvar

1. Ayrıntılı öykü
 - a. Beslenme alışkanlığı
 - b. İlaç kullanımı (antibiyotik, antikonvulzan gibi)
 - c. İshal malabsorbsiyon gibi gastrointestinal problem eşlik edip etmediği
2. Tam kan sayımı (Hb, MCV, RDW, periferik yayma bulguları, mutlak retikülosit sayısı trombosit ve nötrofil şekilleri) ve kemik iliği bulguları megaloblastik anemi ile uyumludur (83).
3. Serum folat düzeyi: Referans aralıkları yaygın olarak değişmekle beraber; < 3 ng/ mL düşük, 3-5 ng/ mL sınırdadır, 5-6 ng/ mL normal olarak değerlendirilmektedir (117).
4. Eritrosit folat düzeyi: Serum folat düzeyi sınırdadır olan hastalarda kullanılabilir (117). Ancak kullanımının yaygın olmaması, referans aralıklarının standardize edilememesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. 160 ng/ mL altındaki değerler eksikliği düşündürmektedir (83).

5. Homosistein: Hem folat hem de vitamin B₁₂ eksikliğinde yükselir. Tanısal özgüllüğünün düşük olması nedeniyle yüksekliğinden çok normal olması klinik aneminin dışlanması için anlamlı olarak kabul edilmektedir (148). Özellikle folik asit eksikliğinin erken döneminde klinik bulgular ortaya çıkmadan artış görülmektedir (131).
6. Konjenital metabolizma bozukluklarında enzim düzeyi (83)

2.3.7. Homosistein

Hayvansal gıdalarda daha fazla bulunan metiyonin katabolizması sırasında oluşan sülfür içeren esansiyel bir aminoasittir. Normalde dışarıdan diyetle alınmamaktadır. Homosistein kofaktör olarak vitamin B₁₂'yi kullanırsa remetilasyonla metiyonine (metiyonin sentaz enzimi), vitamin B₆ kullanırsa transsülfürasyonla sisteine (sistatoin beta sentetaz, sistationin liyaz) metabolize olmaktadır (Şekil 1) (149).



Şekil 1: Homosistein metabolizması (149)

Transsülfürasyon yolunda oluşan sisteine, sülfata hidrolize edilerek idrarla atılmaktadır (150). Remetilasyon yolunda homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir.

1. Betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür.

2. 5- metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5- 10 metilen tetrahidrofolat, MTHFR enzimi aracılığıyla 5- metiltetrahidrofolata dönüşür. 5- metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktararak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür (151-153).

2.3.8. Plazmada Homosistein Yüksekliği Nedenleri (4)

1. Edinilsele kobalamin eksikliği
2. Kalıtsal kobalamin emilim ve taşınma kusuru
3. Metiyonin sentaz enzim reaksiyonunu bozan kalıtsal kobalamin mutasyonları
4. NO (nitrik oksit) toksisitesi
5. İnfantların ilk yılında olası kobalamin eksikliği
6. Böbrek yetmezliği
7. Edinilmiş ya da kalıtsal folat eksikliği
8. Folat ile ilgili polimorfizimler (MTHFR homozigot polimorfizmi)
9. Homosistein metabolizmasındaki kobalamin veya folat ile ilişkisiz enzim kusurları
10. Hipotiroidizm, Akut lenfoblastik lösemi, psöriazis, yaşam tarzı gibi çeşitli nedenler
11. Vitamin B₆ eksikliği
12. Antikonvulzan, trimetoprim, levadopa gibi ilaç kullanımı
13. Ciddi alkol bağımlılığı

Beslenme ve genetik faktörler homosistein konsantrasyonunu düzenlemektedir (154,155). Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda yaşla beraber homosistein düzeylerinde artış saptanmaktadır (156, 157).

Vitamin B₁₂ ve folatın yetersiz alımı, serumda düşük konsantrasyonlarına neden olur ve plazma homosistein düzeyi artar, şiddetli eksikliklerde çok yüksek homosistein düzeyleri bildirilmektedir (149).

Plazmada eser miktarda (~ %1) indirgenmiş formda bulunmaktadır. Başta albümin olmak üzere %70 oranında proteinlere bağlıdır. Homosisteinler %30 oranında ağırlıklı olarak sistein ile birlikte düşük molekül ağırlıklı disülfid bağları oluşturmaktadır. Plazma ve/veya serumda homosistein ölçülürken tHcy ölçülmektedir (158,159).

Plazma homosistein düzeyi ile ilgili standartlar tam olarak belirtilmemekle birlikte 5-15 µmol/L normal, 16µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (151). Pediyatrik hastalardaki normal değeri 3,7-10,3 µmol/L'dir (159). Pediyatrik hastalardaki homosistein düzeyleri Tablo 12'de gösterilmektedir (4).

Tablo 12: Pediyatrik hastalarda homosistein düzeyi (4)

| Yaş | tHcy (µmol/L) |
|--------------|---------------|
| 4 gün | 6,2 (5,0-7,5) |
| 6 hafta-6 ay | 7,5 (6,1-9,2) |
| 1-10 yaş | 5,2 (4,7-6,0) |
| 10,5-15 yaş | 6,5 (5,7-7,8) |
| 15,5-19 yaş | 7,8 (6,6-9,1) |

Hiperhomosistenimide tedavi nedene yönelik olarak değişmektedir. Enzimatik basamakta görevli olan vitaminlerin (folik asit, vitamin B₁₂, vitamin B₆) yerine koyulması ile düzeyi düşmektedir. Genetik olarak enzimlerdeki yetersizliğe bağlı artışta, taşıyıcı bireylerin ve bu bireylerin çocuklarının belirlenmesi; erken yaşta aterosklerotik hastalıkların gelişme riskinin azaltılması ve tedavi için gereken önlemlerin alınması açısından önemlidir (160).

2.3.9. Folik asit eksikliğinde tedavi

1. Edinilse folat eksikliğinde tedavi

Diyete bağılı olarak oluşan folat eksiklikleri yetişkin ve büyük çocuklarda 1 mg/gün folat alımı ile kolayca tedavi edilebilir. İnfantlarda megaloblastik anemi 10-50 mcg/gün dozlara yanıt vermektedir. 50 mcg'lık devam dozları ile devam edilir.

Parenteral tedavi nadiren gerekir. Malabsorbsiyon bozukluğu olan hastalarda bile hastanın yaşına ve kilosuna bağlı olarak 5 mg'a kadar yüksek dozlarda folik asit verilebilmektedir. Bu hastalarda tedavi cevabı izlenmelidir (4).

Tedavide dikkat edilmesi gereken öncesinde vitamin B₁₂ eksikliğinin olmadığının gösterilmesidir. Folat eksikliği ile beraber vitamin B₁₂ eksikliğinin olması durumunda hematolojik problemler düzelme gösterse de nörolojik problemler tek başına folat tedavisi düzelme göstermez (117). Depolar genellikle 1-3 ay içinde tamamen doldurulur. Eksikliğin temel nedeninin geri döndürülemez (talasemi, kronik hemolitik anemi, glutensiz diyete cevap vermeyen malabsorbsiyon) olması durumu dışında daha uzun süre kullanımı önerilmez (83). Folat ve kobalamin eksikliği olan hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularının iyileşme hızı Tablo 13'de gösterilmiştir (4).

2. Kalıtsal Folat Eksikliklerinde Tedavi

Hereditör folat malabsorbsiyonunda günlük oral 40 mg veya daha düşük dozlarda paranteral folik asit tedavisi hematolojik anormalliği düzeltir. Tedavideki amaç beyin omurilik sıvısındaki folat seviyelerini normal tutmak olduğu için oral dozlar gerekirse 100 mg veya daha fazla arttırılabilir Ancak nörolojik bulguların tedavisi için folinik asit gerekmektedir. Serebral folat, ağır metilentetrahidrafolat redüktaz ve dihidrofolat redüktaz eksikliğinde de tedavide folinik asit kullanılmaktadır (83,149).

Tablo 13: Etkin Tedaviyle Beraber Folat ve Kobalamin Eksikliği Olan Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgularının İyileşme Hızı (4)

| Tedavi başlangıcından sonra geçen süre | Tedavi cevabı |
|---|---|
| Gün 1 | Hastalar kendilerini iyi hissetmeye başlar İnefektif eritropoez düzelir Kobalamin eksikliği olanlarda serum folat düzeyleri düşmeye başlar. |
| Gün 2 | Retikülositlerde yükselme, WBC ve trombosit sayısı düşmüşse yükselmeye başlar Ağrılı dil şikayeti düzelmeye başlar Eritropoez normablastik olur |
| Gün 3 | Serum LDH seviyeleri düşmeye başlar Folat eksikliği olanlarda serum kobalamin düzeyleri artmaya başlar |
| Gün 5 | Retikülosit sayısı pik yapar RBC artar, MCV düşmeye başlar WBC ve trombosit sayısı normale döner Metilmalonik asit ve homosistein seviyeleri düzelmeye başlar |
| 2.hafta | Dil ve gastrointestinal sistem semptomları tamamen kaybolur Nörolojik anormallikler iyileşmeye başlar Nötrofil hipersegmentasyonunda düzelme ve kemik iliğinde dev metamyelositlerde kaybolma MCV de düzelme |
| 6-8.hafta | Tam kan sayımında tamamen düzelme |

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğe Mayıs 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran, tamamen gönüllük esasına dayanılarak ebeveynlerin tarafından doldurulmuş anketi (Ek-1) ve yazılı onam formu (Ek-2) olan 223 kız, 169 erkek olmak üzere toplam 392 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastane etik kurulundan 19/04/2017 tarihli 2017-53-19/04 no'lu onay alındı. Çalışmaya katılan çocuklar için belirlenen kriterler:

1. Yaş aralığının 6-14 olması
2. Kronik hastalığı olmaması
3. Sürekli kullandığı ilaç olmaması
4. Son iki hafta içinde enfeksiyon öyküsünün olmaması
5. Yakın zamanda vitamin B₁₂, folat, demir içeren preparat kullanmamış olması
6. Boy ve kilo percentilinin <3p ve >97p olmaması
7. Anket formunu doldurmuş olması

Çalışmaya katılan çocukların ebeveynleri ile anket formu yüz yüze dolduruldu. Anket formu ile demir, vitamin B₁₂ ve folat durumunu etkileyecek diyet, enfeksiyon öyküsü, kullanılan ilaçlar, demir ve vitamin desteği alımı, anne sütü alımı, sosyoekonomik düzey gibi parametreler sorgulandı.

Çalışmaya katılan çocukların antropometrik ölçümleri her çocuk için düzenli kalibre edilmiş aynı ölçü malzemeleri kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

Çalışmaya dahil edilen çocuklardan hemogram, demir, TDBK, ferritin, folat, vitamin B₁₂ ve homosistein düzeyi için uygun tüplere kan alındı. Hemogram için EDTA'lı tüp, diğer parametreler içinde antikoagülan içermeyen düz tüp kullanıldı.

Tam kan sayımı 2 ml'lik K3 EDTA tüpüne alındı ve aynı gün Beckman Coulter LH-780, Germany cihazı ile çalışıldı. Hemoglobün alt sınırı 6-12 yaş aralığı için 11,5 g/dl, 12-14 yaş aralığı için kızlarda 12g/dl ve erkeklerde 13 g/dl olarak belirlendi.

Beyaz küre sayısı 6-8 yaş için 5000-14500 hücre/mm³, 8-14 yaş için 4500-13500 hücre/mm³ olarak kabul edildi (14).

Demir, TDBK, ferritin, folat, vitamin B₁₂ ve homosistein düzeyi Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum demir düzeyleri end point kolorimetrik test yöntemine dayanan demir kiti ile AU 2700 (Beckman Coulter, Tokyo, Japan) cihazında ölçüldü. Unsature Demir Bağlama Kapasitesi (UIBC), end point kolorimetrik test yöntemine dayanan UIBC kiti ile AU 2700 cihazında ölçüldü. Total Demir Bağlama Kapasitesi, Unsature Demir Bağlama Kapasitesi ile serum demir konsantrasyonunun toplanmasıyla hesaplandı. Ferritin, vitamin B₁₂ ve folat düzeyi iki bölgeli immüno enzimatik ("sandviç") test yöntemi ile UniCel DxI 600 (Beckman Coulter, CA, USA) cihazında ölçüldü. Ferritin alt sınırı 12ng/dl, demirin alt sınırı ise 70µg/dl olarak belirlendi (14). Vitamin B₁₂ için alt değer 200 pg/ml, vitamin B₁₂ yetersizlik için sınır 200-300 pg/ml, folat için alt değer 3ng/ml, folat için yetersizlik sınırı 3-5 ng/ml olarak belirlendi (117).

Homosistein Ölçümü: Serum homosistein düzeyinin ölçümü solid faz kompetatif ELISA prensibine dayanan Axis-Shield Diagnostic (Dundee, United Kingdom) markalı kiti kullanılarak yapıldı.

Testin Prensi: Ditiyotreitol kullanılarak proteinlere bağlı ve disülfid homosistein molekülleri serbest homosistein formuna dönüştürülür. Daha sonra serbest homosistein molekülleri, eklenen adenzin varlığında S-adenozil homosistein (SAH) hidrolaz enzimi ile SAH molekülüne dönüştürülür. Oluşan SAH molekülleri ELİSA yöntemi ile ölçülerek total homosistein düzeyleri belirlenmiş olur.

Kullanılan homosistein kitinin içeriği:

| | |
|-------------------------|--|
| Reaktif A | Fosfat tampon |
| Reaktif B | Adenosin, ditiyotritol ve sitrik asit |
| Reaktif C | S-adenozil homosistein (SAH) hidrolaz |
| Reaktif D | %0.15 Mertiolat içeren fosfat tamponu (enzim inhibitör) |
| Reaktif E | Adenozin deaminaz |
| Reaktif F | Monoklonal fare-anti-S-adenozil-Lhomosistein-antikoru |
| Reaktif G | Anti-fare-antikor enzim konjugat |
| Reaktif H | Tetrametil benzidin substrat |
| Reaktif S | Sülfirik asit |
| Yıkama Solusyonu | Tween 20,BSA içeren fosfat tamponu |
| Kalibratör | 2 - 4 - 8 - 15 - 30 - 50 µmol/L konsantrasyonda S-adenozil homosistein |
| Kontrol | Düşük (5.6-8.4 µmol/L), Orta (10-15 µmol/L) ve Yüksek (20-30 µmol/L) |
| Mikroplak | S-adenozil homosistein ile kaplı kuyucuklar içeren mikroplak |

Örneklerin hazırlanması: Örnek hazırlama solusyonu reaktif A 4.5 ml, reaktif B 0.25 ml ve reaktif C 0.25 ml karıştırılmasından elde edilir. Daha sonra aşağıdaki işlemler numune, kalibratör ve kontrol için gerçekleştirilir.

| | Örnek | Kontrol | Kalibratör |
|---|---------------|----------------|-------------------|
| Numune/Kontrol/Kalibratör | 25 µl | 25 µl | 25 µl |
| Örnek Hazırlama Solusyonu (Reaktif A+B+C) | 500 µl | 500 µl | 500 µl |
| Karıştırılır ve 37 °C sıcaklıkta üzerleri parafilm ile kaplanarak 30 dakika inkübe edilir | | | |
| Reaktif D | 500 µl | 500 µl | 500 µl |
| Karıştırılır ve oda ısısında 15 dakika inkübe edilir | | | |
| Reaktif E | 500 µl | 500 µl | 500 µl |
| Karıştırılır ve oda ısısında 5 dakika inkübe edilir | | | |

ELİSA mikroplak çalışma prosedürü: Hazırlanan numune, kontrol ve kalibratörler aşağıdaki prosedüre göre çalışıldı.

| | Mikroplak Kuyucuk |
|---|--------------------------|
| Numune/Kontrol/Kalibratör | 25 µl |
| Reaktif F | 200 µl |
| S-adenozil homosistein ile kaplanmış kuyucuklara eklenir ve oda ısısında 30 dakika inkübe edilir. Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 400 µl yıkama solusyonu ile 3 kez yıkama | |
| Reaktif G | 100 µl |
| Oda ısısında 20 dakika inkübe edilir Yıkama cihazında her bir kuyucuk için 400 µl yıkama solusyonu ile 3 kez yıkama | |
| Reaktif H | 100 µl |
| Oda ısısında 10 dakika inkübe edilir (karanlıkta) | |
| Reaktif S | 100 µl |

ELISA okuyucu cihazda 450 nm'de 15 dakika içinde absorbanlar alındı. Sonuçlar kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak cihaz tarafından otomatik olarak hesaplandı. Testin ölçüm aralığı 2 ile 50 µmol/L'dir. Plazma homosistein düzeyi ile ilgili standartlar tam olarak belirtilmemekle birlikte 5-15 µmol/L normal, 16µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edildi (151).

3.3. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19,0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. 3 grup karşılaştırmaları sonunda anlamlı farklılık bulunan değişkenler için 2'li alt grup karşılaştırmalarında Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson Ki-kare, Yates Ki-kare ve Fisher kesin Ki-kare testleri kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 6-14 yaş aralığında 223 kız, 169 erkek toplam 392 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Kızlar tüm olguların %56,9'unu, erkekler %43,1'ini oluşturmaktadır. Tablo 14'te olguların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 14: Çalışmaya Katılan Olguların Demografik Özellikleri

| Özellik | | n | % |
|--------------|-------------|-----|------|
| Cinsiyet | Kız | 223 | 56,9 |
| | Erkek | 169 | 43,1 |
| Yaş grupları | 6-10 | 211 | 53,8 |
| | 11-14 | 181 | 46,2 |
| Boy | 50P ve altı | 159 | 40,6 |
| | 50P üstü | 233 | 59,4 |
| Kilo | 50P ve altı | 185 | 47,2 |
| | 50P üstü | 207 | 52,8 |

Çalışmaya dahil edilen 392 çocuğun %60,5'inde DE, %13,5'inde anemi, %11,5'inde DEA, %33,4'ünde vitamin B₁₂ eksikliği, %0,5'inde folat eksikliği bulunmuştur. Ayrıca vitamin B₁₂ ve folat yetersizliği değerlendirildiğinde sırasıyla % 33,9 ve %7,1 olarak bulunmuştur. Tablo 15'te demir, vitamin B₁₂, folat eksikliği ve hiperhomosisteineminin cinsiyete göre prevalansı verilmiştir.

Tablo 15: Demir, Vitamin B₁₂, Folat Eksiklik ve Hiperhomosisteinemi Prevalansı

| | Kız n (%) | Erkek n (%) | Toplam n (%) |
|-----------------------------------|--------------|----------------|-----------------|
| Demir eksikliği | 132 (%59,2) | 105 (%62,1) | 237 (%60,5) |
| Vitamin B ₁₂ eksikliği | 71 (%31,8) | 60 (%35,5) | 131 (%33,4) |
| Folat eksikliği | 1 (%0,4) | 1 (%0,6) | 2 (%0,5) |
| Hiperhomosisteinemi | 36 (%16,1) | 33 (%19,5) | 69 (%17,6) |

Demir eksikliği olan olguların %31,6'sında vitamin B₁₂ eksikliği, %33,8'inde vitamin B₁₂ yetersizliği saptanmıştır. Demir eksikliği ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Demir eksikliği olanların %10,1'inde folat düzeyi eksik ve yetersiz olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p=0,037). Tablo 16'da demir düzeyi ile vitamin B₁₂ ve folat düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 16: Demir Düzeyi ile Vitamin B₁₂ ve Folat Düzeyi Arasındaki İlişki

| | | Vitamin B ₁₂ Düzeyi | | | p | Folat Düzeyi | | p |
|----------------------------|------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|-------|-------------------------------|-----------------|-------|
| | | Eksiklik n (%) | Yetersiz n (%) | Normal n (%) | | Eksik ve yetersiz n (%) | Normal n (%) | |
| Demir Eksikliği | Var | 75 (%31,6) | 80 (%33,8) | 82 (%34,6) | >0,05 | 24 (%10,1) | 213 (%89,9) | 0,037 |
| | Yok | 56 (%36,1) | 53 (%34,2) | 46,3 (%29,7) | | 6 (%3,9) | 149 (%96,1) | |

Vitamin B₁₂ eksikliği olan olguların %10,7'sinde folat yetersiz ve eksik olarak saptanmıştır. Vitamin B₁₂ eksikliği ile folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Tablo 17'de vitamin B₁₂ düzeyi ile folat düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 17: Vitamin B₁₂ ve Folat Düzeyi Arasındaki İlişki

| | | Vitamin B ₁₂ Düzeyi | | | p |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------------|-------|
| | | Eksiklik n (%) | Yetersiz n (%) | Normal n (%) | |
| Folat Düzeyi | Eksiklik ve yetersizlik | 14 (%10,7) | 10 (%7,5) | 6 (%4,7) | >0,05 |
| | Normal | 117 (%89,3) | 123 (%92,5) | 122 (%95,3) | >0,05 |

Tüm olguların %13,5'inde anemi saptanmıştır. Aneminin yaş gruplarına göre dağılımı 6-10 yaş arasında %11,4, 11-14 yaş aralığında ise %16 olarak bulunmuştur. Anemi görülme sıklığı ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır ($p>0,05$). Demir eksikliği anemisi 6-10 yaş arasında %9,5, 11-14 yaş arasında %13,8 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Anemi saptanan olguların %11,5'inde vitamin B₁₂ eksikliği ve %13,5'inde vitamin B₁₂ yetersizliği saptanmıştır. Anemi ile vitamin B₁₂ ve folat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Demir eksikliği olan %60,5 olgunun %18,1'inde anemi, %11,5'inde DEA bulunmuştur. Anemi ile DE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,002$). Tablo 18'de anemi prevalansı ile demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği ilişkisi gösterilmektedir.

Tablo 18: Anemi Prevalansı ile Demir, Vitamin B₁₂ ve Folat Düzeyinin İlişkisi

| | | Anemi | |
|--|------------|--------------|--------------|
| | | Var n (%) | Yok n (%) |
| Demir Eksikliği | Var | 43 (%18,1) | 194 (%81,9) |
| | Yok | 10 (%6,5) | 145 (%93,5) |
| | | | |
| Vitamin B₁₂ Eksikliği* | Var | 15 (%11,5) | 116 (%88,5) |
| | Yok | 20 (%15,6) | 108(%84,4) |
| | | | |
| Folat Eksiklik ve yetersizlik | Var | 4 (%13,3) | 26 (%86,7) |
| | Yok | 49 (%13,5) | 313 (%86,5) |

*Vitamin B₁₂ yetersizliği olanlar alınmamıştır

Cinsiyete göre demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Homosisteinin plazma düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Boy ve kilo persentili 50 ve altında olanlarla, 50'nin üzerinde olanlar arasında demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olgular 6-10 yaş ve 11-14 yaş olarak iki ayrı grup olarak incelendiğinde, DE ve folat eksikliği açısından yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Vitamin B₁₂ eksikliğinin 11-14 yaş aralığında daha fazla olduğu görülmüş ve

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Hiperhomosisteinemi 6-10 yaş arasında %16,6, 11-14 yaş arasında %18,8 oranında bulunmuş olup yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tablo 19’da demir, vitamin B₁₂, folat eksikliğinin ve hiperhomosisteineminin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi yapılmıştır.

Tablo 19: Yaş Gruplarına göre Demir, Vitamin B₁₂, Folat Eksikliği ve Hiperhomosisteinemi

| | Yaş grubu | | p |
|---|---------------------|----------------------|--------|
| | 6-10 yaş (n=211) | 11-14 yaş (n=181) | |
| Demir Eksikliği | 132 (%62,6) | 105 (%58) | >0,05 |
| Vitamin B₁₂ Eksikliği | 52 (%24,6) | 79 (%43,6) | <0,001 |
| Folat eksikliği | 1 (%0,5) | 1 (%0,6) | >0,05 |
| Hiperhomosisteinemi | 35(%16,6) | 34(%18,8) | >0,05 |

Sosyoekonomik düzeyin demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliğine etkisini belirlemek için ailelere aylık gelir düzeyi, kendi evi ya da kiracı olup olmadığı, evde yaşayan kişi sayısı, anne ve babanın eğitim durumu, anne ve babanın mesleği, yaşadığı yerleşim yerini (kırsal kesim, ilçe, şehir merkezi) içeren sorular sorulmuştur.

Demir eksikliği sıklığını sosyoekonomik düzeyi sorgulayan parametrelerle karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gelir düzeyinin vitamin B₁₂ eksikliği ile ilişkisi incelendiğinde aylık gelir düzeyi düşük olanlarda vitamin B₁₂ eksikliği daha yüksek oranda görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Evde yaşayan kişi sayısı arttıkça (5-10 kişi arasında) vitamin B₁₂ eksikliği %45, vitamin B₁₂ yetersizliği ise %38,3 oranında saptanmıştır. Hane halkının sayısı >5 olduğunda vitamin B₁₂ düzeylerinde azalma görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,038$).

Vitamin B₁₂ eksikliği ile anne ve babanın öğrenim durumları karşılaştırıldığında ilköğretim ve altında olanlarda vitamin B₁₂ eksikliği istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$).

Folat eksiklik ve yetersizliği ile sosyoekonomik düzeyi sorgulayan parametrelerle karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Beslenme alışkanlıkları ile demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği ilişkisini incelemek amacıyla aileler tarafından doldurulan ankette süt, kırmızı et, kuru bakliyat, yumurta, çay, balık, yeşil yapraklı sebze tüketimleri sorgulanmıştır. Tablo 20’de tüm olguların beslenme alışkanlıklarına göre dağılımı verilmiştir.

Tablo 20: Beslenme Alışkanlıklarına Göre Dağılım

| Özellik | | n=392 | % |
|----------------------|------------------|-------|------|
| Süt | Tüketmiyor | 87 | 22,2 |
| | Haftada 1-2 | 126 | 32,1 |
| | Günde 1-2 bardak | 164 | 41,3 |
| | Günde >2 bardak | 15 | 3,8 |
| Kırmızı et | Tüketmiyor | 74 | 18,9 |
| | Haftada 1 | 157 | 40,1 |
| | Haftada 2 | 94 | 24 |
| | Haftada >3 | 67 | 17,1 |
| Kuru bakliyat | Tüketmiyor | 36 | 9,2 |
| | Haftada 1 | 147 | 37,5 |
| | Haftada 2 | 150 | 38,3 |
| | Haftada >3 | 59 | 15,1 |
| Yumurta | Tüketmiyor | 39 | 9,9 |
| | Haftada 1 | 51 | 13 |
| | Haftada 2 | 66 | 16,8 |
| | Haftada >3 | 236 | 60,2 |
| Çay | Tüketmiyor | 84 | 21,4 |
| | Haftada 1-2 | 95 | 24,2 |
| | Günde 1-2 | 181 | 46,2 |
| | Günde >3 | 32 | 8,2 |
| Balık | Tüketmiyor | 121 | 30,9 |
| | Haftada 1 | 202 | 51,5 |
| | Haftada 2 | 53 | 13,5 |
| | Haftada >3 | 16 | 4,1 |
| Yeşil yapraklı sebze | Tüketmiyor | 70 | 17,9 |
| | Haftada 1 | 93 | 23,7 |
| | Haftada 2 | 98 | 25 |
| | Haftada >3 | 131 | 33,4 |

Sorgulanan parametrelerle DE arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kırmız et tüketimine göre vitamin B₁₂ eksikliği değerlendirildiğinde; kırmız et tüketimi daha düşük olanlarda, fazla olanlara göre vitamin B₁₂ eksikliği istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

Balık tüketim sıklığına göre vitamin B₁₂ eksikliğini değerlendirdiğimizde hiç tüketmeyenlerde vitamin B₁₂ eksikliği %35,9, haftada 3 kere ve daha fazla tüketenlerde ise %3,1 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Diğer bakılan beslenme alışkanlıkları ile vitamin B₁₂ eksikliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yeşil yapraklı sebze tüketmeyenlerde folat eksikliği %40, haftada 3 günden fazla tüketenlerde ise %16,7 oranında saptanmıştır. Yeşil yapraklı sebze tüketimiyle folat eksikliği ve yetersizliği görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,007$). Bakılan diğer parametrelerle folat eksiklik ve yetersizliği arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki gösterilememiştir ($p>0,05$).

Anket formunda hastaların kilo kaybı, kilo alma güçlüğü, diş bozukluğu, tırnak bozukluğu gibi klinik semptomları sorgulanarak demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği ile ilişkisi saptanmak istenmiştir. Tablo 21'de klinik semptomlar ve görülme sıklığı verilmiştir.

Tablo 21: Demir, Vitamin B₁₂ ve Folat Eksikliği Olan Çocuklarda Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

| | DE olanlar n(%) | Vit. B ₁₂ Eksikliği olanlar n(%) | Folat eksikliği ve yetersizliği olanlar n(%) | Toplam n(%) |
|---------------------------------------|-----------------|---|--|-------------|
| Diş çürükleri, diş problemleri | 90 (%38) | 37(%28,2) | 11(%36,7) | 135 (%34,4) |
| İştahsızlık | 67(%28,3) | 28(%21,4) | 9(%30) | 97 (%24,7) |
| Unutkanlık | 69(%29,1) | 34(%26) | 6(%20) | 91 (%23,2) |
| Solgunluk, halsizlik | 56(%23,6) | 32(%24,4) | 13(%43,3) | 87 (%22,2) |
| Baş ağrısı | 59(%24,9) | 37(%28,2) | 9(%30) | 82 (%20,9) |
| Kilo kaybı, kilo alma güçlüğü | 47 (%19,9) | 16 (%12,2) | 7 (%23,3) | 71 (%18,3) |
| Ağız içinde yara, aft | 36(%15,2) | 21(%16) | 5(%16,7) | 60 (%15,3) |
| Saçlarda kırılma | 29(%12,2) | 18(%13,7) | 2(%6,7) | 52 (%13,3) |
| Tırnak bozukluğu | 33(%13,9) | 14(%10,7) | 4(%13,3) | 45 (%11,5) |
| Parazit öyküsü | 25(%10,5) | 16(%12,2) | 6(%20) | 40 (%10,2) |
| Gastrointestinal problemleri | 23(%9,7) | 9(%6,9) | 5(%16,7) | 33 (%8,4) |
| Psikiyatrik problemler | 25 (%10,5) | 8(%6,1) | 3(%10) | 30 (%7,7) |
| Denge bozukluğu | 13(%5,5) | 7(5,3) | 3(%10) | 19 (%4,8) |
| Ellerde titreme | 10(%4,2) | 9(%6,9) | 3(10) | 17 (%4,3) |
| Pika öyküsü | 7(%3) | 4(%3,1) | 3(%10) | 12 (%3,1) |

Demir eksikliği olanların %19,9'unda, vitamin B₁₂ eksikliği olanların %12,2'sinde, folat eksikliği ve yetersizliği olanların %23,3'ünde kilo alım güçlüğü ve kilo kaybı tanımlanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir (p>0,05).

Solgunluk, halsizlik yakınması olanların %23,6'sında DE, %24,4'ünde vitamin B₁₂ eksikliği, %43,3'ünde folat eksikliği ve yetersizliği saptanmıştır. Vitamin B₁₂ ve DE ile solgunluk, halsizlik yakınması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamışken (p>0,05), folat yetersizliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,008).

Tırnak bozukluğu, ağız içinde yara, aft, stomatit, diş bozukluğu, diş çürüğü ve saçlarda kırılma semptomları ile DE, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

İştahsızlık yakınması olanların %28,3'ünde DE saptanırken, %19,4 ünde DE saptanmamıştır. Demir eksikliği olan ve olmayan olgular arasında iştahsızlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,046$). İştahsızlık ile vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Demir eksikliği olanların %3'ünde pika öyküsü, %10,5'inde parazit öyküsü olup istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Unutkanlık problemi olanların %29,1'inde DE, %26'sında vitamin B₁₂ eksikliği, %20'sinde folat eksikliği ve yetersizliği saptanmıştır. Demir eksikliği ile unutkanlık arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Folat ve vitamin B₁₂ eksikliğinin unutkanlık ile olan ilişkisi incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Baş ağrısı yakınması olan %20,9 olgunun; %28,2'sinde vitamin B₁₂ eksikliği, %24,9'unda DE bulunmuştur. Bu oran vitamin B₁₂ ve DE için istatistiksel olarak anlamlıdır. (sırasıyla p değerleri $p=0,039$ ve $p=0,017$).

Denge bozukluğu, ellerde titreme, psikiyatrik problemlerin vitamin B₁₂ ve folat eksikliği ile ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Demir eksikliği olan olguların %10,5'inde doktor tarafından tanımlanmayan aileler tarafından fark edilen psikiyatrik problem olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,013$).

Hastaneye yatış açısından değerlendirildiğinde DE ve vitamin B₁₂ eksikliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Folat eksikliği olan birey sayısı az olması nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Olgularda saptanan vitamin B₁₂ eksikliği, ailedeki diğer bireylerdeki vitamin B₁₂ eksikliği öyküsü olup olmamasına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Ailede DE öyküsü %43,4 olup çalışmadaki olgulardaki DE ile ilişkisi incelendiğinde %42,6'sında DE olup ailedeki DE öyküsü ile çalışmadaki olgulardaki DE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Proton pompa inhibitörü kullanımı ve süresi ile demir ve vitamin B₁₂ eksikliği arasındaki ilişki sorgulandığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Sağlık ocakları tarafından verilen demir ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları sorgulandığında %7,1'in hiç kullanmadığı, %14,5'in kısa süreli kullanıp bıraktığı, %78,3'ün ise 1 yaşına kadar düzenli olarak kullandığı bulunmuştur. Demir eksikliği ile demir ilaçlarının kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Demir eksikliği olan %60,5 olgunun; % 65'inin ilk 6 ay sadece anne sütü aldığı, %25,3'ünün hiç anne sütü almadığı, %14,3'ünün ilk 6 ay anne sütü ve mama aldığı ve %18,6'sına ilk 1 yaştan önce inek sütü verildiği bulunmuştur. Anne sütü ve inek sütü tüketimi ile DE arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Folat düzeyinin hemogram parametreleri üzerinde etkisi incelendiğinde anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Demir eksikliği olan olgularda Hb, MCV, mutlak lenfosit sayısı, MPV düzeyleri DE olmayanlara göre düşük, RDW yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (sırasıyla $p=0,018$, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,042$, $p=0,005$). Vitamin B₁₂ düzeyi düşük olanlarda WBC, mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı düşük, MCV ve MPV yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (sırasıyla p değerleri $p=0,039$, $p<0,001$, trombosit $p=0,022$, $p=0,001$, $p=0,005$).

Çalışmaya alınan olgulardaki demir, vitamin B₁₂, folat için en düşük değerler sırasıyla 8,2 µg/dl, 36pg/ml, 2,6 ng/ml ve homosistein için en yüksek değer 41,5 µmol/L olarak bulunmuştur. Tablo 22'de laboratuvar testlerine göre en düşük, en yüksek, ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 22: Laboratuvar testlerinin minimum, maksimum ve ortalama değerleri

| Laboratuvar değeri | minimum | maksimum | ortalama± SD |
|---------------------------------|---------|----------|---------------|
| Demir (µg/dl) | 8,2 | 337 | 65,88±35,27 |
| TDBK(µg/dl) | 78,3 | 772 | 400,09±88,68 |
| Ferritin (ng/ml) | 1,9 | 276 | 24,52±24,48 |
| Vitamin B ₁₂ (pg/ml) | 36 | 836 | 269,99±126,55 |
| Homosistein (µmol/L) | 2,1 | 41,5 | 11,71±6,71 |
| Folat (ng/ml) | 2,6 | 37 | 9,084±3,67 |
| Hb (g/dl) | 9,9 | 16,6 | 13,01±1,06 |
| MCV (fl) | 54,4 | 94,6 | 80,65±5,01 |
| RBC (10 ⁶ /µl) | 3,93 | 6,29 | 4,93±0,377 |
| Hct (%) | 32 | 51,1 | 39,73±3 |
| RDW (%) | 12,1 | 28,1 | 13,89±1,3 |

Çalışmaya alınan 392 olgunun tHcy düzeyleri ≤ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan sayısı 320, 15-30 $\mu\text{mol/L}$ (hafif) olanların sayısı 61 ve tHcy düzeyi 30-100 $\mu\text{mol/L}$ (orta) olanların sayısı ise 11 olarak bulunmuştur. Çalışmadaki hiçbir olguda ağır hiperhomosisteinemi saptanmamıştır.

Vitamin B₁₂ eksikliği olanların %22,9'unda, vitamin B₁₂ yetersizliği olanların %15'inde, normal olanların ise %14,8'inde hiperhomosisteinemi saptanmış olup, eksikliği olanlarla vitamin B₁₂ düzeyi normal olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,018). Vitamin B₁₂ düzeyi normal olanlar ile yetersizliği olanlar karşılaştırıldığında hiperhomosisteinemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,041).

Folat eksiklik ve yetersizliği olanların %33,3'ünde, folat düzeyi normal olanların ise %16,3'ünde hiperhomosisteinemi saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,035).

5. TARTIŞMA

Son birkaç yıl içinde mikrobesein eksikliklerine yönelik çalışmalar artmaktadır. Mikrobesein eksikliği bilinenin aksine sadece geri kalmış toplumlarda değil gelişmekte olan endüstrileşmiş toplumlarda da görülmektedir. Bu yüzden küreselleşmiş halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Özellikle küçük yaştaki çocuklar ve üreme çağındaki kadınlar olmak üzere her yaştaki grupları etkilemektedir. Mikrobesein yetersizliklerinin hepsi klinik olarak belirgin olmasa da insan sağlığı üzerine birçok olumsuz etkileri vardır (1). Gelişmiş ülkelerde beslenme öğünleri mikrobesein bakımından zengin gıdalar (et, kümes hayvanları, yumurta gibi) içermektedir. Meyve ve sebzelere erişim daha fazladır. Gelişmemiş ve/veya gelişmekte olan ülkelerde ise tahıla dayalı beslenme günlük vitamin ve mineral içeriğinin sadece küçük bir kısmını karşılayabilmektedir (1). Demir, vitamin B₁₂ ve folat temel mikrobeseinler arasında önemli bir yere sahiptir. Demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliğine bağlı oluşan en belirgin klinik bulgu anemidir. Anemiye bağlı olarak solukluk, çabuk yorulma, bağışıklık sisteminin zayıflaması, beslenme güçlüğü, iştahsızlık, ishal, dilde papillaların atrofisi, tat alma duyusunda azalma, mental ve motor değişiklikler, nörokognitif işlevlerde zayıflama nedeniyle ciddi hayat kalitesi değişimlerine neden olmaktadır (4). Amaç klinik bulgular oluşuktan sonra çocukları tedavi etmek değil, eksikliklerin ortaya çıkmasını engellemek olmalıdır. Biz bu nedenle okul çağındaki 6-14 yaş arası toplam 392 sağlıklı çocukta demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliği sıklığını belirlemek ve eksikliklerin birbirleri ile olan ilişkisini saptamak istedik. Olgulardan kan alınırken aynı zamanda ailelere sosyoekonomik düzey, beslenme alışkanlıkları, klinik bulguları geçirilmiş hastalıkları içeren sorular yönelttik.

Demir tüm dünyada en sık görülen mikrobesein yetersizliğidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünyada DE'nin 1 milyar insanı etkilediği ve 1 milyar insanda DEA olduğu bilinmektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocukların %40-50'sinde, 5-14 yaş arasındaki çocukların %48'inde, tüm kadınların %42'sinde, gebelerin %52'sinde DE ve DE olanların yarısında da DEA olduğu bilinmektedir (20). Bu veriler dahilinde özellikle gebeler ve 5 yaşın altındaki çocuklar DE ve DEA açısından risk altındadır.

Demir eksikliği anemisi en yüksek oranda Orta, Batı ve Doğu Afrika bölgesinde görülmekte iken bunu en yakın Güney Asya izlemektedir. En düşük oranda görüldüğü

yerler ise Kuzey Amerika'da yüksek gelir düzeyine sahip bölgeler ile Batı Avrupa'dır (20). Okul öncesi dönemde DE insidansının Afrika'da %67,6, Güney Doğu Asya ülkelerinde %65,5, Doğu Akdeniz ülkelerinde %46,7, Amerika'da %29,3, Batı Pasifik ülkelerinde %23,1, Avrupa'da %21,7 olduğu görülmektedir (41-43). Birleşik Krallık'da 11-18 yaş arasındaki genç kızların %21'i, 16-64 yaş arası kadınların %18'inde DE görülmektedir (44). Amerika'da 6-16 yaş arasında 5398 çocukla yapılan çalışmada; erkeklerde DE %1,3, DEA %0,2, kızlarda ise DE %2, DEA %0,1 olarak bulunmuş olup tüm popülasyonda DE %3 olarak saptanmıştır (161). Meksika'da 6-11 yaş arası çocuklarda anemi prevalansı %14-22 arasında değişmektedir (162). İtalya'da 12 yaş grubunda 2265 çocukta yapılan bir çalışmada, DE kızlarda %25, erkeklerde %21 oranında saptanmıştır. Kızların %28'inde ve erkeklerin %18'inde ise demir depolarında azalma olduğu görülmüştür (163). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre anemi prevalansı %5-19 arasında ise hafif, %20-39 arasında ise orta, >%40 ise ağır bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir (20). Ülkemizde çocukluk yaş grubu için yapılan çalışmalarda DEA %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (164). Demir eksikliği anemisi tüm dünyada olduğu gibi bizim ülkemiz için bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliği ve DEA için yapılan çalışmalar bölgesel düzeyde değerlendirilmektedir. Kahramanmaraş ilinde 2002 yılında 9 bölgeyi içeren 2 yaş ile 69 yaş arası 1497 kişiyi içeren çalışmada, DEA prevalansı tüm toplumda %13,1, okul öncesi dönemdeki çocuklarda %15,5 olarak bulunmuştur (165). Kılıçbay ve ark. (166) Bursa'da sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu 1-16 yaş arasındaki toplam 500 sağlıklı çocuğu içeren çalışmada; DE %12, DEA %7,4 oranında bulmuştur. Manisa'da 2004-2005 yılları arasında 7-11 yaş arasındaki 848 çocukta yapılan çalışmada; DE %24,7 ve DEA ise %1,4 oranında saptanmıştır (167). Güngör ve ark. (168) Samsun'da 7-14 yaş arasındaki sağlıklı toplam 403 çocukta DE prevalansını %28,5, DEA prevalansını %9,4 oranında bulmuştur. Türkiye'nin güneydoğusundaki Şanlıurfa'da 6 ile 16 yaş arasındaki 2913 çocukta anemi sıklığı ve etiyolojisi araştırılmış, 6-11 yaş grubundaki çocukların %7,8'inde anemi ve %58,9 çocukta DE saptanmıştır (50). Düzce il merkezindeki 4 liseden 15-17 yaş toplamda 1271 sağlıklı adolesanin dahil edildiği çalışmada anemi prevalansı %5,9, DEA prevalansı ise %2,2 olarak bulunmuştur (169). Ekemen ve ark. (170) 6-14 yaş arası sağlıklı toplamda 334 çocuğun alındığı çalışmada DE %49,7, DEA %9,6 sıklıkta bulmuştur.

Bizim çalışmamıza 223 kız, 169 erkek olmak üzere toplam 392 okul çağındaki çocuklar (6-14 yaş) dahil edildi. Çalışmamızın sonucunda DE % 60,5, anemi %13,5, DEA ise %11,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza alınan çocuklar 6-10 yaş, 11-14 yaş arasında gruplandırılmıştır. Çalışmadaki 6-10 yaş arasındaki çocuklarda DE prevalansı %62,6, 11-14 yaş arası çocuklarda DE prevalansı %58 olarak bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Anemi ve DEA prevalansı ise 6-10 yaş arasında sırasıyla %11,4 ve %9,5, 11-14 yaş arasında %16 ve %13,8 olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda anemi prevalansının 6-10 yaş ve 11-14 yaş grubunda farklı olmasının nedeni büyüme ile beraber artan demir ihtiyacına bağlı olduğu düşünüldü. Kılıçbay ve ark. (166) anemi prevalansını Bursa'da yaptıkları çalışmada 6-11 yaşta %28, 11-16 yaş grubunda ise %35 olarak bulmuştur. Bizim çalışmamızda da 11-14 yaş arasında anemi daha yüksek oranda görülmekle beraber Kılıçbay ve ark. (166) yaptığı çalışmadan daha düşüktür. Ekemen ve ark. (170) bulduğu değerler ile çalışmamız arasındaki oranlar değerlendirildiğinde aynı bölgede yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuş olup çalışmamıza alınan olgu sayısının daha fazla olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Bu nedenle DE ve DEA prevalansını değerlendirmek için daha geniş bölgeyi kapsayan ve daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin B₁₂ ve folat eksikliği de dünyada yaygın olarak görülen diğer mikrobesein eksiklikleridir. Vitamin B₁₂ eksikliği gelişmekte olan ülkelerde hem çocuklarda hem de yetişkinlerde %40-80 oranında yüksek bulunmuştur. Gelişmiş ülke çocuklarında da vitamin B₁₂ eksikliği %1-3 oranında görülmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün vitamin B₁₂ ve folat eksikliğini yaygınlığına ilişkin verileri, ülkeler tarafından yapılan küçük çaptaki araştırmaların sonucudur. Ancak yapılan bu araştırmalar vitamin eksikliklerinin milyonlarca insanı etkileyebilecek bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (171). Folat eksikliği Venezuela'da okul öncesi çocuklarda %33,8, hamilelerde %25,5, Kosta Rika'da gebelerde %48,8, Birleşik Krallık'da yaşlılarda %15 oranında görülmektedir. ABD'de ise folat eksikliği okul çocuklarında %2,3, yetişkinlerde %24,5 ve yaşlılarda %10,8 oranında görülmekte iken folik asit takviyeleri ile kontrol altındadır (102). Kenya'da okul çocuklarının %40'ında, Birleşik Krallık'da yaşlıların %31'inde, Almanya'da emziren kadınların %15'inde, Venezuela'da okul öncesi ve okul çağı çocuklarının %11-12'sinde vitamin B₁₂ seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür (1,102).

Türkiye’de vitamin B₁₂ ve folat eksikliği ile ilgili bölgesel çalışmalar yapılmıştır. Wetherilt ve ark. (103) Türkiye’nin kentsel ve kırsal bölgelerinden rastgele örneklem yoluyla 7-17 yaş gurubunda toplam 960 okul çağı çocuklarını kapsayan çalışmasında vitamin B₁₂ eksikliğini %5,9, folat eksikliğini %23,3 oranında bulunmuştur. Diyarbakır il merkezinde yapılan 12-22 yaş arası toplam 889 çocuğu içeren başka bir çalışmada vitamin B₁₂ düzeyinin %2,2 çocukta eksik, %14,4 çocukta sınırdadır, folat seviyesinin %21,8 çocukta eksik, %45,9 çocukta sınırdadır olduğunu saptamışlardır (106). Koç ve ark. (104) Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş toplamda 203 çocuğun alındığı çalışmada çocukların %10,8’inde vitamin B₁₂ eksikliği olup, folik asit eksikliği saptamamışlardır. Taşkesen ve ark. (172) 2009 yılında Diyarbakır’da yaptıkları çalışmada 3-15 yaş aralığında 665 anemili olgunun %19’unda vitamin B₁₂ eksikliği tespit etmiştir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 392 çocukta vitamin B₁₂ eksikliği %33,4, vitamin B₁₂ yetersizliği ise %33,9 olarak saptanmıştır. Anemi saptanan olguların %11,5’inde ise vitamin B₁₂ eksikliği bulunmuştur. Öncel ve ark. (106) yaptığı çalışmadan farklı olarak bu kadar yüksek çıkmasının nedenini beslenme geleneklerinin farklılığına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Dünyada vitamin B₁₂’nin kan konstantrasyonlarına ilişkin net fikir birliği yoktur (102). Aynı coğrafyada bile farklı sonuçlar bulunması nedeniyle daha geniş çaptaki çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda folat eksikliği %0,5, folat yetersizliği ise %7,1 olarak bulunmuştur. Folat eksikliğinin düşük bulunmasının nedeni yeşil yapraklı sebze tüketiminin fazla olması, boy kilo persentillerinin normal aralıkta olması, ciddi malabsorbsiyon ve beslenme kusurları olan çocukların çalışmaya alınmaması olabilir (4).

VanderJagt ve ark. (173) Nijerya’da 12-16 yaş arasındaki toplam 162 adölesanda yaptığı çalışmada kızlarda vitamin B₁₂ eksikliği prevalansının yüksek olduğunu bulmuşlar ve bunu diyetle yetersiz alıma bağlamışlar. Cristenson ve ark. (174) yaptığı çalışmada kızlarda folat düzeylerini daha yüksek, vitamin B₁₂ seviyelerini ise daha düşük saptanmıştır. Şahin ve ark. (175) 2014 yılında ilköğretim 5. ve 8. sınıfları içeren toplam 608 çocukta yaptıkları çalışmada vitamin B₁₂ eksikliği %61, folat eksikliği %0,7 oranında saptamışlardır. Kızlarda folat eksikliği yokken, erkeklerde %1,5 oranında eksiklik saptamışlardır. Öncel ve ark. (106) folat eksikliği için kızlarda anlamlı yükseklik saptanırken, vitamin B₁₂ eksikliğinde cinsiyete göre anlamlı fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda kızlarda vitamin B₁₂ eksikliği %35,9, vitamin B₁₂ yetersizliği %35,4, folat eksiklik ve yetersizliği sırasıyla %0,4 ve %4,9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki erkeklerde ise vitamin B₁₂ eksikliği %35,5, vitamin B₁₂ yetersizliği %32, folat eksikliği %0,6 ve folat yetersizliği ise %10,1 olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre vitamin B₁₂ ve folat eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Manisa ilinde 0-14 yaş grubunda yapılan bir çalışmada cinsiyet ile DEA oranı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (176). Berçem ve ark. (177) Sivas'ta 12-18 yaş arası toplamda 329 adölesanı içeren çalışmada kızlarda DE %35,4, erkeklerde %26,1 oranında saptamıştır. Bu çalışmada 12-14 yaş arasında cinsiyet ile DE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 15-18 yaş arasında kızlarda DE (%38,4), erkeklerden (%20,8) daha yüksek olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Çalışmamızda tüm olgularda kızlarda DE %59,2, erkeklerde %62,1 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile DE arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Yaş gruplarına göre demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliklerini içeren çalışmalarda yapılmıştır. Ramussen ve ark. (178) Atlanta'da yaptıkları çalışmada 12-18 yaş grubunda vitamin B₁₂ eksikliğini yüksek bulmuştur. Bizim çalışmamızda 6-10 yaş arasında vitamin B₁₂ eksikliği %24,6 iken 11-14 yaş arasında %79 oranında saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0,001). Adölesan grupta vitamin B₁₂ eksikliğinin daha sık görülmesi yaşla beraber düzensiz ve dengesiz beslenme alışkanlığının artmasına bağlı olarak olabilir.

Mikrobesin eksikliklerinin nedenleri araştırıldığında sıklıkla kötü sosyoekonomik koşullardan bahsedilmektedir. Bizde anketimizde etiyojolojiyi belirlemek amacıyla ailenin gelir durumu, anne ve babanın eğitim durumu, mesleği ve evde yaşayan kişi sayısını sorguladık. Çalışmamızda DE ve folat eksikliği ile anne ve babanın eğitim durumu, mesleği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Ancak anne ve babanın eğitim düzeyi arttıkça vitamin B₁₂ eksikliğinin görülme sıklığında azalma olduğu görülmüştür. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Öncel ve ark. (106) ise anne ve babanın eğitim durumu ile folat eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmuşlardır fakat vitamin B₁₂ eksikliği ile anne ve babanın eğitim düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlardır. Akın ve ark. (179) üniversite mezunu annelerin çocuklarının vitamin B₁₂ değerlerinin, okur-yazar olmayan annelerin çocuklarına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda bulduğumuz

istatistiksel olarak anlamlı fark Akın (179) ve Şahin'nin (175) vardıkları sonuçlar ile benzerdir. Kılıçbay ve ark. (166) Bursa'da sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu bölgede 500 çocuğu içererek yaptıkları çalışmada DEA prevalansını eğitim düzeyi yüksek olan annelerin çocuklarında düşük saptamıştır. Eğitim düzeyi yüksek olan annelerin beslenme yönünden daha bilinçli olmaları ve sağlık hizmetlerinden daha iyi yararlanmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda gelir düzeyi 3000 tl ve altında altında olguların %71,7'sinde, >3000 tl üzerinde olanların %28,2'sinde vitamin B₁₂ eksikliği saptanmıştır. Çalışmamızda gelir düzeyi arttıkça vitamin B₁₂ eksikliğinin görülme sıklığında azalma olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,02). Çocukların öğünlerindeki çeşitliliğin gıdalara ulaşılabilirlikle ilişkili olması nedeniyle bu farkın olduğunu düşünülmektedir.

Beslenme alışkanlıkları ile mikrobeyinler ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Güngör ve ark. (168) yaptığı çalışmada et tüketiminin haftada 2 gün ve daha az olduğu grupta DEA %8,6, haftada 2 günden daha fazla et tüketen grupta ise DEA %7,6 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Dündar ve ark. (180) kırmızı et ve beyaz et tüketim sıklığına göre DE ve DEA arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlardır. Taşyenen ve ark. (167) 7-12 yaş çocuklarda yaptığı çalışmadan kırmızı et tüketimi az olan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı DEA görülmesinde artış saptamışlardır. Koç ve ark. (50) DEA olan çocuklarında bitkisel gıdalarla daha çok beslendiğini saptamıştır. Çalışmamızda DE %60,5, DEA %11,5 gibi yüksek oranda saptanmasına rağmen beslenme alışkanlıkları ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Demir emilimini azaltan günde 2 bardaktan fazla inek sütü tüketimi %4,6 olarak bulunmuştur. Demir içeriği bakımından zengin kırmızı et ve kuru bakliyatın haftada 3 kereden fazla tüketimi %16,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda çocukların demirden zengin gıdaları az tüketmesi ve gıdalarla alınan demir emiliminin diğer faktörlerden etkilenmesi nedeniyle beslenmeyle anlamlı ilişki saptanmadığı düşünülmüştür.

Vatandaş ve ark. (181) 6 aylık çocuklarda demir profleksisi kullanımıyla ilgili 2007 yılındaki çalışmasında demir profleksisi alanlar ve kullanmayanlar arasında profleksisi alanlarda DEA'nin daha az olduğu görülmüş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Profleksisi grubunda da DE/DEA görüldüğü için profleksinin bir yaştan daha uzun süreli kullanılması gerektiğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda

sağlık ocakları tarafından verilen demir damlalarını düzenli kullanan, ilk 6 ay anne sütü alan ve 1 yaşından önce inek sütü verilen olgular DE olan ve olmayan şeklinde gruplandırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızdaki yaş grubunun 6-14 yaş kapsaması nedeniyle daha küçük yaş grubunda yapıldığında daha farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmüştür.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 tarihinden 4-12 ay arası çocuklara demir desteği ile ilgili yürütülen “Demir Gibi Türkiye” programının 2009 yılı raporuna göre %95 oranında başarıya ulaştığı bilinmektedir (182). Bizim çalışmamızın verilerinde ilk 1 yaşa kadar verilen demir ilacının düzenli kullanımını %78 ($n=302$) oranında bulunmuştur. Bu oran 2009 yılı ile kıyaslandığında düşük saptanmıştır. Bu düşüşün nedenlerinin ortaya çıkarılması için daha geniş çapta araştırmalar yapılması ve ailelerin bilgilendirilmesine önem verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda vitamin B₁₂ eksikliği %33,4 ($n=131$) olarak saptanmıştır. Kırmızı et tüketimi ile vitamin B₁₂ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0,06$) olup kırmızı et tüketimi arttıkça vitamin B₁₂ eksikliğinde azalma görülmüştür. Haftada 3 kereden fazla kırmızı et tüketenlerde vitamin B₁₂ eksikliği %10,7 ($n=14$), hiç tüketmeyenlerde %23,77 ($n=31$) olarak bulunmuştur. Christel ve ark. (183) vejeteryan çocuklarda, et ile de beslenen çocuklara göre vitamin B₁₂ eksikliği saptamış ve beslenmenin önemini vurgulamışlardır. Pakistan Karaçi de yapılan bir çalışmada genç vejeteryanlarda vitamin B₁₂ seviyelerinde düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup bu grupta nörolojik problemler daha sık olarak görülmüştür (184).

Çalışmamızda balık tüketim sıklığına göre vitamin B₁₂ eksikliğini değerlendirdiğimizde hiç tüketmeyenlerde vitamin B₁₂ eksikliği %35,9, haftada 3 kere ve daha fazla tüketenlerde ise %3,1 oranında bulunmuş olup yüzde olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Öncel ve ark. (106) 12-22 yaş arası toplam 889 çocuğu içeren çalışmasında sebze ve kuru bakliyat tüketimi ile folat ve vitamin B₁₂ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmuşlar ve bu gıdaları az tüketen olgularda her iki vitaminin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüklük saptamışlardır. Çalışmamızda folat eksikliği, yeşil yapraklı sebze tüketimi haftada 3 kereden fazla olanlarda %16,7 ($n=5$), hiç tüketmeyenlerde %40 ($n=12$) oranında bulunmuştur. Sebze tüketimi ile folat eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasına

rağmen kuru bakliyat tüketimi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sebze tüketimi açısından bu farkın hazırlanma, pişirme ve dolapta bekletme sürelerinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

USDA (United States Department of Agriculture) 2007 yılında hazırladığı raporda yumurtanın pişirme şekliyle içeriğindeki demir değerinin değişmediği ancak folat ve vitamin B₁₂ değerlerinde değişiklik olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde sebzelerin hazırlanma şekliyle içerdikleri folat miktarlarında da değişiklik mevcuttur. Deniz ürünlerinin ve etin tüketim şeklinin vitamin B₁₂ içeriğini etkilediği görülmektedir. Etin içeriğindeki demir miktarında ise belirgin değişiklik saptanmamıştır (185). Exler ve ark. (186) 2010 yılında yaptıkları çalışmada yumurta içeriğindeki standart referans değerlerinde %31'lik bir düşüş saptamışlardır. Bu düşüşün tavukların hayvansal gıdalar yerine bitkisel kaynaklı gıdalarla beslenmesiyle ilgili olduğunu düşünmüşlerdir.

Besinlerin tüketilirken miktarı ve sıklığı ile beraber nereden temin edildiği, hazırlanış şekli de son derece önemli olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda DE olanların %31,6'sında vitamin B₁₂, %10,1'inde folat eksikliği ve yetersizliği bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da vitamin B₁₂ ve folat yetersizliğinin yüksek olması beslenme alışkanlıklarının düzensizliğine dikkat çekmektedir.

Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ile DE ve vitamin B₁₂ arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin çalışmaya alınan gruptaki PPI kullanım sıklığı %3,8 gibi düşük bir oranda olması ve hastaların kullanım sürelerinin kısa olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda mikrobesein eksikliklerinin neden olduğu klinik yakınmalar sorgulanmıştır. Ek sık saptanan ilk 3 yakınmanın diş bozukluğu %34,4 (n=135), iştahsızlık %24,7 (n=97) ve unutkanlık %23,2 (n=91) olduğu görülmüştür. TC Sağlık Bakanlığı 2016 İstatikleri Yıllığı verilerine göre 7-14 yaş arasında ağız ve diş sağlığı sorunları ile hastaneye başvuru %23,4 ile en yüksek neden olarak saptanmıştır. İştahsızlık; DE olanların %28,3'ünde, vitamin B₁₂ eksikliği olanların %21,4'ünde, folat eksikliği ve yetersizliği olanların %30'unda görülmüş olup DE ile iştahsızlık arasında anlamlı ilişki saptanırken (p=0,046), vitamin B₁₂ ve folat eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Yapılan bir çalışmada demir ve ghrelin düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon olduğu, DEA da meydana gelen iştahsızlığın ghrelin düşüşü ile açıklanabileceği, demir seviyeleri farklı olan olgularda ghrelin düzeyinde de değişiklik

olduğu gösterilmiştir (187). Demir eksikliği olan hastalarda iştahsızlığın nedeni ghrelin seviyesi olabilmekle beraber daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Unutkanlık problemi olanların %29,1'inde DE, %26'sında vitamin B₁₂, %20'sinde folat eksikliği ve yetersizliği saptanmıştır. Demir eksikliği ile anlamlı ilişki saptanırken (p=0,001), folat ve vitamin B₁₂ eksikliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Halterman ve ark. (161) DE'nin çocuklarda okul performansında anlamlı düşüklük yaptığını saptamışlardır. Berrak ve ark. (188) DE saptadıkları çocukların mental ve motor gelişim skorlarında demir tedavisi sonrasında anlamlı düzelme bulmuşlardır. Bu nedenle DE'nin erken saptanması, çocukların demirden zengin diyetle beslenmesi ve eksikliğin tedavi edilmesi önemlidir.

Solgunluk, halsizlik yakınması çalışmamızdaki olgularda %22,2 oranında bulunmuştur. Demir eksikliği olanların %23,6'sında, vitamin B₁₂ eksikliği olanların %24,4'ünde, folat eksiklik ve yetersizliği olanların ise %43,3'ünde saptanmıştır. Solgunluk ve halsizlik yakınmasının DE ve vitamin B₁₂ eksikliği arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmazken (p>0,05), folat eksiklik ve yetersizliği ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,008). Çalık ve ark. (189) yaptığı çalışmada gerilim tipi baş ağrısı ile vitamin B₁₂ eksikliği arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da vitamin B₁₂ eksikliği saptanan %33,4 olgunun %28,2'sinde baş ağrısı yakınması olduğu bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,036). Çalışmamızda DE ve DEA'da sık olarak görülen pika, tırnak bozukluğu, paraziter enfeksiyon öyküsü arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Bu sonuç klinik yakınmalara aileler tarafından subjektif olarak cevap verilmesine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Ailede doktor tanı vitamin B₁₂ eksikliği olan olguların %41,2'sinde vitamin B₁₂ eksikliği, ailede doktor tanı DE olan olguların %42,6'sında DE saptanmıştır. Daha önce eksiklik saptanmasına rağmen eksikliklerin görülüyor olması bu konuda yeterli bilgiye sahip olmadıklarını düşündürmektedir.

Serum demiri normal ve düşük olanlar, ortalama Hb düzeyi açısından karşılaştırıldığında serum demiri düşük olanlarda Hb seviyesinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak Hb düzeyi ile vitamin B₁₂ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Fakat klinisyenler vitamin B₁₂ eksikliğinin semptomlarını fark ettiğinde hastalarda anemi olmasa da vitamin B₁₂ düzeyi bakmalıdır. Azık ve ark. (190)

vitamin B₁₂ ve folat eksikliği olan olgularda, megaloblastik anemi olmadan nörolojik bulguların görülebileceğini ve oluşan nörolojik semptomların daha şiddetli olabileceğini vurgulamışlardır.

Çalışmaya alınan olguların tHcy düzeyleri ortalama kızlarda 11,15±5,56, erkeklerde 12,45±7,94 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre tHcy düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Dinleyici ve ark. (191) sağlıklı çocuklardaki plazma tHcy düzeyini belirlemek için yaptıkları çalışmada cinsiyete göre farklı bulmamışlardır. Altuntaş ve ark. (192) Türk çocukları için belirli yaş aralıklarını karşılaştırılarak toplam 177 sağlıklı çocukta plazma tHcy düzeyini belirlemek için yaptıkları çalışmada yaşla beraber tHcy düzeyinde artmış bulunurken, cinsiyete göre fark saptamamışlardır. Pediatrik yaş grubunda tHcy, trptofan, tirozin, fenilalanin referans değerlerinin belirlenmesi için yaşları 6-12 arasında değişen toplam 104 sağlıklı çocukta yapılan çalışmada yaştan bağımsız olarak cinsiyete göre düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (193).

Yaş ile beraber tHcy düzeylerinin hem çocuklarda hemde erişkinlerde arttığı bilinmektedir (156,157). Bizim çalışmamızda 6-10 yaş arasında hiperhomosisteinemi %16,6, 11-14 yaş arasında %18,8 oranında saptanmış olup yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Dinleyici ve ark. (191) sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmada yaş ile tHcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızdaki tHcy düzeyleri yaş ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde sağlıklı çocuklarda yapılan çalışmalardaki ortalama değerlere göre yüksek olarak bulunmuştur (192, 194, 195). Olgularımızın vitamin B₁₂ ve folat eksikliklerinin de olması, çevresel ve genetik faktörler açısından eşit dağılım göstermemesi, anne ve babadaki kardiyovasküler risk faktörlerinin bilinmemesinin sonuçları etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya alınan olguların tHcy düzeyi ile vitamin B₁₂ arasındaki ilişki incelendiğinde; vitamin B₁₂ eksikliği olanların %22,9'unda, vitamin B₁₂ düzeyi normal olanların ise %14,8'inde hiperhomosisteinemi bulunmuştur. Homosistein düzeyleri vitamin B₁₂ eksikliği olanlarda ortalama 12,61±6,94, vitamin B₁₂ düzeyi normal olanlarda 10,7±6,82 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,018). Folat eksikliği ve yetersizliği olanların %33,3'ünde, folat düzeyi normal olanların %16,3'ünde hiperhomosisteinemi saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p=0,035$). Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar literatürlerdeki bilgiler ile örtüşmektedir (149,171,196). Homosistein düzeyi folat ve vitamin B₁₂ düzeyi kadar böbrek fonksiyonları, aile hikayesi gibi değiştirilemeyen risk faktörlerinden, vitamin B₆ düzeyinden etkilenmektedir. Hiperhomosisteineminin artmış kardiyovasküler hastalık riski, preeklampsi, kognitif fonksiyonlarda gerileme, serebral atrofi ile ilişkili bulunması bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmasına neden olmaktadır (171,197)

Sonuç olarak; ülkemizde mikrobesein yetersizliği önemli bir problemdir. Gelişmiş ülkelerde mikrobesein eksikliklerinin kontrol altına alınması için çalışmalar yapılmaktadır. TC Sağlık Bakanlığı 2016 yılı İstatistikleri Yıllığı verilerinde 7-14 yaş grubu çocukların sağlık sorunlarında, kötü beslenmenin %3,4 ile beşinci sırada yer aldığı görülmektedir. Amacımız ülkemizde de sosyoekonomik koşullarının iyileştirilmesi, ailelere eğitim programlarının yapılması, alım gücünün sağlanarak beslenme koşullarının daha uygun hale gelmesidir. Çocuk beslenmesinde ve eğitiminde önemli role sahip annelerin eğitim düzeylerinin yükseltilmesi gerekmektedir. Biz hekimlere düşen görev eksikliklerin klinik semptomlar oluşmadan tanınması açısından kliniğe başvuran hastalarda antropometrik ölçümlerin düzenli yapılması, beslenme öyküsünü takiplerde sorgulamaktır. Özellikle çocuklardaki nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi dikkate alındığında besinsel öğelere önem verilmelidir. Demir, vitamin B₁₂ ve folat eksikliklerinin tanınması açısından harcanan maliyetin, tedavi için harcanan maliyetten daha düşük olduğu bir gerçektir.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya Mayıs ile Ekim 2017 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğe başvuran, gönüllülük esasına dayanılarak ebeveynler tarafından doldurulan anketi ve yazılı onam formu olan çocuklar alındı.
- Çalışmaya yaşları büyüme ve gelişmesi normal, boy ve kilo persentilleri normal aralıkta yaşları 6-14 arasında değişen 223 kız, 169 erkek toplam 392 sağlıklı çocuk alınmıştır. Kızlar tüm olguların %56,9'unu, erkekler %43,1'ini oluşturmaktadır.
- Anket formu ile sosyoekonomik özellikler ve demir, vitamin B₁₂ ve folat düzeyini etkileyecek beslenme alışkanlıkları sorgulandı.
- Demir eksikliği ile vitamin B₁₂ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Demir düzeyi ile folat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,037$).
- Vitamin B₁₂ düzeyi ile folat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Demir eksikliği ile anemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0,002$).
- Cinsiyete göre demir, vitamin B₁₂ ve folat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- 11-14 yaş aralığında vitamin B₁₂ istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,001$).
- Sosyoekonomik özelliklerle demir ve folat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Evde yaşayan kişi sayısı vitamin B₁₂ eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup kişi sayısı arttıkça vitamin B₁₂ eksikliği sıklığının arttığı görüldü ($p=0,038$).
- Anne ve babanın eğitim durumu ile vitamin B₁₂ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p<0,001$ $p=0,001$).
- Beslenme alışkanlıkları ile demir eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

- Sebze tüketim sıklığı arttıkça folat eksikliği görülme sıklığı azalmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$).
- Folat düzeyinin diğer beslenme öğeleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0,05$).
- Kırmızı et tüketim arttıkça vitamin B₁₂ eksikliği azalmıştır, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,006$).
- Diğer besinlerle vitamin B₁₂ düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Proton pompa inhibitörü kullanımı, daha önce hastaneye yatış ile demir, vitamin B₁₂ ve folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Demir eksikliği ile iştahsızlık ($p=0,046$), unutkanlık ($p=0,001$), baş ağrısı ($p=0,017$), psikiyatrik problem ($p=0,013$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
- Folat eksiklik ve yetersizliği ile solukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,008$).
- Vitamin B₁₂ eksikliği ile kilo kaybı, kilo alım problemi ($p=0,038$), baş ağrısı ($p=0,039$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup diğer parametrelerle istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Anne sütü alım süresi, inek sütünün ilk ne zaman verildiği, sağlık ocakları tarafından verilen vitamin damlalarının kullanımı ile demir düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).
- Vitamin B₁₂ eksikliği olanların %22,9'unda, normal olanların ise %14,8 sinde hiperhomosisteinemi saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,018$).
- Vitamin B₁₂ düzeyi normal olanlar ile yetersizliği olanlar karşılaştırıldığında hiperhomosisteinemi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,041$).
- Folat eksiklik ve yetersizliği olanların %33,3'ünde, folat düzeyi normal olanların ise %16,3'ünde hiperhomosisteinemi saptanmış olup, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,035$).

7. KAYNAKÇA

1. World Health Organization, Guidelines on Food Fortification with Micronutrients World Health Report,2006. Geneva.
2. Cairo RCA, Silva LR, Bustani NC, Marques CDF. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr. Hosp.* 2014; 29(6): 1240-49.
3. Bjorke- Monsen AL, Ueland PM. Cobalamin status in children *Journal of Inherit Metabolic Disease* 2011;34(1):111–9.
4. Carmel R, Watkins D, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemias. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th edition, Nathan & Oski (eds, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015: 308-43.
5. Coşkun T. B₁₂ Vitamini, *Katkı Pediatri Dergisi.* 2003; 25 (2):419-33.
6. Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; 8 (2): 117–32.
7. Grantham-McGregor S, Ani C. A Review of Studies on the Effect of Iron Deficiency on Cognitive Development in Children. *J Nutr* 2001; 131(2): 649–68.
8. Avşar AF.,Kaya S.,Kaya B. Türkiye’de Folik Asit Prekonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı Mıdır? (Derleme) *Ankara Medical Journal* 2012; 12(4): 188-94.
9. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects. *The Quarterly Journal of mMedicine* 1993;86 (11):703–8.
10. Adams JF, Ross SK, Mervyn L, Boddy K, King P. Absorption of Cyanocobalamin, Coenzyme B₁₂, Methylcobalamin, and Hydroxycobalamin at Different Dose Levels. *Scand. J. Gastroenterol.* 1971;6(3):249–52.
11. Uysal Z. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2007;1 (3): 7-22.
12. Ali R. Demir Eksikliği Anemisi. İn: İç Hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 594-57.

13. Sills R. Iron deficiency anemia. In: Kliegman RM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 20 th ed. Philadelphia: Saunders Company, 2016: 2323-26.
14. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. In: Lanzkowsky P (eds). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th (eds). Philadelphia: Elsevier; 2016: 69-83.
15. Brittenham GM, Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE. et al. (eds) Hematology; basic principles and practice 6th ed. Philadelphia: Elsevier;2012:441-42.
16. Guyton AC, Hall JE. (eds). Alyuvarlar, anemi ve polistemi. In: Textbook of Medical Physiology. Çev ed. Çavusoğlu H. 12. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1996: 425- 33.
17. Wixom RL, Prutkin L, Munro HN. Hemosiderin: Nature, formation, and significance. Int Rev Exp Pathol. 1980;40:193–225.
18. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr 2010;91(5):1461-67.
19. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi. Türk Ped Arş 2009;44(11): 14-8.
20. WHO/UNICEF/UNU. Archived: Iron Deficiency Anemia Assessment, Prevention, and Control. Geneva: World Health Organization; 2001.
21. Uysal Z. Hepsidin ve Demir Metabolizması, Türk Hematoloji Derneği. VI. Hematoloji İlk Basamak Kursu;2007.Ankara.
22. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF et. al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal iron transporter. Nature. 1997;31;388(6641):482–88.
23. Turi JL, Wang X, McKie AT, Nozik-Grayck E, Mamo LB, Crissman K, et al. Duodenal cytochrome b: a novel ferrireductase in airway epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006; 291(2):272–80.
24. Ferris CD, Jaffrey SR, Sawa A, Takahashi M, Brady SD, Barrow RK, et.al. Haem oxygenase-1 prevents cell death by regulating cellular iron. Nat Cell Biol. 1999;1(3):152–157.

25. Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):783–92.
26. Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*. 2000; 275(26):19906–12.
27. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J. et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature*. 2000; 403(6771):776–81.
28. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D. et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell*. 2000; 5(2):299–309.
29. Theil EC. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr*. 2003; 133(5 Suppl 1): 1549–53.
30. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: Regulation of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010; 142(1): 24–38.
31. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Disorders of Iron and Copper Metabolism, the Sideroblastic Anemias, and Lead Toxicity. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015:344-80.
32. Türköz SG, Ünal S, Biberoglu K, Süleymanlar G. Hipokrom Mikrositer Anemiler, İç Hastalıkları Cilt:1. 2. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi, 2005: 1791-5.
33. Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Body T, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999; 281:2225–30.
34. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr* 2004; 93:1391–96.

35. Krebs NF. Dietary Zinc and Iron Sources, Physical Growth and Cognitive Development of Breastfed Infant. *The Journal of Nutrition* 2000; 130(2): 358- 60.
36. Picciano MF, Deering RH: The influence of feeding regimens on iron status during infancy. *Am J Clin Nutr* 1980;33:746–53.
37. Clark, SF. Iron deficiency anemia. *Nutr. Clin. Pract* 2008: 23 (2);128-41.
38. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004; 97: 887–89.
39. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370(9586): 511–20.
40. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 2003;24(4 Suppl):99-103.
41. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutrition*. 2009;12(4):444-54. Epub 2008/05/24.
42. Scholl TO. Iron status during pregnancy: Setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1218–22.
43. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001; 4(2b): 537–45.
44. Heath AL, Fairweather-Tait SJ. Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption and status. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15(2): 225–41.
45. Centers for Disease Control and Prevention: National Center for Health Statistics. *Int. Healthy People 2000 Final Review*. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hp2000/hp2k01.pdf>
46. Merkel D, Huerta M, Grotto I, Blum D, Tal O, Rachmilewitz E. et al. Prevalence of iron deficiency and anemia among strenuously trained adolescents. *J Adolesc Health* 2005;37(3):220–23.

47. Risser WL, Lee eJ, Poindexter HB, West MS, Pivarnik JM, Risser JM. et al. Iron deficiency in female athletes: its prevalence and impact on performance. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20(2):116–21.
48. WHO Global database on Anaemia: The database on Anaemia includes data by country on prevalence of anaemia and mean haemoglobin concentration. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*, 2007.
49. Şimşek Ş, Büyükavcı M, Kaya MD, Akdağ R, Karakelleoğlu C. Orta derecede yüksek rakımda (Erzurum-2000 metre) yaşayan ve pediatri polikliniğine başvuran 6 ay- 6 yaş arasındaki çocuklarda anemi prevalansı ve etiyolojik faktörler. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*; 2005;36 (1):33-8.
50. Koç A, Kösecik M, Vural H, Erel Ö, Ataş A, Tatlı MM. Türkiye'nin güneydoğusundaki 6-16 yaş arası çocuklarda anemi sıklığı ve etiyolojisi. *Türk J Pediatr*. 2000; 42 (2): 91-5.
51. Çetin E, Aydın A. İstanbulda Yaşayan Çocuklarda Anemi Prevalansı ve Anemilerin Morfolojik Dağılımı. *Türk Pediatri Arşivi* 1999; 34(1)
52. Ullrich C, Wu A, Armsby C, Rieber S, Wingerter S, Bru gnara C. et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA* 2005;294 (8): 924–30.
53. Keçeci H, Değirmenci Y. Quantitative EEG and cognitive evoked potential in anemia. *Neurophysiol Clin* 2008; 38(2):137- 43.
54. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D(1) and D(2) receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69(3-4):409–18.
55. Ortiz E, Pasquini JM, Thompson K, Felt B, Butkus G, Beard J, Connor JR. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models. *J Neurosci Res* 2004;77(5):681–89.
56. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27: 85-92.

57. Habibian N, Alipour A, Rezaianzadeh A, Association between Iron Deficiency Anemia and Febrile Convulsion in 3- to 60-Month-Old Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJMS* 2014; 36(6).
58. Wharton BA. Iron Deficiency. In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V(eds): *Pediatric Hematology*. Second ed. Churchill London: Livingston, 1999: 127-44.
59. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001 131 (2S-2):568–79, discussion 580.
60. Bajin İY, Gümrük F, Ünal Ş. Çocuklarda Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi. *Türk Hematoloji Derneği* 2017;7: 60-67.
61. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. 2010;126(5):1040-50.
62. Mateos ME, De-la-Cruz J, Lopez-Laso E, Valdes MD, Nogales A. Reticulocyte hemoglobin content for the diagnosis of iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(7): 539-42.
63. Olivares M, Walter T, Cook JD, Hertrampf E, Pizzaro F. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am J Clin Nutr* 200;72(5):1191–95.
64. Dallman, PR, Reeves, JD. Laboratory diagnosis of iron deficiency. In: Steckel, A. (Ed.), *Iron Nutrition in Infancy and Childhood*. Second edition. New York: Raven Press, 1984.
65. Rozman M, Masat T, Feliu E. Dyserythropoiesis in iron-deficiency anemia: Ultrastructural reassessment. *Am J Hematol* 1992;41(3):147-50.
66. De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundguist WI. et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell*. 2007; 18(7):2569-78.
67. Seyrek B, Örnek Z, Battal F. Childhood obesity leading to iron deficiency and its relationship with hepcidin, leptin, interleukin-6. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg.* 2016; 6(3): 179-84.

68. Akgüneş E, Hasbal C, Dedeoğlu R, Yavaş B, Yolar L, Hatipoğlu S. Çocuklarda demir eksikliği tarama testi olarak eritrosit indekslerinden RDW ve MCV'nin irdelenmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2005; 3: 6-9.
69. Adamson JW. The anemia of inflammation/malignancy: mechanisms and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:159-65.
70. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med* 2014;25(1):12-7.
71. Bahar A, Karademir F, Aral YZ, Göçmen İ, Gültepe M. Çocuklardaki demir eksikliğinin tespitinde serum demiri ve eritrosit çinko protoporfirin/ hem oranının yeri. *Çocuk Sağlığı Hastalıkları Dergisi* 2003;46(1):24-29.
72. Yeh KY, Yeh M, Watkins JA, Rodriguez-Paris J, Glass J. Dietary iron induces rapid changes in intestinal divalent metal transporter expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;27 (5): 1070-9.
73. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatric* 2001;108(3):613–16.
74. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2001 Feb;37(2):300-7.
75. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009;69(6): 739–56.
76. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Geneva, Switzerland: International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), World Health Organization (WHO), United Nations Children's Fund (UNICEF) 1998.
77. Griffin IJ, Abrams SA. Iron and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(2):401–13.

78. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4): 773–81.
79. Hurrell RF. How to ensure adequate iron absorption from iron-fortified food. *Nutrition Reviews*, 2002, 60(7 Pt 2):7–15
80. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Sem Hematol* 1999;36(1):35-46.
81. Lee EY, Seetharam B, Alpers DH, DeSchryver-Kecsckemeti K. Immunohistochemical survey of cobalamin-binding proteins. *Gastroenterology* 1989; 97(5):1171-80.
82. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B₁₂ absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie* 2013;95(5):1002– 07
83. Lanzkowsky P. Megaloblastic Anemia. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology 6 th edition. London: Academic Press, England, 2016; pp:84-101.
84. Hazin H, Neelakantappa K, Ramasahayam L, Abdel-Maksoud A, Fogel J, Moestrup S K. et al. Vitamin B₁₂ handling by the kidney, a major site of B₁₂ traffic. *Blood*, 2008;112 (11): 651-52.
85. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. In: Dietary Reference Intakes for Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, And Choline, National Academy Of Sciences, 1998;pp 306–356.
86. Lenner NB. Megaloblastic Anemias. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20 th edition. 2016; pp:2319-22.
87. McCormick DB, Greene HL. Vitamins. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders, 1999: 999-1028.
88. Olteanu H, Banerjee R. Cobalamin-dependent remethylation. In: Carmel R, Jacobsen DW (eds). *Homocysteine in Health And Disease*. 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2001; 135–44.

89. Clarke S, Banfield KS. Adenosylmethionine-dependent methyltransferases. In: Carmel R, Jacobsen DW (eds). Homocysteine in Health And Disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2001; 63–78.
90. Doğan M, Demirci S. Vitamin B₁₂ ve nörolojik hastalıklardaki etkisi. S.D.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2010;1(1):23-29.
91. Leal NA. B₁₂ Metabolisms in Humans. Dissertation for Doctora Of Philosophy. University of Florida. Florida 2004;1-156.
92. Albert MJ, Mathan VI, Baker SJ. Vitamin B₁₂ synthesis by human small intestinal bacteria. Nature 1980;283:781-82.
93. Watanabe F: Vitamin B₁₂ Sources and Bioavailability. Exp Biol Med 2007;232:1266–74.
94. U.S. Department of Agriculture (USDA) Agricultural Research Service. Int. National nutrient database for standard reference. Available from: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>
95. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B₁₂ deficiency as a worldwide problem. Annu Rev Nutr 2004;24:299-326.
96. Adkins Y, Lönnerdal B. Potential host-defense role of a human milk vitamin B₁₂-binding protein, haptocorrin, in the gastrointestinal tract of breastfed infants, as assessed with porcine haptocorrin in vitro. Am J Clin Nutr 2003;77:1234-40.
97. Ogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Berstad P, Drevon CA, Ueland PM et.al.: Dietary sources of vitamin B₁₂ and their association with plasma vitamin B₁₂ concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 2009; 89(4):1078–87.
98. Banerjee R, Gherasim C, Padovani D. The tinker, tailor, soldier in intracellular B₁₂ trafficking. Curr Opin Chem Biol 2009;13:484-91.
99. Miller SM, Mears M. Nutritional Status Assesment. In: Anderson SC, Cockayne S. Clinical Chemistry Concept and Applications. New York: Mc Graw Hill 2003; 579-611.

100. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45(8):1435-38.
101. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999; 36(1):19–34.
102. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2):S38-51.
103. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; 62: 21.
104. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:308-15.
105. Koç A, Kocyiğit A, Soran M, DemirN, Sevinc E, Erel Ö, Mil Z. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey *Eur J Nutr* 2006;45:291–97.
106. Öncel K, Özbek MN, Onur H, Söker M, Ceylan M. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B₁₂ Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33:163-9.
107. Çolak AA, Anıl M, Toprak B, Köse E, Üstüner F. Çocuklarda B₁₂ vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012; 2(2):75-9.
108. Cetinkaya F, Yıldırım Y, Kutluk G, Erdem E. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency in hospitalized young children. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(1):15–21.
109. Zengin E, Sarper N, Caki Kılıc S. Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B deficiency due to maternal dietary deficiency. *Acta Paediatr* 2009; 98:98–102.

110. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66:250–255.
111. McCombe PA, McLeod JG. The peripheral neuropathy of vitamin b12 deficiency. *J Neurol Sci* 1984; 66:117–126.
112. Dan K, Ito T, Nomura T. Pure red cell aplasia following pernicious anemia. *Am J Hematol* 1990; 33(2):148–150.
113. Clark R. B-vitamins and prevention of dementia. *Proceedings of Nutrition Society* 2008;67(1):75-81.
114. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B₁₂ for cognition. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, 1.
115. Ali R. B₁₂ Vitamini: Anemiden Vasküler Sorunlara Türk Hematoloji Derneği. II. Hematoloji İlk Basamak Kursu;2002.Ankara.
116. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *J Pediatr* 1992; 121:710–14.
117. Ünal Ş. Çetin M. Vitamin B12 ve Folat Metabolizması, Edinilsel ve Kalıtsal Eksiklikler ve Tedavisi. *Türk Hematoloji Derneği* 2017;7(1):190-200.
118. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*, 2014;166(4):496- 513.
119. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99
120. Thakkar K, Billa G. Treatment of vitamin B₁₂ deficiency-Methylcobalamine? Cyancobalamine? Hydroxocobalamin? clearing the confusion. *European Journal of Clinical Nutrition* 2015;69(1);1-2.
121. Carmel R. How I Treat Cobalamin (Vitamin B₁₂) Deficiency. *Blood* 2008;112(6):2214–21.

122. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92(4):119-18.
123. Sezer RG, Bozaykut A, Akoğlu HA, Özdemir GN. The Efficacy of Oral Vitamin B₁₂ Replacement for Nutritional Vitamin B₁₂ Deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018 Mar;40(2):69-72.
124. Ozer EA, Turker M, Bakiler AR, Yaprak I, Ozturk C. Involuntary movements in infantile cobalamin deficiency appearing after treatment. *Pediatr Neurol* 2001;25:81–83.
125. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A. et.al. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004655.
126. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji; Megaloblastik Anemilerin Tedavisi, 6.baskı: 3. Cilt, Feryal Matbacılık: Ankara. 1993 s:3124-32.
127. Wagner C. Symposium on the subcellular compartmentation of folate metabolism. *J Nutr*. 1996;126:1228–34.
128. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. The concentration of "folic acid". *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 63, 1941. *J.Nutr Rev*. 1988; 46: 324-5.
129. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water soluble vitamins: an update. *Gastroenterology* 2006;22(2): 140-46.
130. Budak N. The Importance of Folic Acid in Woman and Child Health. *Erciyes Medical Journal* 2002;24(4); 209-14.
131. Coşkun T. Folik asit. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;2: 489-98.
132. Gregory JF. Dietary folate in a changing environment: bioavailability, fortification, and requirements. *Journal of Food Science* 2004;69 (1): 59-60.
133. Food and Agricultural Organization (FAO), World Health Organization (WHO). Report of A Joint FAO/WHO Expert Consultation: Human Vitamin and Mineral Requirements. Rome, Italy, 2004

134. Shane B. Folate chemistry and metabolism in folate. In Health and Disease. New York 1995:1-22
135. Chanarin I. The megaloblastic anaemias. 2nd edition, London Blackwell Scientific, 1979
136. Anguera MC, Suh JR, Ghandour H, Nasrallah IM, Selhub J, Stover PJ. Methenyltetrahydrofolate synthetase regulates folate turnover and accumulation, The Journal of Biological Chemistry, 2003; 278(32), 29856-29862.
137. Food Safety Authority of Ireland. Int. Report of the National Committee on folic acid food fortification. Available from: https://www.fsai.ie/uploadedfiles/folic_acid.pdf.
138. Cooperman JM, Lopez R. The role of histidine in the anemia of folate deficiency. Experimental Biology and Medicine: 2002;227 (11): 998-1000
139. Ganji V, Kafai MR. Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States: analysis of data from National Health And Nutrition Examination Surveys, 1988-1994, 1999-2000 and 2001-2002. J Nutr 2006;136(1):153– 58.
140. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. Lancet 2004;364:1885–95.
141. USA. Food and Drug Administration: Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Fed Regist 1998;61;8781–97.
142. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. Lancet 2002; 360(9350):2047–48.
143. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate--United States, 1995-1996 and 1999-2000. Morb Mortal Wkly Rep. 2004 7;53(17):362-5.

144. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ*. 2005; 12;330(7491):571. Epub 2005 Feb 18.
145. Budak N, Kurtoğlu S, Kōse R. İyot Yetersizliği Hastalıkları ve İyotlu Tuz Rehberi. Tisamat Basım Sanayii, Ankara 2000: 42-5.
146. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113(5):825–8.
147. Jang H, Mason JB, Choi S, Genetic and epigenetic interactions between folate and aging in carcinogenesis. *Journal of Nutrition*, 2005; 135:2967-71.
148. Forges T, Barbarino PM, Alberto JM, Gueant-Rodriguez RM, Daval JL, Gueant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Repr Update* 2007; 13(3): 225-38.
149. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clark R, McPartlin J. et.al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3–32.
150. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ. Methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 142-50.
151. Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004, 24: 645-652.
152. Finkelstein JD, Martin JJ, Harris BJ. Methionine metabolism in mammals: the methionine- sparing effect of cystine. *J Biol Chem*. 1998; 263: 11750- 4.
153. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ar* 2001; 29: 181-90.
154. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkäemi J, Karkonen M, Tuomilehto J. et.al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19.

155. Selhub J, Jaques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as a primary determinant of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
156. DeLaet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boyanaes JM, Decuyper J. et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5): 968-72.
157. Chang JB, Chu NF, Shen MH, Wu DM, Liang YH, Shieh SM. Determinants and distributions of plasma total homocysteine concentrations among school children in Taiwan. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18 (1): 33-8.
158. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin. Chem.* 1995;41:340-42
159. Temel İ, Özerol E, Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *Malatya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;9(2) :149-57.
160. Onat A, Ozhan H, Can G, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B is superior to LDL-cholesterol level in predicting incident coronary disease among Turks. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007; 7(2): 128-33.
161. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P and Szilagyi PG. Iron deficiency and Cognitive Achievement Among School-aged Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107(6): 1381-6.
162. Villalpando S, Shamah-Levy T, Ramirez-Silva CI, Mejia-Rodriguez F, Rivera JA. Prevalence of anemia in children 1 to 12 years of age. Results from a nationwide probabilistic survey in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003; 45 (Suppl 4): 490-8.
163. Buys MC, Guerra LN, Martin B, Miranda CE, Torrejon I, Garrot T. Prevalence of anemia and iron deficiency in 12 year old school children from July. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 126-30
164. Özdemir,N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi.,*Türk Ped. Arş.*2015;50;11-9

165. Kılınç M, Yüregir GT, Ekerbiçer H. Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia. Eur J Haematol 2002;69(5-6):280-3.
166. Kılıçbay F. Bursa İlinde 1-16 yaş çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği prevalansı (Tez)./ Uludağ Üniversitesi/Tıp fakültesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2004.
167. Ürk V, Onağ A, Çiftdoğan DY, Özyurt BC, GÜLEN H. Manisa Yöresinde İlköğretim Çocuklarında Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı. Prevalence of Iron Deficiency Anemia in School Children in Manisa. Ege Pediatri Bülteni 2007, 14 (2): 79-86).
168. Güngör O. Samsun ilinde 7-14 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi prevalansı(Tez). Ondokuz Mayıs Üniversitesi/ Tıp Fakültesi/ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.2007.
169. Yavuz T, Korkut S, Yavuz O, Kocabay K, Batı Karadeniz Bölgesinde Adolesanlarda anemi ve Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı. Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi 2004;13: 71-5.
170. Ekemen C. Okul Çağındaki Çocuklarda Demir, Çinko ve A vitamini eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi (Tez). Bülent Ecevit Üniversitesi/Tıp Fakültesi/ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.2017.
171. De Benosit B. Conclusion of WHO Technival Consultation on Folate and Vitamin B12 Deficiencies, food and Nutrition Bulletin The United Nation University,2008;29 (2):238-44.
172. Taşkesen M. Nutritional Megaloblastic Anemia During Childhood: Demographical, Clinical and Laboratory Features of 134 Patients From Southeastern Part of Turkey. E-Spen- The Eur E-Journal of Clin Nutr and Met, 2009;4:152-4.
173. VanderJagt DJ, Kevin Spelman K, Ambe J, Datta P, Blackwell W, Crossey M .et.al. Folate and vitamin B12 status of adolescent girls in northern Nigeria. J Nat Med Assoc 2000; 92: 334-40.

174. Cristenson RH, Dert GA, Tuszynski A. Two radioassay for serum Vitamin B12 and folate determination compared in a reference interval study. Clin Chem 1985;31: 1358- 60.
175. Şahin A. Doğu Karadeniz Bölgesi Ortaokul Çocuklarında Nutrisyonel Anemi Prevalansı (Tez).Karadeniz Teknik Üniversitesi/ Tıp Fakültesi /Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı.2016.
176. Revanlı M, Tosun SY, Tanyeli F. Manisa İlinde Çocuk Döneminde Demir Eksikliği Anemisinin Karşılaştırılması. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp dergisi 2002;40(1): 59-62.
177. Berçem İ, İçağasıoğlu D, Cevit Ö, Ergür A T, Berçem G, Gültekin A, Sütçü İ. Sivasta 12-18 Yaş Grubu Adölesanlarda Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı. T. Klinik Pediatri 1999; 8(1): 15-20
178. Ramussen SA, Fernboff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 Deficiency in Children and Adolescents. J Pediatr, 2001;138:7-10
179. Akın F. Konya bölgesinde vitamin B12'nin normal serum değerleri (Tez). Selçuk Üniversitesi/Meram Tıp Fakültesi/Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.2007
180. Dündar N. Bursa ili Nilüfer ilçe merkezinde 12-14 yaş grubu ilköğretim okulu çocuklarında anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi prevalansı ve risk faktörlerinin belirlenmesi(Tez). Uludağ Üniversitesi/Tıp Fakültesi/ Halk Sağlığı Anabilim Dalı.2008
181. Vatandaş N, Atay G, Tarcan A, Kanra S, Özbek N. Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50:12-5.)
182. Karakaş Z, Koç BŞ. Demir eksikliği önleme programları. Türk Hematoloji Derneği;2017;7;168-77.
183. Christel LL, Gunnar KJ. Dietary intake and nutritional status of young vegans and omnivores in Sweden. Am J Clin Nutri 2002; 76(1):100-6.

184. Koopar A, Baig M, Tunia SA, Memon AS, Karmani H. Neuropsychiatric and neurological problems among Vitamin B12 deficient young vegetarians. *Neurosciences (Riyadh)* 2017;22(3):228-32.
185. USDA Table of Nutrient Retention Factors, Release 6. December 2007. Available from: <https://www.ars.usda.gov/ARSTUserFiles/80400525/Data/retn/retn06.pdf>
186. Exler J, Patterson KY, Holden JM. Nutrient Data for Whole, Large Eggs from a USDA Nationwide Sampling. USDA, Beltsville Human Nutrition Research Center, Beltsville.
187. Akarsu S, Üstündağ B, Gürgöze MK, Şen ZY, Aygün AD. Plasma Ghrelin Levels in Various Stages of Development of Iron Deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(6):384-7.
188. Berrak G, Türkan E, Canbolat E, Kahveci S. Çocuklarda demir eksikliğinin tedavisi düşük gelişim test skorlarına etkisi. *İst.Tıp Fak. Mecmuası* 2002;65:3
189. Çalık M, Aktas MS, Çeçen E, Pişkin IE, Ayaydın H, Örnek Z, et.al. The association between serum vitamin B12 deficiency and tension-type headache in Turkish children. *Neurological Sciences*.2018;8
190. Azık FM, Topal Y, Azık TE. B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliğinde hematolojik belirtiler olmadan nörolojik bozukluklar ortaya çıkar mı? *Pamukkale Tıp Dergisi* 2015;8(2):166-70.
191. Dinleyici EÇ, Kırel B, Alataş Ö, Müslümanoğlu H, Kılıç Z. Sağlıklı Çocuklarda Plazma Total Homosistein Düzeyleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:1-7.
192. Altuntaş N, Soylu K, Suskan E, Akar N. Homocystein Level in Turkish Children *Turk J Haematol* 2004; 5;21(2):79-82.
193. Bergwerff CE, Luman M, Bloom HJ, Oosterlaan J. Paediatric reference values for total homocysteine, tryptophan, tyrosine and phenylalanine in blood spots. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017 77(6):410-14.

194. Rauh M, Verwied S, Knerr I, Dörr HG, Sönnichsen A, Koletzko B. Homocysteine concentration in German Cohort of 500 individuals: reference ranges and ranges and determinants of plasma levels in healthy children and their parents. *Amino Acids* 2001;20:409-18.
195. DeLaet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr* 1999;69:968-72.
196. Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Phillips JC, Rush D, Willett WC. Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micronutrient status. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 182–89.
197. Şanlı DB, Aliyazıcıoğlu Y, Kalaycı AG. Pediatrik Çölyak Hastalarında Homosistein, Vitamin B12 Ve Folik Asit Düzeyleri. *J Curr Pediatr* 2015;13:1-6.

8. EKLER

Ek 1: Anket Formu

“ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ'NE BAŞVURAN OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARINDA, VİTAMİN B₁₂, FOLAT HOMOSİSTEİN, DEMİR EKSİKLİĞİ PREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ” TEZ ÇALIŞMASI ANKETİ

AD-SOYAD:

YAŞ:

BOY-BOY PERSENTİL:

1) 3P 2) 3-10P 3) 10P 4) 10-25P 5) 25P 6) 25-50P 7) 50P

8) 50-75P 9) 75P 10) 75-90P 11) 90P 12) 90-97P 13) 97P

KİLO-KİLO PERSENTİL:

1) 3P 2) 3-10P 3) 10P 4) 10-25P 5) 25P 6) 25-50P 7) 50P

8) 50-75P 9) 75P 10) 75-90P 11) 90P 12) 90-97P 13) 97P

1) Tanılı, bilinen kronik hastalığı var mı? a) Yok B) Var

2) Son iki hafta içinde enfeksiyon öyküsü var mı? A) Yok B) Var

3) Sürekli kullanılan ilaç var mı? a) Yok b) Var

4) 1 yıl içinde hastanede yatışı oldu mu? a) Yok b) Varsa hastanede yatış nedeni:

5) Çocuğunuza bebeklik döneminde sağlık ocakları tarafından verilen demir damlasını kullandınız mı?

a) Hiç kullanmadım b) Kısa süre kullanıp bıraktım c) 1 yaşına kadar düzenli olarak kullandım

6) Çocuğunuza bebeklik döneminde sağlık ocakları tarafından başlanan vitamin damlasını kullandınız mı?

a) Hiç kullanmadım b) Kısa süre kullanıp bıraktım c) 1 yaşına kadar düzenli olarak kullandım

7) İlk bir yaş dışında demir ilacı kullandı mı?

a) Hayır b) Evet, ilaç ismi:.....kaç yaşında:..... Ne kadar süre:.....

8) İlk bir yaş dışında vitamin ilacı kullandı mı?

a) Hayır b) Evet, ilaç ismi:.....kaç yaşında:..... Ne kadar süre:.....

9) İlk 6 ay sadece anne sütüyle beslendi mi

a) Hayır b) Evet

10) Nekadar süre ile anne sütü aldı?

a) <6 ay b) 6ay c) 1 seneye kadar d)2 sene ve fazlası

11) Çocuğunuz günde ne kadar süt içiyor?

a) Süt tüketmiyor b) Haftada bir yada iki gün c) Günde 1-2 bardak d) Günde 2 bardaktan fazla

12) İnek sütü ilk kez ne zaman verildi?

a) 1 yaşından önce b) 1 yaşından sonra

13) Çocuğunuz haftada kaç gün kırmızı et tüketiyor?

a) Et tüketmiyor b) Haftada bir c) Haftada iki d) Haftada 3 veya daha fazla

- 14) Çocuğunuz haftada kaç gün kuru bakliyat tüketiyor?
a) Hiç tüketmiyor b) Haftada bir c) Haftada iki d) Haftada 3 veya daha fazla
- 15) Çocuğunuz haftada kaç gün yumurta tüketiyor?
a) Hiç tüketmiyor b) Haftada bir c) Haftada iki d) Haftada 3 veya daha fazla
- 16) Çocuğunuzun çay tüketim sıklığı nedir?
a) Hiç tüketmiyor b) Haftada 1-2 kez c) Günde 1-2 kez d) Günde 3 veya daha fazla
- 17) Çocuğunuzun balık tüketim sıklığı nedir?
a) Hiç tüketmiyor b) Haftada bir c) Haftada iki d) Haftada 3 veya daha fazla
- 18) Çocuğunuzun yeşil yapraklı sebze tüketim sıklığı nedir?
a) Hiç tüketmiyor b) Haftada bir c) Haftada iki d) Haftada 3 veya daha fazla
- 19) Aynı evde yaşayanlarda B12 eksikliği tanısı olan kimse var mı? a) Var b) Yok
- 20) Aynı evde yaşayanlarda demir eksikliği tanısı olan kimse var mı? a) Var b) Yok
- 21) Aşağıdaki bulgulardan biri yada birkaçı varsa işaetleyebilirsiniz.
1- kilo kaybı,, kilo alma güçlüğü 2- Diş çürükleri
3- Tırnak bozukluğu 4- Solgunluk, halsizlik
5- Ağız içinde yara, aft , stomatit 6- Saçlarda kırılma
7- İştahsızlık 8- Toprak yeme (Pika) öyküsü
9- Unutkanlık 10- Solucan ya da kurt düşürme öyküsü
11-Baş ağrısı 12 –Denge bozukluğu
13- Ellerde titreme 14-Psikiyatrik problem 15) mide barsak problemi
- 22) Uzun süreli proton pompa inhibitörü veya histamin reseptör blokörü kullanımı varmı (aileye mide koruyucu kullandımı şeklinde sorulacak?
a) hayır b) evet süre.....
- 23) Ailenizin aylık gelir toplamı
a) 1500 TL altı b) 1500-3000 TL c) 3000 üzeri
- 24) Ailenizin ev durumu? a) Kendi evimiz b) Kiracı
- 25) Evde kaç kişi yaşamaktadır? a) 4 veya daha az b) 5-10 arası c) 10'dan fazla
- 26) Babanın eğitim durumu
a) Okur yazar değil b) Okur yazar c) İlkokul mezunu d) Ortaokul ve dengi okul mezunu
e) Lise ve dengi okul mezunu f) Fakülte ve yüksek okul mezunu
- 27) Annenin eğitim durumu
a) Okur yazar değil b) Okur yazar c) İlkokul mezunu d) Ortaokul ve dengi okul mezunu
e) Lise ve dengi okul mezunu f) Fakülte ve yüksek okul mezunu
- 28) Babanın mesleği
a) Çalışmıyor b) Memur c) İşçi d) Esnaf e) Diğer
- 29) Annenin mesleği
a) Çalışmıyor b) Memur c) İşçi d) Esnaf e) Diğer
- 30) Ailenin oturduğu yerleşim birimi
a) Köy b) İlçe c) Şehir merkezi

Ek 2: Onam Formu

| | | |
|---|--|------------------------------------|
|  T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu | ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU) | Doküman Adı: KADB-F.23-R.00 |
| | | Yayın Tarihi: 18.04.2013 |
| | | Sayfa No: 88/101 |
| | | Onaylayan: Daire Başkanı |

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz ve/veya ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

(*“Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’ne başvuran okul çağı çocuklarında vitamin B₁₂ ,folat ,homosistein ,demir eksikliği prevalansının değerlendirilmesi“*) çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Biyolojik materyallerimin analizlerinin yurtdışında yapılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

| | | |
|---|--|------------------------------------|
|  <p>T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p> | ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KONTROL GRUBU) | Doküman Adı: KADB-F.23-R.00 |
| | | Yayın Tarihi: 18.04.2013 |
| | | Sayfa No: 89/101 |
| | | Onaylayan: Daire Başkanı |

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.

Ek 3: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 19/04/2017
TOPLANTI NO : 2017/08

KARARLAR :

- 7- Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2017-53-19/04 Protokol no'lu "Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Başvuran Okul Çağı Çocuklarında Vitamin B12, Folat, Homosistein, Demir Eksikliği Prevelansının Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Ali Uğur EMRE
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.