

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



KOMBİNE NÜTRİSYONEL ANEMİ NEDENLERİ ve TAM KAN SAYIMI
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ALİ BUĞRA ÇETİNKAYA

Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MERYEM ALBAYRAK

KIRIKKALE

2021

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

**KOMBİNE NÜTRİSYONEL ANEMİ NEDENLERİ ve TAM KAN SAYIMI
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ALİ BUĞRA ÇETİNKAYA

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MERYEM ALBAYRAK

KIRIKKALE

2021

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/06/2021

Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. FATMA BURCU BELEN APAK

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleğine olan sevgisini, hastalara olan şefkatini örnek aldığım, tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK'a çok teşekkür ederim.

Eğitimimin başından son gününe kadar sevgi ve özverisini bizden esirgemeyen, çalışma disiplinini örnek aldığım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU'na minnet ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Selda Fatma BÜLBÜL'e, Sayın Prof. Dr. Hacer Fulya GÜLERMAN'a, Sayın Dr. Cihat ŞANLI'ya, Sayın Prof. Dr. Nesrin ŞENBİL'e, Sayın Doç. Dr. Dilek AZKUR'a, Sayın Doç. Dr. Yaşar KANDUR'a, Sayın Doç. Dr. Serdar ALAN'a, Sayın Dr. Ayşegül ALPCAN'a, Sayın Dr. Serkan TURSUN'a şükran ve minnetlerimi sunarım.

Dört seneyi birlikte geçirdiğim, en mutlu ve en zor günlerimde yanımda olan kıymetli dostum ve eşkıdemim Dr. Volkan YILDIZ'a teşekkür ederim.

En sıkıntılı anlarımda bana destek verip üzüntümle üzülen sevincimle sevinen ve doktorluk hayalimi gerçek kılan, destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim babam, annem, kardeşim ve özellikle bütün zorluklara katlanmamı sağlayan sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Ali Buğra ÇETİNKAYA

KIRIKKALE

ÖZET

KOMBİNE NÜTRİSYONEL ANEMİ NEDENLERİ VE TAM KAN SAYIMI PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kırıkkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi

Dr. Ali Buğra ÇETİNKAYA

Danışman: Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK

Haziran 2021, 62 sayfa

Demir, vitamin B12, folik asit gibi nütrientlerin iki veya üçünün birlikte eksik olduğu kombine nütrisyonel anemiler ile ilgili çalışmalar, tanı ve tedavi başarısının artmasında, uygun klinik yaklaşım ve korunmada alınabilecek önlemlerin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada amacımız; Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'nde izlenen çocuklarda kombine nütrisyonel anemi nedenlerini belirlemek, tam kan sayımı parametrelerini değerlendirerek tanıdaki önemlerini vurgulamak ve önemli bir halk sağlığı sorununa dikkat çekmektir.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2015- Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran ve kombine nutrisyonel anemi tanısı alan 2-18 yaş arası 123 hastanın dosyaları retrospektif tarandı. Demografik veriler ve hemogram, biyokimya değerleri kaydedildi. Çalışma grupları, yaşa göre (okul öncesi, okul çağı ve adolesan), kombine nutrisyonel anemi tiplerine göre (BFA (Vitamin B12 ve folik asit eksikliği kombine anemisi), DBA (Demir ve vitamin B12 eksikliği kombine anemisi), DFA (Demir ve folik asit eksikliği kombine anemisi) ve DBFA (Demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği kombine anemisi)) ve patofizyolojilerine göre (Emilim bozukluğu, yetersiz beslenme, kanama, otoimmün inflamasyon) gruplara ayrıldı. Kombine nutrisyonel anemi nedeni olan hastalıklar ve hemogram değerleri kayıt edildi.

Çalışmamızda kombine nütisyonel anemi grubunun yaş ortalaması 13,1 yıl (2 yaş-18 yaş) , hastaların 98'i (%79,7) kız, 25'i (%20,3) erkekti. Hastaların19'u (%15,4) okul öncesi, 20'si (%16,3) okul çağı, 84'ü (%68,3) adolesan yaş grubundaydı. Kombine nütisyonel anemi tiplerine göre 3'ü (%2,4) BFA anemi grubunda, 35'i (28,5%) DBA anemi grubunda, 73'ü (%59,3) DFA anemi grubunda ve 12'si (%9,8) DBFA anemi grubundaydı. Okul öncesi yaş grubunda DBA tipi anemili hasta sayısı diğer hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu(p:0,009). Okul öncesi yaş grubundaki hastaların kombinasyon birlikteliklerine göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde DBA tipi aneminin, DFA tipi anemi grubuna göre MCV ve MCHC düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (P:0,028/ P:0,028).

Çalışma sonucunda kombine nütisyonel anemilerin en sık adolesan dönemde görüldüğü tespit edildi. Kombine nütisyonel anemiye en sık emilim bozukluklarına sebep olan Gastrit, Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığının neden olduğu görüldü. Tüm hastaların değerlendirilmesi sonucunda kombine nütisyonel anemi oluşumuna en sık gastritin ve yetersiz nütient alımının sebep olduğu tespit edildi. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin demir eksikliği ile kombine olmaları durumunda mikrositer ve normositer aneminin görüldüğü bu sebeple mikrositer veya normositer anemi tanısı konan hastalardan vitamin B12 ve folik asit değerinin araştırılmasının faydalı olabileceği görülmüştür.

Sonuç olarak, kombine nutrisyonel anemilerde nedensel hastalığa tanı koymanın tedavi başarısını artıracak ve alınacak önlemlerle anemi tekrarını önleyeceğini düşünüyoruz. Tam kan sayımı parametrelerinin mikrobesein eksikliğinin tanısında yol gösterici olduğunu vurgulamak istiyoruz

Anahtar kelimeler: Kombine, nütisyonel, anemi, demir, vitamin B12, folik asit

ABSTRACT

CAUSES OF COMBINED NUTRITIONAL ANEMIA AND EVALUATION OF WHOLE BLOOD COUNT PARAMETERS

Kirikkale University

Medical School

Department of Child Health and Diseases

Dr. Ali Bugra CETINKAYA

Advisor: Prof. Dr. Meryem Albayrak

June 2021, 62 pages

Studies on combined nutritional anemia in which two or three of the nutrients such as iron, vitamin B12, and folic acid are deficient together will guide in increasing the success of diagnosis and treatment, in determining the appropriate clinical approach and preventive measures. Our aim in this study; To determine the causes of combined nutritional anemia in children followed in Kırikkale University Medical Faculty Hospital Pediatric Hematology and Oncology Outpatient Clinic, to emphasize their importance in diagnosis by evaluating complete blood count parameters, and to draw attention to an important public health problem.

The files of 123 patients aged 2-18 years, who applied to Kırikkale University Faculty of Medicine, Pediatric Hematology and Oncology Outpatient Clinic between January 2015 and January 2020 and were diagnosed with combined nutritional anemia, were retrospectively scanned. Demographic data, hemogram and biochemistry values were recorded. Study groups, according to age (preschool, school age and adolescent), combined nutritional anemia types (BFA (Vitamin B12 and folic acid deficiency combined anemia), DBA (Iron and vitamin B12 deficiency combined anemia), DFA (Iron and folic acid deficiency combined) Deficiency combined anemia) and DBFA (Iron, vitamin B12 and folic acid deficiency combined anemia)) and their pathophysiology (Absorption disorder, malnutrition, bleeding, autoimmune inflammation) were divided into groups. Diseases causing combined nutritional anemia and hemogram values were recorded.

In our study, the mean age of the combined nutritional anemia group was 13.1 years (2 years-18 years), 98 (79.7%) of the patients were female and 25 (20.3%) were male. Of the patients, 19 (15.4%) were pre-school, 20 (16.3%) were school age, and 84 (68.3%) were adolescents. According to the combined nutritional anemia types, 3 (2.4%) were in the BFA anemia group, 35 (28.5%) in the DBA anemia group, 73 (59.3%) in the DFA anemia group, and 12 (9%) in the DFA anemia group. ,8) DBFA was in the anemia group. The number of patients with DBA type anemia in the preschool age group was found to be statistically significantly higher than the other patient groups (p:0.009). When the laboratory parameters of the patients in the preschool age group were examined according to the combination associations, the MCV and MCHC levels of DBA type anemia were found to be significantly higher than the DFA type anemia group (P:0.028/ P:0.028).

As a result of the study, it was determined that combined nutritional anemia was most common in adolescence. Gastritis, Celiac disease, and inflammatory bowel disease were found to be the most common causes of malabsorption, leading to combined nutritional anemia. As a result of the evaluation of all patients, it was determined that gastritis and insufficient nutrient intake were the most common causes of combined nutritional anemia. In cases where vitamin B12 and folic acid deficiency are combined with iron deficiency, microcytic and normocytic anemia can be seen. Therefore, it has been seen that it may be useful to investigate the vitamin B12 and folic acid values in patients diagnosed with microcytic or normocytic anemia.

In conclusion, we think that diagnosing the causative disease in combined nutritional anemia will increase the success of treatment and prevent anemia recurrence with precautions to be taken. We would like to emphasize that complete blood count parameters are guiding in the diagnosis of micronutrient deficiency.

Keywords: Combined, nutritional, anemia, iron, vitamin B12, folic acid

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER	12
2.1. Anemi.....	12
2.1.1. Öykü ve fizik muayene	13
2.1.2. Anemilerin sınıflandırılması	13
2.1.3. Anemiye tanısal yaklaşım	16
2.1.4. Demir eksikliği anemisi	18
2.1.4.1 Demir emilimi ve metabolizması	18
2.1.4.2 Demir eksikliği anemisi nedenleri	20
2.1.4.2 Demir eksikliği anemisinde öykü	23
2.1.4.3 Belirti ve Bulgular.....	23
2.1.4.4. Laboratuvar	23
2.1.4.5. Demir eksikliği anemisinde tedavi	24
2.1.5. B12 vitamini eksikliği	25
2.1.5.1. B12 vitamini emilimi ve metabolizması	26
2.1.5.2.B12 vitamini eksikliği nedenleri	28
2.1.5.3. B12 vitamini eksikliği tanısı	30
2.1.5.4. Öykü	30
2.1.5.5. Belirti ve bulgular	30
2.1.5.6. Laboratuvar	30
2.1.5.7. B12 vitamini eksikliğinde tedavi	31
2.1.6. Folat eksikliği	32
2.1.6.1. Folat eksikliği tanısı	34
2.1.6.2. Öykü	34
2.1.6.3. Belirti ve bulgular	34
2.1.6.4. Laboratuvar	34
2.1.6.5. Folat eksikliğinde tedavi	34
3.MATERYAL METOD	35
3.1.Laboratuvar Yöntemleri	37
3.2. İstatistiksel analiz	38
3.3. Etik kurul onayı ve izinler	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR VE SİMGELER

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

DEA: Demir eksikliği anemisi

OEH: Ortalama eritrosit hacmi

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

HÜS: Hemolitik üremik sendrom

TFR: Transferrin reseptörü

TF: Transferrin

Fe: Demir

DMT-1:Divalan metal taşıyıcı-1

HCP-1: Hem carrier protein-1

DFA: Demir eksikliği ,folik asit eksikliği ve anemisi olan hastalar

DBA:Demir eksikliği,vitamin B12 eksikliği ve anemisi olan hastalar

BFA: Vitamin B12 eksikliği , folik asit eksikliği ve anemisi olan hastalar

DBFA:Demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği,folik asit eksikliği ve anemisi olan hastalar

IF: İntrinsik faktör

CUBAM: Cubilin + Amnionless

Cbl: Cubilin

TK-II: Transkobalamin II

TABLolar

Tablo 1: Yaşa göre kan hücrelerinin ortalama ve en düşük değerleri

Tablo 2: Çocukluk çağında anemi nedenleri

Tablo 3: Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) göre anemilerin sınıflandırılması

Tablo 4: Demir eksikliği anemisi nedenleri

Tablo 5: Besinlerin demir içerikleri

Tablo 6: Yaşa ve fizyolojik duruma göre B12 vitamini gereksinimi

Tablo 7: B12 vitamini eksikliği nedenleri

Tablo 8: Yaşa ve fizyolojik duruma göre Folat gereksinimi

Tablo 9: Folat eksikliği nedenleri

Tablo 10: Demografik veriler

Tablo 11: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının incelenmesi

Tablo 12: Kombine nütrisyonel anemi türüne göre cinsiyet ve yaş gruplarının karşılaştırılması

Tablo 13: Yaş gruplarına göre anemi patofizyolojilerinin görülme sıklığı

Tablo 14: Yaş gruplarına göre kombine nütrisyonel anemiye neden olan hastalıklar

Tablo 15: Anemi türleri ve anemi patofizyolojisi arasındaki ilişki

Tablo 16: Anemi türlerine göre hastalıkların dağılımı

Tablo 17: Okul öncesi yaş grubundaki hastaların kombinasyon türüne göre laboratuvar parametreleri

Tablo 18: Okul çağı yaş grubunda anemi kombinasyon türüne göre laboratuvar parametreleri

Tablo 19: Adolesan yaş grubunda anemi kombinasyon türüne göre laboratuvar parametreleri

ŞEKİLLER

Şekil 1: Anemide ayırıcı tanı

Şekil 2 : Normositik anemiye yaklaşım

Şekil 3: Demir emilim metabolizması

Şekil 4: Vitamin B12 emilim metabolizması

Şekil 5: 2-18 yaş arası çocuklarda kombine nütrisyonel anemiye sebep olan hastalıklar



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Anemi yaşamın her döneminde görülebilen, sık rastlanılan bir bulgudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre özellikle çocuklarda ve gebelerde mortalite ve morbidite artışına yol açan yaygın bir halk sağlığı sorunudur(1). Ülkemizde anemi sıklığı %30 oranındadır (2,3).

Anemilerin en sık nedeni nutrisyonel eksikliklerdir. Demir, vitamin B12, folik asit ve çinko gibi mikrobeyin eksiklikleri dünya çapında yaygındır. Nutrisyonel anemiler, bütün yaş gruplarında görülmekle birlikte, büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu, kan yapıcı besin maddelerine ihtiyacın arttığı dönemlerde prevalansı artmaktadır. Her yaş grubunda etkileri görülmekle birlikte okul öncesinde büyüme gelişme geriliği, halsizlik, iştahsızlık, okul çağında ve adolesan yaş grubunda dikkat eksikliği, okul başarısızlığı en sık görülen problemlerdir. Anemi en sık hızlı büyüme ve diyetle yetersiz alım nedeni ile gelişmekte olup, beslenme ile ilişkili anemi toplumumuzda sık görülmektedir.

Nütrisyonel anemiler, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sık görülen önlenmesi mümkün olan bir sağlık sorunudur. Demir eksikliği, vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı aneminin özellikle çocuklarda fiziksel, mental ve motor gelişime tartışmasız etkisinden dolayı bu nütrientlerin iki veya üçünün birlikte eksik olduğu kombine nütrisyonel anemiler ile ilgili çalışmalar, klinik ve epidemiyolojik özelliklerin tanımlanması, doğru yaklaşım ve etkin korunmada alınabilecek önlemlerin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Besin alım eksikliğinin haricinde emilim bozuklukları, inflamatuvar hastalıklar, kronikleşmiş kanamalar gibi birçok sorun nütrisyonel anemilerin sebebi olabilir. Bu sorunlar tek bir nütrient eksikliğine neden olabildikleri gibi birden fazla nütrientin eksikliğine yani kombine nütrisyonel anemilerin de gelişiminde önemli rol oynarlar. Kombine nutrisyonel anemilerde altta yatan hastalığı tespit etmek tedavi başarısını artıracak, kalıcı çözüm sağlayacak ve anemi tekrarını önleyecektir.

Bu çalışmada amacımız; çocuklarda kombine nütrisyonel anemi nedenlerini belirlemek, tam kan sayımı parametrelerini değerlendirerek tanıdaki önemlerini vurgulamak ve önemli bir halk sağlığı sorununa dikkat çekmektir. Çalışma sonucu elde edilecek verilerin, kombine nütrisyonel anemilerin tanı ve tedavisinde başarıya ve bu konudaki farkındalığın artırılmasına fayda sağlayacağını düşünüyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

Anemi; hemoglobin, hematokrit değerinin veya eritrosit sayısının yaşa ve cinsiyete göre ortalamanın -2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır(4).Çocukların ortalama eritrosit ve hemoglobin değerleri yaşa göre değişiklik gösterir(Tablo 1).Anemi kendisi bir hastalık olmakla birlikte aynı zamanda birçok hastalığa eşlik eden bir bulgu olması sebebiyle ayrıntılı öykü , fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile detaylı bir şekilde değerlendirilmeli ve nedeni ortaya konmalıdır.

Tablo 1: Yaşa göre kan hücrelerinin ortalama ve en düşük değerleri (-2 SD) (19)

Yaş	HGB (g/dL)		HTC (%)		RBC ($10^{12}/L$)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kord kanı	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28
1 aylık	14	10	43	41	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29
2 aylık	11,5	9	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yaş	12	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31
12-18 yaş K E	14	12	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31
	14,5	13	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31

Siyanozun eşlik ettiği bazı kalp ve akciğer hastalıkları veya oksijen afinitesi artmış hemoglobinopatisi olan hastalarda hemoglobin değeri normal sınırlarda olmasına rağmen anemiden bahsedilebilir. Yüksek rakımda yaşayanlarda düşük oksijen seviyesi hemoglobin düzeyindeki artış ile kompanse edilmeye çalışır.Bu sebeple yüksekte yaşayanlar için normal hemoglobin değerleri daha yüksektir. Erkeklerdepuberteden sonra yüksek androjen düzeyleri

eritrosit yapımını artırdığı için hemoglobin düzeyleri daha yüksek bulunur(5). Bu gibi durumlarda hemoglobin değerini referanslara göre değerlendirmemek gerekir.

2.1.1. ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Anemili çocuğu ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile değerlendirmek gerekir. Öyküde yaş, cinsiyet, ırk, beslenme, kullanılan ilaçlar, kronik hastalıklar sorgulanmalıdır. Hastalıklarla iştahsızlık, solukluk, halsizlik gibi şikayetlerle başvurabilir. Ciltte, dilde, dudaklarda, tırnak yataklarında solukluk görülebilir. Ağır anemilerde takipne, taşikardi, nefes darlığı, kalp yetmezliği görülebilir(6).

2.1.2. ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Anemiler, patofizyolojik ve morfolojik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilirler. Patofizyolojik sınıflama, aneminin nedeni olan altta yatan sebebe göre sınıflandırılmasıdır.

Çocukluk çağı anemi nedenleri üç büyük grupta toplanabilir:

1. Eritrosit üretiminde azalma
2. Eritrosit yıkımında artma
3. Kan kaybına bağlı anemiler

Tablo 2: Çocukluk çağında anemi nedenleri(7)

1-ERİTROSİT ÜRETİMİNDE AZALMA

a)Nütrisyonel eksiklikler(Demir,vitamin B12 , folik asit, vitamin B6 eksiklikleri)

- Alım azlığı
- Artmış ihtiyaç
- Emilim bozukluğu
- Kayıpların artması

b)Kemik iliği yetmezliği

- Aplastik anemi
- Saf eritroid aplazisi
- Kemik iliği baskılanması(İlaçlar ,kemoterapiler,radyasyon)
- Kemik iliği tutulumu
- Malignansiler(Lösemi,lenfoma,multiple miyelom,solid tümör metastazları,miyelofibrozis)
- Depo hastalıkları
- Dishematopoetik anemiler(Gastrointestinal demir emiliminde azalma , demir kullanımında azalma)
- Kronik hastalık anemisi
- Böbrek yetmezliği,karaciğer hastalığı
- Malign hastalıklar
- Kollejen doku hastalıkları

- Sideroblastik anemiler
- Malnütrisyon

c)Eritropoezi uyaran hormonların eksikliği

- Kronik böbrek hastalığı
- Kronik enflamasyon
- Hipotiroidizm, hipogonadizm, hipopitüitarizm

d)İnefektif eritropoezis ve eritrosit matürasyon bozukluğu

- Sitoplazmik matürasyon bozukluğu(Demir eksikliği,talasemiler,sideroblastik anemi)
- Nükleer matürasyon bozukluğu(Vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemiler)
- Konjenital diseritropoetik anemiler

2-ERİTROSİT YIKIMINDA ARTMA

a)Ekstravasküler eritrosit yıkımı

I) Eritrosite bağlı nedenler

- Membran defekleri (Hereditör sferositoz,hereditör eliptositoz,paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)
- Hemoglobinopatiler (Talasemiler, orak hücreli anemi)
- Enzim eksiklikleri (Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği (favizm),piruvat kinaz ve heksokinaz eksiklikleri)

II)Eritrosit dışı nedenler

İmmün nedenler

- Pasif olarak kazanılmış antikorlar (yenidoğanın hemolitik hastalığı)
- Rh uyumsuzluğu
- ABO uyumsuzluğu
- Alt grup uyumsuzlukları
- Aktif olarak antikor yapımı
- Otoimmün hemolitik anemi
- Semptomatik (lupus, lenfoma)
- İlaça bağlı (penisilin, metil dopa)

İmmün olmayan nedenler

- Toksik maddeler (arsenik, kurşun)
- İnfeksiyonlar (malarya, bakteri toksinleri)

b)İntravasküler eritrosit yıkımı

- Mikroanjiopatik hemolitik anemi(TTP,HÜS)
- Uygun olmayan kan transfüzyonu
- Paroksizmal soğuk hemoglobiünirisi
- Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
- Yılan zehri
- Yüksek oksidan özelliği olan ajanlara maruziyet(Wilson hastalığı, bakır zehirlenmesi)

3-KAN KAYBINA BAĞLI ANEMİLER

Morfolojik sınıflandırma ise eritrositlerin büyüklük ve mikroskobik görünümüne göre sınıflandırılmasıdır.

Tablo 3: Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) göre anemilerin sınıflandırılması (8,9)

A. Mikrositik anemiler

1. Demir eksikliği anemisi
2. Kronik inflamasyon
3. Talasemi sendromları
4. Kronik kurşun zehirlenmesi
5. Sideroblastik anemiler
6. Bazı unstable hemoglobinopatiler
7. Hemoglobin E taşıyıcılığı
8. Bakır eksikliği

B. Makrositik anemiler

I. Megaloblastik kemik iliğiyle birlikte

1. B12 vitamini eksikliği
2. Folik asit eksikliği
3. Herediter orotik asidüri
4. Tiyamine yanıtı anemi
5. Miyelodisplastik sendrom

II. Megaloblastik kemik iliği olmaksızın

1. Karaciğer hastalığı
2. Fanconi aplastik anemi
3. Diamond-Blackfan sendromu
4. Alkol
5. Hipotroidi
6. Kemik iliği İnfiltrasyonu
7. Artmış eritropoez
8. Diseritropoetik anemi

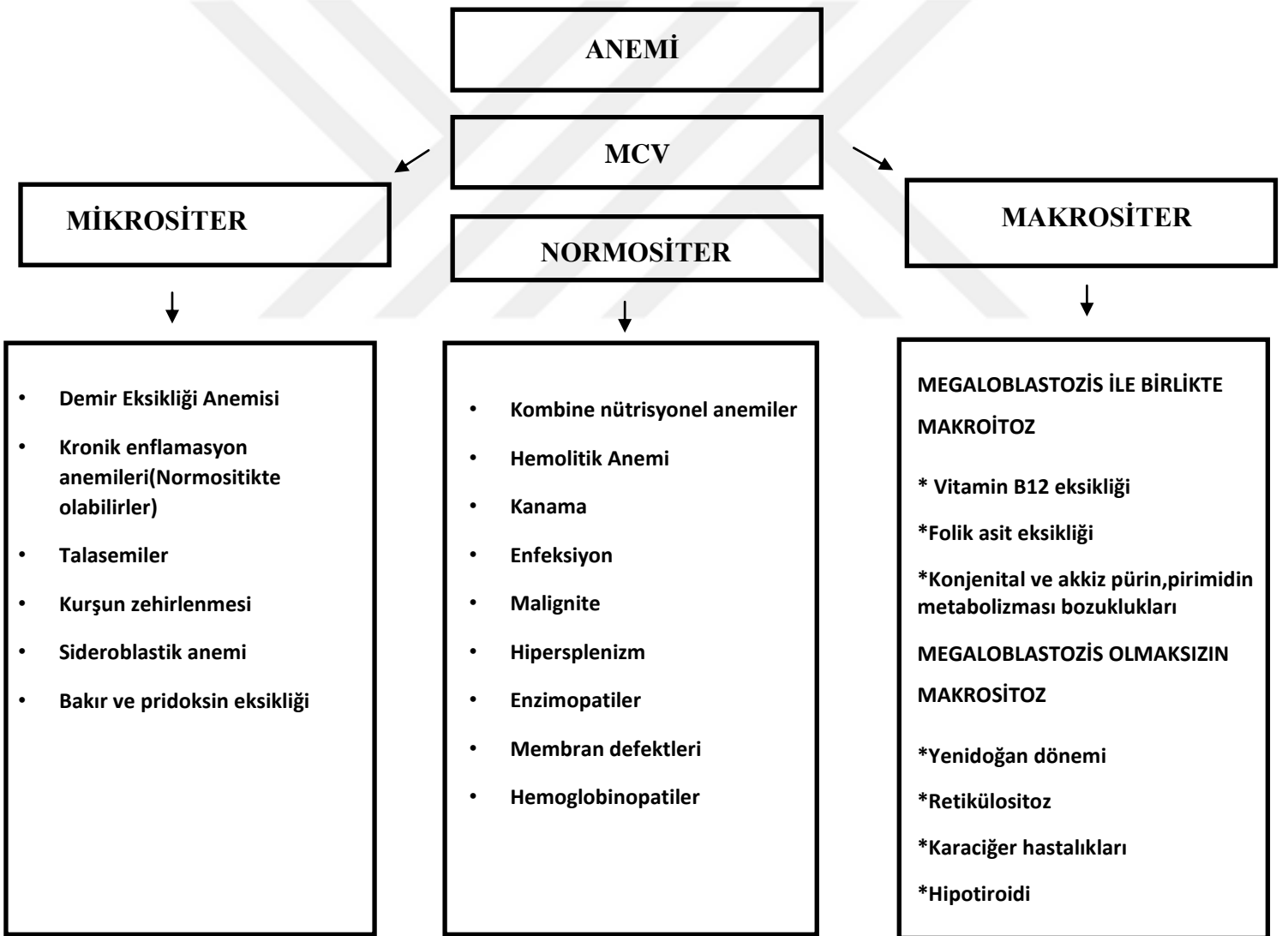
III. Normositik anemi

1. Akut kan kaybı
2. Kronik Böbrek Yetersizliği
3. Dalakta toplanma
4. Herediter hemolitik anemiler
5. Hemoglobin mutantları
6. Eritrosit enzim eksiklikleri
7. Eritrosit zarı bozuklukları
8. Edinsel hemolitik anemiler
 - a)Antikora bağlı
 - b)Mikroanjiopatik
 - c)Akut enfeksiyona sekonder

2.1.3. ANEMİYE TANISAL YAKLAŞIM

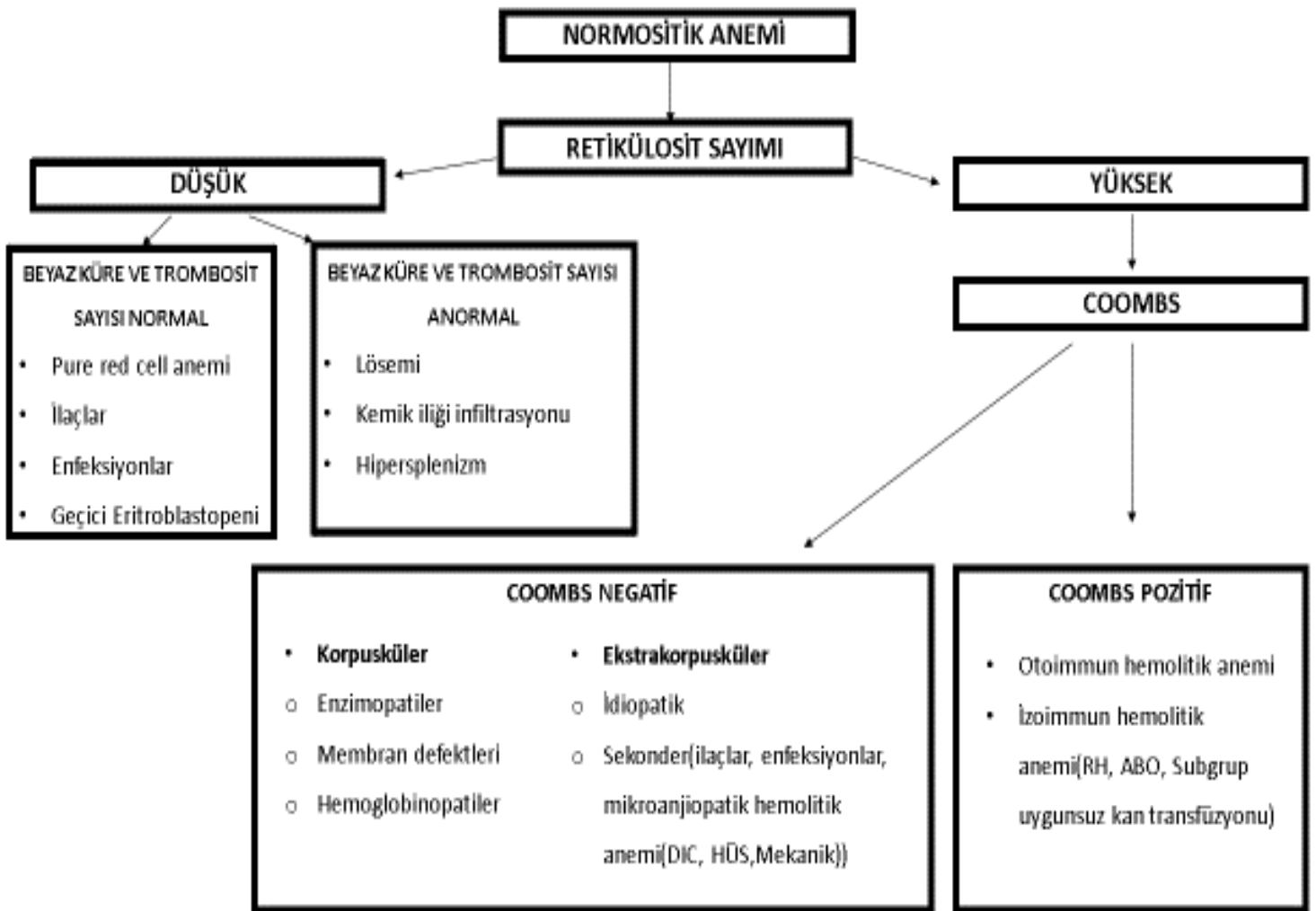
Anemi; hemoglobin, hematokrit değerinin veya eritrosit sayısının yaşa ve cinsiyete göre normal ortalama değerlerinin -2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır(4).Bu tanımlamaya uyan hastalarda ortalama eritrosit hacmi(MCV) ve retikülosit değeri kullanılarak ayırıcı tanıya ulaşılabilir.

Şekil 1: Anemide ayırıcı tanı(10)



Normositer anemi ve normal ya da düşük retikülosit sayısı; Kronik hastalık anemisi, renal yetmezlik, maligniteler, enfeksiyonlar ve ilaçlarla ilişkili olabilir. Retikülosit sayısı artmış ise hipersplenizm, mikroanjiopati (HÜS, TTP) gibi durumlar aklımıza gelir(6).

Şekil 2 :Normositik anemiye yaklaşım(10)



Makrositer anemi ve normal yada düşük retikülosit sayısı; B12 vitamini, folat eksikliğinde olur. Artmış retikülosit sayısı aktif hemoliz ve kanamada görülür (6).

2.1.4. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir Eksikliği Anemisi sosyoekonomik yönden az gelişmiş ülkelerde görülen önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Demir eksikliği dünyada en yaygın ve sık görülen besinsel eksikliklerden biridir. Gelişmekte olan ülkelerin toplam nüfusunun %30' unda demir eksikliği anemisi görülmektedir(1,6).

Demir eksikliği anemisi, en sık hayatın ilk iki yılında görülür. Her iki cinste de adolesan dönem, demir ihtiyacının artması nedeniyle demir eksikliği anemisinin en sık görüldüğü dönemdir. Ülkemizde değişik yaş gruplarında yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, demir eksikliği anemisi; %30-78 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır(11).

2.1.4.1. DEMİR EMİLİMİ VE METABOLİZMASI

Gıda ile alınan demir başlıca iki şekilde bulunur:

1. Hem'e bağlı demir (+2 değerlikli)
2. İnorganik demir: Mineral ve bitkisel kaynaklı oluşuna göre ferröz (+2) ve ferrik (+3) halde bulunmaktadır.

Demir gastrointestinal sistemin her bölümünden emilmekle birlikte, emilimin önemli bir bölümü duodenumda gerçekleşir. Barsakların distal kısmına doğru emilim giderek azalır(9,12). Demir emilimini etkileyen faktörler, lümen içi ve lümen dışı faktörler olarak sınıflandırılabilir(13).

Lümen içi faktörler :

1. Demir miktarı: Barsaktaki demir miktarının artması emilimin artmasına neden olur.
2. Demirin şekli: Ferröz demir, ferrik demire göre daha iyi emilir.
3. Gıdalarla ilişkisi: Balık eti ve kırmızı et içerdikleri lizin, histidin, sistin aminoasitleri nedeni ile bitkisel demir emilimini artırır.
4. Gastrointestinal faktörler: Gastrik sıvının asiditesinin artması demir emilimini artırır.

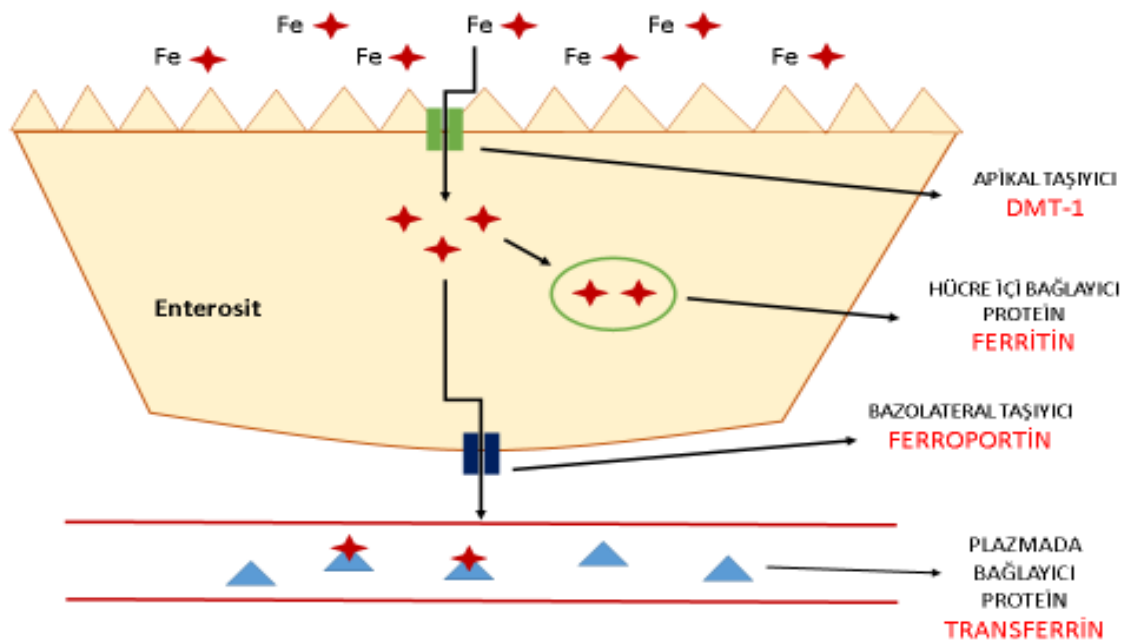
Lümen dışı faktörler :

1. Demir depoları: Vücut demir depoları arttığında demir emilimi azalır.
2. Eritropoetik aktivite: Hemoraji, hemoliz, yüksekte yaşamak gibi eritropoetik aktivitenin arttığı durumlarda emilim artar.
3. Büyüme

Aktif transport ile emilen demirin bir bölümü mukoza hücresinden plazmaya geçer. Kalanı ise mukozal ferritine bağlanır ve intrasellüler demir haline geçer. Transferrin-demir molekülünün hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanmasından sonra TfR/Tf-Fe kompleksi hücre içine alınır. Asidik ortamda demir transferrinden ayrıldıktan sonra hücre tarafından kullanılır veya ferritin şeklinde depo edilir(13). Gıdalarla alınan ferrik demir (+3), duodenal sitokrom B ile ferröz demire(+2) redükte edilir. Demirin intestinal lümeninden enterositlere geçişinde bilinen tek transport mekanizması DMT-1(divalan metal transporter-1)'dir. (+2) değerlikli demir DMT-1 ile enterosit içine taşınır(14). Hem demirinin, lümeninden enterositlere emilimi hem carrier protein-1(HCP-1) yardımı ile gerçekleşmektedir. Enterosite geçen ferröz demir (+2) bazolateral membranda bulunan ferroportin ile karşı tarafa taşınır. İki değerlikli demir seruloplazmin analogu hephaestin ile üç değerlikli demire çevrilir. Üç değerlikli demir de serumapotransferrinle taşınır(15).

Son çalışmalar demir emiliminin düzenlenmesinde hepsidin önemli rolü olduğunu göstermiştir. Yüksek serum demir konsantrasyonunda bu peptidin hepatik sentezi artar. Hepsidin enterositlerin bazolateral membranında bulunan ferroportin salınımını azaltır. Böylece diyetle alınan demirin kan transportunu bloke eder. Tersine demir eksikliği durumunda hepsidin sentezi azalarak intestinal demir emilimi artar. Hepsidin inflamasyona bağlı anemi, herediterhemokromatozis gibi demir metabolizması hastalıklarında önemli roller oynadığı bilinmektedir(16,17,18).

Şekil 3:Demir emilim metabolizması



2.1.4.2 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ NEDENLERİ

Demir eksikliği anemisi; diyetle demirin az alınması, demir'in vücuttan emiliminin azalması(Çölyak hastalığı ,inflamatuvar barsak hastalığı, atrofik gastrit vb.), demir ihtiyacının artması (prematürite, adolesan dönem) ve kronik kan kaybı (peptik ülser, meckel divertikülü, polip, hemanjiom, inflamatuvar barsak hastalığı, paraziter infeksiyonlar,menometroraji vb.) ile ilişkilidir(19).

Çocukluk döneminde pozitif demir dengesi için günlük ortalama 1 mg demir emilimi gerekmektedir. Diyetle alınan demirin ortalama %10'u emilmektedir(6). Proteinden zengin besinler dana eti, koyun eti, tavuk eti hem demirinden zengin besinlerdir. İyi pişmiş kuru baklagiller, soya fasulyesi, yumurta , kuru meyveler, yeşil sebzeler, fındık, fıstık gibi yiyecekler de demirden zengindir(1). Beslenmenin yetersizliği; demir, folik asit, A vitamini, B12 vitamini yetersizliğine neden olur.

Çocuklarda ve ergenlerde özgül tedaviye yanıtızlıkta en önemli nedenin azalmış emilim olduğu bulunmuştur(20). Azalmış emilim başlıca çölyak hastalığına veya Helicobacter Pylori(H. Pylori) enfeksiyonuna ikincil olarak gelişmektedir. H. Pylori gastroduodenal lezyonlar yaparak akut/kronik kan kaybına yol açabilir ama esas olarak gastrik sıvıda askorbik asit düzeyini düşürerek demir emilimini bozar(21,22). Malabsorpsiyon sendromları ve buna bağlı olarak gelişen aşırı demir kaybı demir eksikliğine yol açmaktadır(23).

Demir kaybı, gastrointestinal sistem parazitoları(Entamoeba histolytica, Necator americanus,Ascaris lumbricoides, Schistosoma mansoni, Trichuris trichura), anjiodisplazi, telenjektazi, atrofik gastrit, kolit, inflamatuvar barsak hastalığı, divetikulosis, hemoroid, gastrektomi veya gastropласти (bariatrik cerrahi) bağlı olarak da gelişebilir(23).

Meckel divertikülü ve reflü özefajiti olan çocuklarda ve ergenlerde kan kaybı ve bunu izleyen demir eksikliği veya anemi görülebilir. İlaçlara bağlı kanama (asetil salisilik asit veya diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçlar) ergenlerde her iki cinsiyette de görülebilir(20). Bazı ilaç ve besinler (antiasitler, aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve fitat, fosfat, oksalat ve tannin içeren besinler) demir emilimini bozarak, demir eksikliği anemisine yol açar(23).

Adolesan döneminde kan volumündeki artış, kaslardaki büyüme ve menstruasyonun başlaması; başlıca demir gereksinimini artıran nedenlerdir. Adolesan kızların %2'sinde DEA, adolesan büyüme hamlesi ve menstruel kan kaybı ile ilişkilidir(6). Normal menstrüel kanamada demir 1 mg/gün kaybedilir ve bu durum diyetle alınması gereken demir gereksinimini artırır. Aylık 80 ml'nin üzerinde kan kaybı demir eksikliği için ciddi bir risk

faktörüdür(20). Adolesanlarda menstruel düzensizlikler (Menstrual kanamanın fazla olması veya uzun sürmesi) demir eksikliğine neden olmaktadır. Ayrıca kaza, yaralanma ve ameliyat gibi kan kayıplarında demir eksikliğine yol açmaktadır(23). Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve glomerülonefrit gibi genitoüriner demir kaybına yol açan durumlarda da demir eksikliği anemisine yol açmaktadır(23). Şişmanlık ve obezitenin çocuklarda ve ergenlerde prevalansının artmış olması demir eksikliği ile ilişkilidir. Yüksek kalorili, demirden fakir besinlerle beslenilmesi anemiyiderinleştirmektedir. Ayrıca genetik faktörler ve sedanteryaşam da anemiye yol açmaktadır(23).

Tablo 4: Demir eksikliği anemisi nedenleri (19)

<p>I. Demirin diyetle yetersiz alımı</p> <p>II. Demirin yetersiz emilimi</p> <p>a) Antiasit ilaçların kullanımı</p> <p>b) Enterositlerin disfonksiyonu ya da kaybı (inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı)</p> <p>c) Fitatların ve nişastanın fazla alımı</p> <p>III. Demir ihtiyacının artması</p> <p>Prematürite, Düşük doğum ağırlıklı bebekler, adolesan dönem</p> <p>IV. Kan kaybı</p> <p>A. Perinatal</p> <p>1. Plasental (transplasental, retroplasental, intraplasental, plasenta previa)</p> <p>2. Umblikus (rüptüre umblikal kord, post exchange transfüzyon)</p> <p>B. Postnatal</p> <p>1. Gastrointestinal sistem (inek sütü alerjisi, aspirin ve adrenokortikal steroidlere bağlı gastrit, meckel divertikülü, peptik ülser gibi anatomik lezyonlar, intestinal parazitler)</p> <p>2. Hepatobiliyer sistem (Hematobilya)</p> <p>3. Akciğer (pulmoner hemosiderosis, goodpasture sendromu)</p> <p>4. Burun (epistaksis)</p>

5. Uterus (menstruasyon)

6. Kalp (kapak protezleri)

7. Böbrek (mikroanjiopatik hemolitik anemi, nefritik sendrom, goodpasture sendromu, PNH, paroksizmal soğuk hemoglobinürisi)

8. Ekstracorporeal (hemodiyaliz, travma)

V. Demir emiliminin bozulması

Malabsorbsiyon sendromları, çölyak hastalığı, kronik ishal, postgastrektomi, inflamatuvar barsak hastalığı

VI. Eritroid öncüllerin yetersizliği

Atransferrinemiler, Antitransferrin reseptör antikorları

VII. Anormal intraselüler transport (Eritroid iyon akışı defektler, Heme biyosentezi defektleri)

Tablo 5: Besinlerin demir içerikleri

Besin	Demir İçeriği (mg/100 gr)
Karaciğer	3,1
Et(orta yağlı)	2,9
Tavuk	0,9
Yumurta	1,1
Balık	2,1
Ispanak	6,2
Kuru Üzüm	1,8
Pekmez	2,5
Kuru Baklagil	4,7

2.1.4.3 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE ÖYKÜ

Demir eksikliği anemisi nedenleri ayrıntılı olarak sorgulanır. Beslenmehikayesinde günlük gıda alımı, demirden zengin gıdaların alımı ve inek sütü alımı detaylandırılır. Gastrointestinal sistemden kanama (melena, hematemez vb.),menstruasyon (adolesan kızlar), daha az olarak pulmoner (hemoptizi) ve idrarla olan kan kaybı, pika hikayesi sorgulanır(24).

2.1.4.4. BELİRTİ VE BULGULAR

Hastalar, demir eksikliğinin erken evrelerinde anemi olmaksızın normal bulgularla gelebilir. Anemiye bağlı deri ve mukozalarda solukluk, takipne, taşikardi, iştahsızlık, halsizlik, dikkat eksikliği, uyku bozuklukları, tırnak ve saçlarda kolay kırılma, angüler stomatit, dil papillarında atrofi görülebilir(24).

2.1.4.5. LABORATUVAR

Çocuklarda yaş gruplarına göre Hb değerlerinin -2 Standart sapmanın altında olması anemi olarak kabul edilir. Ortalama eritrosit hacmi(MCV) yaşa göre normalin altında saptanır. Demir eksikliğinde RDW(Eritrosit dağılım hacmi), MCV düşüklüğü ile ilişkili olarak artmıştır. RDW, DEA' nde >14.5 olarak saptanır. Genellikle trombositoz nadiren trombositopenigörülür. Hemogloblin 10 g/dl altında ise periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz görülür. Retikülosit sayısı genellikle normaldir. Eğer anemi kanamaya bağlı olarak gelişmişse retikülositoz görülür. Serbest eritropoetin düzeyi yüksek saptanır(19).Ferritin düzeyinin düşüklüğü demir eksikliği için tanısaldır. Çocuklarda serum ferritin düzeyinin 12 mcg/L nin altında olması demir eksikliği olarak kabul edilir. Ferritin; enfeksiyon,kanser, inflamasyon gibi durumlarda yükselebileceği için, belirtilen durumların varlığında demir eksikliği tanısı için güvenilmeyen bir tetkik olarak kabul edilir. Transferrinsatürasyonunun <15 olması demir eksikliğinde anlamlıdır(13,24,25).

İleri laboratuvar testi olarak serum transferin reseptör ölçümü yapılabilir. Demireksikliğinde gereksinim artmasına bağlı olarak sTfR artmıştır(26). Eritrosit protoporfirin düzeyi de ölçülebilir. Demir eksikliğinde hem sentezi bozulmuş olduğundan eritrosit protoporfirin düzeyi artar. Hem sentezini bozan diğer durumlarda da (kurşun zehirlenmesi gibi) benzer oranda artacağından yaygın olarak kullanılmaz(27).

2.1.4.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ

Diyette ana protein kaynağı olarak et, tavuk eti, balık eti veya sakatat bulunmalıdır. Diyetle hem demir oranının artırılması önemlidir. Kuru baklagiller, kuru meyveler, tahin ve yeşil sebzeler diyetle yer almalıdır. Demir emilimini artırabilmek için C vitamini içeren besinler (portakal, yumru bitkiler) günlük tüketilmelidir. Demir emilimini baskılayan çay, fosfat ve fitat içeren besinlerin az tüketilmesine özen gösterilmelidir(28).

Günlük oral demir tedavisinde ferröz (+2) tuz formunu içeren ilaçlar (ferro sulfat) kullanılır. Hasta tolere edemezse ferrik (+3) formunu içeren ilaçlar kullanılabilir. İlaç dozu, hastanın anemisinin derinliğine göre, 3-6 mg/kg/gün elementer demir içerecek şekilde ayarlanır. Günlük toplam doz 2 veya 3 e bölünerek verilir. İlaç emiliminin en yüksek düzeyde olması için aç karnına verilmesi önerilir. Oral demir ilaçlarının kullanımında bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, ishal, dışkıının siyah renge boyanması gibi yan etkiler görülebilir(11,19).

Demir tedavisinin ilk 7-10 günlük döneminde retikülosit piki görülür. Hemoglobin değerinde günlük ortalama 0.25-0,4 g/dl, hematokritte %1 lik artış saptanır (19).

Hastanın anemisi uygun demir ilaçları ve altta yatan hastalığın tedavisi ile 6-8 haftada düzelir (15). Anemi düzeldikten sonra 2-3 ay daha vücut demir depolarını doldurmak için tedaviye devam edilir. Oral demir tedavisine uyumsuzluk varsa, devamlı kankaybı(menoraji, kronik hemoglobinüri) mevcutsa parenteral demir tedavisi verilebilir. Parenteral tedavide demir sukroz, demir dekstran veya demir glukonat kullanılabilir (11). Aşağıdaki formül yoluyla da parenteral demir miktarı bulunabilir:

$$(\text{Normal Hb} - \text{Hasta Hb}) / 100 \times \text{Kan volümü} (80 \text{ ml} \times \text{vücut ağırlığı}) \times 5,1$$

Hemoglobin değerinin 4 gr/dl nin altına indiği, kardiyak yetmezlik bulguları gelişen, oral ve parenteral demir tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda kan transfüzyonu yapılabilir(19).

2.1.9. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

B12 vitamini korrinler sınıfında olup suda eriyen, yapısında kobalt iyonu bulunan, insanlar tarafından sentezlenemeyen bir vitamindir (29). İnsanda kalın bağırsakta bakteriler tarafından B12 vitamin sentezlenir fakat kolonik kobalaminler emilemez. İnce bağırsakta sentez edilip emilebilir. Ancak sentez edilen ve emilen miktar değişen intestinal floraya bağlı olarak çok az ve yetersizdir (30). Günlük gereksinimi çok küçük olan B12 vitaminin eksikliğinin sonuçları oldukça büyüktür. 1 mg B12 vitamini ile organizma 2 yıl idare edebilir. Vücutta depolanabilen tek B grubu vitamindir (31).

B12 vitamini eksikliği ve buna bağlı olarak gelişen megaloblastik anemi; gelişmekte olan ülkelerde özellikle çocuk, gebe ve yaşlıların sorunudur. Genellikle beslenme eksikliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (31,32). B12 eksikliği daha çok vejetaryen toplumlarda görülür. B12 eksikliği vejetaryen beslenmeyi takiben 3-4 yıl sonra görülür (33,34). B12 vitamini eksikliğinde megaloblastik anemi yanında fiziksel ve nöromotor gelişme geriliğine de neden olur (6, 29, 35).

Diyet içinde alınan B12 vitamininin esas kaynağı hayvansal besinlerdir. En fazla sığır karaciğeri ve böbreğinde bulunur (40-50 µg/100 gr). Et, yumurta , süt ile peynir ve yoğurt gibi süttten yapılan besinler daha az oranda B12 vitamini içerirler. Geviş getiren hayvanlar ve tavşanlar B12 vitamini açısından kümes hayvanlarından daha zengindir. Ayrıca midye, istridye, ahtapot, balık ve balık yumurtası gibi deniz ürünleri de B12 vitamininden oldukça zengindir. Bitkisel besinlerde, baklagil türleri hariç, B12 vitamini bulunmaz. Baklagil türü bitkiler ise köklerinde simbiyotik şekilde yaşayan toprak bakterileri tarafından yapılan B12 vitaminini absorbe ederler (30,31).

B12 vitaminin en önemli işlevi folik asitle birlikte hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini sağlamasıdır. Eksikliğine en duyarlı sistem, hücre çoğalma hızının yüksek olduğu hematopoetik sistem özellikle eritroid seridir. B12 vitamini kemik iliğindeki normoblastların normal gelişimi ve bölünmesi için gereklidir. Kemik iliğindeki lökosit ve trombosit öncülü hücrelerin gelişmesinde rol oynar. Ayrıca hızlı çoğalmaları nedeniyle bağırsak epitel hücrelerinin de yenilenme ve çoğalmaları için gereklidir (30).

Tablo 6: Yaşa ve fizyolojik duruma göre B12 vitamini gereksinimi (29)

Yaş	Günlük gereksinim (μg /gün)
0-6 AY	0,4
7-12 AY	0,5
1-3 YAŞ	0,9
4-8 YAŞ	1,2
9-13 YAŞ	1,8
14-18 YAŞ	2,4

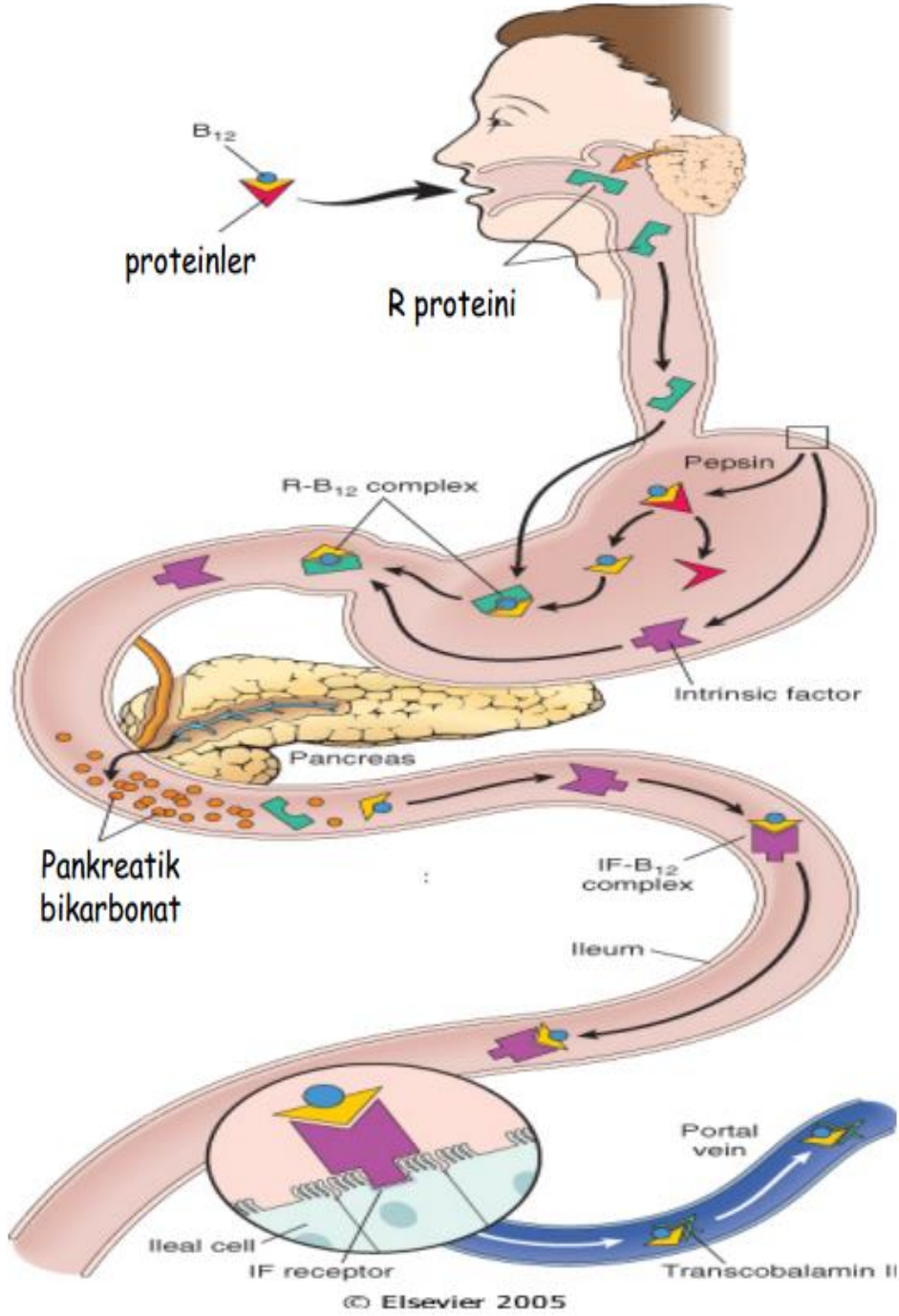
2.1.10. B12 VİTAMİNİ EMİLİMİ VE METABOLİZMASI

B12 vitamini emilimi aktif ve pasif yolla yapılmaktadır. İnce bağırsaklara fizyolojik miktarlardan daha fazla B12 vitamini ulaştığında, jejunum ve ileumdan direkt pasif emilimle B12 emilimi gerçekleşir. Aktif mekanizma için gastrik intrinsek faktör (IF) gereklidir ve gıdalardaki fizyolojik miktarlardaki B12 vitamininin emilimi bu yolla olur. B12 vitamini (kobalamin) proteine bağlıdır. Midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır. Tükrük ve gastrik sekresyonlardaki haptokorrin'e bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlarla serbest hale gelir. Proksimal ileumda, mideden salgılanan intrinsek faktöre bağlanır. Kobalamin intrinsek faktör kompleksi ileum mukoza hücrelerinde bulunan CUBAM (cubilin + amnionless) reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır. Reseptöre bağlı Cbl-IF bileşiği ince bağırsağa alındığında Kobalamin IF'den serbestleşir ve Transkobalamin II' ye transfer edilir. TK-II bileşiği hızla karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından transfer edilir. Dolaşımda B12 vitamininin %90'ı taşıyıcı proteinlere bağlıdır. Esas taşıyıcı proteini TK-II olup, TK-I ve TK-III vitaminine sıkıca bağlandıklarından hücre içine alınamaz, sadece karaciğere alınıp safra ile atılır. B12 vitamini dokularda çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenoilkobalamin ve metilkobalamine dönüşür(29, 35, 36).

B12 vitamininin vücutta iki önemli reaksiyonda kofaktör rolü vardır. Birinci reaksiyon metiyonin sentaz enzimi ile homosisteinden metiyonin sentezidir. Birçok reaksiyonda metil vericisi olan S-adenozil metiyonin sentezi için metiyonin gereklidir. B12 vitamini S-adenozilmetiyonin sentezinde rol alarak sinir sistemi myelinizasyonunda önemli rol oynar. S-Adenozil metiyonin azalması esas olarak spinal kord ve serebral korteksi tutan, demiyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan subakut

kombine dejenerasyon gelişir. İkinci reaksiyon metil maloni- KoA mutaz enzimi ile metilmalonil-KoA dan suksinil-KoA oluşumudur. Metil malonik asit bazı aminoasitlerin (valin, treonin, izolosin vb.) propiyonik asit ile birleşmesi sonucu oluşur. B12 vitamini eksikliğinde metilmalonik asit vücutta birikir ve böbrekle atılımı arttığından metilmalonik asidüri gelişir (30,37).

Şekil 4: Vitamin B12 emilim metabolizması



2.1.11. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

B12 vitamini eksikliği; diyetle B12 vitamininin yetersiz alımı (lakto-ovovejetaryenizm, hayvansal gıdaların yetersiz alımı, veganizm, malnutrisyon) ve vitamin B12'nin yetersiz emilimi (intrinsik faktör eksikliği, juvenil pernisiyöz anemi, ince bağırsak emilim yetersizliği), defektif B12 vitamini transportu (Konjenital transkobalamin-2 eksikliği), B12 vitamini metabolizma bozukluklarına bağlı olarak gelişebilir (19).

B12 vitamini emilim kusurları Crohn hastalığı, tüberküloz gibi enflamatuvar hastalıklarda, terminal ileumun cerrahi olarak çıkarıldığı durumlarda ve giardia, diphyllotrium latum gibi parazitlerde görülebilir (19). Emilim kusuru terminal ileumda intrinsik faktör-B12 kompleksinin bağlandığı reseptör (CUBAM) yetersizliği ile ilişkili nadir bir familial sendrom olan İmerslund-Grasbeck Sendromunda da görülür. Selektif Vitamin B12 malabsorpsiyonu yanı sıra proteinürinin de eşlik ettiği otozomal resesif geçişli genetik bir sendrom olup; birçok olguda cubilin (CUBN) ve amnionless (AMN) genlerinde mutasyon saptanmıştır. Büyüme-gelişme geriliği, tekrarlayan gastrointestinal sistem ve solunum yolu enfeksiyonları, yorgunluk, juvenil megaloblastik anemi görülebilir. Hastalara hayat boyu B12 vitamini enjeksiyonu yapılması gerekmektedir (38).

Konjenital transkobalamin-2 eksikliği otozomal resesif kalıttır. Genellikle yaşamın ilk haftalarında bulgu verir. Gelişme geriliği, ishal, kusma, nörolojik bulgular ve erken süt çocukluğu döneminde ağır megaloblastik anemi görülür. Yüksek doz parenteral B12 vitamini vitamini (1000µg/hafta) ile tedavi gerekir (19).B12 vitamini metabolizma bozuklukları doğuştan (adenozil kobalamin eksikliği, metilmalonil koA mutaz eksikliği) veya kazanılmış(protein malnutrisyonu) olabilir (19).

Tablo 7: B12 vitamini eksikliği nedenleri (19)

I. B12 vitamini yetersiz alımı

Diyette 2 µgr altında alınması (lakto-ovo vejeteryanizm, veganizm, hayvansal gıdaların yetersiz alımı), Maternal B12 eksikliği olan emziren annenin çocuğu

II. B12 vitamini emilim yetersizliği

A. İntrensek faktörün yetersiz salgılanması (Konjenital intrinsik faktör eksikliği, gastrik atrofiye sekonder juvenil pernisiyöz anemi, İgA eksikliği ile ilişkili juvenil pernisiyöz anemi, otoimmün poliendokrinopatilerle ilişkili juvenil pernisiyöz anemi, kronik gastrit, gastrik atrofi)

B. İnce bağırsak emilim yetersizliği

1) Spesifik B12 vitamini malabsorbsiyonu (Imerslund grasbeck sendromu, fitat ve EDTA gibi şelatör ajanların alımı)

2) Barsak hastalığına bağlı B12 vitamini emiliminin bozulduğu hastalıklar (Crohn hastalığı, terminal ileum tüberkülozu, Pankreas yetmezliği, Zollinger Ellison sendromu, Çölyak hastalığı)

3) B12 vitamini emilimini bozan diğer nedenler (Kısa barsak sendromu, Giardia ve Dipyllobotrium latum gibi paraziter enfestasyonlar)

III. B12 vitamin transportunun yetersizliği

A. Konjenital Transkobalamin II eksikliği

B. TK II nin geçici eksikliği

C. TK I(haptokorrin eksikliği) in parsiyel eksikliği

IV. B12 vitamini metabolizması bozuklukları

A. Konjenital

1) Adenozil kobalamin eksikliği (Cb1A ve Cb1B hastalığı)

2) Metilmalonil KoA mutaz eksikliği

3) Metilkobalamin eksikliği (Cb1E ve Cb1G hastalığı)

4) Kombine adenozilkobalamin ve metilkobalamin eksiklikleri (Cb1C, Cb1D ve Cb1F hastalığı)

B. Kazanılmış

1) Karaciğer hastalığı

2) Protein malnutrisyonu (marasmus, kwashiorkor)

3) İlaç ilişkili B12 vitamini emilim yetersizliği (Kolşisin, Neomisin)

2.1.12. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANISI

2.1.12.1. ÖYKÜ

Vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek tüm etkenler (diyetle yetersiz alım, kobalamin emiliminde bozukluk, kobalaminin metabolik bozuklukları, transport bozuklukları-transkobalamin eksikliği) sorgulanır (36).

Beslenme hikayesinde; kırmızı et, süt, deniz ürünleri tüketimi ve vejetaryen beslenme olup olmadığı araştırılır. İleal rezeksiyon veya gastrektomi gibi cerrahi işlemler, malabsorpsiyon veya parazitöz gibi hastalıkların bulguları, uzun süreli histamin 2 ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı sorgulanır (36).

2.1.12.2. BELİRTİ VE BULGULAR

Solukluk, hafif ikter, takipne, taşikardi, açıklanamayan parestezi, kol bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi saptanabilir. Açıklanamayan parestezi, kol bacakta hissizlik, kognitif değişiklikler, dengesiz yürüme, ataksi gibi nörolojik bulgular varsa vitamin B12 eksikliği düşünülmelidir. Uzun süre vejetaryen beslenen kişiler, inflamatuvar barsak hastalıkları, histamin 2 reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü kullanan hastalar; bulgusu olmasa bile B12 eksikliği yönünden araştırılmalıdır (19,36). Nörolojik bulgular yavaş ilerlese de uzun süren vakalarda B12 vitamini tedavisi ile belirti ve bulgular gerilemeyebilir. Megaloblastik anemi eşlik etmeyebilir. Vakaların %25'inde sadece nörolojik bulgular vardır. Nörolojik bulguların ana nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur (31). Geç çocukluk döneminde (>10 yaş) görülebilen bulgular ise önceki dönemlere ait hafif gelişimsel gerilik, zihinsel gerilik, davranış bozuklukları, ensefalopati, miyelopati (subakut kombine dejenerasyon) ve nöropatidir (39).

2.1.12.3. LABORATUVAR

Anemiye eşlik eden makrositöz varlığında B12 eksikliğinden şüphelenilir. Eşlik eden demir eksikliği, talasemi taşıyıcılığı, inflamatuvar hastalıkların bulunması halinde normositer hatta mikrositer değerler görülebilir. Periferik kan yaymasında; makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şıştositler, genç myeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon

(100 granülositte 1 tane 6 loblu veya >5 tane 5 loblu nötrofil görülmesi) görülür. Retikülositgenellikle azalır. Kemik iliği yayması tanısal zorluk taşıyan olgularda önerilir. Kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler görülür (1,19,36).

Serum B12 düzeyinin 200 pg/mL nin altında olması B12 vitamini eksikliği olarak kabul edilir. B12 vitamini eksikliği düşünülen hastalarda serum ve idrar homosistein ve metilmalonik asit düzeyinin yüksek olması tanısal açıdan anlamlıdır. LDH, indirekt bilirubin düzeylerinde ve serum demir konsantrasyonunda artma, haptoglobulinde düşme görülebilir (19,34,36).Ayrıca nedeni saptamaya yönelik üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve biyopsisi yapılır. İmerslund-grasbeck sendromundan şüpheleniyorsa cubilin ve amnionless reseptör genlerinin mutasyonlarına bakılabilir (34,36).

2.1.13. B12 VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ

Hastada doku hipoksisi bulguları ve/veya kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemi varsa eritrosit süspansiyonu verilir. B12 vitamini ülkemizde ampül,tablet ve sprey olmak üzere birçok farklı formda bulunmaktadır. Bu ilaç hem oral hem parenteral tedavide kullanılabilir. Diyetle yetersiz alım varsa B12 vitamininin diyetle veya multivitamin desteğiyle alınması sağlanır. Parazitoz varsa tedavisi yapıldıktan sonra yaşa uygun B12 vitamin desteği sağlanır. Hastada kobalamin metabolizma bozukluğu varsa ömür boyu B12 vitamin desteği verilir. B12 vitamini eksikliği olanlara tek başına folik asit verilmesi nörolojik bozukluklara sebep olur. Tedavi etkinliği açısından periyodik olarak B12 vitamin, homosistein ve metilmalonik asit düzeylerine bakılır (36,40,41).

2.1.14. FOLAT EKSİKLİĞİ

Folik asit DNA replikasyonu ve hücrel proliferasyonda esansiyeldir. İnsanlarda sentez edilmez. Yeşil sebzeler, meyveler, hayvansal gıda (karaciğer, böbrek) alınması gerekir. Folatsız diyetten 2-3 ay sonra DNA sentezinin bozulmasıyla megaloblastik anemi gelişir. Folat eksikliği; diyetle yetersiz alım (yoksulluk, malnutrisyon, keçi sütü ile beslenme, prematurite), emilim yetersizliği (çölyak hastalığı, jejunal rezeksiyon), gereksinimin artması (hızlı büyüme, malignite), folik asit metabolizması bozukluklarına (MTHFR eksikliği, glutamat formiminotransferaz eksikliği, folat antagonistleri) bağlı olarak gelişebilir (1,8).

Günlük folat ihtiyacı süt çocuklarında 3,6 ug/kg, 1-6 yaş arasındaki çocuklarda 3,3 ug/kg, erişkinlerde 3,1 ug/kg olup kadınlarda 150 ug/gün erkeklerde ise 200 ug/gün alınması gerekmektedir. Folat eksikliği yenidoğanlarda nadirdir. Okul çağı çocuklarında daha sık görülür (33).

Metilentetrahidrofolat redüktaz eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir. En sık görülen folat metabolizması bozukluğudur. Megaloblastik anemi görülmez. Genellikle süt çocukluğu döneminde bulgu verir. Hipotoni, mental retardasyon, konvülsiyon gibi klinik bulgular görülür. Artmış plazma homosistein düzeyi ve homosistinüri saptanır. Homosistein yüksekliğine bağlı tromboz görülür. Tedavide folat, metionin, piridoksin, kobalamin ve karnitin kullanılır. Glutamat formiminotransferaz eksikliği genellikle asemptomatik seyredir. Otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Orta ve ağır fenotiplerde mental retardasyon, serebral ventriküllerde dilatasyon ve serebral atrofi saptanabilir. Histidin yüklemesi ile idrarda FIGLU(formiminoglutamik asit) artışı ile tanı alır (1,32).

Tablo 8: Yaşa ve fizyolojik duruma göre Folat gereksinimi(42)

YAŞ	GÜNLÜK GEREKSİNİM (µg /gün)
0-6 AY	65
7-12 AY	80
1-3 YAŞ	150
4-8 YAŞ	200
9-13 YAŞ	300
14-18 YAŞ	400

Tablo 9: Folat eksikliği nedenleri (19)

I. Folatın yetersiz alımı

Yoksulluk, pişirme yöntemi, keçi sütü tüketimi (6µg/l folat), malnutrisyon, fenilketonuri gibi hastalıklarda uygulanan özel diyetler, prematurite, kemik iliği nakli sonrası

II. Folatın yetersiz emilimi

A. Konjenital, izole folat emilim bozukluğu

B. Kazanılmış

1) İdiopatik steatore

2) Çölyak hastalığı

3) Parsiyel ve total gastrektomi

4) İnce bağırsak divertikülleri

5) Rejyonel ileit

6) Whipple hastalığı

7) İntestinal lenfoma

8) Metotreksat, difenil hidantoin, pirimidon gibi ilaçların kullanımı

III. Folat gereksiniminin artması

A. Hızlı büyüme (prematurite, gebelik)

B. Kronik hemolitik anemi

C. Diseritropoetik anemi

D. Maliyn hastalıklar (lenfoma, lösemi)

E. Hipermetabolik durumlar

F. Siroz

G. Kemik iliği nakli sonrası

H. Deri hastalıkları (dermatitis herpetiformis)

IV. Folik asit metabolizma bozuklukları

A. Konjenital (MTHFR eksikliği, glutamat formiminotransferaz eksikliği, Dihidrofolat reduktaz eksikliği)

B. Kazanılmış (folat antagonistleri, B12 vitamini eksikliği, alkolizm, karaciğer hastalığı, diğer ilaçlar)

V. Folat atılımının artması (Kronik diyaliz, karaciğer hastalığı, kalp hastalığı)

2.1.15. FOLAT EKSİKLİĞİ TANISI

2.1.15.1. ÖYKÜ

Folik asit eksikliğine neden olabilecek tüm etkenler (diyetle yetersiz alım, emilim yetersizliği, folat gereksiniminin artması, folik asit metabolizma bozukluğu, folat atılımının artması) sorgulanır (19).

2.1.15.2. BELİRTİ VE BULGULAR

Folik asit eksikliğinde homosistein düzeyinin artması, dopamin salgılayan beyin hücrelerinin azalmasına ve bunun sonucunda da çeşitli nörolojik bozuklukların gelişmesine yol açmaktadır (43).Folik asit eksikliği sonucunda; DNA sentezinde azalma, DNA tamirindeki bozukluklar ve bunun sonucunda değişmiş gen ifadeleri hastalarda kanser gelişme riskini artırmıştır. Yine folik asit eksikliğinde artmış homosistein düzeyine bağlı olarak atherosklereoz ve tromboz gelişme riskinin arttığı bildirilmektedir (43).

2.1.15.3. LABORATUVAR

Serum ve eritrosit folat düzeylerinin normal aralığı varyasyonlar göstermektedir. Serum Folat seviyesi 3 ng/mL ise düşük, 3-5 ng/mL ise borderline, 5 ng/ml den fazla ise normal olarak değerlendirilir. Eritrosit folat seviyesi normal aralığı 74-640 ng/mL dir (19). Folat eksikliğinde serum folat seviyesi düşük saptanır (4-20 ng/ml; 8,8-44 nmol/L). Eritrosit folat seviyesinde de düşüklük görülür (200-800 ng/mL; 440-1800 nmol/L). Glutamat formiminotransferaz eksikliğinde histidin yüklemesi sonrasında 24 saatlik idrarda FIGLU artar. Tanısal amaçlı kemik iliği aspirasyonu yapılabilir (34).

Periferik yaymada makrositoz, poikilositoz, anizositoz görülebilir. Nötrofillerde hipersegmentasyon(100 granülositte 1 tane 6 loblu veya >5 tane 5 loblu nötrofil görülmesi) saptanır. Kemik iliği yapılırsa; megaloblastik değişiklikler saptanabilir. Diseritropoez (Howell-jolly cisimcikleri, multinukleuslu eritroid progenitörler) görülebilir (19,34)

2.1.16. FOLAT EKSİKLİĞİNDE TEDAVİ

Diyette alım eksikliği söz konusu ise hastanın diyeti düzenlenir. Hastaya 5 mg/gün folat tedavisi başlanır (100 µg/kg/gün). Megaloblastik anemi gelişmiş ise 250-500 µg/gün, folat malabsorbsiyonu varsa 5-15 mg/g folat desteği verilir (34).

3. MATERYAL METOD

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2015 – Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran ve kombine nutrisyonel anemi tanısı alan 2-18 yaş arası 123 hastanın dosyaları retrospektif tarandı. Demografik veriler ve hemogram, biyokimya değerleri kayıt edildi.

Çalışmaya alınan hastalarda tanımlar aşağıdaki gibidir:

Anemi tanımı: Yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit değerinin veya eritrosit sayısının ortalamanın -2 SD altında olmasıdır.

Demir eksikliği anemisi: Hemoglobin değerinin 11.5 g/dl' nin altında olması ve transferrin saturasyonunun % 15'in altında olmasıdır.

B12 eksikliği anemisi: Hemoglobin değerinin 11.5 g/dl' nin altında olması ve vitamin B12 değerinin 200 pg/ml'nin altında olmasıdır.

Folik Asit eksikliği anemisi için: Hemoglobin değerinin 11.5 g/dl' nin altında olması ve folik Asit'in 5 ng/ml ' nin altında olmasıdır.

Kombine nutrisyonel anemi tanımı: Demir, vitamin B12, folik asit nütrientlerinin en az ikisi veya üçünün eksikliğinin eşlik ettiği anemidir.

Tüm olguların hastane ve bilim dalı arşiv dosyaları taranarak yaş ve cinsiyetleri kaydedildi. Hemogram parametreleri (Hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (*mean corpuscular volume=MCV*), eritrosit sayısı, eritrosit dağılım hacmi, ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (*mean corpusculary hemoglobin consantration=MCHC*), trombosit sayısı, lökosit sayısı) kaydedildi. Biyokimya parametreleri kaydedildi.

En az iki nutrient eksikliği tespit edilerek kombine nutrisyonel anemi tanısı alan hastaların dosyalarından demografik verileri, neden olabilecek hastalık tanıları, beslenme öyküleri, tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit konsantrasyonu, ortalama korpüskular hemoglobin hacmi, eritrosit sayısı, eritrosit dağılım hacmi, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı), demir parametreleri (Serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferin saturasyonu), vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyleri SPSS tablosuna kayıt edildi.

Çalışmada dahil edilme kriterleri:

- 2-18 yaş aralığında çocuk olmak
- Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'nde kombine nütrisyonel anemi tanısı almak
- Anemiye sebep olacak konjenital ya da akkiz hastalığı olmamak

Çalışmada dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- 2 yaşından küçük olmak
- Arşiv bilgilerinde çalışma için gerekli olan verilerin yeterli olmaması
- Anemiye sebep olacak konjenital ya da akkiz hastalığı olmak
- Daha önceden nütrisyonel anemi tedavisi almış olmak
- Başka merkezde nütrisyonel anemi nedeniyle takip edilmek
- Takipleri olmayan hastalar
- Kronik böbrek hastalığı olanlar

Hastalar yaşlarına, anemi patofizyolojisine ve nütrient kombinasyon birlikteliklerine göre üç farklı gruba ayrıldılar:

1-Yaşa göre 3 gruba ayrıldı.

- Okul öncesi dönem: 2-6 yaş arası
- Okul çağı: 7-12 yaş arası
- Adölesan: 13- 18 yaş arası

2-Anemi patofizyolojisine göre 4 gruba ayrıldı.

- Emilim bozukluğu sonucu oluşan anemi
- Kanama ile kayıp sonucu oluşan anemi
- Otoimmün- inflamasyon sonucu oluşan anemi
- Yetersiz beslenme (Eksik alım) sonucu oluşan anemi

Emilim bozukluğuna bağlı oluşan anemi grubu: Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, gastrit ve peptik ülser tanısı olan hastalar, demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA) olan hastalar eklendi.

Kanama ile kayıba bağlı oluşan anemi grubu: Parazitizm ve menometroraji hastaları eklendi.

Otoimmün- inflamasyona sekonder oluşan anemi grubu: Hashimoto, astım hastaları eklendi.

Yetersiz beslenme veya eksik nütrient alımına bağlı oluşan anemi grubu: Etyolojik araştırmalar sonucunda herhangi bir hastalık tespit edilmemiş ve alınan anamnezde yetersiz veya düzensiz beslendiği tespit edilmiş hastalar eklendi.

3- Anemiler nütrient kombinasyon birlikteliklerine göre 4 gruba ayrıldı.

- Demir eksikliği ve folik asit eksikliği (DFA)
- Demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliği (DBA)
- Vitamin B12 eksikliği ve folik asit eksikliği (BFA)
- Demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği ve folik asit eksikliği (DBFA)

Çalışmaya katılan hastalar verilerinin bu çalışmada kullanılacağına dair bilgilendirilmiş olup, bu hususda bilgilendirilmiş onam formuna imzaları alınmıştır.

3.1. Laboratuvar Yöntemleri

Hemogram: Lökosit ve lökosit alt grupları akım sitometri yöntemiyle; hemoglobin fotometrik yöntemle; eritrosit, trombosit ve total lökosit empedans yöntemiyle *Mindray BC6800* Hematoloji Analizatörü cihazı kullanılarak çalışılmıştı.

Ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, B12 vitamini ve folat düzeyi: Biyokimya değerleri *Beckman Coulter au480* adlı cihazla çalışılmıştı.

3.2. İstatistiksel analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde sayı ve yüzde değerleri ile, ölçümlerde ise ortanca minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher ve Ki-kare testleri kullanım alanlarına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin normal dağılım koşulunu sağlayıp sağlamadıkları Kolmogrov smirnov testi ve histogramlar ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen ölçümlerin kıyaslanmasında Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testleri kullanım

alanlarına uygun yerlerde kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiş olup post hoc analizlerin uygulandığı verilerde p değeri için bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. İstatistiksel analizler IBM SPSS 20 programında gerçekleştirilmiştir.

3.3 ETİK KURUL ONAYI VE İZİNLER

Araştırma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (24.12.2020 tarih, 2020/14 toplantı numarası ve 2020.12.11 sayılı kararı) onay alındı. Hasta bilgilerine hastane ve ilgili bilim dallarından alınan izin ile arşiv dosyaları taranarak ulaşıldı.



4. BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniği'ne başvuran ve kombine nutrisyonel anemi tanısı alan 123 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 13,1 yıl (2 yaş-18yaş) olan hastaların 98'i (%79,7) kız, 25'i (%20,3) erkekti. Hastaların 19'u (%15,4) okul öncesi, 20'si (%16,3) okul çağı, 84'ü (%68,3) adolesan yaş grubundaydı.

Kombine nutrisyonel anemi tiplerine göre hastaların 3'ü (%2,4) BFA, 35'i (%28,5) DBA, 73'ü (%59,3) DFA grubunda ve 12'si (%9,8) DBFA grubundaydı.

Anemi patofizyolojilerine göre hastaların 66'sında (%53,7) emilim bozukluğu, 32'sinde (%26) yetersiz beslenme, 14'ünde (%11,4) kanamalar, 11'inde (%8,9) otoimmüniteye bağlı inflamasyon tespit edildi. Demografik veriler Tablo 10 da verildi.

Tablo 10: Demografik veriler

		n (%)
Cinsiyet	Kız	98 (79,7)
	Erkek	25 (20,3)
Yaş Grupları	6 Yaş ve altı (Okul öncesi)	19 (15,4)
	7-12 Yaş (Okul çağı)	20 (16,3)
	13 Yaş ve üzeri (Adolesan)	84 (68,3)
Nütrient Birlikteliklerine Göre	Vitamin B12 ve Folik asit eksikliği (BFA)	3 (2,4)
	Demir ve Vitamin B12 eksikliği (DBA)	35 (28,5)
	Demir ve Folik asit eksikliği (DFA)	73 (59,3)
	Demir, Vitamin B12 eksikliği ve Folik asit eksikliği (DBFA)	12 (9,8)
Patofizyolojiye göre tanı grupları	Emilim Bozuklukları	66 (53,7)
	Kanamalar	14 (11,4)
	Otoimmün inflamasyon	11 (8,9)
	Eksik alım	32 (26,0)

Okul öncesi yaş grubu haricindeki yaş gruplarında kız hastaların daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$). Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları tablo 11 de verildi.

Tablo 11: Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımları

		Yaş Grupları			p
		Okul öncesi	Okul çağı	Adolesan	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	8 (42,1)	16 (80,0)	74 (88,1)	<0,001
	Erkek	11 (57,9)	4 (20,0)	10 (11,9)	

*Ki-kare testi

Yaş gruplarına göre kombine nütrisyonel anemi tiplerinin dağılımına bakıldığında okul öncesi yaş grubundaki hastaların %63,1'i demir ve vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi, %36,9'u demir ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi olarak tespit edildi.

Okul çağı yaş grubundaki hastaların %15'i demir ve vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi, %75'i demir ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi, %10'u demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi olarak tespit edildi.

Adolesan yaş grubundaki hastaların %3,5'i vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi, % 23,8'i demir ve vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi, % 60,7'si demir ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi, %11,9'u demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi olarak tespit edildi.

Okul öncesi dönemdeki hastalarda demir ve vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemi hasta sayısı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p:0,009). Yaş gruplarına göre kombine nütrisyonel anemi tiplerinin dağılımı tablo 12'de verildi.

Tablo 12: Yaş gruplarına göre kombine nütrisyonel anemi tiplerinin dağılımı

		Anemi Türü			P
		DBA	DFA	DBFA	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş Grupları	Okul öncesi	12 (%63,1)	7 (%36,9)	-	0,009
	Okul çağı	3 (%15)	15 (%75)	2 (%10)	
	Adolesan	20 (%23,8)	51 (%60,7)	10 (%11,9)	

*Fisher testi

Kombine nütrisyonel anemi tiplerine göre cinsiyet dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da tüm kombine anemi tiplerinde kız cinsiyet sayı olarak daha fazla görüldü. Kombine nütrisyonel anemi tiplerine göre cinsiyet dağılımı tablo 13’de verildi.

Tablo 13: Kombine nütrisyonel anemi tiplerine göre cinsiyet dağılımı

		Anemi Türü			P
		DBA	DFA	DBFA	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	25 (71,4)	60 (82,2)	10 (83,3)	0,388
	Erkek	10 (28,6)	13 (17,8)	2 (16,7)	

Yaş grupları arasında anemi oluşum patofizyolojisi açısından anlamlı fark bulunmadı. Fakat tüm yaş gruplarında emilim bozukluğuna bağlı anemi, en sık anemi patofizyolojisiydi.

Okul öncesi yaş grubundaki vakalar incelendiğinde anemi sebebi olarak en sık düzensiz ve yetersiz beslenmeye bağlı nütrient alım eksikliği tespit edildi (%31.6). İkinci sırada çölyak hastalığına bağlı anemi (%26.3) tespit edildi.

Okul çağı grubundaki vakalar incelendiğinde anemi sebebi olarak gastrit, çölyak hastalığı ve nütrient alım eksikliği eşit oranlarda (%20) en sık görülen anemi sebepleriydi.

Adolesan gruptaki vakalar incelendiğinde anemi sebebi olarak en sık gastrit hastalığı (%41.7) tespit edildi. İkinci sırada nütrient alım eksikliğine bağlı anemi görüldü. Yaş gruplarına göre anemi patofizyolojilerinin görülme sıklığı tablo 14’de verildi.

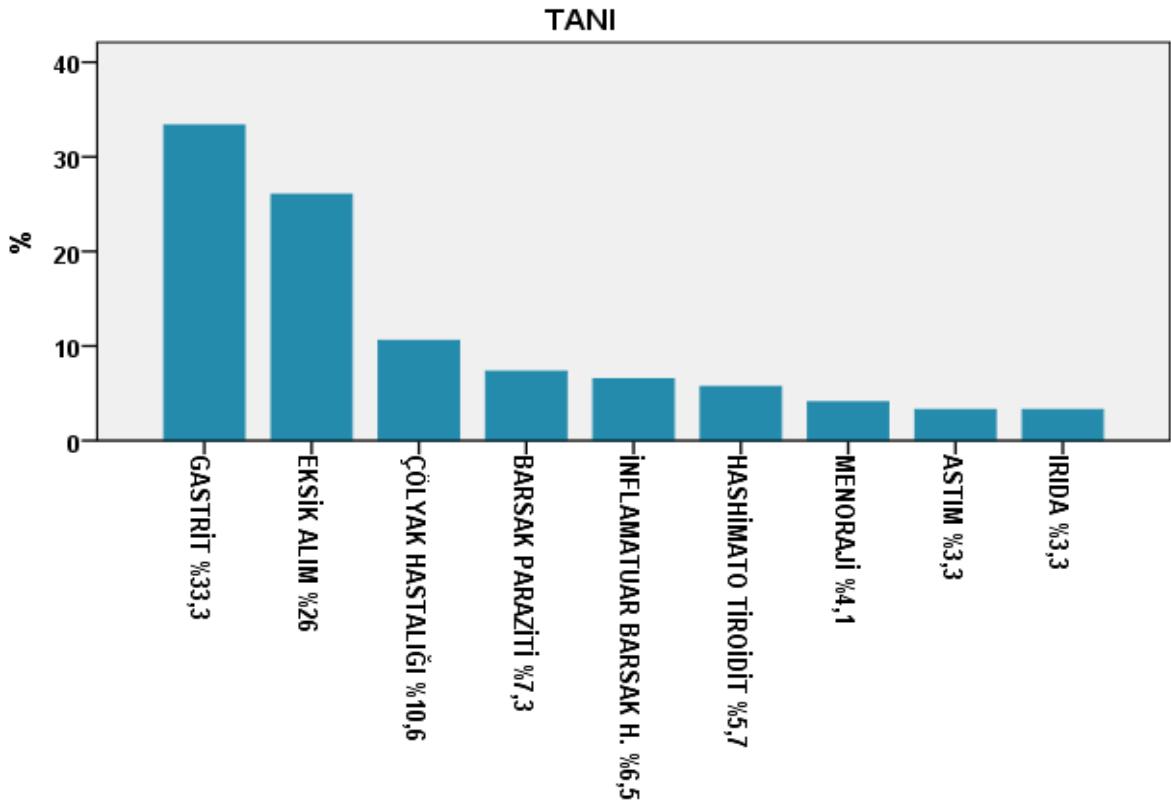
Tablo 14: Yaş gruplarına göre anemi patofizyolojilerinin görülme sıklığı

		Patofizyoloji				p
		Emilim Bozuklukları	Kanamalar	Otoimmün inflmasyon	Eksik alım	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Yaş Grupları	Okul öncesi	9 (47,3)	2 (10,5)	2 (10,5)	6 (31,5)	0,903
	Okul çağı	11 (55)	2 (10)	3 (15)	4 (20)	
	Adolesan	46 (54,7)	10 (11,9)	6 (7,1)	22 (26,1)	

*Fisher testi

Çalışmaya katılan 123 kombine nütrisyonel anemi hastası dikkate alındığında en sık anemi sebebi 41(%33,3) hasta ile gastrit, ikinci sık sebep ise 32(%26) hasta ile beslenme düzensizliği ve yetersizliğine bağlı nürient alım eksikliği olarak tespit edildi. Sırasıyla 13 (%10,6) hastada Çölyak hastalığı, 9 (%7,3) hastada barsak paraziti, 8 (%6,5) hastada inflamatuvar barsak hastalığı, 7 (%5,7) hastada Hashimoto tiroiditi, 5 (%4,1) hastada menometroraji, 4 (%3,3) hastada astım ve 4 (%3,3) hastada da IRIDA (demir tedavisine dirençli demir eksikliği) tespit edildi. İki – on sekiz yaş arası çocuklarda kombine nütrisyonel anemiye sebep olan hastalıkların dağılımı şekil 5’de verildi.

Şekil 5: 2-18 yaş arası çocuklarda kombine nütrisyonel anemiye sebep olan hastalıklar



Yaş gruplarına göre kombine nütrisyonel anemiye neden olan hastalıkların dağılımları tablo 15’de verildi.

Tablo 15: Yaş gruplarına göre kombine nütrisyonel anemi nedenleri

	TANI								
	ASTİM	ÇÖLYAK	GASTRİT	HASHİMATO	IRIDA	İBH	BESLENME YETERSİZLİĞİ	MENORAJİ	PARAZİT
Okul öncesi	-	5 (26,3%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	-	2 (10,5%)	6 (31,6%)	-	2 (10,5%)
Okul çağı	1 (5,0%)	2 (10,0%)	4 (20,0%)	2 (10,0%)	1 (5,0%)	4 (20,0%)	4 (20,0%)	-	2 (%10)
Adolesan	3 (3,6%)	6 (7,1%)	35 (41,7%)	3 (3,6%)	3 (3,6%)	2 (2,4%)	22 (26,2%)	5 (6,0%)	5 (%6)
Toplam	4 (3,3%)	13 (10,6%)	41 (33,3%)	7 (5,7%)	4 (3,3%)	8 (6,5%)	32 (26,0%)	5 (4,1%)	9(%7,3)

Analiz sonuçlarına göre demir ve vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği 35 anemi hastasının 16’sında (%45,7) eksik nütrient alımına bağlı anemi, 11’inde (%31,4) emilim bozukluğuna bağlı anemi, 5’inde (%14,3) kanama ile kayba bağlı anemi ve 3’ünde (%8,6) otoimmün inflamasyona bağlı anemi tespit edildi.

Demir ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği 73 anemi hastasının 46’sında (%63) emilim bozukluğuna bağlı anemi, 12’sinde (%16,4) eksik nütrient alımına bağlı anemi, 8’inde (%11) kanama ile kayba bağlı anemi ve 7’sinde (%9,6) otoimmün inflamasyona bağlı anemi tespit edildi.

Demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği 12 anemi hastasının 6’sında (%50) emilim bozukluğuna bağlı anemi, 4’ünde (%33,3) eksik nütrient alımına bağlı anemi, 1’inde (%8,3) kanama ile kayba bağlı anemi ve 1’inde (%8,3) otoimmün inflamasyona bağlı anemi tespit edildi.

Kombine nütrisyonel anemi türü ve anemi oluşum patofizyolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p:0,056). Kombine nütrisyonel anemi türleri ve anemi patofizyolojisi arasındaki dağılım tablo 16’da verildi.

Tablo 16: Kombine nütrisyonel anemi tipleri ve patofizyoloji arasındaki dağılım

		Anemi Türü			p
		DBA	DFA	DBFA	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Anemi patofizyolojisi	Emilim Bozuklukları	11 (17,4)	46 (73,0)	6 (9,5)	0,056
	Kanamalar	5 (35,7)	8 (57,1)	1 (7,1)	
	Otoimmün inflamasyon	3 (27,2)	7 (63,6)	1 (9)	
	Eksik alım	16 (50)	12 (37,5)	4 (12,5)	

*Fisher testi

Çalışma sonucuna göre vitamin B12 ve folik asitin birlikte eksik olduğu anemi hastaları diğer gruplara göre daha az sayıda bulundu. Bu gruptaki toplam 3 vakanın hepsi adolesan çağıdaki kız hastalardı (Ortalama yaş:14). Anemi etyolojisi olarak hastalara yapılan endoskopi sonucunda üçünde de atrofik gastrit tespit edildi. Bu üç vakanın birinde H. Pylori enfeksiyonu pozitifken diğerlerinde negatif olarak tespit edildi. (Tablo 17)

Demir ve vitamin B12 eksikliğinin birlikte bulunduğu 35 anemi hastasının 25'i (%71) kız, 10'u (%29) erkekti. Ortalama yaş 14 (min:2,max:18) olarak bulundu. Laboratuvar parametreleri açısından diğer anemi grupları ile anlamlı istatistiksel fark bulunamadı. Anemi etyolojisi olarak, 6 hastada gastrit (%17,1), 3 hastada inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) (%8,6), 3 hastada barsak paraziti (%8,6), 2 hastada çölyak hastalığı (%5,7), 2 hastada Hashimoto tiroiditi (%5,7), 2 hastada menometroraji (%5,7), 1 hastada astım (%2,9) bulundu. Bu grupta geriye kalan 16 hastada (%45,7) nütrient alım eksikliğine bağlı anemi bulundu.

Demir ve folik asit eksikliğinin birlikte bulunduğu 73 anemi hastasının 60'ı (%82,2) kız, 13'ü (%17,8) erkekti. Ortalama yaş 15 (min:3,max:18) olarak bulundu. Laboratuvar parametreleri açısından diğer anemi grupları ile anlamlı istatistiksel fark bulunamadı. Anemi etyolojisi olarak, 29 hastada gastrit (%39,7), 10 hastada çölyak hastalığı (%13,7), 5 hastada barsak paraziti (%6,8), 5 hastada Hashimoto tiroiditi (%6,8), 4 hastada inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) (%5,5), 3 hastada menometroraji (%4,1), 3 hastada IRIDA (%4,1), 2 hastada astım (%2,7) bulundu. Bu grupta geriye kalan 12 hastada (%16,4) nütrient alım eksikliğine bağlı anemi bulundu.

Demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin birlikte bulunduğu 12 anemi hastasının 10'u (%83,3) kız, 2'si (%16,7) erkekti. Ortalama yaş 16 (min:11,max:18) olarak bulundu. Laboratuvar parametreleri açısından diğer anemi grupları ile anlamlı istatistiksel fark bulunamadı. Anemi etyolojisi olarak, 3 hastada gastrit (%25), 1 hastada ölyak hastalığı (%8,3), 1 hastada barsak paraziti (%8,3), 1 hastada inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) (%8,3), 1 hastada IRIDA (%8,3), 1 hastada astım (%8,3) bulundu. Bu grupta geriye kalan 4 hastada (%33,3) nütrient alım eksikliğine bağlı olarak anemi bulundu. Kombine nütrisyonel anemilerin altta yatan nedensel hastalıklara göre dağılımı tablo 17'de verildi.

Tablo 17: Kombine nütrisyonel anemilerin altta yatan nedensel hastalıklara göre dağılımı

	Kombine nütrisyonel Anemiler			
	BFA	DBA	DFA	DBFA
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ASTİM	-	1 (2,9)	2 (2,7)	1 (8,3)
ÇÖLYAK	-	2 (5,7)	10 (13,7)	1 (8,3)
GASTRİT	3 (100,0)	6 (17,1)	29 (39,7)	3 (25,0)
HASHİMATO	-	2 (5,7)	5 (6,8)	-
IRIDA	-	-	3 (4,1)	1 (8,3)
İBH	-	3 (8,6)	4 (5,5)	1 (8,3)
BESLENME YETERSİZLİĞİ	-	16 (45,7)	12 (16,4)	4 (33,3)
MENOMETRORAJİ	-	2 (5,7)	3 (4,1)	-
PARAZİTİZM	-	3 (8,6)	5 (6,8)	1 (8,3)

Okul öncesi yaş grubundaki hastaların kombinasyon birlikteliklerine göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde demir ve vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği anemi grubunda (DBA) demir ve folik asitin eşlik ettiği anemi grubuna (DFA) göre MCV ve MCHC düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Okul öncesi yaş grubundaki hastaların kombinasyon türüne göre laboratuvar parametreleri tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18: Okul öncesi yaş grubunda kombine nütrisyonel anemi tipine göre laboratuvar parametreleri

	DBA	DFA	p ^a
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
B12 vitamini	186,5 (118,0-198,7)	-	-
Folik asit	-	3,6 (1,6-4,9)	-
Transferrin saturasyonu	9,5 (4,0-14,4)	6,1 (3,0-14,0)	0,204
HGB	10,9 (8,5-11,4)	10,2 (6,1-11,4)	0,125
RBC	4,5 (3,8-5,2)	4,9 (4,1-5,5)	0,175
HCT	33,5 (27,0-36,6)	31,7 (22,7-36,7)	0,704
MCV	75,5 (65,4-83,7)	65,4 (54,7-74,9)	0,028
MCHC	32,3 (31,0-34,7)	30,8 (26,8-33,7)	0,028
RDW	15,8 (12,8-19,6)	16,6 (13,7-20,3)	0,331
MAF	8,1 (5,8-9,5)	6,7 (3,3-8,5)	0,076
PLT *	235(120-540)	221(130-480)	0,320
WBC	8200(4100-16400)	8800(5100-14200)	0,620

^aMann Whitney U testi

*PLT:x10³

Okul çağı yaş grubundaki hastaların kombinasyon birlikteliklerine göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Okul çağı yaş grubunda anemi kombinasyon türüne göre laboratuvar parametreleri tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19: Okul çağı yaş grubunda kombine nütrisyonel anemi tipine göre laboratuvar parametreleri

	DBA	DFA	DBFA	P
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
B12 vitamini	177,4 (168,0-191,9)	-	159,7 (136,1-183,2)	0,564 ^a
Folik asit	-	3,9 (3,0-4,9)	4,6 (4,6-4,6)	0,052 ^a
Transferrin saturasyonu	4,0 (3,5-4,0)	5,0 (1,3-12,2)	6,9 (4,7-9,0)	0,282 ^b
HGB	10,3 (8,7-10,5)	10,2 (7,0-11,3)	11,2 (11,0-11,4)	0,224 ^b
RBC	5,1 (4,5-5,1)	5,0 (3,4-5,3)	4,4 (3,8-4,9)	0,450 ^b
HCT	36,0 (33,6-40,1)	34,2 (24,3-37,8)	34,9 (33,7-36,1)	0,466 ^b
MCV	65,6 (60,5-73,1)	69,6 (53,6-79,4)	80,4 (73,2-87,5)	0,199 ^b
MCHC	31,2 (28,0-31,4)	29,9 (28,8-33,1)	32,3 (30,5-34,0)	0,451 ^b
RDW	18,5 (16,7-19,3)	19,4 (12,8-30,9)	14,8 (13,7-15,8)	0,159 ^b
MAF	6,8 (5,3-7,5)	7,0 (3,8-8,9)	9,0 (8,1-10,0)	0,137 ^b
PLT *	210(110-560)	242(122-466)	251(132-425)	0,410 ^b
WBC	7500(5900-16400)	7900(5500-14200)	7600(4100-15200)	0,520 ^b

^aMann Whitney U testi, ^bKruskal Wallis testi, *PLT:x10³

Adolesan yaş grubunda anemi kombinasyon türüne göre laboratuvar parametreleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Adolesan yaş grubunda anemi kombinasyon türüne göre laboratuvar parametreleri tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 20: Adolesan yaş grubunda kombine nütrisyonel anemi tipine göre laboratuvar parametreleri

	DBA	DFA	DBFA	P
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
B12 vitamini	166,9 (75,9-198,5)	-	168,0 (138,0-192,7)	0,660 ^a
Folik asit	-	4,0 (2,0-5,0)	3,7 (2,4-4,9)	0,719 ^a
Transferrin saturasyonu	5,4 (2,2-11,4)	5,0 (1,0-12,0)	4,6 (2,6-12,2)	0,707 ^b
HGB	10,4 (5,1-11,3)	10,0 (5,6-11,4)	10,2 (7,7-11,1)	0,870 ^b
RBC	4,6 (3,1-5,4)	4,7 (3,5-6,1)	4,7 (4,2-5,8)	0,261 ^b
HCT	33,1 (19,5-36,1)	33,4 (22,8-39,4)	33,8 (27,6-38,9)	0,460 ^b
MCV	68,9 (55,9-85,6)	67,3 (49,8-80,2)	68,0 (60,9-79,9)	0,849 ^b
MCHC	30,6 (24,8-32,9)	30,5 (24,5-33,9)	29,4 (27,8-32,1)	0,461 ^b
RDW	17,4 (13,6-22,6)	17,9 (14,5-23,6)	18,1 (15,6-25,3)	0,672 ^b
MAF	7,1 (2,9-9,2)	6,8 (2,8-9,0)	6,9 (5,0-8,5)	0,948 ^b
PLT *	205(115-570)	222(134-484)	243(131-431)	0,150 ^b
WBC	7500(4300-14400)	7900(4200-13600)	7600(5200-14200)	0,620 ^b

^a Mann Whitney U testi, ^b Kruskal Wallis testi, *PLT:x10³

İnflamatuvar barsak hastalarının 5’inde (%62,5) crohn hastalığı, 3’ünde (%37,5) ülseratif kolit tespit edildi. Anemi grupları arasında inflamatuvar barsak hastalığının türleri (Crohn hastalığı, Ülseratif kolit) açısından anlamlı fark bulunamadı.

Gastrit tanılı 38 hastadan 8’inde (%21) H.Pylori enfeksiyonu pozitifiti. Anemi grupları ve H.Pylori pozitifliği arasında anlamlı fark bulunamadı.

5. TARTIŞMA

Anemi sık karşılaşılan önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastaların %30'undan fazlasında, gelişmekte olan ülkelerde ise çok daha yüksek oranda görülmektedir (2). Semptomatik ve geçici tedavi yaklaşımları, koruyucu tedavilerin yetersizliği, aneminin büyük bir sağlık sorunu olarak önemini korumasına sebep olmaktadır. Anemi konusunda farkındalığın artırılması, tanı ve tedavi ile ilgili nitelikli araştırmaların yapılarak uygulama rehberlerinin iyileştirilmesi sağlanmalıdır. Nütrisyonel anemiler dünyada en sık görülen anemi tipidir ve genellikle demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu mikrobelerin en az ikisinin birlikte eksik olduğu kombine nütrisyonel anemiler de klinikte sık rastladığımız fakat literatürde nadir veri bulunan bir sağlık sorunudur.

Çalışmamızda okul öncesi, okul çağı ve adolesan dönemde kombine nütrisyonel anemilerin nedenleri ve hematolojik laboratuvar verileri değerlendirildi.

Okul öncesi yaş grubunda vitamin B12 ve demir eksikliğine bağlı kombine anemi tipi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu yaş grubunda emilim bozukluklarının (% 47,3) ve yetersiz nütrient alımının (%31) çoğunlukla altta yatan patofizyolojik mekanizmalar olduğu saptandı. Emilim bozukluğu grubunda en sık kombine nütrisyonel anemi nedeni Çölyak hastalığı idi. Çalışmamızda tüm yaş grupları dikkate alındığında çölyak hastalığının %10.6 ile üçüncü sık neden olduğu ve okul öncesi grup hariç demir ve folik asit eksikliği birlikteliğinin daha sık görüldüğü tespit edildi. Çölyak hastalığında gluten hassasiyeti sonucu barsak mukozasında oluşan hasar, mikronütrient emilimini etkilemekte ve çoklu emilim bozukluklarına neden olmaktadır. Altı aydan sonra ek gıdanın başlanması ile birlikte büyüme ve gelişmedeki gerileme, ishal, kabızlık, karın ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalar genellikle erken yaşlarda tanı almaktadır. Bizim çalışmamızda da okul öncesi dönemde kombine nütrisyonel anemi ile izlenen ve erken tanı alan çölyak hastalarının sık olduğunu gördük. Kondolot ve arkadaşlarının Çölyak hastalarında yaptığı çalışmada % 69 kombine nütrisyonel anemi izlendiği ve çoğunluğunun DBA tipinde olduğu bildirilmiştir (47). Erken yaş gruplarında kombine nütrisyonel anemi nedenleri arasında çölyak hastalığı önemli rol oynamakta olup ayırıcı tanıda mutlaka ekarte edilmelidir.

Okul öncesi yaş grubunda kombine nütrisyonel anemilerin en sık nedenlerinden birisi de yetersiz ve düzensiz beslenmeydi.

Okul öncesi yaş grubunda ailelerin %25'i çocuklarının beslenmesi ile ilgili sorun yaşadığını bildirmektedir (72). Günümüzde beslenme her yaş grubunda önemli olması ile birlikte, 2-5 yaş grubu için ayrı bir önem taşımaktadır. Bu yaş grubu çocukların büyüme süreci çok hızlı olduğu için beslenme kalitesi çok önemli ve etkilidir (73,74). Günümüzde okul öncesi dönem çocukları, kreş ve bakımevlerinde haftada yaklaşık 25 saatini geçirmektedir. Günlük beslenme ihtiyaçlarının büyük bir kısmını burada karşılamaktadır. Çocuklarda yeme düzeni ve beslenme alışkanlıkları büyük ölçüde ebeveynler tarafından oluşturulmaktadır. Çocukların düzenli besin alımı, yeme tarzı ve aktif olma durumunu aile rehberliğinde doğru belirlemek, ergenlik ve yetişkinlik döneminin kalitesini de etkilemektedir (73,74). Şanlı ve arkadaşlarının Kırıkkale'de yaptıkları bir çalışmada ailelerin çocuklarına sağlıklı besinleri seçme ve düzenli bir yemek yeme alışkanlığı kazandırmakta başarılı olmadıkları ve 2-16 yaş arası çocukların %43'ünün demirden fakir beslendiği bildirilmiştir (75). Denizli'de Balcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da yetersiz alıma bağlı olarak demir eksikliği anemisine %41 oranında B12 vitamini eksikliğinin eşlik ettiği görülmüştür (51). Demir ve vitamin B12'nin en önemli kaynaklarından olan kırmızı etin özellikle sosyoekonomik düzeyin zayıflaması ile birlikte tüketimi azalmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından 2010 yılında Türkiye genelinde yapılan Besin ve Sağlık Araştırması'nda kırmızı eti hiç tüketmeyenlerin oranının %20 olduğu bildirilmiştir (50). Çalışmamızda kombine nütrisyonel anemilerin en sık nedenlerinden birisi yetersiz ve düzensiz beslenme sonucu oluşan nütrient eksikliğiydi. Kombine nütrisyonel anemiden korunmada ailelere ve çocuklara sağlıklı ve yeterli beslenme konusunda eğitimlerin verilmesinin faydalı olacağına inanıyoruz.

Kombine nütrisyonel anemilerden korunmak kadar bu hastalara doğru ve zamanında tanı koymak da o kadar önemli ve komplikasyonları önleyici olacaktır. Okul öncesi yaş grubunda kombine nütrisyonel anemi tiplerinde hemogram ve biyokimya parametreleri incelendiğinde DBA grubunda MCV ve MCHC değerlerinin DFA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Demir ve vitamin B12 eksikliği olan anemi hastalarında ortalama eritrosit hacmi normositer iken, demir ve folik asit eksikliği olan hastalarda mikrositer olduğu görüldü. Kombine anemide vitamin B12 veya folik asit eksikliğine rağmen MCV normal veya azalmış olabilir ve periferik yaymada eritrositler morfolojik olarak normal görülebilir. Bu nedenle kombine anemi tanısının konması kolay değildir ve ek laboratuvar incelemeleri gerektirir. Kombine nütrisyonel anemilerde MCV değeri düşük olmasına rağmen demir eksikliğinin yanında diğer nutrientlerin de eksik olabileceği unutulmamalı, vitamin B12 ve folat düzeyleri kontrol edilmelidir. (69)

Ülkemizdeki nütريyonel anemi çalışmaları genellikle okul çağı çocuklarında yapılmıştır (45,46,51,61). Çalışmamızda okul çağı yaş grubu tüm hasta grubunun %16,3'üdür. Okul çağı yaş grubundaki hastalarda demir ve folik asit eksikliği kombinasyonu (%50), demir ve vitamin B12 eksikliğine (%37,5) göre daha fazla görüldü. Emilim bozuklukları (% 55) ve yetersiz nütrient alımı (%20) yine en sık patofizyolojik mekanizmalar olarak karşımıza çıktı. Emilim bozukluğu grubunda gastrit (%20) ve inflamatuvar barsak hastalığı (%20) ilk sırayı aldılar.

Gastrit; sağlıksız beslenme, aşırı çay ve kahve tüketimi, stres, H.Pylori enfeksiyonu gibi risk faktörlerinin tetiklediği, mide mukozasında inflamasyon nedeniyle nütrient emiliminin bozulduğu klinik bir tablodur. Okul çağındaki çocuklarda artan okul ve sınav stresi, çay ve kahve tüketimi, aşırı acı ve baharatlı beslenme alışkanlığı (çiğ köfte, sucuk, salam, sosis vb.) ve H.Pylori enfeksiyonu prevalansının artışı gastritin bu yaş grubunda ve adölesanda daha sık görülmesine neden olmaktadır. Ankara'da Gençdal'ın adölesan yaş grubunda yaptığı çalışmada gastrit tespit edilen hastaların %73'ünde anemi saptanmıştır (48).

Çalışmamızda 41 gastrit vakasının %85'inin adölesan ve %10'unun okul çağı dönemindeki hastalar olduğu dikkate alındığında özellikle okul stresinin bu hastalığın gelişiminde önemli bir sebep olduğu düşünölmektedir. Babaoğlu ve arkadaşlarının 390 adölesan ile yaptığı bir çalışmada algılanan stresin artışı ile gastrointestinal sistem hastalıklarının gelişimi arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmiştir (68). Kawakami ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada dispeptik yakınmaları olan ve üst GİS endoskopisi yapılan 4 ay-17 yaş arası 43 çocuğun %92'sinde gastrit, %79.1'inde ülser, %20.9'unda duodenit saptanmıştır. Bu hastaların %48.8'inin anemisi olup özellikle adölesan dönem olmak üzere tüm çocukluk çağında bu hastalıkların etiyolojide araştırılması gerektiği vurgulanmıştır (49). Benzer şekilde çalışmamızda da adölesan dönemde en önemli anemi sebebi gastrit olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların bir kısmında dispeptik şikayetler olmamakla birlikte tek bulgu kombine nütrisyonel anemiydi. Kombine nütrisyonel anemi nedenine yönelik gastroenteroloji konsültasyonlarında endoskopik incelemelerde gastrit ve çölyak sık karşılaştığımız sorunlar oldu. Altta yatan etyoloji tespit edilemeyen kombine nütrisyonel anemilerde gastroenteroloji konsültasyonu ve endoskopi endikasyonunun unutulmaması gerektiğini düşünöyoruz.

Okul çağındaki hastalarda kombine nütrisyonel aneminin diğer bir nedeni inflamatuvar barsak hastalıklarıydı (İBH). Crohn ve ülseratif kolit, genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen nedeni tam olarak bilinmeyen kronik seyirli inflamatuvar hastalıklardır. Anemiye sebep olan patofizyoloji, barsak duvarındaki inflamasyona bağlı emilimin azalması, inflamasyon sonucu artan hepsidin düzeyinin demir emilimini azaltması ve barsak mukozasında ki kanamalara bağlı nütrient kayıplarıdır. İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olanlarda, anemi hem hastalık aktivitesinin bir biyolojik belirteci hem de ekstraintestinal bir tutulum olabilir. Pels ve arkadaşları, yeni teşhis edilen İBH'li çocuklarda, demir eksikliği anemisinin kronik hastalık anemisine oranla daha sık olduğunu belirtmişlerdir(70). İnflamatuvar barsak hastalıklarının okul çağındaki çocuklarda kombine nütrisyonel aneminin en sık sebeplerden biri olarak görülmesinin sebebi sinsi seyirli olması ve genellikle 9-10 yaşlarına doğru bulguların ortaya çıkması ile açıklanabilir. Ehrlich ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada crohn ve ülseratif kolit tanımlı inflamatuvar barsak hastalığı olan vakalarda demir ve folik asit eksikliğinin sık, vitamin B12 eksikliğinin daha nadir görüldüğü belirtilmiştir (55). Bizim çalışmamızda da demir ve folik asit eksikliğinin birlikte olduğu grup (%50) , demir ve vitamin B12'nin eksik olduğu gruba (%37,5) göre daha fazla olduğu tespit edildi. Okul çağında kombine nütrisyonel anemi tanısı alan özellikle demir ve folik asit eksikliğinin birlikte bulunduğu kombine anemisi bulunan hastalarda etyoloji araştırılırken inflamatuvar barsak hastalıkları da ön tanıda düşünölmelidir.

Çalışmamızda okul çağı ve adolesan yaş grubunda kombine nütrisyonel anemiye sebep olan diğer bir sorun barsak parazitleriydi (%7,3). Koç ve arkadaşlarının, Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda paraziter hastalıkların nutrient emilimini azaltarak ve mikro kanamalara neden olarak anemilere yol açtığı bildirilmiş ve vitamin B12 eksikliği daha sık görölmüştür. (54). Çalışmamızda barsak parazitleri en sık demir ve folik asit eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemiye neden olmuştur.

Okul çağındaki hastaların hemogram ve biyokimya parametreleri incelendiğinde kombine nütrisyonel anemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir parametre farkı olmadığı tespit edildi. DBA ve DFA gruplarında anemi mikrositer iken DBFA grubunda normositer olduğu saptandı. Mikrositer veya normositer anemilerde nutrient eksikliklerinin birlikte olabileceği dikkate alınmalı, kombine anemilerde MCV parametresinin yol gösterici olabildiği gibi yanıltıcı olabileceği de akılda tutulmalıdır. Chang ve arkadaşlarının 149 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vitamin B12 ve demir eksikliği olan hastaların %72,5' inin MCV'si normal sınırlar içinde bulunmuş ve çalışma sonucunda MCV düzeyinin vitamin B12

ve demir eksikliği olan hastaların anemi durumunu değerlendirmek için iyi bir gösterge olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (71).

Adolesan yaş grubundaki hastalarda en sık kombine nütisyonel anemi birlikteliği DFA olarak tespit edildi. Emilim bozuklukları (% 54,7) ve yetersiz nütient alımı (%26,1) diğer gruplarda olduğu gibi en sık görülen patofizyolojik mekanizmalardı. Daha önce belirtildiği gibi Gastrit bu grupta en fazla kombine nütisyonel anemiye sebep olan hastalık olarak tespit edildi. Hindistan'da Thomas ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları ve adolesanlardaki nütisyonel anemi durumunu araştıran çalışmalarında hastaların %32' sinde kombine folik asit ve vitamin B12 eksikliği anemisi olduğu rapor edilmiş ve hastalarda vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin demir eksikliğinden daha sık görüldüğü belirtilmiştir (66). Aynı çalışmada anemi nedeni olarak yetersiz beslenme suçlanmıştır. Çalışmamızda da yetersiz ve düzensiz beslenme adolesan dönemde kombine nütisyonel aneminin en önemli sebeplerinde biriydi. Fakat Thomas'ın çalışmasının aksine çalışmamızda kombine folik asit ve vitamin B12 eksikliği anemisi sıklığı %2,4 olarak tespit edildi. Bu farkın iki toplum arasında ki beslenme alışkanlıklarının farklılığından kaynaklanabileceğini düşündük.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %79,7'sinin ve adolesan yaş grubundaki hastaların %88,1'inin kız olması bizi kombine nütisyonel anemilerin kız çocuklarında daha fazla görüldüğü sonucuna ulaştırdı. Ferrari ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada Avrupalı adolesanlar değerlendirilmiş ve on Avrupa kentinden 12.5-14.9 yaş arası toplam 940 çocuk incelenmiştir (44). Anemi prevalansı %4.2 bulunmuş olup anemi tespit edilen hastaların %27.5'i DEA tanısı almıştır. Kızların serum ferritin düzeyleri erkeklere oranla anlamlı düşük bulunmuş ve bu durum kızlardaki menorajiye bağlanmıştır. Yıldırım ve arkadaşlarının mikrositer anemili vakalarda kombine nütisyonel anemi sıklığını araştırdığı benzer bir çalışmada kız vakaların oranını %57,5 olarak tespit etmiştir(45). Ocak ve arkadaşlarının İstanbul ilinde adolesanlarda anemi sıklığı üzerine yaptığı başka bir çalışmada benzer şekilde kız vakalar %74.3 oranında bulunmuştur(46). Sonuç olarak özellikle adolesan dönemde kız çocuklarında kombine nütisyonel anemi görülme sıklığı daha fazladır ve bunun sebebi menoraji olabilir. Aygüneş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada demir eksikliği anemisinin koku almayı bozarak iştah azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (76). Demir eksikliği anemisinin iştahı ve büyümeyi de olumsuz etkilediği bilinmektedir. Besinlerin alımının kısa dönem kontrolü başta gastrointestinal sistem olmak üzere santral sinir sistemi, adrenaller ve pankreas tarafından sağlanır. Uzun dönem besin alımının kontrolünde ise leptin, adiponektin, rezistin ve tümör nekrozis faktör-alfa gibi endokrin ve parakrin mediatörleri

salgılayan yağ dokusu rol oynar. Leptin, insanlarda hipotalamustaki iştahı düzenleyen nukleuslara etki ederek iştahı baskılayan iyi tanımlanmış bir afferent doygunluk faktörüdür. Ghrelin ise mide mukozasında bulunan ve açlık hissi uyandırdığı bilinen bir uyarıdır. Santral veya periferik yolla verilmesi iştahı ve besin alımını artırır. Demir eksikliği anemisinde iştahsızlığın ghrelin düzeyindeki düşüklüğe bağlı olabileceği bildirilmiştir (77). İştah azalmasının demir eksikliği yanında diğer nütrientlerinde eksikliğine neden olduğunu düşünüyoruz.

Adolesan kız çocuklarında beden algısı yetersiz beslenmeye neden olabilir ve yeme bozuklukları yapabilir. Beslenme ile ilgili görülen sorunlar yalnızca yeme bozuklukları ile sınırlı değildir. Bireylerin uyguladıkları diyetler, protein, kalori, karbonhidrat ve diğer temel besin bileşenleri açısından yeterli olabilir, ancak böyle olduğu durumlarda bile iyot, demir, vitamin A gibi mikronütrient içeriklerin yetersizliği olasıdır. Bu eksiklikler de bireylerde çeşitli tiplerde vitamin ve diğer mikronütrient eksiklikleri ile ilgili hastalıklara yol açar. Vitamin A eksikliği, demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, iyot eksikliğine bağlı olarak gelişen guatr bu alanda en sık görülen hastalıklar arasındadır(78).

Hastaların % 9'unda Hashimoto tiroiditi ve astım hastalığı gibi otoimmün hastalıkların, inflamasyon sonucu emilimi azaltarak kombine nütrisyonel anemiye sebep olduğu tespit edildi. Bu hasta grubunda DFA tipi anemi daha sık görüldü. İnflamasyon vücutta bir akut faz reaktanı olan hepsidinin artmasına sebep olur. Hepsidin de özellikle demir emilim metabolizması üzerine etki ederek emilimi azaltır. Çalışmamızda otoimmün hastalıklarda demir eksikliğinin olduğu ve bu hastalarda eksik nütrient alımı ile birlikte vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin de tabloya eklendiğini düşünüyoruz.

Çalışmada kombine nütrisyonel anemiye yol açan diğer bir hastalık demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisiydi (IRIDA). IRIDA tanılı hastalarda DFA tipi anemi daha fazla görüldü. Son yıllarda “demire dirençli demir eksikliği anemisi” (Iron-refractory iron deficiency anemia; IRIDA) olarak adlandırılan bazı olgularda, hepsidin kontrolü ile ilgili proteinlerin genleri araştırılmış ve bazı mutasyonlar tespit edilmiştir. Buradaki sorun genellikle hepsidini kodlayan Tmprss genindeki mutasyondur. Bu mutasyonun sonucunda uygunsuz şekilde artmış plazma hepsidin konsantrasyonu ve dolayısıyla demir kullanımında bozulma olmaktadır. Normal demir alımına rağmen bariz kayıp olmadan DEA tablosu ortaya çıkar ve parenteral tedaviden bir süre sonra tekrarlar. Literatürde nadir görülmesi nedeniyle IRIDA' ya eşlik eden kombine nütrisyonel anemi çalışmaları kısıtlıdır. Çalışma sonucunda IRIDA tanılı hastaların diğer nütrientlerin eksikliği açısından da takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Adolesan dönemdeki hastaların hemogram ve biyokimya parametreleri incelendiğinde kombine nütrisyonel anemi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Okul çağı yaş grubundaki hastaların aksine adolesan gruptaki tüm anemi kombinasyonlarında mikrositer anemi daha fazla görüldü. Folik asit ve vitamin B12 düzeyinin araştırılmaması halinde bu hastaların hatalı bir şekilde demir eksikliği anemisi tanısı alması muhtemeldir. Bu sebeple anemisi olan tüm adolesanlarda makrositer anemi yapan nütrientlerin de değerlendirilmesi kombine nütrisyonel anemi tanısını atlamamak için önemlidir.

Sonuç olarak kombine nütrisyonel anemiye en sık emilim bozukluklarının sebep olduğu görülmüştür. Emilim bozukluğu sonucu kombine anemi yapan hastalıklar gastrit, çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı olarak belirlenmiştir. Kombine nütrisyonel anemi tanısı alan hastalarda semptom olmasa bile gastroenteroloji konsültasyonu ve endikasyon olması durumunda endoskopi yapılması değerlendirilmelidir. MCV değerinin tanıda yanıtıcı olabileceği görülmüştür. Yetersiz ve düzensiz beslenme sonucu eksik nütrient alımına bağlı kombine anemi tanısının diğer nedenlerin ekartasyonu sonucu konulması doğru olacaktır. Kombine nütrisyonel anemilerin nedenlerinin ve laboratuvar sonuçlarının irdelenmesinin, bu hastalığın izlemi ve tedavisine fayda sağlayacağını ve literatüre katkıda bulunacağını düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

- 1- Demir eksikliğinin eşlik ettiği kombine nütrisyonel anemilerde vitamin B12 ve folik asit eksikliği olsa bile anemi mikrositerdir. Bu sebeple mikrositer anemi vakalarında da mutlaka vitamin B12 ve folik asit düzeyleri kontrol edilmelidir.
- 2-Kombine nütrisyonel anemi 2-18 yaş arası çocuklar arasında en çok adolesanlarda görülür.
- 3-Çocukluk çağında en fazla demir ve folik asitin eksikliğine bağlı kombine nütrisyonel anemi gelişir.
- 4-Çocukluk çağında kombine nütrisyonel aneminin en önemli nedeni gastrittir.
- 5-Gastritin sebebi stres, acılı ve baharatlı beslenme, artan çay ve kahve tüketimi, düzensiz beslenme, H. Pylori enfeksiyonu olabilir.
- 6-Kombine nütrisyonel anemisi olan ve dispeptik şikayetleri olan hastalar mutlaka H. Pylori enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli ve endoskopinin gerekli olup olmadığı tartışılmalıdır.
- 7- Çalışmamızda okul öncesi dönemde ki çocuklarda kombine nütrisyonel anemi en sık erkeklerde ortaya çıkmıştır.
- 8- Okul öncesi dönemdeki hastalar dikkate alındığında en sık demir ve vitamin B12' nin eksik olduğu kombine nütrisyonel anemi görölmüştür.
- 9-Anemisi olan kız adolesanlarda mutlaka menometroraji araştırılmalıdır.
- 10- Tüm yaş gruplarında en önemli anemi oluşum mekanizması emilim bozukluklarıdır. İkinci sırada yetersiz nütrient alımı gelir.

7-KAYNAKLAR

1. World Health Organization. (2001). Iron deficiency anaemia: assesment, prevention, and control. *A guide for programme managers. Geneva.*
2. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. (2010). Worldwide Prevalence of Anaemia. Global Database on Anaemia. *World Health Organization, Geneva.*
3. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. *Demir gibi Türkiye projesi.2009.*
4. Black, M. M. (2003). Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *The Journal of nutrition, 133(11), 3927-3931.*
5. Boutry M, Needlman R. (1996). Use of diet history in the screening of iron deficiency. *Pediatrics, 98(6), 1138-1142.*
6. Kliegman, Stanton, St. Geme, Schor, Behrman; Nelson Textbook of Pediatrics Nineteenth Edition, 2011.
7. Türk Hematoloji Derneği. (2017). *Hematolog, Anemi, 7:1*
8. Dallman PR, Yip R. (1989). Changing characteristics of childhood anemia. *The Journal of pediatrics, 114(1), 161-164.*
9. Hagar W, Theil EC, EP Wichinsky. (2002). Diseases of Iron Metabolism. In: Vichinsky E, Walters M, Feusner J, Editors. *The Pediatric Clinics of North America Philadelphia: WB Saunders, 49(15), 893-909.*
10. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T; Pediatri, Cilt 2, 4. Edisyon; Nobel Tıp Kitabevleri 2010.
11. Türk Hematoloji Derneği. (2011). Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II.
12. Ünal S, Yetkin S. (2004). Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi, 16(3), 327-345.*
13. Brugnara C. (2003). Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical chemistry, 49(10), 1573-1578.*
14. Gümrük F, Altay Ç. (1995). Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi, 3, 265-285.*
15. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature, 388(6641), 482-488.*
16. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. (2005). Identification of an intestinal heme transporter. *Cell, 122(5), 789-801.*

17. Pigeon C, Ilyin G, Courseloud B, et al. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of biological chemistry*, 276(11), 7811-7819.
18. Ganz T, Nemeth E. (2006). Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 290(2), 199-203.
19. Lanzkowsky P Manual of Pediatric Hematology and Oncology; Fifth Edition, 2011.
20. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. (2006). Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology*, 11(3), 183-186.
21. Barabino A. (2002). Helicobacter pylori-related iron deficiency anemia: a review. *Helicobacter*, 7(2), 71-75.
22. Cardamone M, Alex G, Harari MD, Moss WP, Oliver MR. (2008). Severe iron-deficiency anaemia in adolescents: Consider Helicobacter pylori infection. *Journal of paediatrics and child health*, 44(11), 647-650.
23. Cairo R, Silva L, Carneiro N, Margues C. (2014). Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp.*, 29(6), 1240-1249.
24. Wish JB. (2006). Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(Supplement 1), 4-8.
25. Skikne BS. (2008). Serum transferrin receptor. *American journal of hematology*, 83(11), 872-875.
26. Jain S, Kamat D. (2009). Evaluation of microcytic anemia. *Clinical pediatrics*, 48(1), 7-13.
27. Yurdakök K, İnce OT. (2009). Çocuklarda demir eksikliğini önleme yaklaşımları; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 52, 224-231.
28. Akarsu S, et al. (2006). Treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron preparations. *Acta haematologica*, 116(1), 51-57.
29. Coşkun T. (2003). B12 vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi*, 25, 419-33.
30. Lee, G. R. (1999). Inherited and drug-induced megaloblastic anemia. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10.
31. Stabler SP, Allen RH. (2004). Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu. Rev. Nutr.*, 24, 299-326.

32. Mactouf C, Bchir A, Louzir H. (2006). Megaloblastic anemia in North Africa. *Haematologica*, 91(7), 990-991.
33. Renda M, Fischer P. (2009). Vegetarian diets in children and adolescents. *Pediatrics in review*, 30(1), e1-8.
34. Erduran E. (2009). Kobalamin Eksikliği; *Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi*, 85-90.
35. Rosenblatt DS, Whitehead VM. (1999). Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. In *Seminars in hematology*, Vol. 36, No. 1, 19-34.
36. Türk Hematoloji Derneği. (2011). B12 vitamini eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu.
37. Hall CA. (1990). Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *American journal of hematology*, 34(2), 121-127.
38. Grasbeck R. (2006). Imerslund-Gräsbeck syndrome (selective vitamin B 12 malabsorption with proteinuria). *Orphanet journal of rare diseases*, 1(1), 1-6.
39. Reynolds E. (2006). Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *The lancet neurology*, 5(11), 949-960.
40. Carmel R. (2008). How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*, 112(6), 2214-2221.
41. Hvas A.M. (2006). Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica*, 91(11), 1506-1512.
42. Coşkun T. (2003). Folik Asit. *Katkı Dergisi*, 489-498.
43. Ünal S. (2008). Folik asit eksikliğinde tanı, klinik ve tedavi yaklaşımları. *Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi*, 85-90.
44. Ferrari M, Mistura L, Patterson E, Sjöström M, Díaz LE, Stehle P, et al. (2011). Evaluation of iron status in European adolescents through biochemical iron indicators: the HELENA Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(3), 340-349.
45. A. T. Yildirim *Et Al.* (2013). Combined nutritional anemia coexisting with microcytic anemia. *Izmir dr behcet uz cocuk hastanesi dergisi* , vol.3, no.1, 44-48.
46. Ocak S, Kılıçaslan O, Yıldırım Z.Y, Urgancı N. (2017). Adolescents and anemia. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*, 51(4), 309-317.
47. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. (2009). 52 Vaka İle Türk Çocuklarında Çölyak Hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 3(1), 10-17.
48. Gencdal G. (2019). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi sonuçlarımız . *Gazi Medical Journal*

49. Kawakami E, Machado RS, Fonseca JA, Patrício FR. (2004). Clinical and histological features of duodenal ulcer in children and adolescents. *Jornal de pediatria*, 80(4), 321-325.
50. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010, Beslenme durumu ve sağlık alışkanlıkları değerlendirilmesi sonuç raporu, 2014.
51. Balcı Y, Karabulut A, Gürses D, Çövt İ. (2012). Prevalence and risk factors of anemia among adolescents in Denizli, Turkey. *Iranian journal of pediatrics*, 22(1), 77.
52. Farrell RJ, Kelly CP. (2002). Celiac sprue. *New England Journal of Medicine*, 346(3), 180-188.
53. Anand BS, Callender ST, Warner GT. (1977). Absorption of inorganic and haemoglobin iron in coeliac disease. *British journal of haematology*, 37(3), 409-414.
54. Koç A, Koçyiğit A, Ulukanlıgil M, Demir N. (2005). Şanlıurfa yöresinde 9-12 yaş grubu çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 48, 308-15.
55. Ehrlich S, Mark AG, Rinawi F, Shamir R, Assa A. (2020). Micronutrient deficiencies in children with inflammatory bowel diseases. *Nutrition in Clinical Practice*, 35(2), 315-322.
56. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. (2008). Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nature genetics*, 40(5), 569-571.
57. Namaste M, Aaron J, Varadhan R, Peerson M, Suchdev S. (2017). Methodologic approach for the biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia (BRINDA) project. *The American journal of clinical nutrition*, 106(suppl_1), 333S-347S.
58. Gera T, Sachdev H P S, Nestel P. (2009). Effect of combining multiple micronutrients with iron supplementation on Hb response in children: systematic review of randomized controlled trials. *Public health nutrition*, 12(6), 756-773.
59. Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. (2009). A short review of malabsorption and anemia. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(37), 4644.
60. Beyan C, Kaptan K, Beyan E, Turan M. (2005). The platelet count/mean corpuscular hemoglobin ratio distinguishes combined iron and vitamin B 12 deficiency from uncomplicated iron deficiency. *International journal of hematology*, 81(4), 301-303.
61. Katar S, Özbek M.N, Yaramis A, Ecer S. (2006). Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B-12 deficiency and psychomotor retardation. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 28(9), 559-562.

62. Lewis C. A, Jersey S, Seymour M, Hopkins G, Hickman I, Osland E. (2020). Iron, Vitamin B 12, Folate and Copper Deficiency After Bariatric Surgery and the Impact on Anaemia: a Systematic Review. *Obesity Surgery*, 1-50.
63. Sayar E.H, Orhaner B.B, Sayar E, Nesrinturan F, Küçük M. (2020). The frequency of vitamin B12, iron, and folic acid deficiency in the neonatal period and infancy, and the relationship with maternal levels. *Turk pediatri arsivi*, 55(2), 139–148.
64. Wirth J.P, Rajabov T, Petry N, Woodruff B.A, Shafique N.B, Mustafa R, Tyler V Q, Rohner F. (2018). Micronutrient Deficiencies, Over- and Undernutrition, and Their Contribution to Anemia in Azerbaijani Preschool Children and Non-Pregnant Women of Reproductive Age. *Nutrients*, 10(10), 1483.
65. Arshad M, Jaberian S, Pazouki A, Riazı S, Rangraz M.A, Mokhber S. (2017). Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients. *Romanian journal of internal medicine*, 55(1), 3–7.
66. Thomas D, Chandra J, Sharma S, Jain A, Pemde H.K. (2015). Determinants of Nutritional Anemia in Adolescents. *Indian pediatrics*, 52(10), 867–869.
67. Yaikhomba T, Poswal L, Goyal S. (2015). Assessment of iron, folate and vitamin B12 status in severe acute malnutrition. *Indian journal of pediatrics*, 82(6), 511–514.
68. Babaoğlu Ü.T, Özdenk S. (2017). Algılanan Stres İle Gastrointestinal Semptom Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Tanımlayıcı Araştırma. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, (3), 138-145.
69. Balci YI, Akpınar FO., Polat A, Uzun U, Ergin A. (2016). Evaluation of Reticulocyte Parameters in Iron Deficiency, Vitamin B12 Deficiency and Mixed Anemia. *Clinical laboratory*, 62(3), 343–347.
70. Pels LP, Van de Vijver E, Waalkens HJ, et al.(2010). Slow hematological recovery in children with IBD-associated anemia in cases of “expectant management”. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* ; 51:708713.
71. Chang J.Y, Wang Y.P, Wu Y.C, Cheng S.J, Chen H.M, Sun A. (2015). Blood profile of oral mucosal disease patients with both vitamin B12 and iron deficiencies. *Journal of the Formosan Medical Association*, 114(6),532–538.
72. American Dietetic Association, Position of the American Dietetic Association: *Benchmarks for Nutrition in Child Care*. (2011). *J Am Diet Assoc*.111(4):607- 615.
73. Sormaz Ü. Okul Beslenme Eğitimi Programları.(2013) *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2(3):36-48.

74. Süoğlu ÖD. Çocukluk çağında beslenme: Okul çocuğunun beslenmesi Sempozyum dizisi. (2004) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Sağlıkta Ve Hastalıkta Beslenme. Sempozyum Dizisi*.s. 157-164.
75. Şanlı C, Koçak Ü, Albayrak M, Oktay A, Aliefendioğlu D, Hıznel S. (2005). Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı ve beslenme durumu ile ilişkisi.
76. Aygüneş U, Çiçek A.U. (2020). Çocuklarda demir eksikliği anemisinde iştahsızlık ve koku duyusu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*, 18(2), 194-207
77. Saltık-Temizel İN. İştahsız çocuk. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 176-181
78. Aslan D.(2004). Beden algısı ile ilgili sorunların yaratabileceği beslenme sorunları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi–STED*, 13(9), 326-329.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 24/12/2020

Toplantı Sayısı: 2020/14

Karar No: 2020.12.11

Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 24/12/2020 tarihinde Perşembe günü saat 10.00'da Prof. Dr. Sema ZERGEROĞLU' nun başkanlığında toplanmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK'ın danışmanlığında yürütülecek olan Arş. Gör. Dr. Ali Buğra ÇETİNKAYA'nın uzmanlık tezi "**Kombine Nütrisyonel Anemilerde Sebeplerin İncelenmesi ve Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**" isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkeleri gereğince değerlendirilmiştir.

KARAR: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK'ın danışmanlığında yürütülecek olan Arş. Gör. Dr. Ali Buğra ÇETİNKAYA'nın uzmanlık tezi "**Kombine Nütrisyonel Anemilerde Sebeplerin İncelenmesi ve Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi**" isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelerine uygun bulunmuştur.