



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI'NA
2016-2018 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN ANEMİLİ
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ARAŞ. GÖR. DR. Mehmet Fatih YÜCEL**

**DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi İbrahim EKER**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI'NA 2016-2018 YILLARI
ARASINDA BAŞVURAN ANEMİLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Mehmet Fatih YÜCEL

DANIŞMAN
Dr. Öğretim Üyesi İbrahim EKER

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez başlığı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na 2016-2018 Yılları Arasında Başvuran Anemili Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Tezi hazırlayan: Arş. Gör. Dr. Mehmet Fatih YÜCEL

Tez Savunma Tarihi: 25.12.2019

Tez Kabul Tarihi: 25.12.2019

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi İbrahim EKER

İş bu çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Dr. Öğretim Üyesi İbrahim EKER

Üye

Dr. Öğretim Üyesi Özge VURAL

Üye

Dr. Öğretim Üyesi Tekin AKSU

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübesiyle katkısı olan hocalarıma özellikle Doç. Dr Ayşegül Bükülmez'e, emeğinden ve bilgisinden yararlandığım tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İbrahim EKER'e teşekkür ederim.

Gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tüm hayatım boyunca manevi destek aldığım, yanımda olan ve yardımcı olan, bu tezi bitirebilmemde manevi olarak en büyük katkısı olan sevgili eşim Tuğba YÜCEL'e,

Tüm hayatım boyunca yanımda olan, sevgisini üzerimden eksik etmeyen çok değerli aileme ve dostum İdris DAYAN'a,

Her türlü desteği ile değerli meslektaşım Arş. Gör. Dr. Lütfi MOLON'a ve bölümdeki değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ANEMİNİN TANIMI	3
2.2. ERİTROSİT ÜRETİM FİZYOLOJİSİ.....	4
2.3. ANEMİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	5
2.4. ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI	7
2.4.1.Mikrositer Anemiler	9
2.4.2.Normositik Anemiler	11
2.4.3. Makrositik Anemiler	14
2.5.ANEMİ NEDENLERİ VE İNSİDANSI	14
2.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	15
2.6.1.Demir Metabolizması	15
2.6.2.Demir Eksikliği Anemisi Etiyolojisi	17
2.6.2.1.Prenatal Nedenler	17
2.6.2.2.Postnatal Nedenler	17
2.6.3.Demir Eksikliği Anemisi İnsidansı	18
2.6.4.Demir Eksikliği Anemisi Kliniği.....	18
2.6.5.Demir Eksikliği Anemisi Laboratuvar Bulguları:	20
2.6.6.Tanı.....	21
2.6.7.Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı	22
2.6.8.Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi	23
2.6.9.Demir Eksikliği Anemisi Profleksisi.....	26
III. MATERYAL-METOT	27
3.1.ÇALIŞMA GRUBU	27

3.2.ETİK KURUL İZNİ	28
3.3.ÖLÇÜMLER	28
3.4.TEDAVİ	29
3.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	29
IV. BULGULAR.....	30
V. TARTIŞMA	39
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
VII. ÖZET	50
VIII. ABSTRACT	52
IX. KAYNAKLAR	54
X.EKLER.....	66

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Sayfa

Tablo I: Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı (21).....	3
Tablo II: Çocuklarda yaşıya göre anemi nedenlerinin dağılımı (30).....	8
Tablo III: Çalışma grubunun cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı	30
Tablo IV: Çalışma grubunun, anemi nedenlerine göre aldıkları tanılarının dağılımı.	30
Tablo V: Çalışma grubunda nutrisyonel anemisi olanlarda nedenlerin sıklığı	31
Tablo VI: Çalışma grubunda en sık 4 anemi nedenine göre fizik muayene bulgularının dağılımı.....	32
Tablo VII: Çalışma grubunun başvuru şikayetlerine göre dağılımı.	33
Tablo VIII: Çalışma grubunun anemi etiyojisi ile ilgili tanılarının dağılımı	35
Tablo IX: Çalışma grubunun, daha önce aldığı demir tedavisinin değerliğine göre tedavi yanıtının karşılaştırılması.	36
Tablo X: Çalışma grubunun, aldıkları demir tedavisinin değerliğine göre kan değerlerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo XI: Çalışma grubunda, demir tedavisi sonrası rekürrens gösterenlerin nedenlerine göre dağılımı.....	38

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa

Şekil 1: Çalışma grubunun sitopeni türlerine göre dağılımı	33
Şekil 2: Çalışma grubunda, bisitopenisi olanların, türlere göre dağılımı.	34
Şekil 3: Çalışma grubunun, aldıkları demir tedavisinin değerliğine göre rekürrens görülme sıklıklarının karşılaştırılması.....	36



SİMGELER VE KISALTMALAR

MCV	: Mean Corpuscular Volume
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
Hct	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobin
RBC	: Red Blood Cells
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
HbF	: Fetal Hemoglobin
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrojenaz
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
TSH	: Troit Stimulan Hormon
RDW	: Red Cell Distribution Width
DİC	: Disseminated İntravascular Coagulation
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
TIBC	: Total Iron Binding Capacity
FEP	: Free Erythrocyte Protoporphyrin
Fe⁺²	: +2 Değerlikli Demir
Fe⁺³	: +3 Değerlikli Demir
Sd	: Standart Deviasyon
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
ALL	: Akut Lenfositik Lösemi
İTP	: İmmun trombositopenik purpura
VWF	: Von Willebrand Faktör
OHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi

SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
WBC	: White Blood Cells
İL 2	: İnterlökin 2
İL 6	: İnterlökin 6
SD	: Serum Demiri
SDBK	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
Zn	: Çinko



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, yaygın bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş olan hemoglobin veya hematokrit değerinin 2 standart sapma veya daha fazla azalmış olduğu durum anemi olarak tanımlanmaktadır (2). Anemiler, kan sayımında ölçülen ortalama korpusküler hacmin (MCV) değerlerine göre mikrositik, normositik ve makrositik anemiler olarak sınıflandırılabilir (3, 4). Demir eksikliğine bağlı mikrositik anemi, çocuklarda en sık görülen anemi türüdür.

Anemi, çocuklarda sık rastlanan bir laboratuvar anormalliğidir (4). Dünya Sağlık Örgütü 1993-2005 yılları arasında 192 ülkeyi içeren anemi prevalans çalışması yapmıştır. Buna göre global anemi prevalansı % 24.8, okul öncesi (0-5 yaş) anemi prevalansı % 47.4, okul çağında (5-15 yaş) % 25.4 bulunmuştur. Okul öncesi anemi prevalansı Afrika'da %64.6, Asya'da % 47.7, Avrupa'da %16.7'dir. Türkiye'de ise okul öncesi anemi sıklığı %32.6 olarak bulunmuştur. Bu raporda ayrıca, dünyada saptanan aneminin büyük oranda demir eksikliği anemisi olduğu bildirilmiştir (5).

Aneminin nedenleri yaşlara göre farklılık gösterir. Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde en sık immün hemolitik hastalık, enfeksiyon ve kalıtsal bozukluklar görülür. Daha büyük çocuklarda ise, özellikle demir eksikliği anemisi (diyet veya kan kaybından dolayı) daha olasıdır. Etiyolojide çeşitli faktörler suçlansa da ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli neden demir alımındaki eksikliklerdir (6).

Demir eksikliği anemisi (DEA), dünya genelinde 1 ila 2 yaş arası çocukların %3 kadarını kapsayan 1 milyardan fazla kişiyi etkilemektedir (7-9). Bebeklerde ve küçük çocuklarda DEA'nın en yaygın nedeni, aşırı inek sütü tüketiminden, uygun demir takviyesi olmaksızın uzun süreli emzirme veya her ikisinden kaynaklanan yetersiz diyet demir alımıdır. Tipik olarak bebeklerde ve küçük çocuklarda, hızlı büyümenin diyet demirinin mevcudiyetini aştığı durumlarda ortaya çıkar.

Sonuçlar sinirlilik, halsizlik, pika ve hem kısa hem de uzun vadeli nörogelişimsel bozukluğu içerir (10-12). DEA bazen semptomlarla kendini gösterebildiği gibi uzun yıllar boyunca sessiz bir şekilde de seyredebilir. Hastalığın tek bir klinik formu bulunmaz, çeşitli seviye ve derinlikte seyredilebilir. Tanısı hemogram profilinin görülmesi ve yorumlanması ile konabilir.

DEA'nın başarılı tedavisi, hemoglobin konsantrasyonunu normale döndürmek ve demir depolarını yenilemeyi amaçlar. Demir replasman tedavisinin yanında etiyolojinin tanınması ve düzeltilmesi kritiktir. Tedavi başarısızlığı, ilaçta uyumsuzluk, aşırı doz ile ilişkili yan etkiler ve kanıta dayalı yönetim kılavuzlarının olmaması nedeniyle yaygındır (13). Birkaç randomize klinik çalışma, etkilenen bireylerin altta yatan etiyolojisi, yaşı veya cinsiyetine bakılmaksızın, demir preparatının seçimi, dozaj çizelgesi ve tedavi süresini bildirmektedir (14, 15). Bebeklerde ve küçük çocuklarda standart dozaj önerileri 3 ila 6 aylık bir süre için günde 1 ila 3 kez verilen 2 ile 6 mg/kg/gün elementer demirdir (16). Yetişkinler hakkındaki literatür, düşük terapötik dozlama stratejilerinin başarılı bir tedavi için yeterli olabileceğini düşündürmektedir (17, 18).

DEA tedavisi için birçok oral demir preparatları (çoğu reçetesiz takviyeler) mevcuttur. Farklı demir preparatlarının biyoyararlanımları, hastanın klinik prezentasyonun etkisi birçok çalışma tarafından irdelenmiştir (19). Tedaviye devam etmenin oldukça az olduğu, gastrointestinal yan etkilerinin sık olması, uzun süre tedavi gerektirebilmesi ve tedavi maliyetlerinin oldukça yüksek olması araştırmacıları hangi tedavinin daha etkin olduğunu bulmaya itmiştir.

Çalışmanın amacı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Polikliniği'ne 2 yıl içerisinde başvuran ve anemi tanısı koyulan hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve tedavi süreçlerini değerlendirerek bölgemizde görev yapan hekimlere anemi bulguları saptanan hastaların takip ve tedavisi konusunda yardımcı olmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİNİN TANIMI

Anemi, yaygın bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre anemi, kırmızı kan hücrelerinin (ve dolayısıyla oksijen taşıma kapasitelerinin) vücudun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli olmadığı durumdur (20). Anemi en yaygın olarak, hematokrit (Hct) ve hemoglobinden (Hb) birindeki veya her ikisindeki azalma olarak tanımlanır. Hematokrit, kırmızı kan hücrelerinin işgal ettiği tam kan numunesinin fraksiyonel hacminin yüzde olarak değeridir. Hemoglobin, 100 ml tam kan başına düşen, gram olarak ifade edilen, tam kandaki kırmızı kan hücresi pigmenti olarak ifade edilir. Çocuklarda Hb ve Hct için normal aralıklar yaş ve cinsiyete göre değişmektedir (Tablo 2.1). Yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş olan hemoglobin veya hematokrit değerinin 2 standart sapma veya daha fazla azalmış olduğu durum anemi olarak tanımlanmaktadır (2).

Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre eritrosit değerlerinin ortalama ve alt sınırları Tablo I' de görülmektedir.

Tablo I: Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı (21)

Dönem	Hb (g/dL)		Hct (%)		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
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
6 ay-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 kız	14	12	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
12-18 yaş erkek	14.5	13	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31

Anemi hem yetersiz beslenmenin hem de yetersiz sağlının göstergesidir. Aneminin en dramatik sağlık etkileri, yani şiddetli anemiye bağlı olarak anne ve çocuk ölüm risklerinin arttığı daha önce yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (22-25). Anemi, çocukların bilişsel, nörolojik, sosyal ve duygusal gelişimi üzerinde de akut dönemde ve uzun vadede olumsuz etkilere neden olabilir, bu da bireysel ve toplumsal sağlının bozulmasına neden olmaktadır (26).

2.2. ERİTROSİT ÜRETİM FİZYOLOJİSİ

Anne karnında hematopoez; mezoblastik evre, hepatik evre ve miyeloid evre olmak üzere üç döneme ayrılır. Mezoblastik evre gebeliğin 14. gününde vitellus kesesinde mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin görölmesiyle başlar. Embriyoda ilk ortaya çıkan kan hücreleri kırmızı seri kan hücreleridir. İri çekirdekli bu hücrelerden hipokrom hücreler oluşur. Hepatik evre, 6 ila 8. gebelik haftasında başlar. İkinci trimesterde ana kan yapım yeri karaciğerdir ve 5. aydan sonra buradaki kan yapımı giderek azalır. Miyeloid dönem 4 ila 5. gebelik aylarında başlar. Üçüncü trimesterde ve doğumdan sonra kan kemik iliğinde üretilir. Gebelikte, kısa süreli ve az miktarlarda olmak üzere dalak, timüs ve lenf nodlarında da kan yapımı olmaktadır.

Eritropoetin eritrosit yapımının ana düzenleyicisidir. Eritropoetin gebeliğin ilk 6 ayında fetal karaciğerde monosit makrofaj sisteminden üretilir, son trimesterde ise böbrekte üretilir (27).

İlk oluşan hücre eritrositer seri hücresi proeritroblasttır. Proeritroblastlardan bazofil eritroblastlar, bazofil eritroblastlardan polikromatofil eritroblastlar oluşur. Polikromatofil eritroblastlar kırmızı renkteki ortokromatofil eritroblastlara dönüşür (28). Bu aşamadaki hücrelerin sitoplazması %34 oranında Hb ile dolduktan sonra çekirdekleri yoğunlaşarak küçülür ve hücreden atılır. Bu evredeki hücrenin adı retikülosittir ve golgi organı kalıntısı, mitokondri ve az miktarda başka endoplazmik organelleri içeren bazofilik materyalden oluşur. Az miktarda kalmış olan bu bazofilik materyal de birkaç gün içinde kaybolur ve

olgun eritrositler oluşur (27). Olgun eritrositler diskoid şekilli ve esnek yapılıdır (28). Bir eritrosit tipik olarak 100 ila 120 gün boyunca hayatta kalır (4, 29).

Kırmızı kan hücresi üretimini düzenleyen birincil hormon eritropoietindir. Fetal dönemde eritropoietin, karaciğerin monosit/makrofaj sisteminden üretilirken, doğum sonrasında, böbreklerin peritubüler hücrelerinde üretilmektedir (4). Eritropoietin, kemik iliğinde proeritroblastların farklılaşmasını stimüle eder ve bu durum dokulara yeterli miktarda oksijen taşınmaya kadar devam eder (28). Eritropoezin sağlıklı ilerleyebilmesinde DNA sentezi için gerekli olan B12 ve folik asite ihtiyaç vardır (27).

Hemoglobin demir içeren 4 tane HEM (Porphirin ve demir) ve globin zincirini içeren tetramerik bir yapıdan oluşur. Hemoglobinde primer yapıyı, polipeptit aminoasit dizilimleri, sekonder yapıyı, her bir zincirin alfa heliks oluşturarak kıvrılması, tersiyer yapıyı helikslerin birbiri üzerine katlanması oluşturur (27). İnsanlarda gelişmekte olan altı çeşit hemoglobin vardır: Embriyonik Hb, Hb Gower Tip 1, Hb Gower Tip 2, Hb Portland, fetal hemoglobin (HbF) ve normal yetişkin hemoglobin (HbA ve HbA2). HbF, fetusta bulunan birincil hemoglobindir. Oksijen için yetişkin hemoglobinden daha yüksek bir afiniteye sahiptir, böylece fetusa oksijen transferinin etkinliğini artırır. HbF düzeyi 6 ila 12 aylıkken hızla düşer ve sonuçta yetişkin formları olan HbA ve HbA2 ile değiştirilir (4).

2.3. ANEMİNİN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Anemi bir bulgudur, bu nedenle altta yatan hastalığın tanımlanması ve tedavisi önemlidir (21). Anemili çocukların çoğu asemptomatiktir, açık bir klinik belirtiyeye rastlanmaz ancak rutin taramada anormal hemoglobin veya hematokrit seviyesi vardır (4, 30).

Anemisi olan bir çocukta, solukluk, yorgunluk ve sarılık gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Anemili bir çocuğun değerlendirilmesinde, varsa semptomların şiddeti ve başlangıcı, sarılık veya kan kaybı varlığı (gastrointestinal semptomlar ve menstruasyon öyküsü), prematürite varlığı, düşük doğum ağırlığı varlığı, ilaç ve toksin maruziyeti, kronik hastalık, ailede anemi veya hemoglobinopati öyküsü, diyet ve etnik köken sorgulanarak ayrıntılı öykü alınması önemlidir (4, 21, 30).

Amerikan Pediatri Akademisi ve Dünya Sağlık Örgütü, anemi varlığı açısından rutin taramanın 12 aylıkken yapılmasını önermektedir. Anemisi olan hastalara tanı koyulması kadar takibinin yapılması da önem arz etmektedir (30).

Fizik muayene önemlidir ancak anemili çoğu çocukta her zaman belirgin bulgular olmamaktadır. Kronik anemiye gösteren bulgular yorgunluk, sinirlilik, solukluk (genellikle hemoglobin düzeyleri 7 g/dl'nin altına düşene kadar görülmez), glossit, sistolik üfürüm, büyüme gecikmesi ve tırnak yatağı değişiklikleridir. Çocuklarda akut anemi oluşturan durumlarda, sarılık, taşipne, taşikardi, splenomegali, hematüri ve konjestif kalp yetmezliği gibi klinik bulgular sıklıkla daha belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır (4).

Herhangi bir taramada hemoglobini düşük saptanan hastadan tam kan sayımı istenmeli ve MCV değerine göre anemi sınıflaması yapılmalıdır. Sonraki adım ise periferik yayma ve retikülosit sayısının belirlenmesidir (4).

Periferik yaymada patolojik bulgular, kırmızı hücre morfolojisine dayanan anemi nedenlerini gösterebilir. Toplanmış ribozomları temsil eden bazofilik stippling, talasemi, demir eksikliği ve kurşun zehirlenmesinde görülebilir. Howell-Jolly cisimcikleri, aspleni, pernisiyöz anemi ve ağır demir eksikliğinde görülen nükleer kalıntılardır. Cabot halkası, nükleer kalıntılardan oluşur ve kurşun toksisitesi, pernisiyöz anemi ve hemolitik anemilerde görülür. Heinz cisimcikleri, denatüre toplanmış hemoglobinlerden oluşur ve talasemi, asplenide görülebilmektedir. Heinz cisimciklerinin en sık sebeplerinden biri G6PDH ve unstabil hemoglobinopatilerdir (4).

Retikülosit sayısı (veya yüzdesi), azalmış kırmızı kan hücresi üretiminden kaynaklanan aneminin, artmış kırmızı kan hücresi yıkımından kaynaklanan anemiden ayırt edilmesine yardımcı olur. Düşük retikülosit sayısı, kemik iliği bozuklukları veya aplastik krizleri gösterirken, yüksek sayı genellikle hemolitik bir süreci veya aktif kan kaybını gösterir. Düzeltilmiş retikülosit sayısı hematokritteki farklılıkları düzeltir ve eritropoietik aktivitenin daha doğru bir göstergesidir. Düzeltilmiş retikülosit sayısını hesaplamak için, hastanın hematokrit seviyesi normal hematokrit seviyesine bölünerek hastanın retikülosit sayısı (veya yüzdesi) çarpılır (4).

İlk laboratuvar bulgularının analizinden sonra, tanı hala belirsiz ise, diğer doğrulayıcı çalışmalar gerekli olabilir. MCV'nin çok düşük olduğu durumlarda nedeni belirlemek için hemoglobin elektroforezi, serum demir seviyesi, demir bağlama kapasitesi ve kurşun seviyesi ölçülür. Serum ferritin düzeyleri, demir eksikliği olan hastalarda ilk azalan, hassas ve spesifik olan ölçüttür. Bununla birlikte, serum ferritini bir akut faz reaktanı olduğu için, yanlış pozitifliğe neden olabilir. Hemolizden şüpheleniliyorsa, direkt Coombs testi, G6PD testi, hemoglobin elektroforezi ve laktat dehidrojenaz (LDH), haptogloblin ve bilirubin (indirekt) tespitleri tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. MCV değerinin yüksek olduğu anemik bir çocukta, B12 vitamini, folat ve TSH hormon seviyeleri tespit edilmelidir. Anemi tanısı için nedene yönelik yapılacak diğer testler arasında, enzimopatileri teşhis etmek için RBC enzim paneli, herediter sferotositoz için ozmotik fragilite testi, farklı hemoglobin varyantlarını teşhis etmek için hemoglobin elektroforezi, membran patolojilerini teşhis etmek için zar proteini çalışmaları ve hematolojik maligniteler gibi bazı durumları belirlemek için kemik iliği aspirasyonu bulunmaktadır (4).

2.4. ANEMİLERİN SINIFLANDIRILMASI

Çocuklukta anemi nedeni sıklıkla yetersiz beslenme ile ilişkilidir ve genellikle çok faktörlüdür. Bu faktörler demir, folat, A, B12 ve C vitaminleri veya bakır eksikliği, akut veya subakut iltihaplanma ile kırmızı hücre üretiminin

bozulması ve spesifik enfeksiyonlar veya spesifik besin maddeleri yoluyla kırmızı hücre tahribatının artmasını içermektedir (31).

Anemiler, kan sayımında ölçülen MCV değerlerine göre mikrositik, normositik ve makrositik anemiler olarak sınıflandırılabilir (3, 4). Bu sınıflama anemiyle ilgili çalışmalara ve aneminin yönetimine yardımcı olacaktır. Çocuklarda yaşa göre anemi türlerinin nedenleri değişkenlik göstermektedir (Tablo2.2) (30).

Tablo II:Çocuklarda yaşa göre anemi nedenlerinin dağılımı (30).

em	Dön	Mikrositik anemi nedenleri	Normositik anemi nedenleri	Makrositik anemi nedenleri
doğan	Yeni	- HbH hastalığı - Alfa-talasemi	- Akut kan kaybı - İzoimmünizasyon (antikor aracılı hemoliz) - Konjenital hemolitik anemiler (herediter sferositoz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, pürivat kinaz eksikliği) - Konjenital enfeksiyonlar (parvovirus B19'u içeren)	- Konjenital aplazi - Diamond Blackfan anemisi
Bebekler ve küçük çocuklar		- Demir eksikliği anemisi - Enfeksiyon - Talasemi	- Enfeksiyon - Akut kan kaybı - Orak hücreli anemi - Kırmızı hücre enzim defektleri (glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği, pürivat kinaz eksikliği) - Kırmızı hücre membran defektleri (herediter sferositoz, herediter eliptositoz) - Otoimmün hemolitik anemi - Hipersplenizm - Çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi - Kemik iliği bozuklukları (lösemi, miyelofibrozis)	- B12 veya folat eksikliği - Hipotroidi - Hipersplenizm - Konjenital aplazi - Diamond Blackfan anemisi - Kalıtsal kemik iliği yetmezlikleri (Fanconi anemisi)
Büyük çocuklar ve adolesanlar		- Demir eksikliği anemisi - Kronik hastalık anemisi - Talasemi	- Akut kan kaybı - Kronik hastalık anemisi - Edinilmiş hemolitik anemi - Orak hücreli anemi - Kemik iliği hastalıkları (lösemi)	- B12 ve folat eksikliği - Hipotroidizm

Not: Nedenler yaklaşık sıklık sırasına göre yazılmıştır.

2.4.1.Mikrositer Anemiler

Demir eksikliğine bağlı mikrositik anemi, çocuklarda en sık görülen anemi türüdür (30). Mikrositik aneminin en yaygın ve önlenebilir türü demir eksikliği anemisidir. Demir preparatları ile kolayca tedavi edilebilir ve erken müdahale daha sonra bilişsel işlev kaybına kadar varan nörolojik etkileri önleyebilir. Mikrositozun daha az yaygın nedenleri talasemi ve kurşun zehirlenmesidir (4). Genel olarak, anemi vakalarının büyük çoğunluğunun demir eksikliğine bağlı olduğu varsayılmaktadır, ancak oran popülasyon grupları arasında ve yerel koşullara göre farklılıklar gösterebilmektedir (25, 32). Birleşmiş Milletler Çocuk Fonu'na göre, dünyadaki bütün anemi türlerinin %90'ı demir eksikliğinden kaynaklanmaktadır (33).

Hastalarda ağır demir eksikliği olduğunda genellikle tanı kolay konulabilirken, daha hafif demir eksikliği olduğunda tanı biraz daha zorlaşmaktadır (4). DEA'da tanı düşük ferritin, düşük serum demiri, düşük transferrin, düşük transferrin saturasyonu ile konur. Hemoglobin, hematokrit değerleri ve MCV yaşa göre azalmıştır. Bununla birlikte, MCH (<27 pg), MCHC (<%30), RBC azalmıştır, RDW artmıştır (>%16-17). Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target hücreleri, ovalositler gözlenir. Serbest eritrosit protoporfirini hemoglobin sentezinde azalmaya paralel olarak artar. DEA'nın ilk evresinde sadece ferritin düzeyi düşük saptanırken, üçüncü evrede hipokrom mikrositer eritrositler ve anizopoikilositoz görülür ve anemi tablosu netleşir. Trombosit sayısında artma görülebilir (3, 34, 35). RDW, demir eksikliğinin en erken belirtilerinden biri olan kırmızı kan hücrelerinin büyüklüğündeki değişkenliğin yani anizositozun bir göstergesidir (36). Dünyada çocuk sağlığı ve beslenmesindeki ilerlemelere rağmen, çoğu düşük ve orta gelirli ülkelerde beş yaşın altındaki çocukların % 47'si demir eksikliği anemisinden muzdariptir (26).

Öykü ve laboratuvar değerleri demir eksikliği anemisi ile uyum göstermeyen çocuklarda talasemi yönünden değerlendirme yapılmalıdır (30). Talasemiler,

globin zincirlerini kodlayan gendeki genetik eksikliklerden dolayı ortaya çıkmaktadır. Talasemili hastalarda, ya α globin zinciri ya da β globin zinciri yeterli miktarda sentezlenemez ve bu eksiklik, erken RBC ölümüne yol açar. Asemptomatik, hafif semptomatik olabilen veya ciddi anemiye neden olabilen hemoglobin polipeptit sentezinin bozulmasına neden olurlar. Talasemiye neden olan değişken derecelerde yaklaşık 100 çeşit mutasyon vardır (4). Talasemilerin bölgesel dağılımı incelendiğinde, α -talasemi en sık Afrika ve Güneydoğu Asya kökenli insanlarda görülürken, β -talasemi en çok Akdeniz, Afrika ve Güneydoğu Asya kökenli insanlarda görülür (30). Mentzer endeksi (MCV/eritrosit sayısı), her ikisi de mikrositik anemi olan talasemi ve demir eksikliğini birbirinden ayırt etmeye yardımcı olmak için geliştirilmiştir. Mentzer endeksi 13'ten küçükse talasemi, büyükse demir eksikliği anemisi düşünülür (4, 30, 37-39).

Talasemi tanısı, hemoglobin elektroforezi kullanılarak konulabilir. Tekli veya ikili α gen delesyonu olan hastalar hemoglobin elektroforezinde bulgu vermeyebilir. Oysa üçlü α gen delesyonu (hemoglobin H hastalığı) olan hastalar orta veya şiddetli anemiye sahiptir ancak, dördü α gen delesyonunun varlığı genellikle yenidoğan sağkalımı ile uyumlu değildir. Asemptomatik, hafif anemili B-talasemi trait bebeklerde ve çocuklarda, elektroforezde hemoglobin A2 ve hemoglobin F artmış olarak bulunabilmektedir. B-talasemi intermedia veya majör olanlar genellikle tekrarlayan eritrosit transfüzyonlarına bağlı aşırı demir yükü, hipersplenizm, endokrinopatiler, kardiyak komplikasyonlar ve hiperkoagülopatiyi içeren orta ila şiddetli komplikasyonlara sahiptir (30).

Mikrositik aneminin diğer nedenleri kurşun zehirlenmesi ve sideroblastik anemidir. Kurşun zehirlenmesi olan bir çocukta, serum kurşun seviyesi yükselir. Sideroblastik aneminin edinilmiş ve kalıtsal formları çocuklarda çok nadir görülür (4).

Kronik inflamatuvar hastalığı olan çocuklarda genellikle normositer bazen de mikrositer anemi gelişebilir. Demir eksikliği anemisinden farklı olarak, aynı zamanda akut faz reaktanı olan ferritin yükselir, transferrin normal veya düşüktür (3, 34).

2.4.2. Normositik Anemiler

Bebeklerde ve çocuklarda normositik aneminin en sık nedeni akut kan kaybıdır (30). Bir çocukta normositik anemi tanısının belirlenmesi klinik olarak zor olabilmektedir. Retikülosit sayısı, ayırıcı tanının sağlanmasına yardımcı olacaktır; ancak hemoliz, hemoglobinopatiler, membran defektleri ve enzimopatileri ekarte etmek için ek testler gerekebilir (4). Retikülosit sayısı dolaşımdaki azalan eritrosit sayısına karşı vücudun yanıt durumunu gösterir. Retikülosit sayı fazlalığı laboratuvarda hemoliz bulgularıyla birlikte ise hemolitik anemiye doğrular (30). Öyküde sarılık, muayenede splenomegali olması ve laboratuvarda hemoliz bulguları (indirekt bilirubinde ve LDH'da artma, haptoglobulinde azalma, idrarda hemosiderinde artma) hemolitik anemi tanısı koydurur (3, 34). Hemolitik aneminin konjenital membranopatiler, hemoglobinopatiler, enzimopatiler, metabolik defektler ve immün aracılı destrüksiyon gibi birçok nedeni vardır (30). Hemolitik anemiler immün ve non-immün olabilir. İmmün hemolitik anemilerde Direkt coombs testi pozitiftir. Otoimmün hemolitik anemi hayatı tehdit edebilir. Direkt coombs testi negatif hemolitik anemiler genellikle primer eritrosit bozukluklarıyla (herediter sferositoz gibi eritrosit membran bozuklukları, G6PDH gibi enzim eksiklikleri, orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler) ilişkilidir.

Kronik hemolitik anemisi olan çocuklarda aplastik kriz ve hemoliz riski yüksektir. Aplastik kriz geçici eritrositoplazisine yol açan Parvovirus B19 ile ilişkilidir. Aplastik veya hemolitik krizde olan hastalara transfüzyon vermek gerekir. Periferik yaymada şistositler, miğfer hücreleri, parçalanmış eritrositlerin görülmesi gibi mikroanjiopatik değişiklikler, mekanik eritrosit hasarı bulgusudur.

Mikroanjiopati; yaygın damar içi pıhtılaşma (DİC), hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP)'de görülür.

Kan kayıplarına bağlı anemiler genellikle gastrointestinal sistem kanamaları ve kız çocuklarda aşırı adet kanamalarına bağlı olarak gelişir ve öykü ve gaitada kan incelemesiyle tanı konur (3, 34).

Retikülosit artışı olmadan normositik anemi, eritrosit yapımında azalmayı düşündürür. Bu durum ya primer olarak kemik iliği ile ilişkili bir problemden veya böbrek, karaciğer ve endokrin hastalık gibi sekonder bir nedenden kaynaklanır (3, 34). Retikülosit sayısının az olduğu normositik anemilerde akla ilk kemik iliği fonksiyonlarında bozukluk olduğu gelmelidir. Bu durum edinilmiş kırmızı kan hücresi aplazisi ve lösemi gibi kemik iliği hastalıklarında oluşan kronik inflamasyonlardan kaynaklanan anemilerde görülür(37). Edinilmiş aplazi Parvovirüs B19 gibi enfeksiyon nedeni veya geçici çocukluk çağı eritroblastopenisiyle oluşabilir (30). İnsan Parvovirüs B19 (beşinci hastalık) enfeksiyonu, tipik olarak dört ila sekiz gün aplaziye neden olan kemik iliği baskılanmasının yaygın bir nedenidir (40). Sağlıklı çocuklarda nadiren hematolojik komplikasyonlar oluşturur. Ancak, orak hücreli anemi veya herediter sferositoz veya eliptositozlu çocuklarda, bu enfeksiyonun sonuçları ciddi olabilir. Bunun nedeni, bir sferosit ya da eliptositin ortalama ömrünün ortalama 120 günden 10 ila 30 güne kadar düşmesidir. Bu nedenle dolaşımdaki kan hacmi, kemik iliği üretimine daha fazla bağımlıdır. Akut parvovirüs enfeksiyonu olan çocuklar, anemi semptomatik veya şiddetli ise hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir (4). Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi, 6 ay-3 yaş arasında görülen, edinsel saf eritrositer seri aplazisidir ve genellikle 4-8 hafta içinde kendiliğinden düzelir. Anemi dışında iyi görülen hastanın fizik muayenesi normaldir. Viral bir enfeksiyon sonrası geçici olarak eritropoezin baskılanması durumudur. Parvovirus enfeksiyonuyla ilişkisi yoktur. Yaş ve bulgular demir eksikliğine benzer ancak MCV normaldir. Bazı vakalarda, anemi ciddi olabilir ve transfüzyon gerekebilir (3, 30, 34).

Kemik iliğinin lösemi ve metastatik solid tümörlere bağlı infiltratif hastalıkları da retikülositopeni ile seyreden normositik anemi nedeni olabilir. Kemik iliği yetmezliği ve infiltratif hastalıklarda aneminin yanı sıra nötropeni, trombositopeni ve dolaşan kanda anormal lökositler görülür (3, 34). Doğumdan sonra üç aya kadar bebeklerde en sık görülen anemi nedeni, yaklaşık 6-9. haftada ortaya çıkan “fizyolojik anemidir” (2). Yaşamın ilk haftalarında, eritropoietin sentezi aniden düşer. Bundan sonraki altı ila sekiz hafta boyunca, eritropoietin üretimi tekrar uyarılır ve hemoglobin seviyesi normale döner. Bu durum, genellikle bebeğin rutin testleri sırasında hemoglobinin düşük bulunmasıyla endişeye neden olabilmektedir. Ancak normal aralıklardan düşük olmadıkça ekstra test yapmayı gerektirmeyecek fizyolojik bir durumdur (4). Bu dönemde görülen patolojik aneminin fizyolojik anemiden ayrılması için şu şartlardan birinin sağlanması gerekmektedir:

- 1) Yaşamın ilk ayında anemi ($Hb < 13.5$ g/dl),
- 2) Fizyolojik anemide tipik olarak görülenden daha düşük Hb seviyesinin tespit edilmesi (yani $Hb < 9$ g/dl)
- 3) Hemoliz belirtileri (sarılık, skleral ikterus, idrar renginde koyulaşma gibi) veya anemi semptomlarının (sinirlilik veya zayıf beslenme) gözlenmesi
- 4) Yeni doğanlarda sık rastlanan patolojik anemi nedenleri arasında, kan kaybı, immun hemolitik anemi (Rh veya AB0 uyumsuzluğu), konjenital enfeksiyon, ikiz ikiz transfüzyon sendromu, konjenital hemolitik anemi (herediter sferositoz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği) bulunmaktadır (2).

G6PD eksikliği en yaygın enzimopatidir. G6PD eksikliği durumunda, oksidatif stres dramatik olabilen hemolitik bir anemi başlatabilir. Klinik olarak sarılık yanı sıra düşük hemoglobin seviyelerinin diğer belirti ve semptomları ile kendini gösterir (4).

2.4.3. Makrositik Anemiler

Çocuklarda makrositik anemiler diğer türlere göre nadirdir. Makrositik anemiye folik asit ve/veya B12 vitamini eksikliği, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi ve miyelodisplastik bozukluklar neden olabilir (4). Makrositik anemiler megaloblastik ve non-megaloblastik olarak sınıflandırılır. Non-megaloblastik anemi hemoliz, hemoraji, kemik iliği bozuklukları, karaciğer hastalığı, hipotiroidizm, Diamond Blackfan anemisi ve miyelodisplastik sendromda (MDS) görülür. Periferik yaymada makroovalositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Çocuklarda megaloblastik aneminin en sık nedeni B12 eksikliğidir (3, 30, 34). Megaloblastik aneminin incelemesine, hipersegmente nötrofillerin periferik yaymada görünür hale gelmesi ile başlanır (37). Megaloblastik anemiyle karşılaşıldığında B12 ve folik asit düzeyleri ölçülmelidir. B12 düzeylerinin beslenme ile alım veya emiliminin düşük olması nedeniyle, gelişim geriliğinden nöbete kadar değişen nörolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (30).

2.5. ANEMİ NEDENLERİ VE İNSİDANSI

Anemi, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkeleri etkileyen, insan sağlığının yanı sıra sosyal ve ekonomik gelişmelerle ilgili de önemli sonuçları olan bir halk sağlığı sorunudur. Yaşam döngüsünün tüm aşamalarında ortaya çıkabilir, ancak hamile kadınlarda ve küçük çocuklarda daha yaygındır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, demir eksikliği anemisi, küresel hastalık yüküne katkıda bulunan en önemli faktörler arasında yer almaktadır (41). Anemi, dünyanın toplam nüfusunun yaklaşık % 9'unu oluşturur ve bağışıklık sisteminin zayıflaması, anne ölümleri, bilişsel ve gelişimsel gecikmeler ve verimliliğin azalması gibi önemli sağlık sonuçlarına ve ekonomik kayıplara yol açar (1).

Aneminin nedenleri yaşlara göre farklılık gösterir. Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde en sık immün hemolitik hastalık, enfeksiyon ve kalıtsal bozukluklar görülür. Daha büyük çocuklarda ise, özellikle demir eksikliği anemisi (diyet veya

kan kaybından dolayı) daha olasıdır. Etiyolojide çeşitli faktörler suçlansa da ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli neden demir alımındaki eksikliklerdir (6).

Anemi, çocuklarda sık rastlanan bir laboratuvar anormalliyidir (4). Çocuklarda anemi prevalansı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksektir (31). Dünya Sağlık Örgütü 1993-2005 yılları arasında 192 ülkeyi içeren anemi prevalans çalışması yapmıştır. Buna göre global anemi prevalansı % 24.8, okul öncesi (0-5 yaş) anemi prevalansı % 47.4, okul çağında (5-15 yaş) % 25.4 bulunmuştur. Okul öncesi anemi prevalansı Afrika’da %64.6, Asya’da % 47.7, Avrupa’da %16.7’dir. Türkiye’de ise okul öncesi anemi sıklığı %32.6 olarak bulunmuştur. Bu raporda ayrıca, dünyada saptanan aneminin büyük oranda demir eksikliği anemisi olduğu bildirilmiştir (5).

2.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği, vücudun fizyolojik fonksiyonları sürdürmek için toplam vücut demirinin yetersiz kalmasıdır. Bu durum beş yaşına kadar olan çocuklarda serum ferritin düzeyinin <12 mikrogram/L olması veya beş yaş ve üstü bireylerde ferritin düzeyinin <15 mikrogram/L olması ile tanımlanabilir (42). Demir eksikliği özellikle Afrika ve Asya gibi sağlık kaynaklarının sınırlı olduğu ülkelerde önemli sorun oluşturmaktadır (5, 43). Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliği sonucu Hb miktarının 2 persentil ve daha fazla düşmesidir. Anemi olmadan da demir eksikliği görülebilir (21). DEA’nın tüm sistemleri etkilemesi ve özellikle kalıcı mental ve motor gerilik yapması nedeniyle tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir (44).

2.6.1. Demir Metabolizması

Demir insan vücudunda tüm hücreler için esansiyel bir eser elementtir ve birçok metabolik olayda farklı düzeylerde yer alır. DNA sentezinde yer alan

ribonükleotid redüktaz gibi birçok önemli enzimin sentezlenmesi, oksijenizasyon, hidroksilasyon gibi metabolik olayların katalizasyonunda görev almakla birlikte hücre içinde sitokrom ve enzimlerin yapısında yer alır (45). Vücuttaki demirin yaklaşık %70'i hemoglobinde; %25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde; %3-4'ü miyoglobinde; %0,1'i sitokromlarda; %0,1'i demir-enzim komplekslerinde; %2'si hücreler arası sıvıda %0,1'i plazmada transferrine bağlı olarak bulunur.

Sağlıklı yetişkinlerde günlük demir ihtiyacının sadece yüzde 5'i veya daha azı beslenme kaynaklarından gelir ve bu da gastrointestinal sistemden kaynaklanan demir kaybını dengeler; geriye kalan yüzde 95'i retiküloendotelyal sistem içindeki makrofajlar tarafından eski kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasıyla karşılanır. Bebeklerde ve çocuklarda ise, günlük demir ihtiyacının en az yüzde 30'u, bu yaş aralığında meydana gelen hızlı büyüme ve vücuttaki (kas) kitle artışından dolayı, diyetten alınmalıdır.

Demir homeostazisi bağırsak üzerinden emilim ve taşınma ile sağlanır. Absorpsiyon, enterositlerin bazolateral yüzeyinde bulunan transmembran protein olan ferroportin üzerinde etkili olan ve bağırsaktan plazmaya demir alımını kontrol eden peptid hormonu hepsidin, esas olarak ferroportin, tarafından düzenlenir. Serum hepsidin salınımı ve dolayısıyla bağırsaktan demir emilimi; vücuttaki demir depoları (transferrin ve ferritin), eritropoetik oran ve diyet demirinin biyoyararlanımı tarafından etkilenir. Düşük demir depoları, hepsidin baskılanmasına neden olur ve ferroportin ile demir emilimini ve taşınmasını sağlar (46, 47)

2.6.2.Demir Eksikliği Anemisi Etiyolojisi

2.6.2.1.Prenatal Nedenler

- Prematürelilik (gebeliğin son haftalarında transplasenter alınması gereken demirin anneden alınamayışı)
- İkizlik veya daha fazla sayıda çocuk (anneden alınan demir bebekler arasında paylaşılır)
- Annede ağır demir eksikliği anemisi (anne hemoglobin düzeyi 9 gr/dl altında)
- Retroplasenter kanama
- Fetal damar yırtılması sonucu kanama

2.6.2.2.Postnatal Nedenler

- Demir içeren gıdaların yetersiz tüketilmesi
- Emilim kusurları
- Kronik ishaller
- Kronik enfeksiyonlar
- Sindirim sistemi anomalileri
- Malabsorpsiyon
- Demir gereksiniminin fazla olduğu durumlar
- Akut veya kronik kan kaybı
- Enfeksiyonlar
- Hızlı büyüme dönemleri

2.6.3.Demir Eksikliği Anemisi İnsidansı

Amerika Birleşik Devletleri'nde, bebeklerin yüzde 7 ile 9'u (bir ile üç yaşında) demir eksikliği ve yüzde 2 ile 3'ü demir eksikliği anemisine sahiptir. Demir eksikliği, özellikle kaynak sınırlı ülkelerde yaygın bir halk sağlığı problemidir. Afrika, Latin Amerika ve Güneydoğu Asya'nın çoğunda, anemi prevalansı çocuklarda yüzde 45 ile 65 arasında değişmektedir (43, 48). Türkiye' de yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisinin sıklığı %30 ile %78 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (49).

2.6.4.Demir Eksikliği Anemisi Kliniği

Demir eksikliğinin erken evrelerinde, anemi tablosu oturmadığı için, hastalar, normal bulgularla gelebilir. Hemoglobin düzeyinin 6-10 g/dl olduğu hafif ve orta dereceli anemide yalnızca huzursuzluk, iştahsızlık ve hâlsizlik görülebilir. Ancak aneminin daha ileri düzeyde olduğu durumlarda taşikardi, kardiyak dilatasyon, kalpte üfürüm, bacaklarda ağrı, anoreksi, büyüme geriliği, pika (toprak yeme), pagofaji, anguler stomatit, atrofik glossit, gastrik asiditede azalma, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, kas iskelet sisteminde egzersiz intoleransı, tırnak ve saçlarda kolay kırılma, kaşık tırnak, dil papillalarında atrofi, düz ve parlak dil, fiziksel performansta azalma, enfeksiyonlara artmış yatkınlık, T lenfosit fonksiyonlarında bozukluk, lökosit öldürme fonksiyonlarında azalma, lökosit myeloperoksidazında azalma, cilt hipersensitivitesinde azalma, mavi sklera görülür (50). Demir eksikliği, anemi olmasa da dikkat eksikliği, huzursuzluk, öğrenme güçlüğü gibi nörolojik ve zihinsel fonksiyonları etkilemektedir (51). DEA'nın ileri evrelerinde komplikasyon olarak senkop, ventrikül hipertrofisi ve dilatasyon izlenebilir (52).

Demir eksikliği anemisinin bu semptomlar dışında bazı nörokognitif etkileri de bulunmaktadır. Demir eksikliği olan çocuklarda bozulmuş psikomotor ve zihinsel gelişim geri dönüşsüz olarak bozulabileceği gibi ve anemi olmaksızın bu semptomların demir eksikliği ile bile görülebileceğine dair bazı kanıtlarla birlikte,

halk sağlığı açısından büyük önem taşımadır (53, 54). Nöronlardaki çeşitli enzimlerin işlevindeki demirin kritik rolü, nörobilişsel problemlerin kaynağını oluşturur.

Demir eksikliği anemisinin bir diğer etkisi, enfeksiyonlara karşı duyarlılık üzerinde çeşitli etkileri vardır. Demir eksikliğinin, IL-2 ve IL-6  retimindeki problemler de dahil olmak üzere lenfosit fonksiyonu üzerindeki olumsuz etkileriyle (55-58), enfeksiyona yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir.

Öte yandan, sıtma riski demir statüsünden ve demir eksikliğinden etkilenmektedir, ayrıca demirin çocukları malaryaya bağlı morbidite ve mortaliteden koruduğuna ilişkin kanıtlar sunulmuştur (59). Diğer yandan birçok çalışma, demirle tedavi edilen bireylerde artmış sıtma riski gösterilmiştir (60, 61) ancak diğer çalışmalar, demir takviyelerinin standart dozlarının sıtma riskini artırmadığını  ne sürmektedir (62, 63).

DEA'nın inme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir, Kanada'da inme kayıtlarından yapılan büyük bir vaka kontrol çalışmasında, inmeli (arteriyel veya venöz) geçirmiş çocukların inme geçirmeyen sağlıklı çocuklara göre demir eksikliği anemisine sahip olma olasılığı on kat daha fazladır (64).

DEA diğer aerobik metabolizmanın içerisinde rol alan esansiyel bir kofaktör olarak rol alabilir, bu sebeple demir eksikliği egzersiz performansını düşürebilmektedir.

2.6.5.Demir Eksikliği Anemisi Laboratuvar Bulguları:

1. Tam kan sayımı:

a. Çocuklarda yaş gruplarına uygun Hb değerlerinin 2 persentil ve daha fazla düşmesi

b. Anemiye eşlik eden mikrositoz, hipokromi ve anizositoz varlığı DEA tanısını güçlendirir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak yeterli değildir.

c. Trombosit sayısı genellikle artmıştır ancak daha nadiren trombositopeni olabilir.

2. Periferik yayma: Hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz görülür.

3. Retikülosit sayısı: Genellikle normal veya düşük, bazen de hafif artmıştır.

4. Serbest eritrosit protoporfirin: Hemoglobindeki azalmaya sekonder düzeyi yükselir.

5. Biyokimyasal tetkikler:

a) Ferritin: Çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 mikrogram/L'nin altında olması DE olarak kabul edilir.

b) Serum Demiri: Düşük olması DEA lehinedir.

c) Serum Demir Bağlama Kapasitesi: Yüksek olması DEA lehinedir.

d) Transferrin Saturasyonu Yüzdesi: Düşük olması DEA lehinedir.

e) Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP): Normalde 15 ± 8 mg/dl (üst sınırı 40 mg/dl). Artması DEA lehinedir.

6.Demir tedavisine yanıtın takibi: İyi hematolojik yanıtın gösterilmesi ile tanı konulabilir (49).

2.6.6.Tanı

DEA'nın semptomlarının herhangi birini taşıdığı tespit edilen çocuklar mutlaka yakın takibe alınmalıdır. Ancak, DEA çocukların birçoğunda asemptomatik seyrettiği düşünüldüğünde, DEA için taranması gereken kişiler kimlerdir? Amerikan Pediatri Akademisi, yaklaşık 1 yaşındaki her çocuğun DEA açısından taranması gerektiğini bildirirken, Türkiye'de hasta olmayan ya da başvurmamayan hastaların taranmasına ilişkin hiçbir yönerge yoktur. Aşağıdaki semptomların herhangi birine sahip çocuklar için tarama yapılmalıdır:

- Prematüre özgeçmişi
- 5-6 aya kadar sadece anne sütü ve formülalarla beslenmeyen bebekler
- 6 aydan büyük sadece anne sütüyle beslenen bebekler
- 1 yaşın altında inek sütü ile beslenen bebekler
- Aşırı süt veya demir açısından zengin besinlerin eksik olduğu gıda tüketen okul öncesi çocuklar
- Demir eksikliği temel olarak üç formda incelenir.

Anemisiz Demir Eksikliği

Retiküloendotelyal sistemde ortaya çıkan demir eksikliği ile karakterizedir. Tanısı kemik iliğinin demir ile boyanmasında hemosiderin yokluğu ile koyulur. Hemogloblin seviyeleri normaldir.

Hafif Anemi ile Seyreden Demir Eksikliği

- Azalmış serum demiri
- Artan toplam demir bağlama kapasitesi
- Azaltılmış transferrin doygunluğu
- RBC morfolojisi: normal veya hafif hipokrom
- Serum ferritin düşük olması

Şiddetli Demir Eksikliği ile Orta Şiddetli Anemi

- Önemli ölçüde azalmış demir, artan TIBC
- Transferrin doygunluğunun azalması
- Hemoglobin düşüklüğü
- RBC morfolojisi: hipokrom ve mikrositoz
- Serum ferritin ciddi şekilde düşmesi

2.6.7.Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında talasemi taşıyıcılığı, kurşun zehirlenmesi, sideroblastik anemi, kronik hastalık anemisi, bakır eksikliği ve diğer hipokrom mikrositer anemi sebepleri düşünülmelidir.

Türkiye’de ikinci sıklıkta görülen hipokrom mikrositer anemi beta talasemi taşıyıcılığıdır. Talasemi minörde RDW normal, FEP normal, ferritin, serum demiri ve demir bağlama kapasitesi normaldir. Kesin tanı hemoglobin elektroforezinde hemoglobin A2’nin artışının gösterilmesiyle konulur (65).

Kurşun zehirlenmesinde periferik yaymada DEA'daki morfolojik değişikliklere ek olarak bazofilik noktalanma görölür. Diğer parametreler normal iken FEP artışı en önemli özelliğidir.

Kronik enflamasyon ve enfeksiyonlarda anemi genellikle normokrom mikrositerdir. Serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi azalmış, ferritin düzeyi normal veya artmıştır (50, 66).

2.6.8.Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

1. DEA'nın nedeni araştırılır: Özellikle süt çocukluğu ve adolesan dönemde en sık neden, artan demir ihtiyacının beslenme ile karşılanmamasıdır; çocukluk ve adolesan dönemde altta yatan kanama, parazitoz veya çölyak hastalığı gibi emilim bozukluklarının araştırılması gerekir.

2. Tedavide öncelikle, demir eksikliğinin nedeni ortadan kaldırılır.

3. Demir tedavisi:

a. Demirin ferro (+2) tuz formunu içeren ilaçlar (ferro sulfat) kullanılır. Hastalar oral olarak bu formu tolere edemezlerse ferri (+3) formunu içeren ilaçlar da kullanılabilir.

b. İlaç dozu, hastanın anemisinin derinliğine göre, 3-6 mg/ kg/gün elementer demir içerecek şekilde ayarlanır. Günlük toplam doz iki veya üçe bölünerek verilir. Hafif anemilerde demir ilaçları tek doz olarak da verilebilir. İlaçların emiliminin en yüksek düzeyde olması için aç karına alınması gerekir.

c. Oral demir ilaçlarının yan etkileri (bulantı, kusma, dispepsi, konstipasyon, ishal, gaz, dışkıının siyah renkli olması, dişlerin siyaha boyanması) konusunda hasta/ailesi bilgilendirilir.

d. Dişlerin siyaha boyanmasını önlemek için, damla veya şurup formunun dilin arkasına doğru, dişlerle temas etmeyecek şekilde verilmesi; ilacın meyve suyu veya su ile seyreltilerek verilmesi; ilacın bir pipet ile verilmesi önerilir.

e. Oral demir ilacına karşı intolerans sıktır. Bu durumda, ilaç 1-2 gün kesilir. Daha sonra düşük bir dozdan başlanarak, hasta tolere ettikçe dozu artırılarak 4-5 gün içinde ideal doza çıkılır.

f. Demir emilimi, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör antagonistleri, alüminyum, magnezyum, kalsiyum veya çinko içeren bazı ilaçların birlikte kullanımıyla azalır. Demir, bifosfonatlar, tetrasiklin, kinolon, levodopa, metildopa, levotiroksin, penisilamin gibi ilaçların emilimini düşürür. Bu ilaçlarla, demir ilaçları arasında en az 2 saat olmalıdır. Demirin, çinko ile birlikte verilmesi önerilmez.

g. Demir eksikliği saptanır saptanmaz, demir tedavisi başlanır. Hastanın hemoglobini 2-4 haftada 1-2 g/dl artar. Hastalar tam kan sayımı kontrolü ile uygun sıklıkta takip edilir.

h. Hastanın anemisi, demir replasmanı ve altta yatan hastalığın tedavisiyle, 1-2 ayda düzelir. Anemi düzeldikten sonra 2-3 ay daha vücut demir depolarını doldurmak için tedaviye devam edilir.

ı. Kalp yetmezliğine neden olacak derinlikte bir anemi veya hipoksinin eşlik ettiği bir durum (örn. ağır akciğer enfeksiyonu) söz konusuysa hastaya eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hastanın durumu düzeldikten sonra demir tedavisi başlanır.

i. Ağızdan demir tedavisi her zaman ilk seçenektir. Oral demir tedavisine uyumsuzluk veya tolerasyon güçlüğü varsa, demir emiliminde sorun varsa,

devamlı kan kaybı mevcutsa parenteral demir tedavisi verilir. Oral demir tedavisine yanıtızlık söz konusu ise;

- Ailenin ilacı düzenli ve uygun verip vermediğı sorgulanır.
- Dozun yeterliliğı ve önerilen ilacın kullanılıp kullanılmadığı kontrol edilir.
- Demir kullanımını ve emilimini etkileyen faktörler gözden geçirilir.
- Demir emilimini bozacak ilaç alımı sorgulanır.
- Vitamin B12, folik asit eksikliği gibi birlikte olabilecek durumlar araştırılır.
- Kanama odağı araştırılır.
- Yanlış tanı olasılığı gözden geçirilir.

j. Parenteral tedavide demir süroz, demir glukonat (Türkiye’de bulunmuyor) veya demir dekstran verilebilir.

k. Parenteral demir tedavisinin yan etkileri; anafilaksi, artralji, miyalji, ateş, kızarma (“flushing”) ve hipotansiyondur. Hastanın % 0,5-1’inde anafilaksi olabileceğı için küçük bir test dozunu takiben 30 dk. beklendikten sonra ilacın uygulanması önerilir. Günlük dozu, 100 mg/gün geçmeyecek şekilde toplam doz bölünerek İV infüzyon olarak verilir. Çocuklarda kas kitlesi fazla olmadığından, İM enjeksiyonla emilim değişken olduğundan, ağrı ve deride renk değişikliğine yol açtığından, İM enjeksiyon genellikle tercih edilmemekle birlikte zorunlu durumlarda dikkatle uygulanabilir. Parenteral tedaviye cevap oral tedaviye alınan cevaptan daha hızlı değildir (49, 67-70).

2.6.9.Demir Eksikliği Anemisi Profilaksisi

Diyetin düzeltilmesi; demir içeriği yüksek besinlerin diyetle artırılması ve demirin emilimini arttıran C vitaminin sık tüketilmesi, emzirmenin desteklenmesi, demir emilimini azaltan besinlerin (fitat, tanen, okzalot) ortadan kaldırılması, demir kaybına neden olan enfeksiyonların kontrol altına alınması, sağlık politikaları ve tarama programlarının geliştirilmesi, demir desteği anemiyi önleyen çabalardır (45, 71, 72)

I-Beslenmeye yönelik düzenlemeler:

- Bebekler ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmeli
- 6 aydan sonra demirden zengin ek gıdalar verilmeli
- Emzirme herhangi bir engel yoksa 2 yaşa kadar sürdürülmeli
- 1 yaş altında inek sütü verilmemeli ve 1 yaş üstü <500 ml/gün tüketilmeli
- Çay, fosfat ve fitatlı gıdalar kullanılmamalı
- 6.aydan itibaren demir emilimini artırmak için C vitamininden zengin gıdalar önerilmeli
- Altıncı aydan sonra et ve et ürünleri önerilmelidir.

II- Demir profilaksisi :

Term

- >4 ay 1-2 mg/kg/gün (15mg/gün maksimum)

Preterm

- >2 ay 2-4 mg/kg/gün
- <1000 g =4mg/kg/gün
- 1000-1500 g =3mg/kg/gün
- >1500g =2mg/kg/gün

III. MATERİYAL-METOT

Çalışmada; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na 2016-2018 yılları arasında başvuran anemili hastalar çalışmaya dahil edilerek, anemi saptanmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların epidemiyolojik ve demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar özellikleri ve tedavi süreçleri incelenerek kayıt altına alınarak, SPSS veri tabanına aktarılarak, tanımlayıcı istatistiksel analizler yapıp sonuçların değerlendirildiği retrospektif bir kayıt araştırmasıdır.

3.1.ÇALIŞMA GRUBU

Çalışma periyodu boyunca Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne 2016-2018 yılları arasında başvuran anemili hastalar alınmıştır.

- **Araştırmaya dahil edilme kriterleri:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne 2016-2018 yılları arasında başvuran anemili hastalar
- **Araştırmadan dışlama kriterleri:** Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na 2016-2018 yılları arasında başvuran anemi saptanmayan hastalar.

Çalışma periyodu süresince toplamda 153 sayıda anemi tanısı almış pediatrik yaş grubunda hasta bulunmuştur. 800 sayıda hasta anemi saptanmaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışmaya 153 hasta alınmıştır.

Çalışmadaki amacımız kliniğimize başvuran demir eksikliği tanısı almış pediatrik yaş grubundaki çocukların +2 değerlikli demir preparatları ile +3

değerlikli demir preparatlarının hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Çalışma grubundaki anemi hastalarından DEA saptanan hastalarda uygulanan oral demir tedavisi temel alınarak iki gruba ayrılmıştır.

1.grup: DEA tanısı almış ve Fe^{+2} değerlikli demir tedavisi almış hastalar

2.grup: DEA tanısı almış ve Fe^{+3} değerlikli demir tedavisi almış hastalar

3.2.ETİK KURUL İZNİ

Çalışmanın yapılabilmesi için etik kurul onayı (18-01-2019 tarihli 2019/34 onay numarası) ve gerekli izinler alındı. Çalışmanın yürütülmesi sırasında Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Rehberi'ne uygun şekilde davranılmıştır.

3.3.ÖLÇÜMLER

Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, demir parametreleri, ek hastalıkları kaydedilmiştir.

Başvuru anında, Hb veya hematokrit değeri -2 SD altında olan vakalar anemi var olarak kabul edilmiştir. Beş yaşına kadar olan çocuklarda serum ferritin düzeyinin <12 mikrogram/L olması veya beş yaş ve üstü bireylerde ferritin düzeyinin <15 mikrogram/L olması demir eksikliği olarak kabul edilmiştir.

3.4.TEDAVİ

- +2 değerlikli demir tedavisi
- +3 değerlikli demir tedavisi

3.5.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında IBM SPSS versiyon 15 (IBM, Newyork, United States) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma (SD), ortanca, minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılımın sağlanmadığı görülmüştür. Gruplarda sıklıkların karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, ortancaların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışma grubu 153 kişiden oluşmakta olup, 91'i (%59.5) kız, 62'si (%40.5) erkek, yaş ortalamaları 6.7 ± 5.5 yıl idi. Çalışma grubunun %46.4'ü 5 yaşın üstünde, %38.6'sı 1-5 yaş arasında ve %15.0'ı 1 yaşın altında bulundu. Çalışma grubunun cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo III'de verildi.

Tablo III: Çalışma grubunun cinsiyete ve yaş gruplarına göre dağılımı

	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	62 (40.5)
Kadın	91 (59.5)
Yaş grubu	
1 yaşın altında	23 (15.0)
1-5 yaş arasında	59 (38.6)
5 yaşın üstünde	71 (46.4)
Toplam	153 (100)

Çalışma grubunu oluşturan hastaların %52.3'ünde nutrisyonel anemi, %20.9'unda hemoglobinopati, %7.2'sinde enfeksiyon nedenli anemi ve %6.5'inde malignite nedenli anemi olduğu bulundu. Çalışma grubunun, anemi nedenlerine göre aldıkları tanılarının dağılımı Tablo IV'de verildi.

Tablo IV: Çalışma grubunun, anemi nedenlerine göre aldıkları tanılarının dağılımı.

Tanı	n (%)
Nutrisyonel anemi	80 (52.3)
Hemoglobinopati	32 (20.9)
Enfeksiyon	11 (7.2)
Malignite	10 (6.5)
Hemolitik anemi	6 (3.9)
Kronik hastalık	6 (3.9)
Kemik iliği yetmezliği	4 (2.6)
İatrojenik*	4 (2.6)
Toplam	153 (100)

İatrojenik: İlk pediatriye geliste anemili hastanın pediatri polikliniğine başvurusunda anemi saptanmayan; fakat çocuk hematoloji bilim dalına başvurusunda anemi saptanan ve bu aradaki sürenin 1 haftadan daha az olduğu

hastalar bu süreçte yapılan tetkikler için kan alımına ikincil anemi geliştiği düşünülerek iatrojenik olarak değerlendirildi.

Nutrisyonel anemisi olan hastalar ayrıca incelendiğinde, %63.7 ile en sık izole demir eksikliği, %36,3 oranda demir eksikliği ile beraber diğer nutrisyonel eksiklikler bulundu. (%15.0'unda demir ve D vitamini eksikliği, %2.5'inde demir ve B12 eksikliği olduğu bulundu). Çalışma grubunda nutrisyonel anemisi olanlarda nedenlerin sıklığı Tablo 4.3'te verildi.

Tablo V: Çalışma grubunda nutrisyonel anemisi olanlarda nedenlerin sıklığı

Tanımlar	n (%)
Fe eksikliği	52 (65)
Fe ve D vitamini eksikliği	12 (15.0)
Fe ve B12 eksikliği	2 (2.5)
Diğer*	14 (17.5)
Toplam	80 (100.0)

*Diğer nedenler: Aşırı süt tüketimi, sadece anne sütü alımı olup demir eksikliği, B12 eksikliği ve D vitamini eksikliği saptanmayanlar

Çalışma grubunu oluşturan hastalarda en sık görülen fizik muayene bulgusu, %11.1 ile konjonktivada solukluk idi. Bunun yanında hastaların %8'inde ikter, %4.6'sında lenfadenit, % 4.6'sında üfürüm, %3.9'unda kilo azlığı, %2.6'sında boy kısalığı, %2'sinde splenomegali, %1.3'ünde taşikardi, % 0.7'sinde peteşi, % 0.7'sinde cafe au late lekeleri, % 2,1'sinde parmak ucunda soyulma, % 1,4'sinde anal fissür, % 0.7'sinde oral moniliazis olduğu saptandı. Çalışma grubunun, fizik muayene bulgularına göre dağılımı Tablo 4.4'te verildi.

Tablo VI: Çalışma grubunda en sık 4 anemi nedenine göre fizik muayene bulgularının dağılımı.

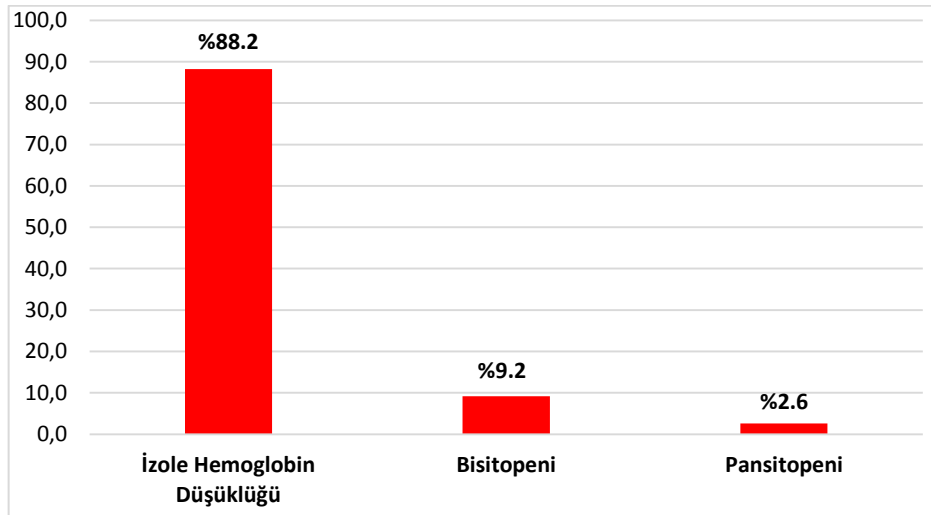
	Nutrisyonel Anemi n (%)	Hemoglobinopati n(%)	Enfeksiyon n(%)	Malignite n(%)	n (%)
Fizik Muayene Bulgusu					
Normal fizik muayene bulgusu olanlar	54 (67,5)	23(72)	7 (64)	7 (70)	91 (59,1)
Konjonktuvida solukluk	8(10)	-	-	-	17 (11,1)
İkter	-	3(9,4)	-	-	8 (5,2)
Lenfadenit	1(1,3)	1(3,1)	3 (27)	1(10)	7 (4,6)
Üfürüm	6(7,5)	1(3,1)	-	-	7 (4,6)
Kilo Azlığı (< 3 persentil)	3(3,7)	1(3,1)	-	-	6 (3,9)
Boy Kısaldığı	4(5)	-	-	-	4 (2,6)
Splenomegali	-	2(6,2)	1 (9)	-	3 (2,0)
Taşikardi	1(1,3)	1(3,1)	-	-	2 (1,3)
Diğer	3(3,7)	-	-	2 (20)	8 (5,6)
Toplam	80 (100)	32 (100)	11 (100)	10 (100)	153 (100)

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde, en sık başvuru şikayetleri, ateş yüksekliği (%10.5), sarılık (%7.8), menoraji(%7.8) olarak saptandı. Hastaların %7.2'sinde halsizlik, %5.9'unda kilo alamama, %5.2'sinde çarpıntı, %4.6'sında lenfadenopati, % 3.9'unda kusma, %3.9'unda iştahsızlık, %3.3'ünde döküntü, %3.3.'ünde terleme, %2.6'sında senkop, %2.6'sında solukluk, %2'sinde yorgunluk, %0.7'sinde pika, %1,4'sinde göğüs ağrısı olduğu bulundu. Çalışma grubunun başvuru şikayetlerine göre dağılımı Tablo 4.5'te verildi.

Tablo VII:Çalışma grubunun başvuru şikayetlerine göre dağılımı.

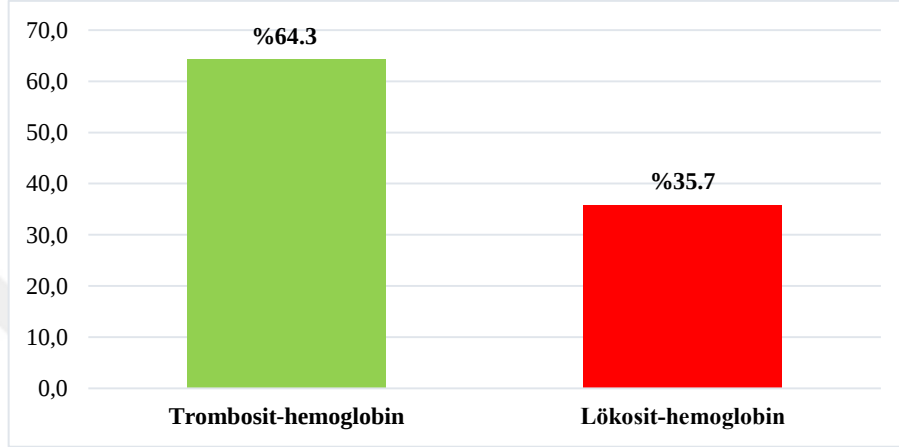
Başvuru Şikayeti	n (%)
Ateş yüksekliği	16 (10.5)
Sarılık	12 (7.8)
Menoraji	12 (7.8)
Halsizlik ve yorgunluk	14 (9.2)
Kilo alamama	9 (5.9)
Çarpıntı	8 (5.2)
Lenfadenopati	7 (4.6)
Kusma	6 (3.9)
İştahsızlık	6 (3.9)
Döküntü	5 (3.3)
Terleme	5 (3.3)
Senkop	4 (2.6)
Solukluk	4 (2.6)
Diğer	8 (5.4)

Çalışma grubunda, anemide azalan kan hücresi türünün sayısına göre inceleme yapıldığında, hastaların 135'inde (%88.2) izole Hb düşüklüğü gözlenirken, 14'ünde (%9.2) bisitopeni, 4'ünde (%2.6) pansitopeni olduğu saptandı. Çalışma grubunun sitopeni türlerine göre dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 1:Çalışma grubunun sitopeni türlerine göre dağılımı

Çalışma grubunda, bisitopenisi olan hastaların % 64.3'ünde (9) trombosit ve hemoglobin düşüklüğü birlikte görülürken, %35.7'sinde (5) beyaz küre ve hemoglobin düşüklüğünün birlikte olduğu saptandı. Çalışma grubunda bisitopenisi olanların, bisitopeni türlerine göre dağılımı Şekil 4.2'de verilmiştir.



Şekil 2:Çalışma grubunda, bisitopenisi olanların, türlere göre dağılımı.

Çalışma grubundaki hastalar, anemi etiyolojisi ile ilgili incelendiğinde en sık neden %18.9 (29) ile demir içeren gıdaların yetersiz tüketilmesi ve %16.3 (25) ile talasemi olarak belirlendi. Bunlardan sonra en sık nedenler enfeksiyona sekonder (%6.5), inek sütünün fazla tüketilmesi (%5.9), herediter sferositoz (%3.3), inek sütü alerjisi (%2.6), akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%2.0) olarak saptandı. Çalışma grubunun anemi etiyolojisi ile ilgili tanılarının dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo VIII:Çalışma grubunun anemi etiyolojisi ile ilgili tanılarının dağılımı

Tanı	n (%)
Demir içeren gıdaların yetersiz alımı	29 (18.9)
Talasemi	25 (16.3)
Enfeksiyona sekonder	11 (7,2)
İnek sütünün fazla tüketilmesi	9 (5.9)
Hereditör sferositoz	5 (3.3)
İnek sütü protein allerjisi	4 (2.6)
ALL	3 (2.0)
İTP	2 (1.3)
Nöroblastom	2 (1.3)
Fizyolojik anemi	2 (1.3)
Diğer*	20 (14)

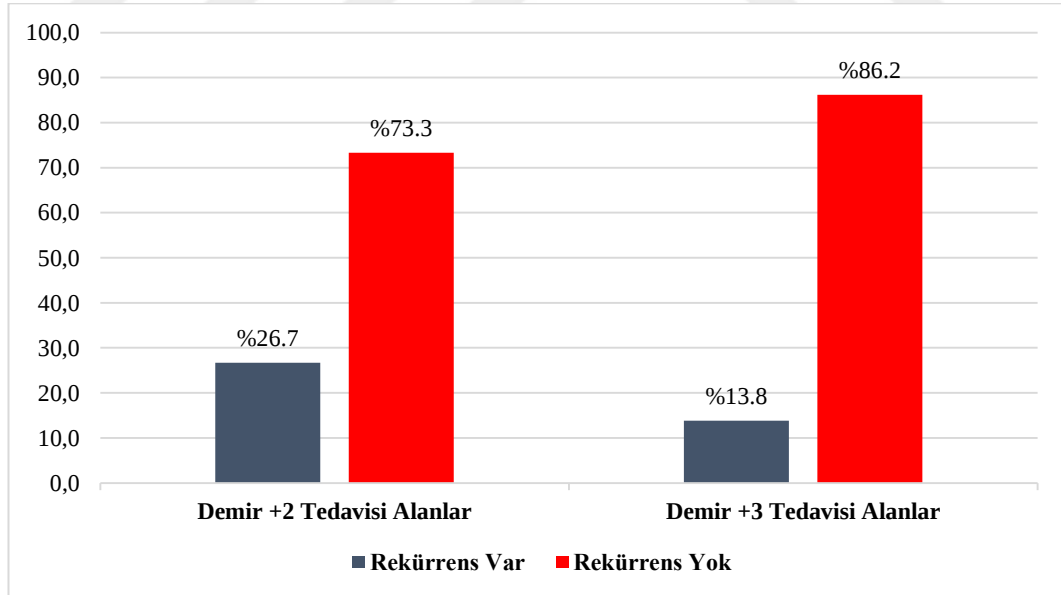
* Diğer: Fankoni Aplastik Anemisi, G6DH eksikliği, ABO Uyuşmazlığına Bağlı Hemolitik Anemi, VWF Eksikliği, Burkitt Lenfoma, Miyelodisplastik Sendrom, Orak Hücreli Anemi, Sistemik Lupus Eritematozus, polimenore

Çalışma grubundaki hastaların %28.8'i (44), daha önce anemi nedeniyle herhangi bir demir tedavisi almıştı. Bunlardan 29 hasta +2 değerlikli demir preparatı, 15 kişi +3 değerlikli demir preparatı almıştı. Hastaların daha önce anemi nedeniyle aldıkları demir tedavisinin türüne göre karşılaştırılması yapıldığında, alınan demir preparatının değerliğine göre, tedaviye yanıt açısından bir fark saptanmadı ($p=0.692$). Hastaların %27.7'sinde demir tedavisine rağmen DEA'nın düzelmediği görüldü. DEA'da rekürrens; daha önceden anemiye yönelik tedavi alan, tedavi ile anemisi düzelen ve anemi düzeldikten sonra anemi tablosu tekrar gelişen vakalar rekürrens olarak tanımlandı (73). DEA tanısı olup oral demir alımına rağmen tedaviye yanıtızsızlığı, rekürrens olarak değerlendirdik. Çalışma grubunda tedavi sonrası rekürrens sıklığı demir +2 preparatı kullananlarda, demir +3 preparatı kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla saptandı ($p=0.03$). Çalışma grubunun, daha önce aldığı demir tedavi türüne göre gösterdiği yanıtın karşılaştırılması Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo IX:Çalışma grubunun, daha önce aldığı demir tedavisinin değerliğine göre tedavi yanıtının karşılaştırılması.

	+2 Değerlikli Demir Tedavisi Alanlar	+3 Değerlikli Demir Tedavisi Alanlar	Toplam	p
Tedaviyle Düzelmeye Olma Durumu				0.692
Evet	8 (27.6)	5 (33.3)	13 (29.2)	
Hayır	21 (72.4)	10 (66.7)	31 (70.8)	
Tedavi sonrası Rekürrens Varlığı				
Var	4 (26.7)	4 (13.8)	8 (27.7)	0.03
Yok	25 (73.3)	11 (86.2)	36 (72.3)	
Toplam	29 (100.0)	15 (100.0)	44 (100.0)	

Demir +2 tedavisi alanlarda rekürrens sıklığının (%26.7), demir +3 tedavisi alanlara göre daha fazla olduğu anlamlı olarak bulundu ($p=0.03$). Çalışma grubunun, aldıkları demir tedavisinin değerliğine göre rekürrens görülme sıklıklarının karşılaştırılması Şekil 4.3'te verildi.



Şekil 3:Çalışma grubunun, aldıkları demir tedavisinin değerliğine göre rekürrens görülme sıklıklarının karşılaştırılması.

Çalışma grubundaki hastalardan daha önce anemi nedeniyle herhangi bir demir tedavisi alanların kan değerleri ortancası, aldıkları demirin değerliğine göre karşılaştırıldığında, Hb, ferritin, MCV, B12, folik asit, WBC, trombosit, D vitamini kan değerleri ortancaları açısından, demir tedavisinin değerliğine göre oluşturulan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma grubunun, aldıkları demir tedavisinin değerliğine göre kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.8’de verildi.

Tablo X:Çalışma grubunun, aldıkları demir tedavisinin değerliğine göre kan değerlerinin karşılaştırılması.

	+2 Değerlikli Demir Tedavisi Alanlar		+3 Değerlikli Demir Tedavisi Alanlar		p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (Min-Max)	
Hemoglobin	9.34 $\pm$ 1.56	9.60 (5.40-11.90)	9.45 $\pm$ 1.33	10.10 (6.80-11.00)	0.796
Ferritin	76.24 $\pm$ 136.69	16.22 (2.53-473.10)	17.08 $\pm$ 21.06	6.59 (1.57-70.57)	0.321
Ortalama Eritrosit Hacmi	71.50 $\pm$ 13.19	69.00 (53.80-113.209)	63.53 $\pm$ 5.06	63.10 (57.60-73.70)	0.088
B12	377.13 $\pm$ 176.11	358.50 (114.00-759.60)	417.24 $\pm$ 113.29	414.70 (206.10-585.30)	0.337
Folik Asit	12.68 $\pm$ 5.87	10.89 (5.64-20.00)	10.78 $\pm$ 3.49	11.18 (6.41-15.20)	0.124
Lökosit	11.62 $\pm$ 13.16	8.37 (3.61-74.84)	8.40 $\pm$ 2.40	7.99 (5.60-13.89)	0.260
Trombosit	403.03 $\pm$ 124.36	409.00 (163.00-693.00)	327.73 $\pm$ 140.15	356.00 (69.00-599.00)	0.169
D Vitamini	27.08 $\pm$ 13.59	23.69 (7.40-55.40)	42.58 $\pm$ 33.36	60.10 (3.00-70.00)	0.092

Çalışma grubundaki hastaların rekürrens sebepleri değerlendirildiğinde %11.8’inde (18), daha önce almış olduğu demir tedavisi sonrasında rekürrens görüldü. Ortaya çıkan rekürrensin %44,4’ü oral demir preparatı kullanımı uyumsuzluğu, %27.8’i sağlıklı beslenme alışkanlığı sağlanamaması, %27,8’i enfeksiyon nedeniyle gerçekleşmişti. Çalışma grubunda, demir tedavisi sonrası rekürrens gösterenlerin nedenlerine göre dağılımı Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo XI:Çalışma grubunda, demir tedavisi sonrası rekürrens gösterenlerin nedenlerine göre dağılımı

Rekürrens Nedeni	n (%)
Oral demir preparatı kullanımı uyumsuzluğu	8 (44,4)
Sağlıksız beslenme	5 (27,8)
Enfeksiyon	5 (27,8)
Toplam	18 (100.0)

V. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi hala dünya çapında en yaygın beslenme yetersizliği olarak kabul edilmektedir (74). DEA'nın başarılı tedavisi, kan parametrelerini normale döndürmeyi ve demir depolarını yeterli seviyeye getirmeyi amaçlar. Tedavi başarısızlığı, ilaçta uyumsuzluk, aşırı doz ile ilişkili yan etkiler ve kanıta dayalı yönetim kılavuzlarının olmaması nedeniyle yaygındır (13). Çalışmanın amacı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Polikliniği'ne 2 yıl içerisinde başvuran ve anemi tanısı koyulan hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve tedavi süreçlerini değerlendirmektir.

Anemi sıklığı ülkeler, yaş grupları ve yapılan çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Gür ve arkadaşlarının İstanbul'da yalnızca okul çocuklarında yaptıkları tarama çalışmasında %27.6 sıklığında olduğunu bildirmişlerdir (75). Şanlıurfa'da yürütülen bir çalışmada ise anemi sıklığının %5 ile %7.8 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (76, 77) Çetinkaya ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları çalışmada hastanede yatış yapılmış 3117 çocuğun %61.6'sında demir eksikliği anemisinin tespit edildiği bildirilmiştir (78). Malatya'da yapılan bir başka çalışmada ise anemi sıklığının %12.9 olduğu tespit edilmiştir (79). Elazığ'da yapılan bir rastgele seçilmiş 121 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada 1-6 yaş arasındaki çocuklarda %29, 7-14 yaş grubunda ise %15 oranında anemi saptanmıştır (80).

En sık anemi etiyolojisi %18.9 (29) ile demirden zengin gıda alımı yetersizliği ve ardından %16.3 (25) ile talasemi olarak belirlendi. Endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda sıklıkla rastlanan HIV, malaryal ve paraziter enfeksiyonlara bağlı gelişen anemiye çalışmamızda rastlanmadı. Çölyak hastalığına bağlı anemi ise çocuk gastroenteroloji takipli olup çocuk hematolojide takipli olmadığı için poliliniğimizde görülmedi.

Anemi etiyolojilerinden %16.3 (25) ile talaseminin yüksek oranda belirlenmesi; dış merkez hastanelerden talasemi öntanısı ile ileri tetkik yapılamadığı için hastanemizin 3. basamak bölge hastanesi olup çocuk hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş olması, bölgemizde akraba evliliklerinin fazla olması, talasemili hastaların kardeşlerinin de talasemi yönünden araştırılması nedeniyle talasemi taşıyıcı ve hastalarının oranı yüksek bulundu.

Ülkemiz, dünyada talasemi taşıyıcılığının ve hastalığının sık görüldüğü bölgede yer almaktadır. Özellikle Akdeniz bölgesi, Ege ve Marmara bölgelerinde beta talasemi taşıyıcılığı ve diğer hemoglobinopatilerin yoğunluğu daha fazladır (80, 81).

Ülke genelinde beta-talasemi sıklığı %2,1 iken, güney sahil bölgelerinde %4,3, alfa-talasemi sıklığı %0,25-%7,5 (güney sahilinde) sıklıkta, anormal hemoglobinlerden Hb S ülke genelinde %0,3 sıklıkta iken güney sahil bölgelerinde %10 sıklıkta bulunmuştur (81, 82). Son on yılda yapılan önleme programları ile hemoglobinopatili hasta bebek doğumu yüzde doksan azalmıştır (83, 84). Kaya ve ark.ları Gaziantep'te yaptıkları çalışmada % 1,7 oranında talasemi taşıyıcısı olan anemili hasta tespit etmişti (85).

Beta talasemi prevalansı Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Asya, Güneydoğu Çin, Uzak Doğu ülkeleri yanı sıra Kuzey Afrika kıyıları ve Güney Amerika'da yüksektir. En yüksek taşıyıcı sıklığı Kıbrıs (%14), Sardunya (%10,3) ve Güneydoğu Asya'da rapor edilmiştir (13). Tüm dünya nüfusunun %1,5'i dolayında beta talasemi taşıyıcılığı olduğu tahmin edilmektedir (85, 86)

Talasemi saptanması için evlilik öncesi tarama programları yapılmalı, toplum talasemi hakkında eğitilmeli ve bilgilendirilmelidir.

Gaziantep'te yürütülen bir tez çalışmasında anemiler arasında en sık görülen aneminin %37,4'lük bir oranla demir eksikliği anemisi olduğu, demir eksikliği anemisinden sonra %13,7'lik bir oranla folat eksikliği anemisinin geldiği

görülmüştür (87). Pektaş ve arkadaşlarının Aydın ilinde yaptıkları çalışmada demir eksikliği anemisi sıklığını %38,7 olarak tespit ederken, B12 eksikliği anemisi sıklığını %9,1 olarak tespit etmişlerdir (88). Ocak ve arkadaşlarının Şişli Etfal Hastanesi'nde yürüttükleri çalışmada 74 hastanın %81.1'nde demir eksikliği anemisi saptandı. Ayrıca hastaların %13.5'inde B12 eksikliği anemisi tespit edilirken, %1,1 oranında folik asit eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (89).

Anemi tanısında çeşitli klinik semptomların yordayıcı özelliği olsa da genel olarak tanıda hemogram parametrelerinin kullanılması rutin hale gelmiştir. Literatürden bildirilen sonuçlara baktığımızda anemilerde genellikle uzun döneme yayılmış klinik prezentasyon görüldüğünden tanının genellikle geciktiği görülmektedir. Solukluk belirtisi deri pigmentasyonundaki varyasyonlardan ötürü fark edilmesi güç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında konjonktivadaki, dildeki, avuç içi ve ayak tabanındaki solukluğun tanıya yardımcı olduğu bazı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur. Chalco ve arkadaşları tarafından yapılan meta analiz çalışmasında hemoglobin değeri 11 gr/dl'nin altına düştüğünde avuç içi solukluğunun 4.3 kat arttığı, konjonktivadaki solukluğun 3.7 kat arttığı, ayak tabanı solukluğunun 3.4 kat arttığı görülmüştür (90). Kalantri ve arkadaşlarının 390 hastayla yaptıkları çalışmada hemoglobin değerinin 7'nin altına düşmesiyle dilde belirgin solukluğun 9.9 kat arttığı gösterilmiştir (91). Diğer sık görülen belirtiler ise gıda alımında yetersizlikler, iştahta azalma, taşikardi ve yorgunluktur (92, 93). Hemoglobin seviyesi azaldıkça taşikardinin arttığı gösterilmiştir (94). Diğer yandan çeşitli anemi türlerinde koyu idrar ve hemolize bağlı sarılık görülebilir. Talasemisi olan çocuklarda dismorfik özellikler (95) görülebileceği gibi sendromik anemilerde sendroma ait bulgular da görülebilmektedir (96). Ocak ve arkadaşları tarafından adölesanlarda yapılan bir çalışmada en sık semptomun yorgunluk olduğu, kadınlarda yorgunluktan sonra en sık görülen semptomun menoraji olduğu izlenmiştir (89). Bu çalışmada en sık görülen semptomlar ateş ve sarılıktı.

Demir eksikliği anemisinin her yaşta birçok nedeni olmakla birlikte en sık 3 nedeni hızlı büyüme nedeni ile demir gereksiniminin artması, yetersiz demir

alımı, kan kaybıdır. Demir eksikliğinin en önemli nedeni, beslenme yoluyla alınan demirle alınan demirin, büyüme ve metabolik fonksiyonlar için gerekli demir ihtiyacını karşılamamasıdır. Çocukluk döneminde hızlı büyüme nedeni ile yıkılan eritrositlerden sağlanan demir miktarı %70'tir ve bu dönemde eritropoez ve diğer yaşamsal fonksiyonlar için gereken demirin %30'unun beslenme yoluyla alınması gerektiğinden demir alımının yetersizliği daha kolay demir eksikliği anemisine neden olmaktadır (97, 98). Çalışmada, çocuklarda en sık demir eksikliği anemi nedeninin nutrisyonel sebepler (%52.3) olduğu bulundu. Nutrisyonel anemisi olan hastalar ayrıca incelendiğinde, en sık nutrisyonel nedeninin de izole demir eksikliği olduğu bulundu.

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda fizik muayenede belirgin bulgular olmayabilir. Demir eksikliği anemisinde semptomlar genellikle yavaş gelişir. Hafif demir eksikliğinde çocuklar genellikle asemptomatiktir ancak tarama ve başka amaçlarla yapılan hematolojik incelemelerle ortaya çıkarılır. Ağır vakalarda deri ve mukozalar soluktur. Kronik dönemde solukluk (konjonktiva, avuç içi, tırnak yatakları), yorgunluk, sinirlilik, glossit, sistolik üfürüm, büyüme gecikmesi, sık enfeksiyon geçirilmesi, mavi sklera, baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk, uğultu beklenirken, akut anemi durumunda, sarılık, taşipne, taşikardi, splenomegali, hematüri, ve konjestif kalp yetmezliği gibi klinik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Konjonktiva, avuç içi ve tırnak yatağındaki solukluk orta-şiddetli aneminin yordayıcısıdır (4, 27, 99). Çalışma grubunda en sık saptanan fizik muayene bulgusu, konjonktivada solukluk (%11.1) idi. Bunun yanında hastalarda sıklık sırasına göre sarılık, lenfadenit, üfürüm, kilo azlığı, boy kısalığı, splenomegali, taşikardi, peteşi, cafe au late lekeleri, parmak ucunda soyulma, anal fissür, pamukçuk da saptandı. Çalışmanın yapıldığı yer hematoloji polikliniği olduğu için, daha çok anemisi ilerlemiş hastaların çalışma grubunu oluşturması en sık bulunan bulgunun solukluk olmasının nedenlerinden biri olabilir.

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda en sık başvuru şikayetleri sırasıyla, ateş yüksekliği (%10.5), sarılık (%7.8), menoraji (%7.8) olarak saptandı. Bunlara ek olarak sıklık sırasına göre halsizlik, kilo alamama, çarpıntı, lenfadenopati,

kusma, iştahsızlık, döküntü, terleme, senkop, solukluk, yorgunluk, pika, göğüs ağrısı da başvuru şikayetleri arasındaydı. Demir eksikliği anemisi, IL-2 ve IL-6 üretimi başta olmak üzere lenfosit fonksiyonu üzerindeki etkileri ile enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır (99). Bu nedenle demir eksikliği anemisi olan çocukların ateş yüksekliği yani enfeksiyon şikayeti ile hastaneye başvurması sonrasında demir eksikliği anemisi tanısı koyulmuş olabilir.

Mide ya da barsak sistemi ile ilgili pek çok problem, tekrarlayıcı demir eksikliğine neden olabilir. Geçirilen bazı mide ameliyatları, çölyak hastalığı, ülseratif kolit, crohn hastalığı, kronik karaciğer hastalığında, yemek borusu varisi kanamaları, bağırsaklarda iyi huylu damar genişlemelerine bağlı aşikar ya da gizli kronik kanamalar, atrofik gastrit gibi birçok neden tekrarlayıcı demir eksikliği tablosuna yol açan kanser dışı mide-barsak sorunları arasında sayılabilir (100, 101). Bunların dışında; menoraji gibi kronik kan kayıpları da tekrarlayan demir eksikliğinin nedenleri arasındadır (93). Altta yatan hiçbir neden de saptanamayabilir.

Daha önce çeşitli kereler oral demir preparatı kullanmış ve genellikle tedavi uyumsuzluğu olan, dolayısıyla oral demir tedavisini bırakmış hastaları tedavi ve takip ederken hasta talebi de göz önünde bulundurulması gerekir. Hastanın oral demir preparatına tedavi yanıtsızlığının gerçekten saptanmasıdır. Tekrarlayıcı demir eksikliği ile daha önce defalarca oral demir kullanmak zorunda kalmış, rekürrens olan hastalarda; tıbben bir engel yoksa bir ay kadar oral demir tedavisinin denenmesi, bir ay sonra bakılan kan değerlerinde yükselme olmaması halinde durumun bağırsaktan demir emiliminin bozulmuş olması yönünde şüphelenilmesi, hasta ile ilgili etiyolojiye yönelik gastroenterolojik hastalıklar yönünden fikir veren önemli bir bulgudur. Çocuk hematoloji ve çocuk gastroenteroloji bölümü ile ortak takibi edilmeli ve araştırılmalıdır.

İdeal olarak anemi gelişmeden önce yeterli demir desteğini sağlamak, bebeklik döneminde ve çocukluk döneminde demir eksikliği anemisinden kaynaklanan sistemik nörolojik ve gelişimsel bozuklukları önleyebilir (102). Uzun zamandan beri oral demir alımı sıklıkla birinci basamak tedavi olarak kullanılır,

ancak demir sülfat (Fe^{+2}) gibi demir tuzları hastalarda bulantı, kusma, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilerin görülme sıklığını artırır (103-105). Hastalarda oluşan bu olumsuz yan etkileri azaltmak için demir hidroksit polimaltoz kompleksi gibi ferrik (Fe^{+3}) demir formuna dayanan polinükleer preparatlar geliştirilmiştir (106, 107). Daha önce yapılan bazı araştırmalar, Fe^{+3} preparatlarının demir eksikliği anemisi olan çocukların Hb seviyelerinde önemli bir artış sağladığını göstermiştir (108-111). Fe^{+3} formundaki bu ilaçların demir biyoyararlanımı demir sülfatla benzerdir, ancak daha kontrollü demir emilimini sağlayan kararlı bir yapıya sahiptir (106, 107). Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, demir eksikliği anemisi olan ve üstün tolere edilebilirliği olan erişkin hastalarda demir sülfatın hemoglobin (Hb) seviyelerinde benzer gelişmeler sağladığını doğrulamıştır (112). Çocuklarda da Fe^{+2} ve Fe^{+3} 'ün tedavi etkinliği açısından benzer olduğunu gösteren araştırmalar vardır (108, 109).

Çalışma grubundaki hastaların %28.8'i (44 hasta) (29 hasta Fe^{+2} preparatı, 15 hasta Fe^{+3} preparatı), daha önce anemi nedeniyle herhangi bir demir tedavisi almıştı. Alınan demir preparatının değerliğine göre, tedaviye yanıt açısından bir fark saptanmadı ($p=0.692$). Çalışma grubundaki hastaların incelenen kan parametrelerine ait (Hb, ferritin, MCV, B12, folik asit, WBC, trombosit, D Vitamini) ortancasının, aldıkları Fe^{+2} ve Fe^{+3} tedavisi alan hastalarda benzer olduğu, demir preparatının değerliğine göre kan parametrelerinin değişmediği bulundu ($p>0.05$).

Gürel ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre oral Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları DEA olan 50 çocuğa verilmiş ve tedavi sonrası transferrin saturasyonu ve serum demir değerleri Fe^{+2} kullanılan grupta daha yüksek bulunmuştur (113). Malhotra ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada Fe^{+2} ve Fe^{+3} kompleksi preparatlarının emilim kinetikleri incelenmiş ve Fe^{+2} biyoyararlanımının daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (114). Arabacı ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, demir eksikliği anemisi olan 81 çocuk üç gruba ayrılmış ve birinci gruba Fe^{+2} , ikinci gruba Fe^{+3} ve üçüncü gruba Fe^{+2} ve Zn tedavisi 12 hafta süreyle uygulanmıştır. Sonrasında Fe^{+2} tedavisi alan hastaların

Hb değerlerinin, Fe^{+3} alan hastalarinkine göre daha yüksek ve diğer grupların sonuçlarının benzer bulunduğu bildirilmiştir (115). Bopche ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre, demir eksikliği anemisi olan 118 çocuk Fe^{+2} ve Fe^{+3} ile tedavi edilen iki gruba ayrılmış ve Fe^{+2} ile tedavi edilen çocuklarda kan değerleri anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (116). Sözman ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada Fe^{+2} ile tedavi edilen demir eksikliği anemili çocuklarda kan değerlerinin Fe^{+3} ile tedavi edilen çocuklara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (110). Kavaklı ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada demir eksikliği anemisi olan çocuklardan Fe^{+2} tedavisi alanlarda kan değerlerinin anlamlı derecede Fe^{+3} tedavisi alanlara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (117). Wu ve Tsai'nin araştırmasına göre, demir eksikliği anemisi olan hastalardan Fe^{+2} tedavisi alanlarda kan değerlerinin Fe^{+3} tedavisi alanlara göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (118).

Arvas ve Gür yaptıkları araştırmada, demir eksikliği anemisi olan 59 bebeğe Fe^{+3} ve 64 bebeğe Fe^{+2} içeren oral demir preparatlarını vermişler ve Fe^{+2} preparatlarının Fe^{+3} preparatlarından daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Hb ve serum demirinde Fe^{+3} preparatlarıyla anlamlı artış sağlanırken MCV ve serum ferritin değerlerinde anlamlı bir değişim olmadığı rapor edilmiştir (119). Bahar ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre, demir eksikliği anemisi olan 81 çocukta üç ayrı gruba 3 ay süreyle Ferroglin Sulfat (Fe^{+2}), Demir III Hidroksit polimaltoz kompleksi (Fe^{+3}) ve Ferröz Glukonat (Fe^{+2}) tedavisi uygulanmıştır ve gruplar arasında üç aylık sürenin sonunda Hb, Hct, MCV, RDW, SD, SDBK değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadığı bildirilmiştir (120). Sas ve arkadaşlarının araştırmasına göre Fe^{+3} , Fe^{+2} (sülfat) ve Fe^{+2} (fumarat) kullanılarak yapılan 12 haftalık tedavi sonrasında, hematolojik parametrelerdeki değişimin üç grupta da benzer bulunduğu rapor edilmiştir (121). Saha ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre Fe^{+2} ve Fe^{+3} arasında hematolojik parametrelerin değişimi açısından bir fark bulunamadığı bildirilmiştir (122). Çalışmanın sonucu, Fe^{+3} tedavisinin çocuklarda kullanılmasının kan parametrelerinin yükselmesinde Fe^{+2} kadar etkili olduğu yönünde daha önceden bildirilen sonuçlarla uyumludur.

Fe^{+2} preparatlarındaki olumsuz yan etkilerin nedeninin salgılanmasına neden olduğu serbest radikallerin etkisiyle gerçekleşen hücre hasarı olduğu belirtilmektedir. Oysaki Fe^{+3} preparatlarında bu serbest radikal salınımı olmamakta ve olumsuz yan etkiler daha az gözlenmektedir. Bu da hastanın ilaca uyumluluğunu arttırmakta, demir tedavisinin daha düzenli kullanılmasını sağlamakta, yarıda bırakılmasını ve demir eksikliği anemisinin rekürrenslerini önlemektedir (122). Çalışmada hastaların %27.7'sinde demir tedavisi sonrası demir eksikliği anemisi rekürrensi olduğu saptandı. Çalışma grubunda demir tedavisi sonrası rekürrens sıklığı demir Fe^{+2} preparatı kullananlarda (%26.7), Fe^{+3} preparatı kullananlara (%13.8) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla saptandı ($p=0.03$). Çalışma grubundaki hastaların rekürrens sebepleri değerlendirildiğinde, ortaya çıkan rekürrenslerin en sık nedenleri %44.4'ünde tedavi uyumsuzluğu, %27.8'inde sağlıklı beslenme alışkanlığı sağlanamaması, %27.8'inde enfeksiyon olarak bulundu. Wu ve Tsai'nin yaptıkları araştırmaya göre yan etki profili açısından Fe^{+2} ile Fe^{+3} arasında bir fark bulunamadığı bildirilmiştir (118). Bahar ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre, ilaç tolerabilitesi açısından Fe^{+2} ve Fe^{+3} kullanan hastalar arasında bir fark bulunamadığı rapor edilmiştir (120). Bopche ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre Fe^{+2} ile tedavi edilen çocuklarda gastrointestinal yan etkilerin Fe^{+3} kullanan çocuklara göre daha yüksek bulunduğu rapor edilmiştir (116). Daha önce yapılan başka araştırmalar da Fe^{+3} preparatlarının Fe^{+2} preparatlarına oranla daha az gastrointestinal yan etkilere ve daha az diş boyanmasına neden olduğunu bildirmişlerdir (103, 108, 109). Tolkien ve arkadaşları tarafından yapılan meta analize göre Fe^{+2} tedavisi dozdan bağımsız olarak gastrointestinal yan etkileri anlamlı derecede arttırmaktadır (123). Kavaklı ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada ilaç yan etkileri bakımından iki grubun birbirine benzer bulunduğu bildirilmiştir (117). Saha ve arkadaşlarının araştırmasına göre, olumsuz yan etkilerin Fe^{+2} kullananlarda, Fe^{+3} kullananlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (122). Yasa ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya göre pediatrik yaş grubunda Fe^{+3} 'ün (%26.9) gastrointestinal yan etkilerinin Fe^{+2} 'den (%50.9) daha az bulunduğu ($p=0.012$) bildirilmiştir. Bulantı, karın ağrısı ve kabızlığın Fe^{+2} tedavisi alan çocukların %25.4'ünde, Fe^{+3} ile tedavi edilen hastaların % 1.9'unda

tespit edildiği bildirilmiştir. Tedavi kabul edilebilirliğini değerlendiren bir ölçek olan Wong-Baker Skalası'na göre Fe^{+3} 'ün tedavi kabul edilebilirliğinin Fe^{+2} 'ye göre daha fazla bulunduğu rapor edilmiştir. Bu farkın tedavinin 7. gününde ($p=0.066$) anlamsız bir düzeyde olduğu ve tedavinin 1. ayında ($p=0.024$), 4. ayında ($p=0.001$) anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (102). Çalışmada, Fe^{+2} tedavisi alan çocuklar gastrointestinal yan etkileri tolere edemedikleri için tedavi uyumsuzluğu göstermiş olabilir ve bu durum da Fe^{+2} tedavisi alan çocuklarda demir eksikliği anemisi rekürrensının daha fazla görülmesine neden olmuş olabilir.

Bu araştırmanın bazı sınırlılıkları vardır. Bunlardan birincisi araştırmanın retrospektif olarak kayıtlı verileri tarama araştırması olarak planlanmasıdır. Prospektif ve deneysel tipte bir araştırma yapılması araştırmanın, nedensellik açısından daha güçlü sonuçlara ulaşmasını sağlayabilirdi. İkinci kısıtlılığımız, incelediğimiz hastaların dosyalarında ilaç yan etkileriyle ilgili ayrıntılı bilgilerin yer almamış olmasıdır. Her iki ilaç grubunu kullanan çocuklarda yan etki profillerinin ayrıntılı analizleri, Fe^{+2} preparatlarında beklenen daha fazla yan etkinin olup olmadığını gösterebilirdi. Ancak demir tedavisi sonrasında gerçekleşen rekürrensler incelenerek yan etkiler dolaylı bir yolla değerlendirilmiştir.

Çocukluk döneminde demir eksikliği anemisinin özelliklerini, nedenlerini ayrıntılı değerlendirmiş olması, tedavide kullanılan Fe^{+2} ve Fe^{+3} ilaçlarının etkinliklerini, sonrasında gerçekleşen demir eksikliği anemi rekürrenslerini karşılaştırması ve rekürrenslerin nedenlerini inceleyen sınırlı sayıda araştırmadan biri olması bu çalışmanın güçlü yönlerindendir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışma grubu 153 kişiden oluşmakta olup, 91'i (%59.5) kız, 62'si (%40.5) erkek, yaş ortalamaları 6.7 ± 5.5 yıl idi.
- Çalışma grubunun %52.3'ünde nutrisyonel anemi, %20.9'unda hemoglobinopati, %7.2'sinde enfeksiyon nedenli anemi ve %6.5'inde malignite nedenli anemi olduğu bulundu.
- Nutrisyonel aneminin en sık nedeninin izole demir eksikliği (%63.7) olduğu bulundu.
- Hastalarda en sık görülen fizik muayene bulgusu konjonktivada solukluk (%11.1) idi.
- Hastaların en sık başvuru şikayetleri, ateş yüksekliği (%10.5), sarılık (%7.8), menoraji(%7.8) olarak saptandı.
- Çalışma grubunda, anemide azalan kan hücresi türüne göre inceleme yapıldığında, en sık oranda izole Hb düşüklüğü (%88.2) gözlemlendi.
- Çocuk hematoloji polikliniğine başvuruda en sık anemi etiyolojisi %18.9 (29) ile demirden zengin gıda alımı yetersizliği ve ardından %16.3 (25) ile talasemi olarak belirlendi. Akraba evliliğinin çok olması sebebiyle bu oranın fazla olduğu düşünüldü. Akraba evliliklerinin azaltılması, evlilik öncesi tarama testlerinin yapılması ile bu oranın azaltılması düşünüldü.
- Daha önce demir tedavisi alanlar, çalışma grubunun %28.8'ini (44) oluşturuyordu. Bunlardan 29 hasta Fe^{+2} preparatı, 15 kişi Fe^{+3} preparatı almıştı. Fe^{+2} tedavisi alanlar ile Fe^{+3} tedavisi alanlar arasında tedaviye yanıt açısından bir fark saptanamadı ($p=0.692$).
- Fe^{+2} tedavisi alanlarda rekürrens sıklığının (%26.7), Fe^{+3} tedavisi alanlara göre daha fazla olduğu bulundu ($p=0.03$).
- Rekürrenslerde en sık nedenin, tedavi uyumsuzluğu (%44.4) olduğu bulundu.
- Fe^{+2} ile Fe^{+3} tedavisi alanlar arasında, kan parametreleri (Hb, ferritin, MCV, B12, folik asit, WBC, trombosit, D vitamini) ortancası açısından bir fark saptanamadı.

Bu çalışmanın sonuçları, demir eksikliği anemisinin Fe^{+2} ve Fe^{+3} tedavisi ile benzer şekilde düzeldiğini, ancak daha az yan etki oluşturmaması nedeniyle kabul edilebilirliği ve tedavi uyumu daha yüksek olan Fe^{+3} preparatlarının bu yaş grubunda daha az rekürrense neden olduğunu göstermesi bakımından değerlidir. Bu sonuçların ışığında pediatrik yaş grubunda demir eksikliği anemisi tedavisinde Fe^{+3} preparatlarının kullanımının, demir eksikliği anemi rekürrensini önlenmesi açısından Fe^{+2} preparatlarına göre daha öncelikli olduğu kanaatine varıldı. Fe^{+2} tedavisi verilecekse de aileye ilaç kullanımı sonrasında görülecek bu yan etkiler hakkında ayrıntılı bilgi verilerek tedavi uyumunun arttırılmasının faydalı olacağı kanaatine varıldı. Çalışmanın sonuçları demirden zengin gıda alımı yetersizliğinin demir eksikliği anemisinin en önemli nedenlerinden biri olduğunu gösterdi. Buna dayanarak, ailelere bebeklik ve çocukluk döneminde beslenme alışkanlıklarının da demir eksikliğini önleyecek tarzda değiştirilmesinin demir eksikliği anemi prevalansını azaltacağı düşünüldü. Alınacak bu önlemler ile çocuklarda demir eksikliği anemisi rekürrensini önemli ölçüde azaltılabileceği ve bu yaş grubunda yakın ve uzun dönemde olumlu sağlık etkileri oluşturulabileceği düşünüldü. Bu konuda, pediatrik yaş grubunda, daha geniş örneklemle yapılacak müdahale ve sağlık eğitimi araştırmalarının da demir eksikliği anemisinin toplumda görülme sıklığını azaltacağı kanaatine varıldı.

VII. ÖZET

Demir eksikliğine bağlı anemi, çocuklarda en sık görülen anemi türüdür. Çalışmanın amacı, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Hematoloji Polikliniği'ne 2 yıl içerisinde başvuran ve anemi tanısı koyulan hastaların klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve tedavi süreçlerini değerlendirmektir.

Çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1/1/2016-31/12/2018 tarihleri arasında gerçekleştirilen retrospektif tipte bir araştırmadır. Çalışma grubuna demir eksikliği tanısı alan 153 hasta dahil edildi. Çalışma grubu, Fe^{+2} ve Fe^{+3} değerlikli demir tedavisi almış hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Veriler SPSS versiyon 15 (IBM, Newyork, United States) ile değerlendirilmiş olup, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.005$ kabul edildi.

Çalışma grubu 153 kişiden oluşmakta olup, 91'i (%59.5) kız, 62'si (%40.5) erkek, yaş ortalamaları 6.7 ± 5.5 yıl idi. Çalışma grubunun %52.3'ünde nutrisyonel anemi, %20.9'unda hemoglobinopati, %7.2'sinde enfeksiyon nedenli anemi ve %6.5'inde malignite nedenli anemi olduğu bulundu. Nutrisyonel aneminin en sık nedeninin izole demir eksikliği (%63.7) olduğu bulundu. Hastalarda en sık görülen fizik muayene bulgusu konjonktivada solukluk (%11.1) idi. Hastaların en sık başvuru şikayetleri; ateş yüksekliği (%10.5), sarılık (%7.8), menoraji (%7.8) olarak saptandı. Çalışma grubunda, anemide azalan kan hücresi türüne göre inceleme yapıldığında, en sık oranda izole Hb düşüklüğü (%88.2) gözlemlendi. En sık anemi etiyolojisi %18.9 (29) ile demirden zengin gıda alımı yetersizliği ve ardından %16.3 (25) ile talasemi olarak belirlendi. Daha önce demir tedavisi alanlar, çalışma grubunun %28.8'ini (44) oluşturuyordu. Bunlardan 29 hasta Fe^{+2} preparatı, 15 kişi Fe^{+3} preparatı almıştı. Fe^{+2} tedavisi alanlar ile Fe^{+3} tedavisi alanlar arasında tedaviye yanıt açısından bir fark saptanamadı ($p=0.692$). Fe^{+2} tedavisi alanlarda rekürrens sıklığının (%26.7), Fe^{+3} tedavisi alanlara göre daha fazla olduğu bulundu ($p=0.03$). Rekürrenslerde en sık nedenin, tedavi uyumsuzluğu (%44,4) olduğu bulundu. Fe^{+2} ile Fe^{+3} tedavisi alanlar arasında, kan

parametreleri (Hb, ferritin, MCV, B12, folik asit, WBC, trombosit, D vitamini) ortancası açısından bir fark saptanamadı. Sonuç olarak, demir eksikliği anemisinin Fe^{+2} ve Fe^{+3} tedavisi ile benzer şekilde düzeldiği, ancak daha az yan etki oluşturması nedeniyle kabul edilebilirliği ve tedavi uyumu daha yüksek olan Fe^{+3} preparatlarının bu yaş grubunda daha az rekürrense neden olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Demir Eksikliği Anemisi, Fe^{+2} , Fe^{+3}



VIII. ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most common form of anemia in children. The aim of this study was to evaluate the clinical features, laboratory findings and treatment processes of the patients diagnosed with anemia in Afyonkarahisar Health Sciences University Medicine of Faculty, Department of Pediatrics, Hematology Policlinic.

This study is a retrospective type of study conducted at the Faculty of Medicine of Afyonkarahisar University between 1/1/2016-31/12/2018. The study group consisted of 153 patients with iron deficiency anemia. The study group was divided into two groups as Fe^{+2} and Fe^{+3} iron treated patients. The data were evaluated with IBM SPSS (Version 15) and the level of statistical significance was accepted as $p < 0.005$. The study group consisted of 153 patients, 91 (59.5%) were female and 62 (40.5%) were male and the mean age was 6.7 ± 5.5 years. Of the study group, 52.3% had nutritional anemia, 20.9% had hemoglobinopathy, 7.2% had anemia and 6.5% had malignancy. Isolated iron deficiency (63.7%) was the most common cause of nutritional anemia. The most common physical examination finding was pallor in the conjunctiva (11.1%). The most common complaints were fever (10.5%), jaundice (7.8%) and menorrhagia (7.8%). In the study group, the most frequent isolated Hb decreasing (88.2%) was observed when anemia was examined according to the decreased blood cell type. The most common etiology of anemia, lack of oral iron intake (18.9%) and thalassemia (16.3%) were determined. Previously iron-treated patients accounted for 28.8% (44) of the study group. Of these, 29 (67.7%) were Fe^{+2} preparations and 15 (32.3%) were Fe^{+3} preparations. There was no difference between the patients who received Fe^{+2} treatment and those who received Fe^{+3} treatment ($p=0.692$). The frequency of recurrence in patients treated with Fe^{+2} (26.7%) was higher than those receiving Fe^{+3} treatment ($p=0.03$). It was found that the most common cause of recurrence was treatment incompatibility (44,4%). There was no significant difference in the blood parameters (Hb, Ferritin, MCV, B12, Folic Acid, WBC, Thrombocyte, vitamin D) between Fe^{+2} and Fe^{+3} treatment groups.

As a result, iron deficiency anemia improved with Fe^{+2} and Fe^{+3} treatment, however, Fe^{+3} preparations with higher compliance and treatment compliance due to less side effects resulted in less recurrence in this age group.

Key words: Anemia, Iron Deficiency Anemia, Fe^{+2} , Fe^{+3}



IX. KAYNAKLAR

1. Suchdev PS, Namaste SM, Aaron GJ, Raiten DJ, Brown KH, Flores-Ayala R, Et Al. Overview of the biomarkers reflecting inflammation and nutritional determinants of anemia project. *Adv Nutr.* 2016;7:349-356.
2. Sandoval C. Approach to the child with anemia. Uptodate Waltham, MA: Uptodate Inc. 2018.
3. Erduran E, Özbek N, Koç A. Anemilerin tanısı ve sınıflaması. Editörler: Anak S, Aydoğan G, Çetin M ve Ark Pediatrik Hematoloji.1:177-180.
4. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in children. *Am Fam Physician.* 2001;64:1379-1386.
5. Benoist Bd, Mclean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide Prevalence Of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. *Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: Public Health Nutr.* 2009;12:444-454.
6. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric 3. Baskı Nobel Tıp Kitabevi.* İstanbul. 2002;18:1203-1208.
7. Mclean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide Prevalence of Anaemia, WHO Vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444-454.
8. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Et Al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014;123:615-624.
9. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among US toddlers, 1976-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162:374-381.
10. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med.* 1991;325:687-694.

11. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*. 2000;105:51.
12. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, Et Al. Iron Deficiency In Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci*. 2010;13:54-70.
13. Powers JM, Daniel CL, Mccavit TL, Buchanan GR. Deficiencies in the Management of Iron Deficiency Anemia During Childhood. *Pediatr Blood & Cancer*. 2016;63:743-745.
14. Reeves JD, Yip R. Lack of adverse side effects of oral ferrous sulfate therapy in 1-year-old infants. *Pediatrics*. 1985;75:352-355.
15. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics*. 2001;108:613-616.
16. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014;28:729-745.
17. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Et Al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126:1981-1989.
18. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, Et Al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118:1142-1147.
19. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-1843.
20. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity: WHO; 2011.

21. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's Hematology Of Infancy and Childhood E-Book: Elsevier Health Sciences; 2008.
22. Macgregor MW. Maternal Anaemia As A Factor In Prematurity and Perinatal Mortality. Scottish Medical Journal. 1963;8:134-1340.
23. Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia: compilation of data on pregnancy outcome. Am J Clin Nutr. 1994;59:492-501.
24. Bothwell TH, Charlton RW. Iron Deficiency In Women. Washington DC Nutrition Foundation 1981.
25. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, Mclean E. Worldwide Prevalence Of Anaemia 1993-2005; WHO Global Database Of Anaemia. 2008.
26. Schmeer KK. Family structure and child anemia in Mexico. Soc Sci Med. 2013;95:16-23.
27. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T Pediatri. 1993;2:2.
28. Guyton AC, Hall JE, Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ. Tıbbi Fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001.
29. Vieth JT, Lane DR. Anemia. Emerg Med Clin North Am. 2014;32:613-628.
30. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children. Am Fam Physician. 2016;93.
31. Brabin BJ, Premji Z, Verhoeff F. An Analysis of Anemia and Child Mortality. The Journal Of Nutrition. 2001;131:636-648.
32. Organization WH. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention, and Control. A Guide For Programme Managers. 2001:47-62.
33. Goswami S, Das KK. Socio-Economic and Demographic Determinants of Childhood Anemia. Jornal De Pediatria. 2015;91:471-477.
34. Sarbay H, Ay Y. Evaluation of children with macrocytosis: clinical study. Pan Afr Med J. 2018;31.

35. Oski FA. Iron Deficiency In Infancy and Childhood. N Engl J Med. 1993;329:190-193.
36. Patton W, Cave R, Harris R. A study of changes in red cell volume and haemoglobin concentration during phlebotomy induced iron deficiency and iron repletion using the Technicon H1. Clin Lab Haematol. 1991;13:153-161.
37. Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. Am Fam Physician. 2010;81:1462-1471.
38. Jain S, Kamat D. Evaluation of microcytic anemia. Clin Pediatr. 2009;48:7-13.
39. Muncie JH, Campbell J. Alpha and Beta Thalassemia. Am Fam Physician. 2009;80:339-344.
40. Brown KE, Young NS. Parvoviruses and Bone Marrow Failure. Stem Cells. 1996;14:151-163.
41. Organization WH. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life: WHO; 2002.
42. Organization WH. Serum Ferritin Concentrations For The Assessment Of Iron Status and Iron Deficiency In Populations. 2011.
43. Stoltzfus RJ. Iron Deficiency: Global Prevalence and Consequences. Food and Nutrition Bulletin. 2003;24:99-103.
44. Gümrük F, Altay Ç. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi Katkı Pediatri Dergisi. 1995;16:265-287.
45. Andrews NC, Bridges K. Disorders Of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. Nathan Oski's Hematol Infancy Child. 1998;5:423-461.
46. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. N Engl J Med. 2015;372:1832-1843.
47. Bridges K. Iron Metabolism and sideroblastic anemia. Nathan and Oski's Hematology Of Infancy and Childhood. 1998.

48. Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores M. Secular trends in the prevalence of iron deficiency among us toddlers, 1976-2002. Glenn. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008
49. Derneği TH. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II. Bölüm; 2011.
50. Doğru D, Öztürk R, Çamur S. Anemili hastaya yaklaşım. Katkı Pediatri Dergisi. 1995;16:251-264.
51. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. Pediatrics. 1989;84:7-17.
52. Hermiston ML, Mentzer WC. A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatr Clin North Am. 2002;49:877-891.
53. Oski FA, Honig AS, Helu B, Howanitz P. Effect of iron therapy on behavior performance in nonanemic, iron-deficient infants. Pediatrics. 1983;71:877-880.
54. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. Acta Paediatr. 2004;93:1391-1396.
55. Thibault H, Galan P, Selz F, Preziosi P, Olivier C, Badoual J, Et Al. The immune response in iron-deficient young children: effect of iron supplementation on cell-mediated immunity. Eur J Pediatr. 1993;152:120-124.
56. Galan P, Thibault H, Preziosi P, Hercberg S. Interleukin 2 production in iron-deficient children. Biol Trace Elem Res. 1992;32:421-426.
57. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. The Hematology J. 2005;5:579-583.
58. Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. BMJ. 2002;325:1142.

59. Gwamaka M, Kurtis JD, Sorensen BE, Holte S, Morrison R, Mutabingwa TK, Et Al. Iron deficiency protects against severe Plasmodium falciparum malaria and death in young children. Clin Infect Dis. 2012;54:1137-1144.
60. Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SB, Moody JB, Harrison C, Spencer A, Et Al. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1986;80:603-612.
61. Smith AW, Hendrickse RG, Harrison C, Hayes RJ, Greenwood BM. The effects on malaria of treatment of iron-deficiency anaemia with oral iron in Gambian children. Ann Trop Paediatr. 1989;9:17-23.
62. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron Supplementation In Early Childhood: Health Benefits and Risks. Am J Clin Nutr. 2006;84:1261-1276.
63. Menendez C, Kahigwa E, Hirt R, Vounatsou P, Aponte JJ, Font F, Et Al. Randomised placebo-controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anaemia and malaria in Tanzanian infants. Lancet. 1997;350:844-850.
64. Maguire JL, Devereber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. Pediatrics. 2007;120:1053-1057.
65. Fairbanks VF, Beutler E. Iron Metabolism. Williams Hematology 5th Ed New York, NY: McGraw-Hill. 1995:369-380.
66. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. Blood. 2002;99:1489-1491.
67. Booth I, Aukett M. Iron Deficiency Anaemia In Infancy and Early Childhood. Archives Of Disease In Childhood. 1997;76:549-554.
68. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, Mccavit TL. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317:2297-2304.

69. Oski FA, Bennett R, Campbell J, Charles W, Cirincione FJ, Corwin R, Et Al. Iron-Fortified Iron-fortified formulas and gastrointestinal symptoms in infants: a controlled study. *Pediatrics*. 1980;66:168-170.
70. Zavaleta N, Respicio G, Garcia T. Efficacy and acceptability of two iron supplementation schedules in adolescent school girls in Lima, Peru. *J Nutr*. 2000;130:462-464.
71. Kazal JL. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician*. 2002;66:1217-1224.
72. Viteri FE. Iron Supplementation for the Control of Iron Deficiency in Populations at Risk. *Nutrition Reviews*. 1997;55:195-209.
73. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schoen RE et al. Persistent or Recurrent Anemia Is Associated With Severe and Disabling Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;1760-1766
74. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi*. 2009;52:224-231.
75. Gür E, Yıldız I, Celkan T, Can G, Akkuş S, Arvas A, Et Al. Prevalence of anemia and the risk factors among schoolchildren in Istanbul. *J Trop Pediatr*. 2005;51:346-350.
76. Koc A, Kösecik M, Vural H, Erel O, Ataş A, Tatlı M. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. *Türk J Pediatr*. 2000;42:91-95.
77. Koç A, Baz T, Kesen M, Erel Ö. Şanlıurfa şehir merkezindeki üç ilköğretim okulunda 9-12 yaş grubu çocuklarda demir eksikliği sıklığı ve demir eksikliği tanısında kullanılan testlerin güvenilirliği *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*. 2006;15:85-91.
78. Cetinkaya F, Yildirmak Y, Kutluk G. Severe iron-deficiency anemia among hospitalized young children in an urban hospital. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005;22:77-81.

79. Kaya M, Pehlivan E, Aydoğdu I, Genç M, Gunes G, Kaya E. Iron Deficiency Anaemia Among Students of Two Primary Schools at Different Socioeconomic Conditions in Malatya, Turkey. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;13:237-242.
80. Baydaş G, Türkoğlu A. Elazığ ve yöresindeki çocuk ve gençlerde demir eksikliği anemisi. Turk J Resc Med Sci. 1991;9:126-130.
81. Canatan D. Türkiye’de Hemoglobinopatilerin Epidemiyolojisi. Hematolog. 2014;4:11-22.
82. Chiruka S, Darbyshire P. Management of thalassaemia. Paediatrics and Child Health. 2011;21:353-356.
83. Müdürlüğü SBAG. Hemoglobinopati Kontrol Programı. Talasemi ve Hemoglobinopatiler Tanı ve Tedavi İçinde Antalya. 2007;29.
84. Canatan D. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet. 2006;9:124-126.
85. Kaya Z, Gürsel T, Bozkurt R, Kocak Ü, Aral Y. Çocuklarda Anemi Sıklığı Ve Enfeksiyon Anemi İlişkisi. Ege Tıp Dergisi. 2007;46:37-40.
86. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.
87. Eker Am. Pediatri Servisinde Yatan Çocuk Hastalarda Demir, Vitamin B12 ve Folat Eksikliğine Bağlı Anemi Sıklığının Belirlenmesi. Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
88. Pektaş E, Aral YZ, Yenisey Ç. The prevalance of anemia and nutriotional anemia in primary school children in the city of Aydın. Meandros Medical and Dental Journal. 2015;16:97-107.
89. Ocak S, Kılıçaslan Ö, Yıldırım ZY, Urgancı N. Adolesanlar ve Anemi. SETB. 2017;51:309-317.
90. Chalco JP, Huicho L, Alamo C, Carreazo NY, Bada CA. Accuracy of clinical pallor in the diagnosis of anaemia in children: a meta-analysis. BMC Pediatr. 2005;5:46.

91. Kalantri A, Karambelkar M, Joshi R, Kalantri S, Jajoo U. Accuracy and Reliability of Pallor for Detecting Anaemia: A Hospital-Based Diagnostic Accuracy Study. *Plos One*. 2010;5:8545.
92. Wang W, Bourgeois T, Klima J, Berlan ED, Fischer AN, O'Brien SH. Iron Deficiency and Fatigue In Adolescent Females With Heavy Menstrual Bleeding. *Haemophilia*. 2013;19:225-230.
93. Teunissen M, Hijmans CT, Cnossen MH, Bronner MB, Grootenhuis MA, Peters M. Quality of life and behavioral functioning in Dutch pediatric patients with hereditary spherocytosis. *Eur J Pediatr*. 2014;173:1217-1223.
94. Gv S, Pk S, Herur A, Chinagudi S, Patil SS, Ankad RB, Et Al. Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:4-6.
95. Baldini M, Forti S, Orsatti A, Ulivieri FM, Airaghi L, Zanaboni L, Et Al. Bone Disease In Adult Patients With Beta-Thalassaemia Major: A Case-Control Study. *Intern Emerg Med*. 2014;9:59-63.
96. Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:487-491.
97. Ünal S, Yetgin S. Demir Eksikliği Anemisi Sosyal Pediatri Katkı Dergisi. 2003;25:327-345.
98. Lin TF, Huang JN, Cash HL. Investigation of Pediatric Anemia in the Commonwealth of the Northern Mariana Islands. *Maternal and Child Health Journal*. 2019;23:416-421.
99. Subramaniam G, Girish M. Iron deficiency anemia in children. *The Indian Journal Of Pediatrics*. 2015;82:558-564.
100. Biçakçi Z, Bayraktar Y, Tirnaksiz Mb, Özçay F, Olcay L. A Cause of Recurrent Iron Deficiency Anemia: An Atypical Presentation of Crohn's Disease: Case Report. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2014;23:128-133.

101. Huber A, Abdel Samie A, Kychenko D, Theilmann L. A rare cause of recurrent iron-deficiency anemia: cavernous hemangioma of the small intestine. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012;21:343.
102. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev.* 2006;64:34-43.
103. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr.* 2011;2011:524520
104. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: the global perspective. *Progress In Iron Research: Springer;* 1994:219-228.
105. Brock C, Curry H, Hanna C, Knipfer M, Taylor L. Adverse effects of iron supplementation: a comparative trial of a wax-matrix iron preparation and conventional ferrous sulfate tablets. *Clinical Therapeutics.* 1985;7:568-573.
106. Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron- deficient blood donors. *Journal Of Clinical Apheresis.* 1993;8:89-95.
107. Geisser P, Müller A. Pharmacokinetics of iron salts and ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung.* 1987;37:100-104.
108. Schmidt B, Morais M, Fisberg M, Martins A, Machado N. Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency. *A Folha Médica.* 1985;90:25-29.
109. Murahovschi J, Stein M, Caraffa R, Cesar R. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double Blind Trial, Compared With Ferrous Sulphate. *Revista Paulista De Pediatria.* 1987;5:97-104.

110. Sözmen EY, Kavaklı K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yılmaz D, Aydınok Y. Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* . 2003;94:79-85.
111. Haliotis F, Papanastasiou D. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36:320-325.
112. Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57:431-438.
113. Gürel D, Karatekin G, Nuhoglu A. Demir eksikliği anemisinde Fe^{++} ile Fe^{+++} preparatlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2000;9:88-92.
114. Malhotra S, Garg S, Khullar G, Malhotra A, Kondal A, Rana H, Et Al. Kinetics of two different iron formulations and their effect on diurnal variation of serum iron levels. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2004;26:417-420.
115. Arabacı Fi, Kaya A, Gültekin A, İçağasioğlu Fd, Mutlu Ec. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde +2 ve +3 Değerlikli Demir İçeren ve +2 Değerlikli Demirle Birlikte Çinko İçeren Preperatların Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2010;19:210-215.
116. Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel G. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatrics*. 2009;46.
117. Kavaklı K, Yılmaz D, Çetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağın FG. Safety profiles of Fe^{2+} and Fe^{3+} oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:403-410.
118. Wu T-W, Tsai F-P. Comparison of the Therapeutic Effects and Side Effects of Oral Iron Supplements in Iron Deficiency Anemia. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66:257-261.

119. Arvas A, Gür E. Are ferric compounds useful in treatment of iron deficiency anemia? Turk J Pediatr. 2000;42:352-353.
120. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Sevgican U, Gültepe M, Mete Z. Çocuklardaki Demir Eksikliği Anemisinin Tedavisinde Üç Değişik İlacın Karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2002;11:1-5.
121. Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. Arzneimittel-Forschung. 1984;34:1575-1579.
122. Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Kumar Saha P. Comparison Of Efficacy, Tolerability, and Cost Of Iron Polymaltose Complex With Ferrous Sulphate In The Treatment Of Iron Deficiency Anemia In Pregnant Women. Medscape General Medicine. 2007;9:1.
123. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One. 2015;10:117383.

X.EKLER

1. Etik Kurul Kararı

T.C. AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI						
Toplantı Tarihi	18.01.2019	Toplantı Numarası	2019/2	Toplantı Saati	09:00	Etik Kurul Kodu 2011-KAEK-2
34- Dr.Öğr.Üyesi İbrahim EKER'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalında 2016-2018 Yılları Arasında Başvuran Anemili Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" konulu <u>Girişimsel Olmayan</u> Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan klavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında etik sakınca olmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verildi. ASLIĞI BİLDİR 18.01.2019 Dr.Öğr.Üyesi Evrim Suna ARIKAN TERZİ Raportör						