



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE NÜTRİSYONEL ANEMİ NEDENİYLE TAKİP
EDİLEN ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Enes DEMİRYEL

UZMANLIK TEZİ

Aralık 2023

BOLU



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HASTANEMİZDE NÜTRİSYONEL ANEMİ NEDENİYLE TAKİP
EDİLEN ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Enes DEMİRYEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Aralık 2023

BOLU

T.C. BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ ONAY BELGESİ

Adayın Adı Soyadı : Enes DEMİRYEL

Anabilim Dalı/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Başlığı : Hastanemizde Nutrisyonel Anemi Nedeniyle Takip Edilen
Çocukların Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ

Tez Savunma Tarihi : 11/12/2023

Bu tez 11/12/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ (Danışman)

Üye Prof. Dr. Mustafa DİLEK

Üye Doç. Dr. Semih BOLU

DEKANLIK ONAYI

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Muhammet Güzel KURTOĞLU

BAİBÜ TIP FAKÜLTESİ DEKANI

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum, “Hastanemizde Nütrisyonel Anemi Nedeniyle Takip Edilen Çocukların Değerlendirilmesi” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

11/12/2023

Dr. Enes DEMİRYEL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama sürecimde yardımını ve desteğini esirgemeyen, klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Mervan BEKDAŞ'a,

Klinik deneyim, bilgi ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Halil İbrahim ATASOY, Prof. Dr. Mustafa DİLEK, Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR, Doç. Dr. Semih BOLU, Doç. Dr. Ayşegül Danış ve Dr. Öğretim Üyesi Meyri Arzu Yoldaş'a teşekkür ederim.



ÖZET

Dr. Enes DEMİRYEL, Hastanemizde Nutrisyonel Anemi Nedeniyle Takip Edilen Çocukların Değerlendirilmesi, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Bolu, 2023

Amaç: Anemi tüm dünyada yaygın olarak karşılaşılan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Anemiler çocukluk devrinin yanı sıra her yaş sınıfında görülebilmektedir. Aneminin pek çok farklı nedeni olmakla birlikte nutrisyonel nedenler daha sık görülmektedir. Bu çalışmada amacımız ilimizdeki nutrisyonel anemilerin tiplerini, klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve bunları etkileyen özellikleri incelemektir.

Gereç-Yöntem: Bu çalışmaya 2019-2021 arasındaki 3 yıllık süreçte hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde nutrisyonel anemi tanısı konulan 6 ay ile 18 yaş arası olgular çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 2030 tanesi (%48.1) erkek, 2187 tanesi (%51.9) kızdı. Bu olgularımızın 1268 tanesi (%30.1) 6-24 ayları arasında, 856 tanesi (%20.3) 25-60 ayları arasında, 718 tanesi (%17) 61-144 ayları arasında ve 1375 tanesi de (%32.6) 144 aydan büyüktü. Olguların 3110 tanesi (%73.7) mikrositer anemi, 781 tanesi (%18.5) megaloblastik anemi ve 326 tanesi de (%7.7) ise mikst tip anemi olarak değerlendirildi.

Erkeklerle karşılaştırıldığında kızlarda TDBK yüksek iken, transferrin satürasyonu düşük idi (sırasıyla 368.6 ± 57.5 vs. 361.7 ± 56.9 $\mu\text{g/dl}$, $p=0.028$ ve 19.9 ± 11.3 ve 20.1 ± 11.4 , $p=0.02$).

Megaloblastik ve mikst tip anemi gruplarına ait serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri mikrositer anemi grubundakilere göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 14.2 ± 9.3 vs. 15.8 ± 9.9 ng/ml, $p<0.001$ ve 12.8 ± 8.9 vs. 15.8 ± 9.9 ng/ml, $p<0.001$).

Mikrositer anemili olgularımızın 216 tanesinde (%6.9) malnütrisyon ve 174 tanesinde de (%5.5) obezite vardı, megaloblastik anemili olgularımızın 90 tanesinde (%11.5) malnütrisyon ve 42 tanesinde de (%5.4) obezite vardı, mikst tip anemili olgularımızın ise 24 tanesinde (%7.4) malnütrisyon ve 15 tanesinde de (%4.6) obezite vardı. Megaloblastik anemisi olan bireylerde malnütrisyon sıklığı mikrositer anemisi olanlara göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0.033$).

Sonuçlar: Nütrisyonel anemiler sıklıkla süt çocukluğu dönemiyle adölesan çağda gözlenmektedir, bu anemilerde uygun laboratuvar testleri ile tanı konulabilmektedir, nütrisyonel anemilerin tipleri arasında en fazla mikrositer anemiler görülmektedir. Bu anemilerin mikst formları da görülebileceğinden tanı aşamasında dikkatli olunmalıdır. Kızlarda özellikle mikrositer anemiler daha sık görülmektedir. Bu olgularda nütrisyonel anemi ve malnütrisyon birlikteliği görülebilmektedir. Serum 25 (OH) D vitamininin normal düzeyden düşük olması nütrisyonel anemilerin gelişmesi için bir risk faktörü olabildiğinden tedavi aşamasında bu husus da hesaba katılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nütrisyonel anemi, çocuk, mikrositer anemi, megaloblastik anemi, mikst tip anemi, D vitamini

ABSTRACT

Dr. Enes DEMIRYEL, Evaluation Of Children Followed Up For Nutritional Anemia In Our Hospital, Bolu Abant Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis of Graduation, Bolu, 2023

Background: Anemia is an important problem of public health that is widespread throughout the world. Anemia occurs in all age groups, including childhood. Although there are many different causes of anemia, nutritional causes are the most common. Our purpose in this study is to examine the types, clinical features, laboratory findings, and characteristics that influence nutritional anemia in patients aged 6 months to 18 years in our city.

Materials and Methods: Cases diagnosed with nutritional anemia in the pediatric outpatient clinics of our hospital in the three-year period between 2019 and 2021 were included in this study.

Results: In our study, 2030 (48.1%) of the patients were male and 2187 (51.9%) of the patients were female. Of these cases, 1268 (30.1%) were between 6 and 24 months, 856 (20.3%) between 25 and 60 months, 718 (17%) between 61 and 144 months, and 1375 (32.6%) older than 144 months. According to the MCV, 3110 (73.7%) were assessed as microcytic anemia, 781 (18.5%) as megaloblastic anemia and 326 (7.7%) as mixed-type anemia.

Compared to the boys, the girls had a higher TDBK value and a lower transferrin saturation (368.6 ± 57.5 vs. 361.7 ± 56.9 $\mu\text{g/dl}$, $p=0.028$ ve 19.9 ± 11.3 ve 20.1 ± 11.4 , $p=0.02$, respectively).

Serum 25 (OH) vitamin D levels belong to the megaloblastic and mixed anemia groups were significantly lower than those in the microcytic anemia group (14.2 ± 9.3 vs. 15.8 ± 9.9 ng/ml, $p<0.001$ and 12.8 ± 8.9 vs. 15.8 ± 9.9 ng/ml, $p<0.001$, respectively).

216 of our cases (6.9%) with microcytic anemia had malnutrition and 174 of them (5.5%) had obesity, 90 of our cases (11.5%) with megaloblastic anemia had malnutrition and 42 of them (5.4%) had obesity, and 24 of our cases (7.4%) with mixed type anemia had malnutrition and 15 of them (4.6%) had obesity. The incidence of malnutrition was significantly higher in those with megaloblastic anemia than in those with microcytic anemia ($p=0.033$).

Conclusions: Nutritional anemias frequently occur in childhood and adolescence. These anemias can be diagnosed by appropriate laboratory tests. Among the types of nutritional anemias, microcytic anemias are the most common. As mixed forms of these anaemias can also occur, caution is required in the diagnosis phase. Microcytic anemias are particularly common in girls. In these cases, a coexistence of nutritional anemia and malnutrition can be observed. Since lower than normal levels of serum 25 (OH) vitamin D may be a risk factor for the development of nutritional anemias, this should also be taken into account during the treatment phase.

Key Words: Nutritional anemia, child, microcytic anemia, megaloblastic anemia, mixed type anemia, vitamin D

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY BELGESİ.....	I
ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER.....	VIII
TABLO LİSTESİ	X
ŞEKİL LİSTESİ	XI
KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANEMİ	3
2.2. ERİTROPOEZ.....	3
2.3. ERİTROSİT FİZYOLOJİSİ	4
2.4. ANEMİ EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.5. ANEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	5
2.6. ANEMİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	5
2.7. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	8
2.7.1. Demir Metabolizması.....	8
2.7.2. Demir Emilimi	8
2.7.3. Demir Eksikliği Anemisi.....	10

2.7.4. Demir Eksikliğinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular	11
2.7.1. Demir Eksikliği Anemisinde Profilaksi ve Tedavi.....	13
2.8. VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	15
2.8.1. Vitamin B12 Metabolizması	15
2.8.2. Vitamin B12 Eksikliğinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular	16
2.8.3. Vitamin B12 Eksikliği Tedavisi	16
2.9. FOLAT EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	18
2.9.1. Folat Metabolizması.....	18
2.9.2. Folat Eksikliğinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....	19
2.9.3. Folat Eksikliği Tedavisi	19
3. MATERYAL VE METOD.....	21
4. SONUÇLAR	23
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı	3
Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırması	6
Tablo 3. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırması-1	6
Tablo 4. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırması-2	7
Tablo 5. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları.....	11
Tablo 6. Demir Eksikliği Anemisinin Dönemlere Göre Laboratuvar Bulguları	12
Tablo 7. Hastalarımızın temel başvuru şikayetleri	24
Tablo 8. Hastalarımızın fizik muayene bulguları	25
Tablo 9. Hastalarımızda saptanan anemi tipleri	25
Tablo 10. Olgularımızın yaş gruplarına göre anemi tiplerinin dağılımı	27
Tablo 11. Anemi tiplerinin tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 12. Anemi tiplerinin anemi etkenlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 13. Anemi gruplarının D vitamini ve PTH değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 14. Anemi tiplerinin cinsiyete göre karşılaştırılması	31
Tablo 15. Tam kan sayımı ve laboratuvar bulgularının cinsiyete göre karşılaştırılması	32
Tablo 16. Anemi tiplerinin büyüme farklılıklarına göre karşılaştırılması	33
Tablo 17. Anemi tiplerinin talasemi taşıyıcılığı durumuna göre karşılaştırılması	34
Tablo 18. Anemi tiplerinin çölyak hastalığı durumuna göre karşılaştırılması	34
Tablo 19. Anemi tiplerinin kronik ilaç kullanımı durumuna göre karşılaştırılması.....	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Demir Emilim Mekanizması	9
Şekil 2. Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı	23
Şekil 3. Olgularımızın yaş gruplarına göre anemi tiplerinin dağılımı	26
Şekil 4. Anemi tiplerinin büyüme durumu	33



KISALTMALAR

A: Anemi

CHr: Retikülosit hemoglobin içeriği

DcytB: Duodenal sitokrom b

DE: Demir Eksikliği

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DHFR: Dihidrofolat redüktaz

DMT1: Divalent metal taşıyıcısı-1

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EPO: Eritropoetin

E: Erkek

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

İF: İntrinsik faktör

K: Kız

KK: Kırmızı küre

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MPV: Ortalama trombosit hacmi

MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz

Ort: Ortalama

PLT: Trombosit sayısı

PTH: Paratiroid hormon

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

RBC: Eritrosit (Kırmızı kan hücresi)

SD: Standart sapma

sTfR: Serum transferrin reseptör düzeyi

SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

TSY: Transferrin saturasyon yüzdesi

VKİ: Vücut kitle indeksi

WBC: Lökosit sayısı



1. GİRİŞ

Anemi, yaşa ve cinsiyete özgü tanımlanan normal düzeylere göre, hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc) veya eritrosit (RBC) sayısı düzeylerinin 2 standart sapmanın (SD) altında olmasıdır (1). Hb aracılığıyla dokulara yeterli oksijenin taşınamaması sonucunda doku hipoksisi gelişir. Buna bağlı olarak birçok sistemde anemiye ait çeşitli klinik bulgular ortaya çıkar. Anemi, başlı başına bir hastalık değildir. Diğer organlarda fonksiyon bozukluklarına neden olan bir bulgudur. Bu yüzden anemiye sebep olan hastalık da belirlenmeli ve tedavi edilmelidir (2).

Anemi global ölçekte bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmişlik derecesine göre değişmekle birlikte bütün ülkelerde oldukça sık olarak karşılaşılmaktadır ve insan sağlığını, hayat kalitesini, çalışma kapasitesini olumsuz bir şekilde etkilemektedir. En çok okul öncesi çocuklar ve gebeler etkilenmektedir (3). Dünyada anemi prevalansı % 22.9 ile % 26.7 arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), anemi prevalansına göre bir halk sağlığı sorunu derecelendirmesi yayınlamıştır. Bunun sonucunda anemi prevalansı %5'in altında olan ülkelerde sağlık sorunu olmadığı değerlendirilmiştir. Prevalansın %5-19 arasında olması hafif, %20-39 arasında olması orta, %40'ın üzerinde olmasıysa ağır derecede bir halk sağlığı probleminin varlığına işaret etmektedir. Türkiye'deki anemi prevalansı okul öncesi çocuklarda %32.6, gebelerde ise %40.2 olarak saptanmıştır (4,5).

Aneminin çok çeşitli nedenleri vardır. Nutrisyonel nedenlere daha fazla rastlanmaktadır. En sık görülen nutrisyonel anemi nedeni demir eksikliği (DE)'dir (2). Demirin Hb yapısında bulunarak oksijen taşınmasının sağlanması dışında, vücutta birçok fonksiyonu vardır (6). Bu yüzden demir eksikliğinin anemiye sebep olmasının yanı sıra; hücrel işlevler, büyüme, mental ve psikomotor gelişim, fiziksel kapasite gibi durumlar üzerinde de olumsuz etkileri vardır (7). Gelişmekte olan ülkemiz gibi ülkelerde halk sağlığına yönelik en önemli sorunlardan biri, demir eksikliği anemisi (DEA)'dir. Gelişmiş ülkelerde ise diyetle demir alımı daha iyi olduğundan

DEA insidansı azalmakla beraber DE sorunu devam etmektedir. DE'nin yanı sıra DEA da halk sağlığı açısından önem arz eden bir sorundur (8). Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemilerin ciddi bir bölümüyse vitamin B12 ve folat eksikliğinden kaynaklanmaktadır (9).

Özellikle DNA ve RNA sentezi ile miyelinizasyon için gereksinim duyulan B12 vitamini ve folatın eksiklikleri halinde en çok hızlı bölünen hücreler etkilenmektedir. Bunun sonucunda da hematopoetik sistem ile birlikte santral sinir sisteminde farklı bulgular ortaya çıkar (10).

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kişilerin yanı sıra toplumun tamamını etkileyen nutrisyonel anemilere tanı konulması ve gereken tedavilerin uygulanması çok ciddi bir konudur. Besinsel eksikliklerin erken saptanarak anemi gelişmesinin önlenmesi, aneminin tedavi edilmesinden daha önemlidir. Böylece tedavi maliyetlerinin de düşmesi sağlanır. Bunun dışında iş gücünün kaybı ve insan sağlığının olumsuz etkilenmesi önlenerek toplumun tamamı için fayda sağlanacaktır. Ülkelerin gelişebilmeleri için geleceğin yetişkinleri olmaya aday çocuklarda, erken dönemde tanı koyularak, uygun tedaviler açısından değerlendirilip gerekli önlemler alınmalıdır. Bunu gerçekleştirebilmek için tarama çalışmaları yapılmalıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

Anemi, yaşa ve cinsiyete yönelik olarak belirlenmiş olan normal değerlere göre Hb, Htc ya da RBC değerlerinin 2 SD'nin altında olmasıdır (11). Bu durum kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması anlamına gelmektedir. Bunun sonucunda vücutta çeşitli belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır (12). Ancak anemi, tek başına bir hastalık değil, altta yatan bir patolojinin bulgusudur (13). Aneminin varlığını saptamak üzere her hasta için uygun olan alt sınırın kullanılması gerekmektedir (Tablo 1) (12).

Tablo 1. Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı (12)

Yaş	Hb (g/dL)		Htc (%)		KK (10 ¹² /L)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (g/dL)	
	Ort.	-2 SD	Ort.	-2 SD	Ort.	-2 SD	Ort.	-2 SD	Ort.	-2 SD	Ort.	-2 SD
Kord kanı	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 aylık	14	10	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 aylık	11.5	9	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yaş	12	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 yaş												
K	14	12	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
E	14.5	13	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31

(Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit, KK: Kırmızı küre, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, E: Erkek, K: Kız)

2.2. Eritropoez

Hematopoez embriyonel dönemde 3 fazda gerçekleşir: Mezoblastik (primordial) faz, Hepatosplenotimik faz ve Medüllalenfatik faz. İkinci-üçüncü haftalarda allantois ve yolk sac'ta başlayan hematopoez, 6. haftadan itibaren karaciğerde, 8. haftadan itibaren timus ve dalakta gerçekleşmeye başlar. İkinci trimesterden sonra kemik iliğinin aktifleşmesiyle birlikte, kan hücrelerinin üretimi karaciğerden kemik iliğine kayar. Son trimesterde ve doğum sonrası başlıca hematopoetik organ kemik iliğidir (14). Eritropoetin (EPO) kırmızı kan hücresi (RBC)

üretimini düzenleyen glikopeptit yapıda bir hormondur. Esas olarak böbrekler tarafından üretilir (15). Hipoksi ve anemi varlığında salınımı artarak eritrosit yapımını uyarır (16). Kök hücrelerin ardından en genç hücre olan proeritroblasttan başlayarak, bazofilik eritroblast hücresi, polikromatofilik eritroblast hücresi, ortokromatofilik eritroblast hücresi, retikülosit sırasını izleyen eritroid serinin gelişimi, en olgun hücre olan eritrosit ile tamamlanır. Yaklaşık olarak 7 gün içerisinde oluşumu tamamlanıp dolaşıma salınan retikülositler, dolaşımda ortalama 1 gün geçirdikten sonra eritrositlere dönüşürler (17).

2.3. Eritrosit Fizyolojisi

Normal eritrosit ömrü ortalama 120 gündür, ancak kronik hastalık varlığında bu süre kısalmır (15). Eritrositlerin temel işlevi, dokulara oksijen taşımaktır (18). Anemi varlığında dokulara daha fazla oksijen sağlayabilmek üzere çeşitli kompanzasyon mekanizmaları gelişir. Kalp debisi artar, hayati doku ve organlara kan akışı artar, eritrositlerde 2,3-bifosfoglisarat konsantrasyonu artar, bu da oksijen-Hb ayrışma eğrisini sağa kaydırır ve dokulara daha çok oksijen salınması sağlanır. EPO salınımında artış sonucu kemik iliğinde gerçekleştirilen kırmızı kan hücrelerinin üretimi artar (19).

2.4. Anemi Epidemiyolojisi

Anemi, halk sağlığı için bütün dünyada oldukça yaygın bir problem teşkil etmektedir. Çoğunlukla gelişmekte olan ülkeleri etkilemektedir (20). DSÖ'nün 1993-2005 yılları arasında yaptığı ve 192 üye ülkeyi içeren çalışmada; dünya genelinde anemi prevalansı %24.8 oranında bulunmuştur. Bu araştırmadaki bir başka sonuçta ise, okul öncesi çocukların (0-5 yaş) %47.4'ü, okul çağı çocuklarının ise (5-15 yaş) %25.4'ü anemiden etkilenmektedir (21). Anemi yaşa, cinsiyete, coğrafi konuma, beslenme özelliklerine ve sosyoekonomik seviyeye bağlı olarak değişen sıklıkta görülmektedir (22). Çocukluk çağındaki anemi nedenleri arasında en fazla görülen neden DE'dir (23).

2.5. Aneminin Değerlendirilmesi

Anemisi olan hasta değerlendirilirken surasıyla öyküsünü detaylı bir şekilde almak, fizik muayenesini kapsamlı bir şekilde yapmak, başlangıç laboratuvar testlerine bakmak gerekir. Hastanın öyküsü alınırken yaşını, cinsiyetini, ırk ve etnik kökenini, beslenme özelliklerini, kronik hastalıklarını, kullandığı ilaçlarını, kan kaybını, enfeksiyonlarını, ailede anemi varlığını, seyahatlerini sorgulamalıdır.

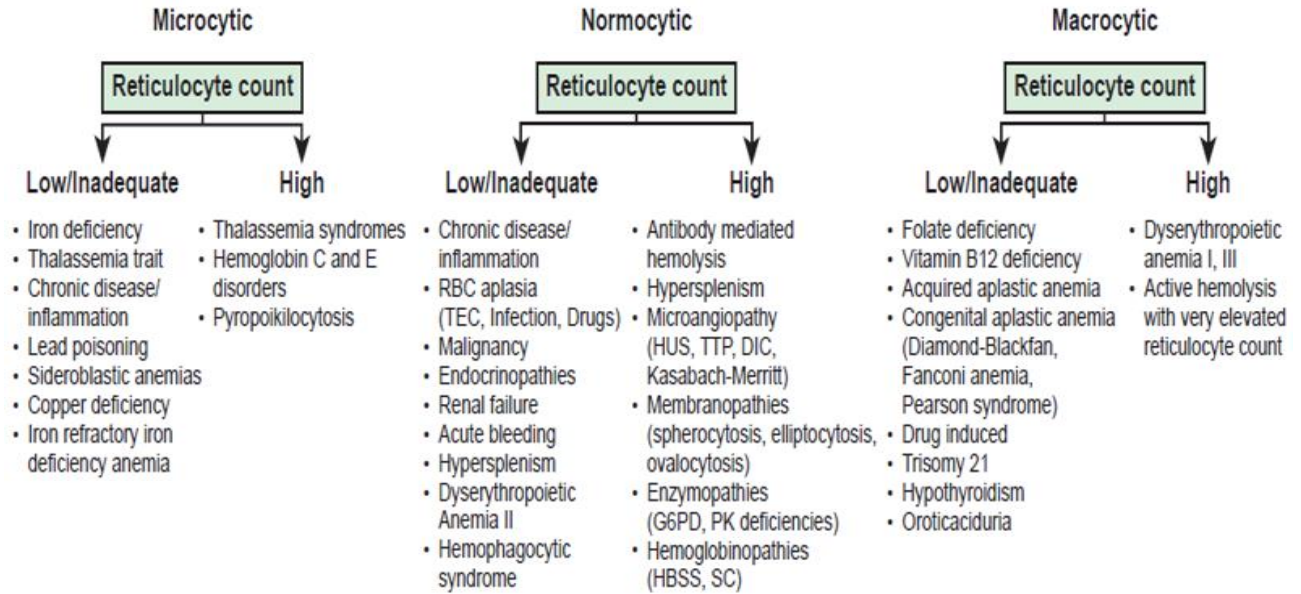
Klinik belirti ve bulgular, bir takım kompanzasyon mekanizmalarının da etkisiyle, Hb seviyesi genellikle <7-8 g/dL olana kadar belirginleşmez (19).

Anemiye sebep olan hastalık dolayısıyla da çeşitli belirtiler ve fizik muayene bulguları gelişebilir. Demir eksikliğinde pika, hemolitik anemilerde sarılık görülebilir. Solukluk, uyku hali, sinirlilik ve egzersiz toleransında azalma oluşabilir. Aneminin şiddeti arttıkça halsizlik, takipne, eforla nefes darlığı, taşikardi ve kardiyak boşluklarda dilatasyona bağlı olarak kalp yetmezliğinin gelişmesi söz konusu olur. Kronik anemilerde ise; glossit, üfürüm, büyüme-gelişme geriliği gözlenebilir (19,24).

Tam kan sayımı (eritrosit indeksleri), retikülosit sayısı ile periferik yaymanın incelenmesi en öncelikli olan laboratuvar testleridir. Gerekirse, ek testler istenebilir (25).

2.6. Aneminin Sınıflandırılması

Anemiler morfolojilerine ve fizyolojilerine göre sınıflandırılabilirler (26). Morfolojik sınıflandırmada MCV kullanılır. MCV, mikrositik anemilerde azalır, normositik anemilerde normal sınırlar içerisindedir, makrositik anemilerde ise artar (27). Tablo 2’de anemilerin morfolojik sınıflandırması gösterilmiştir (28).

Tablo 2. Anemilerin Morfolojik Sınıflandırması (28)

Fizyolojik sınıflandırma ise, anemilerin oluşum mekanizmalarına göre yapılır. Bunlar; azalmış eritrosit yapımı, eritrosit maturasyon bozuklukları ve artmış yıkım/kan kaybından oluşur (29). Anemilerin fizyolojik sınıflandırması Tablo 3 ile Tablo 4'te verilmiştir (25,30).

Tablo 3. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırması-1

Hipoproliferatif anemiler	Matürasyon bozuklukları	Hemoliz / hemoraji
• Kemik iliği hasarı • İnfiltrasyon/Fibrozis • Aplaziler • Demir eksikliği • Azalmış stimülasyon • Kronik inflamasyon • Metabolikbozukluklar • Renal hastalık	• Sitoplazmik bozukluklar • Demir eksikliği • Talasemiler • Sideroblastik anemiler • Nükleer bozukluklar • Folat eksikliği • B₁₂ vitamin eksikliği • İlaç toksisitesi • Miyelodisplazi	• Kan kaybı • İntravasküler hemoliz • Membran bozuklukları • Hemoglobinopatiler • Otoimmün hemolitik anemiler
Retikülosit indeksi <2.5 Normositik normokromik	Retikülosit indeksi <2.5 Mikrositik ya da makrositik	Retikülosit indeksi >2.5

Tablo 4. Anemilerin Fizyolojik Sınıflandırması-2

1. Eritrosit üretim hızının beklenenden daha az olduğu bozukluklar	2. Eritroid olgunlaşma bozuklukları ve etkisiz eritropoez
A. İlik yetmezliği	A. Sitoplazmik olgunlaşmadaki anormallikler
• Aplastik anemi	• Demir eksikliği
-Doğuştan	• Talasemi sendromları
-Edinilen	• Sideroblastik anemiler
• Saf kırmızı hücre aplazisi	• Kurşun zehirlenmesi
-Konjenital	B. Nükleer olgunlaşmadaki anormallikler
.Diamond-Blackfan sendromu	• B12 vitamini eksikliği
.Aase sendromu	• Folik asit eksikliği
-Edinilmiş	• Tiamine duyarlı megaloblastik anemi
.Çocukluk çağının geçici eritroblastopenisi	• Folat metabolizmasında kalıtsal anormallikler
.İnsan parvovirüs B19 enfeksiyonu	• Orotik asidüri
• İlik değişimi	• Çinko kaynaklı bakır eksikliği
-Maligniteler	C. Konjenital diseritropoietik anemiler (tip I, II, III, IV)
-Osteopetroz	D. Eritropoietik protoporfiri
-Miyelofibrozis	E. Kemik iliği öncüllerinin vakuolizasyonu ve pankreatik fonksiyon bozukluğu/eksikliği ile refrakter sideroblastik anemi
-Kronik böbrek hastalığı	3. Hemolitik anemiler
-D vitamini eksikliği	A. Hemoglobindeki kusurlar
-Granüloamatöz enfeksiyon	• Yapısal mutantlar
• Pankreas yetmezliği – ilik hipoplazi sendromu	• Sentetik mutantlar (Talasemiler)
• Fanconi anemisi	B. Kırmızı hücre zarındaki kusurlar
B. Bozulmuş eritropoietin üretimi	C. Kırmızı hücre metabolizmasındaki kusurlar
• Kronik böbrek hastalığı	D. Antikor aracılı
• Hipotiroidizm, hipopitüitarizm	E. Eritrositin mekanik hasarı
• Kronik iltihap	F. Eritrositin termal hasarı
• Protein yetersiz beslenmesi	G. Oksidan kaynaklı kırmızı hücre hasarı
• Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin mutantları	H. Enfeksiyöz ajan kaynaklı kırmızı hücre hasarı
C. Kronik hastalık anemisi	I. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
	J. Kırmızı hücre zarında plazma lipid kaynaklı anormallikler

2.7. Demir Eksikliği Anemisi

2.7.1. Demir Metabolizması

Çocuklarda en sık görülen anemi nedeni besinsel eksikliklerdir, bunların başında da demir eksikliği gelmektedir (31).

Demir, vücuttaki pek çok metabolik reaksiyonu etkileyen önemli bir elementtir. Ana görevi hemoglobinin yapısında bulunarak oksijenin dokulara taşınmasına katılmaktır. Ayrıca DNA, RNA ve protein sentezleri, oksidasyon, redüksiyon reaksiyonları ve elektron taşınımında bulunmasının yanında çok sayıda enzimin yapısal bileşeni olmak da görevleri arasındadır (32). Vücuttaki demirin çoğu (%65) hemoglobin içerisinde bulunur. %10 kadariysa kas dokusundaki miyoglobinle diğer dokulardaki enzimler ve sitokromlarda bulunmaktadır. Geri kalanı da, karaciğerde ve retiküloendotelyal sistemde depolanmaktadır (33).

Hemoglobin, dört adet hem molekülü ve dört adet polipeptit globülin zincirinden oluşan bir protein olup tetramer yapıdadır. Hem moleküllerinin her birisi, bir adet protoporfirin halkası ve ferröz halde (Fe^{+2}) demir iyonu içerir. Oksijen de hemoglobin içerisindeki demire bağlanarak taşınır (34).

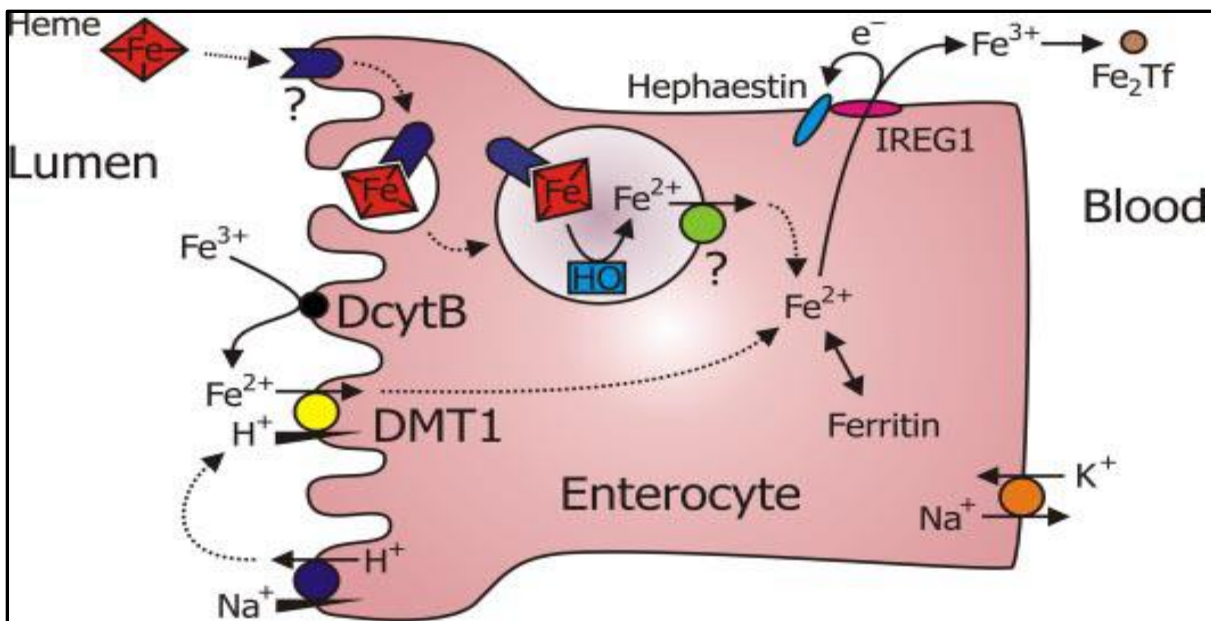
2.7.2. Demir Emilimi

Besinlerde 2 farklı formda demir bulunur: hem demiri, non-hem demiri. Hem demiri ferröz formda (Fe^{+2}) olup; hayvansal gıdalarda (kırmızı et, beyaz et, deniz ürünleri vb.) bulunmaktadır. Non-hem demiriyse çoğunlukla ferrik formdadır (Fe^{+3}). Bitkisel ve hayvansal gıdaların her ikisinde de bulunmaktadır. Toplam demir alımı içerisinde non-hem demirinin oranı %90'dır. Diyetin içeriği ve vücuttaki demir miktarı emilimini etkiler. Bu yüzden emilen miktarı ancak %5'tir. Gıdaların içerdiği demirin geri kalan kısmını ise %10'luk oranla hem demiri oluşturur. Emilim oranı daha yüksektir (%30), diyetin içeriği ise emilimini çok az etkiler. Non-hem demir emilimini inhibe eden gıda faktörleri arasında fitatlar, tanenler, fosfat, kalsiyum, polifenoller ve soya fasulyesi proteinleri bulunur. Diyetle C vitamini eklenmesi ise

demir emilimini arttırır. Demir başlıca duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Ferröz formdaki (Fe^{+2}) hem demiri çok kolay absorbe edilirken, ferrik demir (Fe^{+3}) ise önce gastrik sıvı içerisinde çözünerek serbest hale geçer, ardından ferröz forma indirgenerek emilir (35-37).

Hem endositozla hücre içerisine alınır ve içerdiği ferröz demir endozom/lizozom içerisinde serbest bırakılır. Ferrik demir ise, barsak epitelinin apikal yüzünde bulunan fırçamsı kenarlarda yer alan duodenal sitokrom b (DcytB), askorbik asit ile ferrik redüktaz tarafından ferröz demire indirgenir. Ardından divalent metal taşıyıcısı-1 (DMT1) üzerinden enterosit içerisine taşınır (37).

Absorbe edilen demirin bir bölümü enterosit içerisinde ferritine bağlanarak depolanır, geri kalan bölümüyse bazolateral yüzdeki ferroportin-1 tarafından dolaşıma aktarılır. Transferrinin ferrik demire olan affinitesi ferröz demirden daha fazladır. Bu yüzden dolaşıma geçen ferröz demir, bazolateral membranda bir seruloplazmin analogu olan hephaestin aracılığıyla oksidasyona uğrayıp ferrik forma dönüşmesinin ardından plazma içerisinde transferrine bağlanır (Şekil 1) (37). Transferrine bağlanan demir, portal dolaşım yoluyla vücuttaki diğer hücrelere, özellikle de kemik iliğinde bulunan eritrosit öncü hücrelerine taşınır (38).



Şekil 1. Demir Emilim Mekanizması (37)

Günde yaklaşık 1-2 mg demir, epitel hücre yıkımı ve kanamalar yoluyla vücuttan kaybedilir. Demir dengesinin sürdürülebilmesi için demirin günlük 1-2 mg kadar emilimine ihtiyaç duyulmaktadır. Gıdalarda bulunan demirin yaklaşık olarak %10'u emilebildiği için, mevcut demir düzeylerinin korunabilmesi amacıyla günde 10-20 mg demir tüketilmelidir (39).

İnsan vücudunda ortalama 50 mg/kg demir bulunur. Term bebekler için bu miktar ortalama 75 mg/kg'dır. Dördüncü aya kadar demir depoları yeterlidir ve diyet haricinde demir takviyesine ihtiyaç duyulmaz. İlk aylarda hemoglobin düzeyi azalır ve fizyolojik anemi oluşur. Bu sırada eritrosit yıkımı ile açığa çıkan demir tekrar toplanarak depolanır. Dördüncü aydan itibaren hem depo demirinin azalması hem de büyüme hızının yüksek seyretmesinden dolayı demir ihtiyacında artış olur. Bu ihtiyacı karşılamak için beslenmeye demir ilave edilmesi gerekir. Preterm bebeklerde ise, bu değişiklikler daha erken gerçekleşir ve demir takviyesine daha erken başlanır (40).

2.7.3. Demir Eksikliği Anemisi

DE, dünyadaki en yaygın beslenme eksikliğidir. Halk sağlığı sorunlarının da en önemlilerinden birisidir. Dünya genelinde demir eksikliğine ilişkin kesin sayısal veriler bulunmasa da, okul öncesi çocuklar ile hamile kadınlar arasında, az gelişmiş ülkelerde büyük bir oranda, gelişmiş ülkelerdeyse %30-40 oranında DE bulunduğu değerlendirilmektedir (5). Ülkemizde yapılmış olan farklı araştırmalar çocuklarda DEA sıklığının %15,2 ile %62,5 arasında değiştiğini göstermektedir (41).

Çocuklardaki en sık DE nedenleri; diyetle yetersiz demir alımı, bir yaş altında inek sütü tüketimi, hızlı büyümenin yol açtığı süt çocukluğu ve ergenlik dönemlerindeki artan ihtiyaç, demirin yetersiz emilimi ve parazitoz, aşırı menstrüasyon, Meckel divertikülü, kronik epistaksis, inflamatuvar barsak hastalığı gibi nedenlere bağlı kan kayıplarıdır (42).

2.7.4. Demir Eksikliğinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Çoğunlukla asemptomatik olup tam kan sayımı yapıldığı bir sırada tesadüfen fark edilir. Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, solukluk, pika, katılma nöbeti, çarpıntı, kalp yetmezliği gibi çok çeşitli klinik tablolar görülebilir (43). DEA'nın klinik bulguları Tablo 5'te yer almaktadır (44).

Tablo 5. Demir Eksikliği Anemisinin Klinik Bulguları (44)

Cilt	İmmünite bozuklukları
Solukluk	- Enfeksiyonlara karşı azalmış direnç - T lenfosit ve polimorfonükleer lökosit işlev bozukluğu
Tırnaklar Kaşık tırnak	
Kas ve iskelet sistemi	Ağır metal emiliminde artış
- Efor kapasitesinde azalma - Egzersiz kısıtlılığı	Kurşun zehirlenmesi
Kalp ve damar sistemi	Merkezi sinir sistemi
- Kalp debisinde artış - Taşikardi - Kardiyomegali - Kalp yetersizliği	- İritabilite-halsizlik - Bayılma - Papil ödemi - Psödötümör serebri 6. sinir felci - Huzursuz bacak sendromu - Katılma nöbeti - Uyku bozukluğu - Dikkat eksikliği - Öğrenme güçlüğü - Davranış bozukluğu - Algılama işlevlerinde azalma - Motor ve mental gerilik

Demir eksikliğinin gelişim süreci üç dönemde gerçekleşmektedir. Bu evrelere göre laboratuvar bulguları da değişmektedir;

1. Prelatent dönem: Anemi gözlenmez. Eritrositlerin boyut, görünüm ve sayıları normaldir. Demir depoları azalmıştır; serum demiri, Hb ve Htc değerleri normaldir.

2. Latent dönem: Serum demiri ile transferrin saturasyonu da, depo demirinin yanı sıra azalmıştır. Retikülosit Hb içeriği (CHr) azalmıştır. Serum transferrin reseptör düzeyi (sTfR) ve eritrosit protoporfirini artmıştır. Hb ile Htc seviyeleri normaldir.

3. Belirgin demir eksikliği: Depo ve serum demiriyle transferrin saturasyonuna ek olarak Hb, MCV ve Htc değerlerinde de azalma söz konusudur. Anemiye ait bulgular vardır. Eritrosit dağılım genişliği (RDW), sTfR ve serbest eritrosit protoporfirin düzeyleri artar. Periferik kan yayması hipokrom mikrositik anemiyi gösterir. Aneminin şiddetine göre anizositoz ve poikilositoz da görülür (45-47). Demir eksikliği anemisinin dönemlerine göre laboratuvar bulguları Tablo 6'da verilmiştir (48).

Tablo 6. Demir Eksikliği Anemisinin Dönemlere Göre Laboratuvar Bulguları (48)

	I. Dönem	II. Dönem	III. Dönem
Ferritin	↓	↓	↓
Demir	N	↓	↓
sTfR	N	↑	↑
SDBK	N	↑	↑
TSY	N	↓	↓
MCV	N	N	↓
RDW	N	N	↑
Hb	N	N	↓
Htc	N	N	↓

(sTfR: Serum transferrin reseptör düzeyi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, TSY: Transferrin saturasyon yüzdesi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit)

2.7.5. Demir Eksikliği Anemisinde Profilaksi ve Tedavi

Çocuklarda DE veya DEA tedavisindeki temel prensipler; anemiye sebep olan durumları gidermek, eksikliği tamamlamak (oral/parenteral), beslenmeyi planlamak ve hasta ile aileyi bilgilendirip eğitmek olmalıdır (48).

Parenteral uygulamayla karşılaştırıldığında daha etkili ve güvenli olup, bölgesel ve sistemik yan etkilerinin ve tedavi maliyetinin de daha düşük olmasından dolayı öncelikli olarak oral demir tedavisi uygulanır. Oral demir preparatlarının 2 farklı formu bulunmaktadır: ferröz form ve ferrik form. Ferröz demir tedavisi daha etkin olup, gastrointestinal sistemden emilimi de daha iyidir (49,50). İki form için de karın ağrısı, bulantı, diyare, kabızlık, dişlerde ve gaitada boyanma gibi yan etkilerin görülme sıklıkları benzerdir (51).

Oral demir tuzlarının, elementer demir esas alınarak 3-6 mg/kg/gün dozunda hesaplanıp, bölünmüş veya tek doz halinde, aç karnınayken verilmesi önerilir. Hemogloblin seviyesinin düzelmesinin ardından, demir rezervlerinin dolması için tedavinin 2 ay daha sürdürülmesi gerekir (52).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 1 Kasım 2005'ten bu yana uyguladığı "Demir Gibi Türkiye" projesi gereği, term bebekler için 4 aylıktan başlayarak 1 mg/kg/gün ve preterm ile düşük doğum ağırlıklı bebekler içinse 2 aylıktan başlayarak 2 mg/kg/gün olarak hesaplanan dozlarda demir takviyesi başlanması ve çocuk 1 yaşa ulaşınca dek bu demir profilaksisine devam edilmesi önerilmektedir (53).

Tedaviye başlandıktan sonra 5-10 gün arasında retikülositoz gelişmesi, retikülositozu takiben 7-10 gün içerisinde, Hb'de 0,25-0,4 g/dl/gün veya Hct'de %1/gün civarında artış olması beklenir (50).

Oral tedaviye uyumsuzluk, zayıf tolerans, yetersiz yanıt durumlarında, aneminin hızlı düzeltilmesi gerektiğinde, kronik kan kaybı, demirin emilim veya kullanım kusuru, kronik ishal, çölyak ya da inflamatuvar barsak hastalığı vb. absorpsiyon bozuklukları varlığında

parenteral demir tedavisinin kullanılması gerekir. Bu tedavi; intramuskuler ve intravenöz olarak iki ayrı yolla uygulanabilir. İntramuskuler tedavide demir dekstran, intravenöz tedavide ferrik glukonat ve demir sükroz güvenli ve etkili şekilde kullanılabilir.

İntramuskuler demir dozu şu formülle hesaplanır (50):

$(\text{Normal hemoglobin} - \text{Hasta hemoglobini}/100) \times \text{kan hacmi (ml)} \times 3,4 \times 1,5$

İntravenöz demir tedavisiye; anemiye yol açan nedenin kronik böbrek yetmezliği olması durumunda 1-4 mg/kg/hafta doz aralığında verilir (50).

Parenteral demir tedavisine bağlı olarak ateş, baş ağrısı, yüzde kızarma, bulantı, kusma, miyalji, artralji, titreme, ürtiker gibi yan etkiler sık görülür. Çok az sayıda hastada anafilaktik reaksiyon da gelişebilir (50).

Aneminin daha hızlı düzeltilmesi gereken acil durumlar halinde, örneğin Hb düzeyinin 4-5 g/dl'nin altında olması, kardiyak yetmezlik gelişmesi gibi, önce kan transfüzyonu yapılır. Bunun için paketlenmiş, yıkanmış eritrosit süspansiyonları kullanılır ve 5-10 ml/kg dozda, 3-4 saat içerisinde, vital bulgular dikkatli bir şekilde izlenerek verilir, ardından demir tedavisine başlanır (54).

2.8. Vitamin B12 Eksikliği Anemisi

2.8.1. Vitamin B12 Metabolizması

Vitamin B12 (kobalamin), merkezinde kobalt atomu bulunan korrin halkasından oluşur. Doğada esas olarak adenzilkobalamin formundadır. Ayrıca metilkobalamin ve hidroksikobalamin formlarında da bulunur (55). Temel olarak mikroorganizmalar tarafından üretilir. Et, yumurta, süt, balık vb. hayvansal besinler içerisinde mevcuttur (56).

Besinlerle alınan kobalaminin büyük kısmı proteine bağlıdır. Mide asidi sayesinde proteinden ayrılır ve tükürük kaynaklı haptokorin ile bağlanır. Duodenumda pankreatik proteazlar tarafından haptokorrinden ayrılarak serbest kalan kobalamin, gastrik parietal hücrelerde üretilen intrinsik faktörle (İF) birleşir. İF ile kompleks oluşturan kobalamin distal ileumun enterositlerinin fırçası kenarında bulunan CUBAM reseptörlerine bağlanır. Endositoz yoluyla hücre içine girdikten sonra portal dolaşıma katılır ve plazmada transkobalamine bağlanarak diğer hücrelere taşınır. Hücre içine alınıp serbestleştirilmesinin ardından adenzilkobalamin ve metilkobalamin formlarına dönüştürülerek aktif hale gelir (57).

Kobalamin vücutta 2 ayrı reaksiyonda koenzim görevi görmektedir. Metilmalonil koenzim A'nın süksinil koenzim A'ya dönüşümünde adenzilkobalamin, homosisteinden metiyonin oluşumunda ise metilkobalamin gereklidir. Bu reaksiyonda koenzim olarak folata da ihtiyaç vardır. Vitamin B12; DNA, RNA sentezi, DNA metilasyonu, nörotransmitter ve miyelin sentezinde görev alan, hematopoezin yanı sıra sinir sisteminin de sürdürülebilmesi için önemli bir vitamindir (58).

Vitamin B12 eksikliği varsa, bölünme hızları yüksek olan hematopoetik hücrelerdeki DNA sentezlenmesi bozulur. Bu nedenle DNA replikasyonunun da gecikmesi ile, nötropeni ve trombositopeninin de eşlik edebildiği, makrositik kan hücrelerinin üretildiği megaloblastik anemi gelişmektedir. Megaloblastik hücrelerin çekirdeklerine oranla sitoplazmaları daha

geniştir. Megaloblastik eritroid seri hücreleri tam olgunlaşmadan hemolize uğrar. Bu duruma, etkisiz eritropoez (inefektif eritropoez) denilir (59).

2.8.2. Vitamin B12 Eksikliğinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Klinik tabloda; megaloblastik anemiye bağlı yorgunluk, kilo kaybı, solukluk, sarılık, glossit, dilde atrofi, kardiyomiyopati vb. genel anemi bulguları ve başlıca nörolojik anormallikler olmak üzere kobalamin eksikliğinin neden olduğu durumlar yer alır (59).

Nörolojik bulgular içerisinde en çok, santral sinir sistemine ait dejeneratif bir hastalık olan spinal kordda subakut kombine dejenerasyon oluşumu ile karşılaşılır. Nöropati, miyelopati, demans, nöropsikiyatrik anormallikler, optik atrofi de ortaya çıkabilir (60). İnfantlarda en sık hipotoni ve nöromotor gelişim geriliği görülürken, daha büyük çocuklarda senkop, nöbet, ataksi, tremor, nöropati ve görme kaybı gelişebilir (61).

Megaloblastik anemilerde demir eksikliği, talasemi taşıyıcılığı ve inflamatuvar olaylar eşlik etmediği takdirde, genellikle makrositer anemi vardır, nötropeniyle trombositopeni birlikteliği de bulunabilir. Periferik yaymaya bakıldığında makrositik oval eritrositler, poikilositoz, anizositoz ve nötrofillerde hipersegmentasyon (100 adet granülosit içerisinde, 1 adet 6 loblu ya da ≥ 5 adet 5 loblu nötrofil bulunması) saptanabilir. Etkisiz eritropoezin bir sonucu olarak serum demiri, laktat dehidrogenaz ve indirekt bilirubin düzeylerinde yükselme, haptoglobin düzeyinde düşme tespit edilebilir. B12 vitamininin genel itibarıyla kabul edilen serum alt sınırı 200 pg/ml'dir. Ayrıca serum homosistein düzeyi ile serum ve/veya idrar metilmalonik asit düzeyleri artmış bulunabilir (62).

2.8.3. Vitamin B12 Eksikliği Tedavisi

Vitamin B12 eksikliğinin tedavisinde intramuskuler, oral, dil altı gibi çeşitli yollar uygulanabilmektedir. Tedavide ağırlıklı olarak sentetik B12 formu olan siyanokobalamin ve hidrokobalamin kullanılmaktadır. Pernisyöz anemi, malabsorbsiyon gibi oral tedavinin

yeterli olmadığı hastalarda parenteral tedavi tercih edilir (63). Diyetle bağı B12 eksikliğinde, oral B12 takviyesi de parenteral tedavi ile aynı etkinlikte bulunmuştur (64).

Tedavinin dozu, şekli ve süresine dair görüşler farklılık göstermektedir. Klasik tedavi şemasına göre; parenteral tedavi için 100-1000 µg/gün, oral tedavi için 250-1000 µg/gün dozunda, günlük olarak 1 hafta süresince, devamında haftada 2 gün olarak 2 hafta süresince, devamında haftada 1 gün olarak 1-2 hafta süresince, devamında aylık tedavi şeklinde uygulanır. Hastada kobalamin metabolizmasını etkileyen bir patoloji varsa B12 tedavisine ömür boyu devam edilir (62,63).

Oral tedavi alan hastalarda, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için, düzenli aralıklarla vitamin B12'nin yanı sıra metilmalonik asit ile homosistein seviyelerine bakılır (65).

Ciddi anemi ve kalıcı sinir hasarlarının gelişmesini engellemek için vitamin B12 eksikliği erken aşamada tespit edilerek, yeterli bir şekilde tedavi edilmelidir (66).

2.9. Folat Eksikliği Anemisi

2.9.1. Folat Metabolizması

Folat, vitamin B9'un gıdalardaki doğal formudur. Bu vitaminden sentetik yolla folik asit elde edilir (67). Turunçgiller, baklagiller, tahıllar, sakatatlar ve yeşil yapraklı sebzeler gibi çeşitli yiyeceklerde bulunur (68). İnce barsağın tamamı boyunca emilmekle birlikte, başlıca proksimal kesimde reabsorbe edilmektedir (69).

Folatın birçok kimyasal formu mevcuttur. Diyetteki folatın çoğu, poliglutamat formundadır. Yapay olarak türetilen folik asite (pteroilmonoglutamik asit) göre daha az emilir. Poliglutamatlar intestinal lümende folat konjugaz (pteroilpoliglutamat hidrolaz) enzimi aracılığıyla monoglutamatlara dönüşür. İndirgenmiş monoglutamat türevleri aktif transport ile enterosit içerisine absorbe edilir. Folik asit ise, enterosit içerisinde dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi tarafından önce dihidrofolata ardından tetrahidrofolata dönüştürülür. Biyolojik olarak aktif form olan tetrahidrofolat, metilasyona uğrayıp metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi tarafından 5-metilentetrahidrofolata çevrilir. Daha sonra 5-metilentetrahidrofolat portal dolaşıma geçerek başta albümin olmak üzere çeşitli folat bağlayıcı proteinler aracılığı ile ya karaciğere taşınarak depolanır ya da diğer dokulara taşınır (70,71).

Folat vücutta pürin, pirimidin sentezi, aminoasit metabolizması gibi farklı tek karbon metabolizmasına ait reaksiyonlarda koenzim görevi görmektedir. DNA ve RNA sentezleri için anahtar konumundadır. Ayrıca, homosisteinin metiyonine dönüşümünde vitamin B12, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ile metiyonin sentaz enzimlerinin üzerinden görev alarak, tıkalı damar hastalıkları ile ilişkili olan plazma total homosistein düzeyinin düzenlenmesine de etki eder (72).

Folat eksikliğine; gıdalarla alımda yetersizlik, gıdaların pişirilmesi sırasında ısıya bağlı kayıp, folik asit ihtiyacının arttığı gebelik, emzirme, hemolitik anemiler gibi durumlar, emilim

bozuklukları, metotreksat, fenitoin gibi bazı antagonist etkili ilaçlar, alkol bağımlılığı, folik asit metabolizmasında ihtiyaç duyulan enzimlerin konjenital bozuklukları neden olabilir (73).

2.9.2. Folat Eksikliğinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Folat eksikliğinde yetersiz nükleik asit sentezi sebebiyle hücre bölünmesi bozulur, bunun sonucunda megaloblastik anemi ortaya çıkar (74).

Folat eksikliği spina bifida benzeri nöral tüp defektleri, homosistein yüksekliğine bağlı kardiyovasküler hastalıklar ve malignite gelişimi ile ilişkilidir (75).

Folat eksikliği sonucu gelişen hematolojik değişiklikler vitamin B12 eksikliğindekiler ile benzerdir. Her ikisinde de megaloblastik anemiye bağlı benzer laboratuvar bulguları gözlenir (76).

Serum folat düzeyi düşük bulunur (<3 ng/mL). Serum homosistein seviyesindeki artış daha az spesifik bir göstergedir, çünkü aynı bulgu vitamin B12 eksikliğinde de görülebilir. B12 vitamini eksikliği bulunuyorsa serum ve/veya idrar metilmalonik asit seviyeleri artar, folat eksikliği bulunuyorsa normal aralıktadır. Diğer bir gösterge de eritrosit içi folat düzeyidir. Bu değer en önemli avantajı, 3-4 aylık ortalama folat seviyesini yansıtmasıdır, folat alımındaki ani değişikliklerden etkilenmez. Ancak, her ikisinde de düşük bulunabileceği için folat ve B12 vitaminlerinden hangisinin eksik olduğunu işaret edemez ve akut gelişen megaloblastik anemiyi de tespit edemez (77).

2.9.3. Folat Eksikliği Tedavisi

Diyetle yetersiz alım varsa 1-5 mg/gün (100 µg/kg/gün) dozunda, megaloblastik anemi gelişmiş ise 250-500 µg/gün dozunda 1-4 ay süreyle oral folik asit tedavisi başlanır. Oral tedavinin uygun olmadığı hastalarda parenteral tedavi uygulanabilir. Malabsorbsiyon söz konusu ise 5-15 mg/gün dozunda verilir, bu durumda tedavinin süresi uzatılır. Folinik asit (lökovorin) ise folatın redükte edilmiş bir türevi olup başlıca metotreksat toksisitesini önlemek için kullanılır (78).

B12 vitamini eksikliğinde tek başına folik asit tedavisi verilmesi hematolojik bulguları düzeltmekle birlikte, nörolojik bulguların ağırlaşmasına sebep olabileceği için, tedaviye başlamadan önce mutlaka B12 vitamini eksikliği dışlanmalıdır (79).

Çalışmamız Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş olan 6 ay-18 yaş arası hastalardaki nutrisyonel anemi nedenlerini, klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve bu anemileri etkileyen faktörleri incelemek amacıyla yapılmıştır.



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (2022/98) alındıktan sonra başlandı.

Ocak 2019 ile Aralık 2021 arasındaki 3 yıllık süreçte hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş olan hastaların kayıtları incelendi, bu hastalardan anemi tanısı konulan olgular çalışmaya dahil edildi. Anemiyi tanımlamak için hemoglobin sınır değerleri kullanıldı, bunun için 6-59 ay arasındaki çocuklardan <11 g/dL, 5-11 yaş arasındaki çocuklardan <11.5 g/dL ve 12 yaş üstü çocuklardan da <12 g/dL olanlar anemik olarak kabul edildi (80).

Çalışmaya dahil edilen olguların yaş aralığı 6 ay ile 18 yaş arası idi. Laboratuvar tetkiklerinde Hb, Htc, MCV, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), RDW, ortalama trombosit hacmi (MPV), lökosit sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları (PLT) kaydedildi. Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu, serum D vitamini ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerine bakıldı. Bunların haricinde bu olguların serum ferritin, serum B12 vitamini ve serum folik asit değerleri gibi en sık saptanan nutrisyonel anemi nedenlerine bakıldı. Serum ferritin düzeyinin düşüklüğüne 5 yaşından küçükler için <12 µg/L, 5 yaşından büyükler için ise <15 µg/L değerlerine göre karar verildi (81). Serum B12 vitamin düzeyi <200 µg/mL olması B12 vitamini düzeyinin düşük olduğuna işaret etmektedir (82). Serum folik asit düzeyinin düşüklüğüne bu değer <3 ng/mL olmasına göre karar verildi (83). MCV değerlerine göre bu olguların anemileri mikrositer ve megaloblastik şeklinde iki gruba ayrıldı, MCV'nin iki yaşından küçüklerde 72-88 fL, 2-10 yaş arasındakilerde 76-90 fL ve 10 yaşından büyüklerde de 78-95 fL normal aralıklarını aşması mikrositik ve megaloblastik olarak kabul edilmektedir (84). Serum ferritin, B12 vitamini ile folik asit değerlerine göre anemiler mikrositer anemi, megaloblastik anemi ve mikst tipte anemi (mikrositer ile megaloblastik anemi etyolojik

nedenlerin bir arada olduğu) şeklinde üç gruba ayrıldı.

Olguların cinsiyeti, yaşı, başvuru şikayetleriyle fizik muayene bulguları kaydedildi. Olguların fizik muayenesinde bakılan vücut ağırlığı ve boylarına göre vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. VKİ <5 persentil olanlar malnütrisyonlu, VKİ >95 persentil olanlar ise obez olarak kabul edildi. Olgular 6-24 ay arası, 25-60 ay arası, 61-144 ay arası ve >144 ay şeklinde dört gruba ayrıldı.

Olguların sonraki kontrollerinde serum 25 (OH) D vitamin ve paratiroid hormon (PTH) düzeylerine de bakıldı, serum 25 (OH) D vitamin seviyesi <20 olanlar D vitamini yetersizliği grubuna dahil edildi.

Hemoglobin elektroforezine göre talasemi taşıyıcısı olanlar, daha önceden çölyak tanısı konulanlar, diğer kronik hastalığı olanlar ve kronik ilaç kullanımı olanlar kaydedildi.

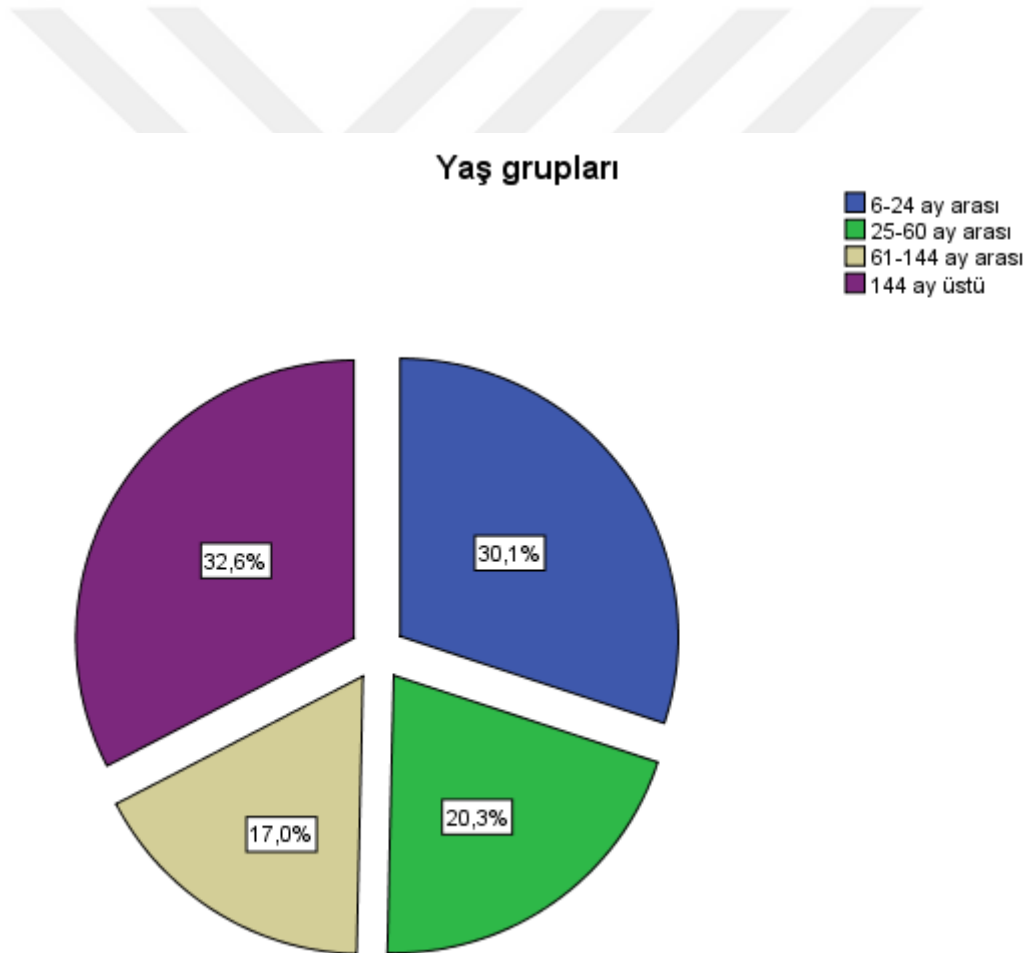
Altı aydan küçük ve 18 yaşından büyük olanlar ile anemisi nutrisyonel nedenler dışında gelişenler (aplastik anemi, talasemi, hemolitik anemiler) çalışmaya alınmadı.

İstatistik programı olarak SPSS 22.0 kullanıldı. Parametrik değişkenler ortalama±standart sapma, nonparametrik değişkenler ise sayı ve % olarak verildi. Gruplardan sağlanan verilerin normallik dağılımları için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren çoklu grupların analizleri One-Way ANOVA ve devamında Bonferroni testleriyle gerçekleştirildi. Normal dağılım göstermeyen çoklu gruplar Kruskal-Wallis H testi ile karşılaştırıldı ve farklı gruplar post-hoc Dunn testi ile belirlendi, bağımsız iki grup ise Mann-Whitney U testiyle karşılaştırıldı. $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Çalışmamızda anılan tarihler arasında polikliniklerimize 52016 kişi başvurdu, bunların 5347 tanesine (%10.2) nütrisyonel anemi tanısı konuldu. Dosya verilerinin eksikliği nedeniyle 1130 olgu ekarte edilerek toplam 4217 olgu ile bu çalışma gerçekleştirildi.

Hastaların 2030 tanesi (%48.1) erkek, 2187 tanesi (%51.9) kızdı. Altı ay ile 18 yaş arasında değişen hastaların yaşları ortalama 81 ± 64.9 ay idi. Bu olgularımızın 1268 tanesi (%30.1) 6-24 ayları arasında, 856 tanesi (%20.3) 25-60 ayları arasında, 718 tanesi (%17) 61-144 ayları arasında ve 1375 tanesi de (%32.6) 144 aydan büyüktü (Şekil 2).



Şekil-2: Olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı

Olgularımızın 2716 tanesi (%64.4) iştahsızlık, 2025 tanesi (%48) halsizlik, 473 tanesi (%11.2) solukluk, 452 tanesi (%10.7) kilo alamama, 384 tanesi (%9.1) baş dönmesi, 68 tanesi (%1.6) siyah renkli dışkılama, 68 tanesi (%1.6) saç dökülmesi, 64 tanesi (%1.5) katılma nöbeti, 55 tanesi (%1.3) çarpıntı ve 49 tanesi (%1.1) toprak yeme şikayetleri ile başvururken, 380 tanesinin (%9) ise anemi tanısının rutin tetkikler sırasında konulduğu saptandı (Tablo-7).

Tablo-7: Hastalarımızın temel başvuru şikayetleri

Şikayet	n	%
İştahsızlık	2716	64.4
Halsizlik	2025	48
Solukluk	473	11.2
Kilo alamama	452	10.7
Baş dönmesi	384	9.1
Siyah renkli dışkılama	68	1.6
Saç dökülmesi	68	1.6
Katılma nöbeti	64	1.5
Çarpıntı	55	1.3
Toprak yeme	49	1.1
Şikayet yok	380	9

Olgularımızın fizik muayenesinde 1173 tanesinde (%27.8) solukluk, 808 tanesinde (%19.1) taşikardi, 93 tanesinde (%2.2) kanama, 43 tanesinde (%10) splenomegali ve 26 tanesinde de (%0.6) hepatomegali vardı. Olguların VKİ'lerinin ortalamalarının 20.3 ± 7 kg/m² olduğu saptandı, VKİ değerlerine göre olguların 330 tanesinde (%7.8) malnütrisyon ve 231 tanesinde de (%5.5) obezite vardı, 1510 olguda (%35.8) ise patolojik fizik muayene bulgusu yoktu (Tablo-8).

Tablo-8: Hastalarımızın fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	n	%
Malnütrisyon	330	7.8
Obezite	231	5.5
Solukluk	1173	27.8
Taşikardi	808	19.1
Kanama	93	2.2
Splenomegali	43	1
Hepatomegali	26	0.6

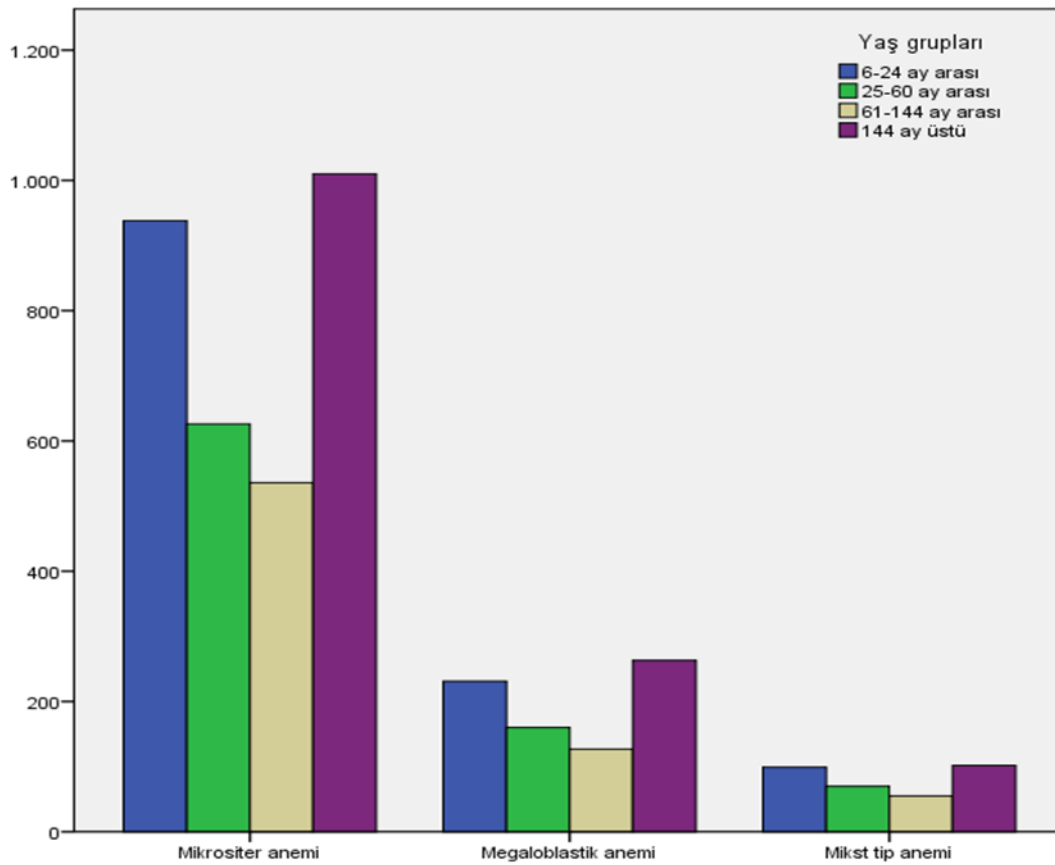
MCV değerlerine göre olguların 3110 tanesinin (%73.7) mikrositer anemi ve 781 tanesinin de (%18.5) megaloblastik anemi grubunda olduğu tespit edildi, 326 tanesi (%7.7) ise hem mikrositer ve hem de megaloblastik anemi laboratuvar bulgularına sahipti (Tablo-9).

Tablo-9: Hastalarımızda saptanan anemi tipleri

Anemi tipi	n	%
Mikrositer anemi	3110	73.7
Megaloblastik anemi	781	18.5
Mikst tip anemi	326	7.7

Anemilerin yaş gruplarına göre dağılımı şekil-3'te verilmiştir. Mikrositer anemi grubundakilerin 938 tanesi (30.2%) 6-24 ay arasında, 626 tanesi (20.1%) 25-60 ay arasında, 536 tanesi (17.2%) 61-144 ay arasında ve 1010 tanesi de (32.5%) 144 aydan büyüktü. Megaloblastik anemi grubundakilerin 231 tanesi (29.5%) 6-24 ay arasında, 160 tanesi (20.4%) 25-60 ay arasında, 127 tanesi(16.2%) 61-144 ay arasında ve 263 tanesi de (33.6%) 144 aydan büyüktü. Mikst anemi grubundakilerin ise 99 tanesi (30.3%) 6-24 ay arasında, 70 tanesi (21.4%)

25-60 ay arasında, 55 tanesi (16.8%) 61-144 ay arasında ve 102 tanesi de (31.2%) 144 aydan büyüktü. Anemi gruplarının etkenlere göre dağılımı da ayrıntılı bir şekilde tablo-10'da verilmiştir, bu tabloda tüm yaş gruplarında demir eksikliği anemisinin sıklıkla saptandığı görülmektedir, ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede anemi nedenlerinin yaş gruplarına göre anlamlı bir farklılık göstermediği görülmüştür ($p=0.97$).



Şekil-3: Olgularımızın yaş gruplarına göre anemi tiplerinin dağılımı

Tablo-10: Olgularımızın yaş gruplarına göre anemi tiplerinin dağılımı

Anemi grubu	Anemi tipi	Yaş grupları			
		6-24 ay	25-60 ay	61-144 ay	>144 ay
Mikrositik anemi	Demir eksikliği anemisi	938(74%)	626(73.1%)	536(74.7%)	1010(73.5%)
Megaloblastik anemiler	B12 eksikliği anemisi	214(16.9%)	151(17.6%)	114(15.9%)	239(17.4%)
	Folik asit eksikliği anemisi	14(1.1%)	7(0.8%)	9(1.3%)	17(1.2%)
	B12+Folik asit eksikliği anemisi	3(0.2%)	2(0.2%)	4(0.6%)	7(0.5%)
Mikst tip anemiler	Demir+B12 eksikliği anemisi	78(6.2%)	55(6.4%)	44(6.1%)	83(6%)
	Demir+Folik asit eksikliği anemisi	10(0.8%)	10(1.2%)	6(0.8%)	10(0.7%)
	Demir+B12+Folik asit eksikliği anemisi	11(0.9%)	5(0.6%)	5(0.7%)	9(0.7%)

Mikrositer anemi grubundakilerin yaşı 80.3 ± 64.3 ay, megaloblastik anemi grubundakilerin yaşı 84.4 ± 67.6 ay ve mikst tip anemi grubundakilerin yaşı ise 79.8 ± 64 ay idi, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.34$). Mikrositer anemi grubundakilerin VKİ $20.4 \pm 6.9 \text{ kg/m}^2$, megaloblastik anemi grubundakilerin VKİ $20 \pm 7.9 \text{ kg/m}^2$ ve mikst tip anemi grubundakilerin VKİ ise $20.2 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$ idi, gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.48$).

Megaloblastik anemi grubundakilerin MCV değeri mikrositer ve mikst tip anemi gruplarına göre anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 88.9 ± 5.8 vs. 68.3 ± 4.8 fl, $p<0.001$ ve 88.9 ± 5.8 vs. 82.8 ± 6.4 fl, $p<0.001$), MCV değerleri mikrositer anemi grubundakine göre mikst anemi grubunda da anlamlı oranda yüksekti (68.3 ± 4.8 vs. 82.8 ± 6.4 fl, $p<0.001$). MCH değerleri mikrositer anemi grubundakine göre megaloblastik ve mikst anemi gruplarında anlamlı oranda

yüksekti (sırasıyla 26.1 ± 2.7 vs. 26.9 ± 2.7 pg, $p < 0.001$ ve 26.1 ± 2.7 vs. 26.5 ± 2.6 pg, $p = 0.023$). MCHC ve RDW değerleri ise sadece mikrositer anemi grubundakine göre megaloblastik anemi grubunda anlamlı oranda farklılık göstermekteydi (sırasıyla 32.8 ± 1.3 vs. 32.9 ± 1.2 g/dl, $p = 0.002$ ve 15.3 ± 2.6 vs. $14.8 \pm 2.5\%$, $p < 0.001$). Gruplar arasında MPV ve PLT değerleri mikrositer anemi grubundakine göre megaloblastik anemi grubunda anlamlı oranda farklılık göstermekteydi (sırasıyla 8.4 ± 1.6 vs. 8.6 ± 1.6 fl, $p = 0.003$ ve $325.4 \pm 84.3 \times 10^3$ vs. $311.8 \pm 84 \times 10^3 \mu\text{l}$, $p < 0.001$) (Tablo-11).

Anemi nedenlerine bakıldığında gruplar arasında serum demir ve transferrin saturasyon değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. TDBK megaloblastik anemi grubuna göre mikrositer anemi grubunda göre anlamlı oranda yüksekti (357.7 ± 58.5 vs. $367.5 \pm 56.9 \mu\text{g/dl}$, $p = 0.022$). Mikrositer ve mikst tip anemi gruplarının ferritin değerleri megaloblastik anemi grubundakilere göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 8.8 ± 5.3 vs. $33.4 \pm 44.5 \text{ ng/dl}$, $p < 0.001$ ve 9.8 ± 10.3 vs. $33.4 \pm 44.5 \text{ ng/dl}$, $p < 0.001$). Megaloblastik ve mikst tip anemi gruplarının serum B12 değerleri mikrositer anemi grubundakilere göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 167.6 ± 35.5 vs. $382.4 \pm 185.2 \text{ pg/ml}$, $p < 0.001$ ve 192.6 ± 120.6 vs. $382.4 \pm 185.2 \text{ pg/ml}$, $p < 0.001$). Megaloblastik ve mikst anemi grubundakilerin serum folik asit değerleri mikrositer anemi grubuna göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 7.2 ± 3.4 vs. $8.1 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$, $p < 0.001$ ve 6.2 ± 3.4 vs. $8.1 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$, $p < 0.001$), serum folik asit değerleri megaloblastik anemi grubuna göre mikst anemi grubunda da anlamlı oranda düşüktü (7.2 ± 3.4 vs. $6.2 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$, $p < 0.001$) (Tablo-12).

Tablo-11: Anemi tiplerinin tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

ÖZELLİK	ANEMİ GRUBU	ORT±SD	KARŞILAŞTIRILAN GRUPLAR		p
Hemoglobin (g/dl)	MikrositerA.	10.3±0.4	MikrositerA.	Megaloblastika.	0.79
	Megaloblastika.	10.2±0.4	MikrositerA.	Mikst tip A.	1
	Mikst tip A.	10.3±0.3	Mikst tip A.	Megaloblastika.	0.65
Hematokrit (%)	MikrositerA.	30.2±0.6	MikrositerA.	Megaloblastika.	0.095
	Megaloblastika.	30.2±0.7	MikrositerA.	Mikst tip A.	1
	Mikst tip A.	30.2±0.8	Mikst tip A.	Megaloblastika.	0.43
MCV (fl)	MikrositerA.	68.3±4.8	MikrositerA.	Megaloblastika.	<0.001
	Megaloblastika.	88.9±5.8	MikrositerA.	Mikst tip A.	<0.001
	Mikst tip A.	82.8±6.4	Mikst tip A.	Megaloblastika.	<0.001
MCH (pg)	MikrositerA.	26.1±2.7	MikrositerA.	Megaloblastika.	<0.001
	Megaloblastika.	26.9±2.7	MikrositerA.	Mikst tip A.	0.023
	Mikst tip A.	26.5±2.6	Mikst tip A.	Megaloblastika.	0.17
MCHC (g/dl)	MikrositerA.	32.8±1.3	MikrositerA.	Megaloblastika.	0.002
	Megaloblastika.	32.9±1.2	MikrositerA.	Mikst tip A.	0.051
	Mikst tip A.	32.9±1.1	Mikst tip A.	Megaloblastika.	1
RDW (%)	MikrositerA.	15.3±2.6	MikrositerA.	Megaloblastika.	<0.001
	Megaloblastika.	14.8±2.5	MikrositerA.	Mikst tip A.	0.58
	Mikst tip A.	15.1±2.6	Mikst tip A.	Megaloblastika.	0.206
WBC (µl)	MikrositerA.	7.6±2.4x10 ³	MikrositerA.	Megaloblastika.	1
	Megaloblastika.	7.5±2.3x10 ³	MikrositerA.	Mikst tip A.	1
	Mikst tip A.	7.6±2.6x10 ³	Mikst tip A.	Megaloblastika.	1
Nötrofil (µl)	MikrositerA.	3.6±1.6x10 ³	MikrositerA.	Megaloblastika.	0.12
	Megaloblastika.	3.7±1.7x10 ³	MikrositerA.	Mikst tip A.	0.62
	Mikst tip A.	3.7±1.8x10 ³	Mikst tip A.	Megaloblastika.	1
Lenfosit* (µl)	MikrositerA.	3.1±1.7x10 ³	MikrositerA.	Megaloblastika.	0.6
	Megaloblastika.	2.9±1.5x10 ³	MikrositerA.	Mikst tip A.	1
	Mikst tip A.	3.1±1.6x10 ³	Mikst tip A.	Megaloblastika.	1
MPV (fl)	MikrositerA.	8.4±1.6	MikrositerA.	Megaloblastika.	0.003
	Megaloblastika.	8.6±1.6	MikrositerA.	Mikst tip A.	1
	Mikst tip A.	8.4±1.8	Mikst tip A.	Megaloblastika.	0.21
PLT (µl)	MikrositerA.	325.4±84.3 x10 ³	MikrositerA.	Megaloblastika.	<0.001
	Megaloblastika.	311.8±84 x10 ³	MikrositerA.	Mikst tip A.	0.68
	Mikst tip A.	319.5±83.2 x10 ³	Mikst tip A.	Megaloblastika.	0.49

(A: Anemi, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, WBC: Lökosit sayısı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PLT: Trombosit sayısı, ORT±SD: Ortalama±Standart sapma, *:Mann-Whitney U)

Tablo-12: Anemi tiplerinin anemi etkenlerinin karşılaştırılması

ÖZELLİK	ANEMİ GRUBU	ORT±SD	KARŞILAŞTIRILAN GRUPLAR		p
Serum demiri* (mg/dl)	MikrositerA.	67.7±37.7	MikrositerA.	MegaloblastikA.	0.52
	MegaloblastikA.	71±43.6	MikrositerA.	Mikst tip A.	1
	Mikst tip A.	70.3±36.7	Mikst tip A.	MegaloblastikA.	1
TDBK (µg/dl)	MikrositerA.	367.5±56.9	MikrositerA.	MegaloblastikA.	0.022
	MegaloblastikA.	357.7±58.5	MikrositerA.	Mikst tip A.	0.87
	Mikst tip A.	362.2±57.4	Mikst tip A.	MegaloblastikA.	1
Transferrin saturasyonu* (%)	MikrositerA.	19.1±11.1	MikrositerA.	MegaloblastikA.	0.067
	MegaloblastikA.	20.7±12.4	MikrositerA.	Mikst tip A.	0.92
	Mikst tip A.	20.1±11.2	Mikst tip A.	MegaloblastikA.	1
Ferritin* (ng/dl)	MikrositerA.	8.8±5.3	MikrositerA.	MegaloblastikA.	<0.001
	MegaloblastikA.	33.4±44.5	MikrositerA.	Mikst tip A.	1
	Mikst tip A.	9.8±10.3	Mikst tip A.	MegaloblastikA.	<0.001
Serum B12* (pg/ml)	MikrositerA.	382.4±185.2	MikrositerA.	MegaloblastikA.	<0.001
	MegaloblastikA.	167.6±35.5	MikrositerA.	Mikst tip A.	<0.001
	Mikst tip A.	192.6±120.6	Mikst tip A.	MegaloblastikA.	0.059
Serum folik asit* (ng/ml)	MikrositerA.	8.1±3.4	MikrositerA.	MegaloblastikA.	<0.001
	MegaloblastikA.	7.2±3.4	MikrositerA.	Mikst tip A.	<0.001
	Mikst tip A.	6.2±3.4	Mikst tip A.	MegaloblastikA.	<0.001

(A: Anemi, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, *:Mann-Whitney U)

Megaloblastik ve mikst tip anemi gruplarına ait serum 25 (OH) D vitamini düzeyleri mikrositer anemi grubundakilere göre anlamlı oranda düşüktü (sırasıyla 14.2±9.3 vs. 15.8±9.9 ng/ml, $p<0,001$ ve 12.8±8.9 vs. 15.8±9.9 ng/ml, $p<0,001$). Buna karşılık megaloblastik ve mikst tip anemi gruplarının serum PTH değerleri mikrositer anemi grubundakilere göre anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla 74.3±59.3 vs. 65.9±47.1 pg/ml, $p=0.002$ ve 82±70.8 vs. 65.9±47.1 pg/ml, $p<0,001$) (Tablo-13).

Tablo-13: Anemi gruplarının D vitamini ve PTH değerlerinin karşılaştırılması

ÖZELLİK	ANEMİ GRUBU	ORT±SD	KARŞILAŞTIRILAN GRUPLAR		p
Serum 25 (OH) D vitamini* (ng/ml)	MikrositerA.	15.8±9.9	MikrositerA	MegaloblastikA	<0.001
	MegaloblastikA	14.2±9.3	MikrositerA	Mikst tip A.	<0.001
	Mikst tip A.	12.8±8.9	Mikst tip A.	MegaloblastikA	0.13
PTH* (pg/ml)	MikrositerA.	65.9±47.1	MikrositerA	MegaloblastikA	0.002
	MegaloblastikA	74.3±59.3	MikrositerA	Mikst tip A.	<0.001
	Mikst tip A.	82±70.8	Mikst tip A.	MegaloblastikA	0.16

(A: Anemi, PTH: Paratiroid hormon, *:Mann-Whitney U)

Nutrisyonel anemili olgularımızın 2030 tanesi (%48.1) erkek, 2187 tanesi (%51.9) kızdı. Anemi tipleri cinsiyetlere göre incelendiğinde olguların büyük kısmının kızlardan oluştuğu görüldü, ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede anemi tipleri arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p=0.61) (Tablo-14).

Tablo-14: Anemi tiplerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

Cinsiyet	Anemi grubu		
	Mikrositer anemi	Megaloblastik anemi	Mikst tip anemi
Kız	1626 (52.3%)	393 (50.3%)	16 (51.5%)
Erkek	1484 (47.7%)	388 (49.7%)	158 (48.5%)

Olgularımızın özellikleri cinsiyete göre incelendiğinde VKİ'nin kızlarda $20.5 \pm 8.3 \text{ kg/m}^2$ iken erkeklerde $20.1 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$ olduğu saptandı (p=0.046). TDBK kızlarda $368.6 \pm 57.5 \text{ µg/dl}$ iken erkeklerde $361.7 \pm 56.9 \text{ µg/dl}$ idi (p=0.028), transferrin saturasyonu kızlarda 19.9 ± 11.3 iken erkeklerde 20.1 ± 11.4 idi (p=0.02), serum B12 düzeyi ise kızlarda $332 \pm 188 \text{ pg/ml}$ iken erkeklerde $319.1 \pm 185.4 \text{ pg/ml}$ idi (p=0.004), diğer parametreler arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo-15).

Tablo-15: Olguların tam kan sayımı ve laboratuvar bulgularının cinsiyete göre karşılaştırılması

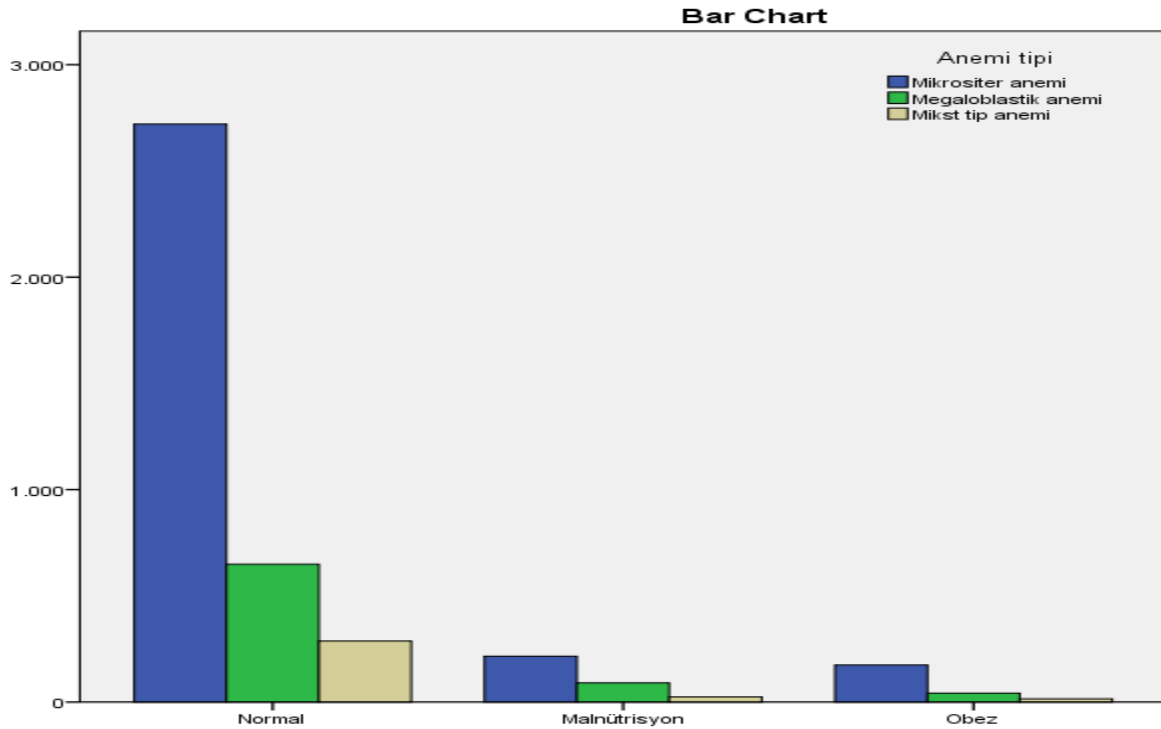
Özellik	Cinsiyet	Ortalama±SD	p
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	Kız	20.6±8.4	0.046
	Erkek	20.1±5.2	
Hemoglobin (g/dl)	Kız	10.3±0.5	0.302
	Erkek	10.3±0.4	
Hematokrit (%)	Kız	30.2±0.8	0.345
	Erkek	30.3±0.5	
Ortalama eritrosit hacmi (fl)	Kız	73±9.7	0.098
	Erkek	73.5±10	
MCH (pg)	Kız	26.3±2.8	0.291
	Erkek	26.4±2.7	
MCHC (g/dl)	Kız	32.8±1.3	0.054
	Erkek	32.9±1.3	
Eritrosit dağılım genişliği (%)	Kız	15.2±2.6	0.802
	Erkek	15.2±2.7	
WBC (µl)	Kız	7.6±2.4 x10 ³	0.105
	Erkek	7.7±2.4 x10 ³	
Nötrofil (µl)	Kız	3.6±1.6 x10 ³	0.105
	Erkek	3.7±1.7 x10 ³	
Lenfosit (µl)	Kız	3.1±1.7 x10 ³	0.828
	Erkek	3.1±1.7 x10 ³	
MPV (fl)	Kız	8.5±1.7	0.831
	Erkek	8.5±1.6	
PLT (µl)	Kız	321.9±85.7 x10 ³	0.655
	Erkek	323.1±82.9 x10 ³	
Serum demiri (mg/dl)	Kız	67±37.9	0.074
	Erkek	70.3±39.8	
TDBK (µg/dl)	Kız	368.7±57.6	0.013
	Erkek	361.7±56.9	
Transferin saturasyonu (%)	Kız	18.9±11.4	0.02
	Erkek	20.1±11.4	
Serum ferritin (ng/dl)	Kız	12.6±17.7	0.087
	Erkek	13.7±24.5	
Serum B12 vitamini (pg/ml)	Kız	332.1±188.1	0.004
	Erkek	319.2±185.5	
Serum folik asit (ng/ml)	Kız	7.9±0.5	0.144
	Erkek	7.7±3.5	
25 (OH) D vitamini (ng/ml)	Kız	15.5±9.7	0.218
	Erkek	15.1±9.8	
Paratiroid hormon (pg/ml)	Kız	69.5±56.1	0.412
	Erkek	68±47.2	

(A: Anemi, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, WBC: Lökosit sayısı, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, WBC: Lökosit sayısı, MPV: Ortalama trombosit hacmi, PLT: Trombosit sayısı)

Mikrositer anemili olgularımızın 216 tanesinde (%6.9) malnütrisyon ve 174 tanesinde de (%5.5) obezite vardı, megaloblastik anemili olgularımızın 90 tanesinde (%11.5) malnütrisyon ve 42 tanesinde de (%5.4) obezite vardı, mikst tip anemili olgularımızın ise 24 tanesinde (%7.4) malnütrisyon ve 15 tanesinde de (%4.6) obezite vardı. Megaloblastik anemisi olan bireylerde malnütrisyon sıklığı mikrositer anemisi olanlara göre anlamlı oranda yüksekti ($p=0.033$) (Tablo-16) (Şekil-4).

Tablo-16: Anemi tiplerinin büyüme farklılıklarına göre karşılaştırılması

Büyüme durumu	Anemi tipi		
	Mikrositer anemi	Megaloblastik anemi	Mikst tip anemi
Normal büyüme	2720 (87.5%)	649 (83.1%)	287 (88%)
Malnütrisyon	216 (6.9%)	90 (11.5%)	24 (7.4%)
Obezite	174 (5.6%)	42 (5.4%)	15 (4.6%)



Şekil-4: Anemi tiplerinin büyüme durumu

Mentzner indeksi düşük olan olgulardan hemoglobin elektroforezi bakılanların 52 tanesinde (%2.1) talasemi taşıyıcılığı vardı. Mikrositer anemisi olan çocukların 46 tanesinde (%1.5) ve mikst tip anemisi olan çocukların da 6 tanesinde (%1.8) talasemi taşıyıcılığı vardı. Anemi tipleri arasında talasemi taşıyıcılığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.37$) (Tablo-17).

Tablo-17: Anemi tiplerinin talasemi taşıyıcılığı durumuna göre karşılaştırılması

Talasemi taşıyıcısı	Anemi grubu		
	Mikrositer anemi	Megaloblastik anemi	Mikst tip anemi
Hayır	2100 (89.7%)	0 (0%)	230 (10.3%)
Evet	46 (2%)	0 (0.0%)	6 (2.5%)

Olgularımızın 29 tanesinde (%1.7) çölyak hastalığı vardı. Mikrositer anemisi olan çocukların 20 tanesinde (%1.8), megaloblastik anemisi olan çocukların 8 tanesinde (%1.6) ve mikst tip anemisi olan çocukların da 1 tanesinde (%1) çölyak vardı. Anemi tipleri arasında çölyak hastalığı varlığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.79$) (Tablo-18).

Tablo-18: Anemi tiplerinin çölyak hastalığı durumuna göre karşılaştırılması

Çölyak hastalığı	Anemi grubu		
	Mikrositer anemi	Megaloblastik anemi	Mikst tip anemi
Yok	1084 (63.7%)	486 (28.5%)	104 (6.1%)
Var	20 (1.8%)	8 (1.6%)	1 (1%)

Olgularımızın 316 tanesinde (%7.4) epilepsi, konjenital kalp hastalığı, ailevi akdeniz ateşi veya metabolik hastalık gibi nedenlere bağlı olarak kronik ilaç kullanımı vardı. Mikrositer anemisi olan çocukların 225 tanesinde (%7.2), megaloblastik anemisi olan çocukların 63 tanesinde (%8.1) ve mikst tip anemisi olan çocukların da 28 tanesinde (%8.6) kronik ilaç kullanımı öyküsü vardı. Anemi tipleri arasında kronik ilaç kullanımı açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.53$) (Tablo-19).

Tablo-19: Anemi tiplerinin kronik ilaç kullanımı durumuna göre karşılaştırılması

Kronik ilaç kullanımı	Anemi grubu		
	Mikrositer anemi	Megaloblastik anemi	Mikst tip anemi
Yok	2885 (92.8%)	718 (91.9%)	298 (91.4%)
Var	225 (7.2%)	63 (8.1%)	28 (8.6%)

5. TARTIŞMA

Anemi, küresel çapta iki milyar civarındaki insanın etkilendiği en yaygın hematolojik sistem hastalığıdır (1,3). Vücutta birçok sistem üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Erken yaşlarda ortaya çıkan şiddetli anemi büyüme geriliği, mental ve motor gelişim bozukluğu yapabilir. Anemi, uzun süre teşhis veya tedavi edilmemesi durumunda kalp yetmezliğine ve ölüm riski artışına yol açabilir (13).

DSÖ'nün verilerine göre anemiden en çok etkilenen gruplar okul öncesi çocuklar ve gebelerdir. Afrika için %64.6, Asya için %47.7, Avrupa için %16.7 olan okul öncesi çocuklardaki anemi prevalansı (21), ülkemiz için 2000'de %38.7 iken, 2019'da %25 olarak belirlenmiştir (85).

Aneminin en sık nedenini nutrisyonel anemiler oluşturur, bunlar sıklıkla demir, B12 vitamini ve folat eksiklikleridir (2,3). Ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çalışmalarda nutrisyonel anemi sıklıkları benzer oranlarda saptanmış olup, etyolojileri açısından bakıldığında ilk sırada demir eksikliğinin, ardından vitamin B12 ve folat eksikliğinin geldiği görülmektedir. Çimen'in (86) Gaziantep'te Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerinde takip edilen 1 ay-17 yaş arasındaki hastalarda gerçekleştirdiği çalışmada nutrisyonel anemi sıklığı %6.5 saptanırken, bu değer Balcı ve ark. (87) Denizli'de yaptıkları çalışmada %5.6 olarak saptanmıştır. Yücel ve ark. (88) ise Afyonkarahisar'daki çalışmalarında nutrisyonel anemi nedenleri arasında %65 ile en sık izole demir eksikliğini, %2.5 oranında demir ile beraber B12 vitamin eksikliklerini saptamışlardır. Güzeloğlu ve ark. (89) İzmir'de yaptıkları çalışmasında nutrisyonel anemi tanısı olan hastalarda izole DEA sıklığı %64.5, izole B12 vitamini eksikliği anemisi sıklığı %3.3 olarak saptanmış olup, izole folat eksikliği anemisi saptamamışlardır. Hastaların %32.2'sinde ise, demir eksikliğine eşlik eden B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliği saptamışlardır. Ocak ve ark. (90) İstanbul'daki çalışmalarda anemi tanısı olan hastalarda DEA sıklığını %81, B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi sıklığını %13.5 ve folat

eksikliğine bağlı anemi sıklığını da %1.4 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise 6 ay-18 yaş arası çocuklarda nutrisyonel anemili olguların %73.7'sinin DEA, %18.5'inin vitamin B12 ve/veya folat eksikliği anemisi, %7.7'sinin ise mikst tip anemi tanısı aldıkları tespit edildi.

Ülkemizdeki çalışmalarda genel olarak anemili olguların çoğunluğunu kız hastaların oluşturduğu görülmektedir. Çimen'in (86) çalışmasında anemi tanısı olan hastaların %49.6'sı erkek, %50.4'ü kız iken, Celeb ve ark. (91) çalışmasında bu değerler %38 erkek ve %62'si kız idi. Bizim çalışmamızda da aynı şekilde nutrisyonel anemi tanısı alan hastaların %48.1'i erkek ve %51.9'u kız idi.

Nutrisyonel anemiler çağımızdaki halk sağlığı problemleri arasında en yaygın olanlarından biridir. Özellikle beş yaş altı dönemde bu anemiler büyümeyi etkilemekte, zeka düzeyini olumsuz yönde etkilemekte, enfeksiyonlara direnci azaltmakta ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da anemiler genellikle 5 yaş altı çocuklarda daha sık oranlarda bulunmuştur. Anemisi olan hastaların Çimen'in (86) çalışmasında %68.6'sını, Celeb ve ark. (91) çalışmasında %61.9'unu, Karagün ve ark. (92) çalışmasında ise %35.4'ünü 1-6 yaş arasındaki çocukların oluşturduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde nutrisyonel anemili hastaların %50.4'ünün 6 ay-60 ay arası çocuklardan oluştuğu saptandı.

Anemilerin gelişmesi için bir diğer riskli dönem adolesan evredir. Karagün ve ark. (92) çalışmasında hastaların %38.1'inin 13-15 yaş arasındaki bireylerden oluştuğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın da %32.6'sı 12 yaşından büyüktü. Bu durum hızlı büyüme dönemlerindeki bireylerin anemi gelişimine daha duyarlı oldukları sonucunu doğurmaktadır.

Anemi tiplerini cinsiyetlere göre sıraladığımızda olguların büyük kısmının kızlardan oluştuğu görüldü, ancak anemi tipleri arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.61$). Tüm yaş gruplarında demir eksikliği anemisinin sıklıkla saptandığı görülmekle beraber, anemi nedenleri yaş gruplarına göre de anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0.97$).

Küçük ve ark. (93) yaptıkları çalışmalarında DEA'nın görülme sıklığı açısından yaş gruplarına göre de cinsiyete göre de anlamlı bir farklılık görülmediğini saptamışlardır. Erdöl (94) çalışmasında megaloblastik anemi tanısı olan çocuklarda erkeklerle kızlar arasında tanı yaşı bakımından bir farklılık saptanmamıştır. Diğer taraftan Çetinkaya (95) çalışmasında ise 2 ay-18 yaş arasında kombine nutrisyonel anemi tanısı olan çocuklar okul öncesi, okul çağı ve adölesan dönemler halinde 3 ayrı yaş grubuna ayrılmış, okul öncesi yaş grubu haricindeki yaş gruplarında kız hastalar anlamlı olarak daha fazla sayıda saptanmıştır.

Anemili hastaların belirtileri ve bulguları, aneminin akut veya kronik olma durumuyla etyolojisine göre değişmektedir (19). Yücel ve ark. (88) çalışmasında anemi tanısı olan hastalar başvuru sırasındaki şikayetlerine göre değerlendirildiğinde en çok ateş, sarılık ile menoraji saptanmıştır, ateşi olan hastaların yüksek sıklığı, demir eksikliği anemisinin enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmasına bağlanmıştır. Bunların dışında hastalarda solukluk, halsizlik, yorgunluk, kilo alamama, iştahsızlık, kusma, çarpıntı, göğüs ağrısı, senkop, pika, terleme, döküntü, lenfadenopati şikayetleri olduğu da bulunmuştur. Fizik muayene bulguları içerisinde ise en çok konjonktivada solukluk görülmüş olup, bu durum çalışmanın hematoloji polikliniğinde yapılmış olması sebebiyle çalışma grubunun çoğunluğunun ilerlemiş anemisi bulunan hastalardan oluşmasına bağlanmıştır. Diğer muayene bulguları arasında kilo azlığı, boy kısalığı, üfürüm, taşikardi, parmak ucunda soyulma, oral moniliazis, anal fissür, peteşi, ikter, cafe au late lekeleri, lenfadenopati, splenomegali olduğu saptanmıştır. Ocak ve ark. (90) yaptıkları çalışmada anemili hastaların en sık halsizlik, daha sonra solukluk, baş ağrısı, çarpıntı, gastrointestinal kanama (hematemez ve/veya melena), unutkanlık ve büyüme geriliği şikayetlerinin olduğu saptanmıştır, bu olguların çoğunda fizik muayene bulgusu varken, %28.4'ünde patolojik fizik muayene bulgusu saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın en çok iştahsızlık ve halsizlik, ardından solukluk, kilo alamama, baş dönmesi, siyah renkli dışkılama, saç dökülmesi, katılma nöbeti, çarpıntı ve toprak yeme şikayetleri

mevcutken, %9'unda ise herhangi bir şikayet bulunmamaktaydı. Yine çalışmamızda fizik muayene bulguları arasında sıklıklarına göre sırasıyla solukluk, taşikardi, kanama, splenomegali ve hepatomegali vardı, ayrıca hastalarımızın %7.8'inde malnütrisyon ve %5.5'inde obezite vardı, %35.8 olguda ise patolojik fizik muayene bulgusu yoktu.

Sık rastlanan bir hastalık olarak anemilere detaylı bir anamnez alınıp, kapsamlı bir fizik muayene yapıp, uygun laboratuvar testleri alınarak tanı konulabilmektedir (96). Tanı başlangıç aşaması MCV değerinin belirlenmesi ile başlamaktadır. Anemiler, eritrositlerin boyutları açısından üç gruba ayrılırlar: mikrositik anemiler, normositik anemiler ve makrositik anemiler. Demir eksikliği anemisinde MCV değerinde düşüklük, vitamin B12 ve folat eksikliği anemilerinde ise MCV değerinde yükseklik söz konusudur. Uygun laboratuvar testleri ile aneminin fizyolojik temeli belirlenebilir (27). Ancak eritrositlerin boyutuna göre gruplandırma söz konusu olduğunda yaş aralıklarına bağlı olarak MCV değerlerinin değiştiğine dikkat edilmelidir (12). Diğer taraftan mikst tip anemilerde MCV değerlerinin normal olabileceği, dolayısıyla sadece bu parametreye bakarak anemi tipi tanısı konulmasının yanıltıcı olabileceği de bilinmelidir (97). Özellikle megaloblastik anemilerde normal MCV değerleri saptanma oranları %28'lere kadar ulaşabilmektedir (98), bu anemi tipine eşlik edebilecek DEA, herediter eliptositoz, talasemi taşıyıcılığı, enfeksiyon ya da enflamatuvar bir hastalık gibi tablolar bu durum için suçlanmaktadır (99, 100).

Mikrositer anemilerde tam kan sayımında eritrosit indekslerinden MCV, MCH ve MCHC'nin o yaş için belirlenmiş referans değer aralığından düşük olduğu saptanmaktadır, özellikle artan RDW ve azalan MCV değerleri DEA ve talasemi taşıyıcılığı ayırıcı tanısı açısından önemli parametrelerdir. DEA'da ilk yapılacak test serum ferritin düzeyinin ölçümüdür (101). Bu tür anemilerde değişik nedenlere bağlı olarak PLT değerlerinde de bozulmalar görülmektedir. Yıldırım ve ark. (102) DEA ile kombine nutrisyonel anemi tanısı olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında anemi tipleri arasında MCV, MCH, MCHC,

RDW, WBC, PLT, MPV, serum demir, ferritin, TDBK, transferrin saturasyonu parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptamamışken, aynı çalışmada serum B12 ve folat düzeyleri kombine nutrisyonel anemi tanılı hastalar arasında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Serum B12 ve folat düzeylerinin düşmesi MCV değerlerini yükselmektedir.

Bizim çalışmamızdaki olgularımız için de serum B12 ve folat düzeyleri düşüklüğü ile giden saf megaloblastik anemi ve bunların da birlikte olduğu mikst tip anemi gruplarında beklendiği gibi MCV değerleri anlamlı oranda yüksekti. Mikrositer anemi grubumuzda MCH ve MCHC düzeyleri düşüktü, RDW düzeyleri ise yüksekti, yine mikrositer anemi grubunda MPV değerleri düşük, PLT değerleri de yüksekti.

Mikrositer anemi tanısı için kullanılan önemli parametrelerden olan TDBK çalışmamızda anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.022$). Mikrositer ve mikst tip anemi gruplarımızın vücut depo demirinin göstergesi olan serum ferritin düzeyleri anlamlı oranda düşük saptandı. Megaloblastik anemi olgularının %95'inden fazlasını B12 vitamini eksikliğiyle folat eksikliği oluşturmaktadır (103). Çalışmamızda da benzer şekilde megaloblastik ve mikst tip anemi gruplarımızın serum B12 ve folik asit değerlerini düşük saptadık.

Vitamin D'nin kalsiyum ve fosfor ile kemik metabolizmasındaki görevlerinden başka hücre proliferasyonunda, differansiasyonunda, apoptozisinde, immün sistem modülasyonunda rol oynadığı, ayrıca anti-inflamatuar etkilerde de bulunduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde çocukluk çağında D vitamini eksikliği yaş, coğrafya ve mevsimlere bağlı olarak değişmektedir. Sık olarak saptanabilen bir durum olan bu D vitamini eksikliğin (103) DEA'yla bağlantısına dair çelişen yayınlar mevcuttur. D vitamininin normal seviyenin altında olmasıyla DEA arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar olduğu gibi (104), tam tersi iddiada bulunan çalışmalar da vardır (105). Bu ilişki, vitamin D metabolizması içerisinde etkili bir konumda bulunan 1-alfa hidroksilaz enziminin demir içermesine, dolayısıyla demir eksikliğinin aktif D vitamini sentezini engelleyerek D vitamini eksikliğine yol açabileceğine dayandırılmıştır (106).

Çalışmamızda da mikrositer anemi grubunda serum 25 (OH) D vitamini değerleri düşük, serum PTH değerleri de yüksek saptandı. 25 (OH) D vitamini seviyelerindeki düşüklükle DEA arasında ilişki olabileceği görüşünü bu sonucumuz da güçlendirmektedir.

Cinsiyetler arasında anemi tipleri açısından da farklılıklar görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar özellikle kızlarda DEA'nin daha sık görülebildiğini göstermiştir, bunun en önemli nedeninin kızlarda menstrüasyon olduğu bilinmektedir (107). Çalışmamızda da kız olgularımızın TDBK yüksek iken ($p=0.028$), transferrin saturasyonu düşük olduğu görülmüştür ki ($p=0.02$), bu sonuç DEA varlığına işaret etmektedir. Pektaş ve ark. (107) çalışmasında DEA sıklığının kızlarda artmasına rağmen bu hastaların hematolojik parametrelerinde (Hb, Htc, MCV, RDW, ferritin, serum B12, serum folat) anlamlı farklılık saptamamışlardır.

Dengesiz ve yetersiz beslenme sonucu çocuklarda malnütrisyon, obezite veya nutrisyonel anemiler gibi çeşitli sağlık sorunları görülebilir. Nutrisyonel anemilere neden olan mikro besin eksiklikleri (özellikle demir eksikliği), aynı zamanda büyüme ve gelişmeyi de olumsuz etkileyerek malnütrisyonu yol açabilir (108). Ocak ve ark. (90) yaptıkları çalışmada DEA'yla VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır, buna karşılık vitamin B12 eksikliği anemisi saptanan hastalarda VKİ'nin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Çetin ve ark. (109)'da VKİ persentilleri ile anemi, DE, DEA ve B12 vitamini eksikliği sıklıkları arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Köksal ve ark. (110) ise nutrisyonel anemisi olan hastalarda, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında yaşa göre kilo persentillerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır, ancak yaşa göre boy ve VKİ persentilleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır. Çalışmamızda anemi tipleri arasında malnütrisyon özellikle megaloblastik anemi grubunda daha sık saptandı ($p=0.033$). Hastaların VKİ değerleri açısından ise, anemi gruplarının arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.48$).

Mikrositer anemili hastalarda tedavi farklılığı açısından DEA ve talasemi taşıyıcılığının ayırıcı tanısının yapılması gereklidir, bunun için Mentzer indeksi (MCV/RBC)

kullanılmaktadır. Mentzer indeksi<13 olan hastalarda talasemi taşıyıcılığı, >13 olan hastalarda DEA beklenmektedir. Ancak, talasemi taşıyıcılığı ile demir eksikliği birlikte de bulunabilir (111). Oğuz ve ark. (112) İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada mikrositer anemi tanılı hastaların % 87.3'ünün DEA, % 10'unun talasemi taşıyıcısı, % 2.7'sinin de hem talasemi taşıyıcısı ve hem de DEA tanılı oldukları gözlenmiştir. Diğer taraftan megaloblastik anemilere eşlik eden demir eksikliği ve/veya talasemi taşıyıcılığı gibi durumlarda MCV değeri normal sınırlarda bulunabilir. Erdöl (94)'ün çalışmasında megaloblastik anemi tanısı olan çocukların hiçbirisinde talasemi taşıyıcılığı saptanmamıştır. Çalışmamızda ise olgularımızın %2.1'sinde talasemi taşıyıcılığı saptandı. Çalışmamızda anemi tipleri arasında talasemi taşıyıcılığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.37$).

Çölyak hastalığı varlığında ince barsakta malabsorbsiyon oluşması sebebiyle çeşitli nutrisyonel eksiklikler ortaya çıkabilmektedir. Bunun sonucunda demir ve folat ile biraz daha az sıklıkla vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı anemiler gelişebilir (113). Kondolot ve ark. (113) Ankara'da yaptıkları bir çalışmada çölyak hastalığı tanısı olan çocuklarda anemi oranını %69.2, demir eksikliği anemisi oranını %72.2, demir eksikliği ve megaloblastik anemi birlikteliği oranını %11, sadece megaloblastik anemi oranını %5.6 olarak saptamışlardır. Erdöl (94)'ün çalışmasında megaloblastik anemi tanısı olan çocuklarda %2, Çetinkaya (95)'nin çalışmasında ise kombine nutrisyonel anemi tanısı olan çocuklarda %10.6 oranında çölyak hastalığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olgularımızın sadece %1.7'sinde çölyak hastalığı vardı, bu durumun kliniğimizde gastroenteroloji polikliniğinin olmaması, dolayısıyla çölyak hastalarının çoğunlukla başka hastanelerde takip edilmesi ve kısa takip sürelerine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çölyak hastalığı varlığı ile anemi tipleri arasında da anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.35$).

Nutrisyonel anemi nedenlerinden birisi de kronik ilaç kullanımı olup, hastanın öyküsü alınırken düzenli ilaç alımının bulunup bulunmadığı da öğrenilmelidir (114). İlaçların

eritrositler ve diğer kan hücreleri üzerinde birçok farklı mekanizmayla gelişen çeşitli olumsuz etkileri olabilir. İlaça bağlı anemiler arasında en çok megaloblastik, aplastik ve hemolitik anemiler görülmektedir. Bazı kemoterapötiklerin ve antikonvülzan ilaçların megaloblastik anemiye yol açtıkları bilinmektedir (115). Kırar ve ark. İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada epilepsi nedeniyle valproik asit kullanan hastaların %2.5'inde, levetirasetam kullanan hastaların %8'inde, fenobarbital kullanan hastaların ise %14.2'sinde Hb seviyesini 10 g/dl'den düşük olarak saptamışlardır. Bununla beraber ilaç kullanmadan önceki Hb düzeyleriyle ilaç kullandıktan sonraki Hb düzeylerine bakıldığında, bu durum anlamlı bulunmamıştır (116). Yine non-steroid antiinflatuar ilaçların gastrointestinal sistem mukozasında kanamalar oluşturması nedeniyle, demir depolarında azalma ile DEA ortaya çıkabilir (117). Dihidrofolat redüktaz enziminin geri dönüşümsüz inhibitörü olan metotreksatin da %3-9 oranında megaloblastik anemiye sebep olduğu bildirilmiştir (118). Çalışmamızda olgularımızın %7.4'ünde epilepsi, konjenital kalp hastalığı, ailevi akdeniz ateşi veya metabolik hastalık gibi nedenlere bağlı olarak kronik ilaç kullanımı vardı. Anemi tipleri arasında kronik ilaç kullanımı açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.53$).

Sonuç olarak çocuklarda mental ve motor gelişim geriliğine sebep olabilen nütrisyonel anemiler sıklıkla süt çocukluğu dönemiyle adölesan çağda gözlenmektedir, bu anemilere detaylı bir anamnez alınıp, kapsamlı bir fizik muayene yapıp, uygun laboratuvar testleri alınarak tanı konulabilmektedir, nütrisyonel anemilerin tipleri arasında en fazla mikrositer anemiler görülmektedir. Bu anemilerin tedavisinde mikst formlarının da görülebileceğine dikkat edilmelidir. Kızlarda özellikle mikrositer anemilere daha sık rastlanmaktadır. Serum 25 (OH) D vitamininin normal düzeyden düşük olması nütrisyonel anemilerin gelişmesi açısından risk içeren bir unsur olabildiğinden tedavi aşamasında bu özellik göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Büyümeyle gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilen anemiler çocukluk devrinin yanı sıra her yaş sınıflında saptanabilmektedir. Aneminin çok çeşitli nedenlerinin bulunmasıyla beraber nutrisyonel nedenlerle daha fazla sıklıkta karşılaşılmaktadır. Bu çalışmada ilimizdeki 6 ay-18 yaş arası hastalardaki nutrisyonel anemilerin tiplerini, klinik özelliklerini, laboratuvar bulgularını ve bunları etkileyen özelliklerini inceledik. Nütrisyonel anemiler sıklıkla süt çocukluğu dönemiyle adölesan çağda gözlenmektedir, bu anemilerde uygun laboratuvar testleri ile tanı konulabilmektedir, en sık görülen nütrisyonel anemi tipi demir eksikliği anemisidir. Bu anemilerin mikst formları da görülebileceğinden tanı aşamasında dikkatli olunmalıdır. Kızlarda özellikle mikrositer anemilere daha sık rastlanmaktadır. Serum 25 (OH) D vitamininin normal düzeyden düşük olması nütrisyonel anemilerin gelişmesi açısından risk içeren bir unsur olabildiğinden tedavi aşamasında bu özellik göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Wahed A, Dasgupta A. Chapter 3 - Red Blood Cell Disorders. In: Wahed A, Dasgupta A. Hematology and Coagulation. 1st ed. Elsevier, 2015: 31-53.
2. Fenercioğlu AK, Telatar B. Birinci basamakta anemili hastaya yaklaşım. Fenercioğlu AK, editör. Birinci Basamakta Kronik Hastalık Takibi ve Kronik Hasta Bakımı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.58-67.
3. Milman N. (2011). Anemia—still a major health problem in many parts of the world!. Annals of hematology, 90, 369-377.
4. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
5. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001:114.
6. Ponka P. (1997). Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 89(1), 1-25.
7. Prasad AN, Prasad C. (1991). Iron deficiency; non-hematological manifestations. Progress in Food & Nutrition Science, 15(4), 255-283.
8. Kayıran SM, Gürakan B. (2010). Çocuklarda Demir Eksikliğinin Motor Gelişim ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisi. TAF Preventive Medicine Bulletin, 9(5).
9. Thilagavathi V. (2016). Nutritional anemia. Indian Journal of Practical Pediatrics, 18(3), 227-231.
10. Scott JM. (1999). Folate and vitamin B12. Proceedings of the Nutrition Society, 58(2), 441-448.
11. Özkan EA. Çocuklarda Anemiye Yaklaşım. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 10(1), 17-21.
12. Karaman S, Karakaş Z. (2013). Anemik çocuğa yaklaşım. Çocuk Dergisi, 13(4), 131-137.

13. Turner, J., Parsi, M., & Badireddy, M. (2022). Anemia. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
14. Gezer A, Sari EK. (2022). Kardiyovasküler Sistemin Embriyolojik Gelişimi. Sağlık & Bilim 2022: Genel Embriyoloji-1, 71.
15. Irwin J, Kirchner JT. (2001). Anemia in children. American family physician, 64(8), 1379.
16. Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. Exp Biol Med (Maywood). 2003 Jan; 228(1):1-1.
17. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. (2009). An update on iron physiology. World journal of gastroenterology: WJG, 15(37), 4617.
18. Cooper JD, Tersak JM. Hematology and oncology. In: Zitelli BJ, McIntire SC, Nowalk AJ, eds. Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: 419-430.
19. Lerner NB. The Anemia's: The Hemopoietic System. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE. Nelson Text Book of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 2309-2312.
20. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. Lancet. 2011;378:2123–35.
21. 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 Nutrition 2009;12(4):444–54.
22. Yıldız İ. (2009). Demir eksikliği anemisi Derleme. Türk Pediatri Arşivi, 44(11), 4-8.
23. Hermiston ML, Mentzer WC. (2002). A practical approach to the evaluation of the anemic child. Pediatric Clinics, 49(5), 877-891.
24. Janus J, Moerschel SK. (2010). Evaluation of anemia in children. American family physician, 81(12), 1462-1471.

25. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2015: 293-307.
26. Akarsu S. Anemilerin sınıflandırılması Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 44(11), 6-13.
27. Bessman JD, Gilmer Jr PR, Gardner FH. (1983). Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American journal of clinical pathology*, 80(3), 322-326.
28. Costa K. Hematology. In: Hughes HK, Kahl LK, eds. *The Johns Hopkins Hospital: The Harriet Lane Handbook*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2018: chapter 14.
29. Kalpatthi, R., Atkinson, M. A., & Warady, B. A. (2018). Special Populations with Anemia: Anemia in the Pediatric Patient. *Management of Anemia: A Comprehensive Guide for Clinicians*, 199-218.
30. Adamson JW, Longo DL. Anemia and Polycythemia. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. McGraw- Hill Companies: New York, 2022: 431-39.
31. World Health Organization. *The global prevalence of anaemia in 2011*. Geneva: World Health Organization; 2015.
32. *Human vitamin and mineral requirements in human nutrition*. Second edition. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004.
33. Gürsel O, Eker İ, Kürekçi AE. (2015). Demir Metabolizması ve Bozuklukları. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastaliklari Dergisi*, 9(1).
34. Farid Y, Lecat P. Biochemistry, Hemoglobin Synthesis [Internet]. StatPearls. 2019.
35. McDermid JM, Lonnerdal B. Iron. *Adv Nutr* 2012;3(4):532-3.
36. Hurrell R, Egli I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1461S-1467S.

37. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:981-6.
38. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: Molecular basis of iron homoeostasis. *Journal of clinical pathology*. 2011; 64 (4): 281-286.
39. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. (2019). A short review of iron metabolism and pathophysiology of iron disorders. *Medicines*, 6(3), 85.
40. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. (1980). Iron deficiency in infancy and childhood. *American Journal of Clinical Nutrition*, 33(1), 86-118.
41. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Araştırma, Geliştirme ve Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Dairesi Başkanlığı. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi klinik protokolü, 2020 Yayın Numarası: 1171.
42. Wu AC, Lesperance L, Bernstein H. (2002). Screening for iron deficiency. *Pediatrics in Review*, 23(5), 171-178.
43. Powers JM, Mahoney DH. Iron deficiency in infants and children under 12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. *Uptodate*.
44. Özdemir N. (2015). Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Kurumu Derneği*, 50, 11-19.
45. Wick M, Lehmann P, Pinggera W, Wick M, Lehmann P, Pinggera W. (2003). Iron Deficiency—Diagnosis and Therapy. In *Clinical Aspects and Laboratory Iron Metabolism, Anemias: Novel concepts in the anemias of malignancies and renal and rheumatoid diseases* (pp. 70-82). Springer Vienna.
46. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR. Iron deficiency anemia. In: Robert SH, Kenneth AA, Henry MR, editors. *Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management*. New York: McGraw-Hill Companies, 2005: 53-64.

47. Keskin A, Polat A, Türk T, Sermez Y. Demir Eksikliğinin Erken Teşhisinde Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)'nin Değeri.
48. Tunç B. (2008). Çocuklarda demir eksikliği anemisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2(2), 43-57.
49. Clark SF. (2009). Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Current opinion in gastroenterology, 25(2), 122-128.
50. Lanzkowsky P. Iron Deficiency Anemia. In: Lanzkowsky P, Jeffrey ML, Jonathan DF, editors. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. New York, Academic Press. 2016; 69-83.
51. Gürel D, Karatekin G, Nuhoglu A. (2000). Demir eksikliği anemisinde Fe⁺⁺ ile Fe⁺⁺⁺ preparatlarının etkinliklerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Pediatr, 9(2), 88-91.
52. Subramaniam G, Girish M. (2015). Iron deficiency anemia in children. The Indian Journal of Pediatrics, 82, 558-564.
53. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Demir Gibi Türkiye Programı Uygulama Rehberi. https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk-ergen-sagligi-db/Programlar/DEMR_GB_TRKYE_PROGRAMI_UYGULAMA_REHBER.pdf
54. Kılıç A, Gökçay G. Çocuklarda demir eksikliğine yaklaşım. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1999;(8)11:5-10.
55. Hoffbrand AV. Megaloblastic Anemias. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21st ed. McGraw- Hill Companies: New York, 2022: 766-75.
56. Watanabe F. (2007). Vitamin B12 sources and bioavailability. Experimental biology and medicine, 232(10), 1266-1274.
57. Green R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 129(19), 2603-2611.

58. Watkins D, Carmel R, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. In: Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2015: 308-342.
59. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA. *Williams Hematology*. 9th ed. Shanghai: The McGraw-Hill Companies; 2016. p. 583-615.
60. Ralapanawa DMPUK, Jayawickreme KP, Ekanayake EMM, Jayalath WATA. (2015). B12 deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia. *BMC research notes*, 8(1), 1-4.
61. Serin HM, Arslan EA. (2019). Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clinica Croatica*, 58(2), 295.
62. Türk Hematoloji Derneği. B12 Vitamini Eksikliği Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. <https://www.thd.org.tr/thddata/books/94/bolum-i-b12-vitamini-eksikligi-tani-ve-tedavi-kilavuzu.pdf>
63. Means Jr RT, Fairfield KM, Givens J. (2020). Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies. UpToDate. Post TW (ed): UpToDate, Waltham.
64. Harper J, Coppes MJ. (2013). Pediatric megaloblastic anemia.
65. Hvas AM, Nexø E. (2006). Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica*, 91(11), 1506-1512.
66. Bahadır A, Reis PG, Erduran E. (2014). Oral vitamin B 12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B 12 deficiency. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 50(9), 721-725.
67. Warzyszyńska JE, Kim YIJ. (2014). Folate in human health and disease. *eLS*.

68. Institute of Medicine (IOM) (1998) Folate. In: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, pp.196–305. Washington, DC: National Academy Press.
69. Herbert V. (1967). Biochemical and hematologic lesions in folic acid deficiency. The American journal of clinical nutrition, 20(6), 562-572.
70. Krishnaswamy K, Nair KM. (2001). Importance of folate in human nutrition. British Journal of Nutrition, 85(S2), S115-S124.
71. Alemdaroglu NC. (2008). Impact of folate absorption and transport for nutrition and drug targeting (Doctoral dissertation, Mainz, Univ., Diss., 2007).
72. Tamura T, Picciano MF. (2006). Folate and human reproduction. The American journal of clinical nutrition, 83(5), 993-1016.
73. Khan KM, Jialal I. (2018). Folic acid deficiency.
74. Lucock M. (2000). Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. Molecular genetics and metabolism, 71(1-2), 121-138.
75. Reynolds E. (2006). Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. The lancet neurology, 5(11), 949-960.
76. Gorman LS, Boosalis MG. Nutritional assessment. In: Michael LB, Edward PF, Larry ES, editors. Clinical chemistry: Techniques, Principles Correlations. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 651-72.
77. Green R, Mitra AD. (2017). Megaloblastic anemias: nutritional and other causes. Medical Clinics, 101(2), 297-317.
78. Erduran E. (2009). Kobalamin Eksikliği; Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi, 85-90.
79. Savage DG, Lindenbaum J. (1995). 11 Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. Bailliere's clinical haematology, 8(3), 657-678.

80. Ashworth A. Nutrition, Food Security, and Health. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2016;295-306.
81. Sills R. Iron-Deficiency Anemia. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2016;2323-26.
82. Daniel S. Socha DS, MD, Sherwin I. DeSouza, MD, Aron Flagg, MD, Mikkael Sekeres, MD, MS and Heesun J. Rogers, MD, PhD. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. Cleveland Clinic Journal of Medicine March 2020, 87 (3) 153-164; DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072>.
83. Lerner NB. Megaloblastic Anemias. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2016;2319-22.
84. Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2016;3464-73.
85. World Health Organization. Anaemia in children. <https://apps.who.int/gho/data/view.main.ANAEMIACHILDRENCOUNTRYSEVv?lang=en>
86. Çimen AM. Pediatri servisinde yatan çocuk hastalarda demir, vitamin b12 ve folat eksikliğine bağlı anemi sıklığının belirlenmesi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009: 1-78.
87. Balcı YI, Karabulut A, Gürses D, Çevüt IE. (2012). Prevalence and risk factors of anemia among adolescents in Denizli, Turkey. Iranian journal of pediatrics, 22(1), 77.
88. Yücel M, Eker İ, Vural Ö. (2022). Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'na 2016-2018 yılları arasında başvuran anemili hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi, 23(2), 146-151.
89. Güzelöğlü E. (2020). Adolesan Çocuklarda Nutrisyonel Anemi Nedenleri. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(1), 25-32.

90. Ocak S, Kılıçaslan Ö, Yıldırım ZY, Urgancı N. (2017). Adolesanlar ve anemi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 51(4), 309-317.
91. Celep G, Durmaz Z. (2021). Çocuklarda Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi: Tek Merkez Deneyimi. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, (13), 16-29.
92. Karagün BŞ, Korkmaz Ö, Gürsu AH, Cevit Ö, Solmaz S, Bayram B, Özsoy İE. (2014). Sivas ilinde hastaneye başvuran 1-15 yaş grubu çocuklar arasında anemi prevalansı. Güncel Pediatri, 12(2), 67-72.
93. Küçük Ö, Göçmen AY, Biçer S. (2013). İştahsızlığı olan çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. Bozok Tıp Dergisi, 3(2), 37-41.
94. Erdöl Ş. Çocukluk çağı megaloblastik anemili olguların değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009: 1-83.
95. Çetinkaya AB. Kombine nütrisyonel anemi nedenleri ve tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2021: 1-64.
96. Jain S, Kamat D. Evaluation of microcytic anemia. ClinPediatr (Phila) 2009;48(1):7-13.<http://dx.doi.org/10.1177/0009922808323115>
97. Andres E, Affenberger S, Zimmer J, ark. Current haematological findings incobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamine deficiency. Clin Lab Haematol 2006; 28: 50-6
98. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, ark. Neuropsychiatric disorders caused bycobalamin deficiency in the absence of anemia ormacrocytosis. N Engl J Med 1988;318: 1720-8
99. Mills AE. Megaloblastic anemia with normal mean cell volume. Cent. Afr J. Med,27:11-2, 1981

100. Au WY, Hui CH, Chan LC, Liang RH, Kwong YL Clinicopathological features of megaloblastic anaemia in Hong Kong: a study of 84 Chinese patients. Clin Lab Haematol. 20:217-9, 1998
101. Brown RG. Determining the cause of anemia. General approach, with emphasis on microcytic hypochromic anemias. Postgrad Med 1991;89(6):161-4,167-70
102. Türedi Yıldırım A, Demirbilek H, Saygı S, Aliosmanoğlu Ç, Söker M. (2013). Mikrositik anemi ile seyreden kombine nutrisyonel anemiler. Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital, 3(1).
103. Lanzkowssky P. Megaloblastic anemia. Fifth edition. Manual of pediatric haematology and oncology. Elsevier 2011:58-86
103. Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. Saka N, Akçay T (eds). Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014: 183-9
104. Fettah A, Reis GP, Erten İ, Cayir A. (2016). The effect of serum vitamin D levels on anemia and iron parameters in children and review of the literature. Medicine Science, 5(3), 821-825.
105. Çıkım G, Baylan FA. (2021). Demir Eksikliği Anemisi Olan Okul Öncesi Erkek Çocuklarda D Vitamini ve Çinko Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 11(3), 358-362.
106. Zughaier SM, Alvarez JA, Sloan JH, Konrad RJ, Tangpricha V. The role of vitamin D in regulating the iron-hepcidin-ferroportin axis in monocytes. J Clin Transl Endocrinol. 2014; 1(1): 19-25
107. Pektaş E, Aral YZ, Yenisey Ç. (2015). The prevalence of anemia and nutritional anemia in primary school children in the city of Aydın. Meandros Medical And Dental Journal, 16(3), 97-107.

108. Fouad HM, Yousef A, Afifi A, Ghandour AA, Elshahawy A, Elkhawass A, Shalaby S. (2023). Prevalence of malnutrition & anemia in preschool children; a single center study. *Italian Journal of Pediatrics*, 49(1), 75.
109. Çetin F, Yalaki Z, Alioğlu B. (2021). Adolesanlarda Anemi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 54(2), 224-231.
110. Eda K, Aylin A, Özge K, Naile B. (2011). Nutritional status in school children: Deficiencies in iron, folic acid and Vitamin B12. *Scientific Research and Essays*, 6(21), 4604-4610.
111. Mentzer W. (1973). Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *The lancet*, 301(7808), 882.
112. Oğuz F, Uzunhan TA, Binnetoğlu FK, Vehid HE. (2009). Hipokrom mikrositer anemide demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcılığı oranları. *Çocuk Dergisi*, 9(3), 116-122.
113. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. (2009). 52 cases with celiac disease in Turkish children. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 3(1), 10-17.
114. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler. *Türk Hematoloji Derneği IX. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu*, 9.
115. Al Qahtani SA. (2018). Drug-induced megaloblastic, aplastic, and hemolytic anemias: current concepts of pathophysiology and treatment. *Int J Clin Exp Med*, 11(6), 5501-5512.
116. Kırar H, Türkkkan E, Uzunhan TA, Kaçar A, Sazak S, Dikker O, Hüseyin D. (2020). Evaluation of the effects of antiepileptic drugs on complete blood count parameters. *Journal of Surgery and Medicine*, 4(12), 1108-1111.
117. Başlar Z. Sık Kullanılan İlaçların Hematolojik Yan Etkileri. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji İlk Basamak Kursu. İstanbul. 2003: 25-33.
118. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12 (Suppl 12): 35-39.