

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ANABİLİMDALI

ZONGULDAK İLİ 6-14 YAŞ ARASINDAKİ ÇOCUKLARDA
ANEMİ PREVALANSI

Dr. Neslihan Dinçer
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Nazmiye YÜKSEK

ZONGULDAK-2020

ÖNSÖZ

Öncelikle çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümünde uzmanlık eğitimi seçmeme destek olan, beni cesaretlendiren annem Akile Dinçer'e, hayatımın her aşamasında bana destek olan babam İnanç Dinçer'e, aile büyüklerimizden bir tek onu tanıyabildiğim ve yeri her zaman ayrı olan Ayten Dinçer'e, ailemin diğer tüm bireyelerine, arkadaşlarıma teşekkür etmek istiyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle her zaman paylaşan bölüm başkanımız Prof. Dr. Gonca Üstündağ'a, yenidoğan hocamız Prof. Dr. Cumhur Aydemir'e, yoğun bakım hocamız Prof. Dr. Etem Pişkin'e, alerji-immunoloji hocamız Doç. Dr. Mutlu Yüksek'e, genel pediatri hocalarımız Dr. Öğr. Üyesi Zuhal Örnek, Dr. Öğr. Üyesi Hakan Kardeş ve Dr. Öğr. Üyesi Coşkun Ekemen'e teşekkür ediyorum. Bu araştırmayı yaparken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Nazmiye Yüksek'e çok çok teşekkür ediyorum.

Farklı farklı kişilerle de olsa büyük bir ekip olarak geçirdiğimiz dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca mesai sırasında, nöbetlerde çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Özellikle özverilerini ve saygılarını asla eksik etmeyen, çok sevdiğim Aslısu Akdeniz Vurunbigi, Onur Bayırlı, Beray Karademir, Ülkü Benan Sevim, Şefik Yurdakul, Giray Girgin, Hayriye Gökalp, Ezgi Genç, Ahmet Yeni, Can Kurşun, Dudu Selçuk, Havva Nur Gökyar, Sinem Abasız, Özgün Bayırlı'ya; varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim taze uzmanlarımız, taze annelerimiz Nihal Hoşgöl ve Eda Somuncu'ya teşekkür ediyorum. Ve de en sevdiğim, dert ortağım Gözde Güçlü Songür'e teşekkür ediyorum. Tecrübelerini bizimle her zaman paylaşan, eğitimimde azımsanmayacak derecede katkıları olan kıdemlilerime ayrı ayrı teşekkür ediyorum. Ve teşekkürümün en tatlı en güzel kısmı olan tüm çocuklara eğitimime, hasta yaklaşımına katkılarından dolayı teşekkür ediyorum.

Son olarak hayatıma girdiği günden bu yana her şeyi, her anımı güzelleştiren; uzmanlık eğitimimin son yıllarında yaşadığım tüm zorluklara rağmen bana her zaman destek veren Barkın Malkoç'a teşekkür ederek sözlerime son veriyorum.

Dr. Neslihan Dinçer

Zonguldak, 2020

ÖZET

Neslihan Dinçer, Zonguldak ili 6-14 yaş arasındaki çocuklarda anemi prevalansı, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk sağlığı ve hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2020

Amaç: Anemi az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, gelişmiş ülkelerde de en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Erken saptanıp uygun şekilde tedavi edilmezse, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Risk faktörlerinin belirlenip, gerekli önlemler alınarak, aneminin gelişiminin engellenmesi, çocuğun sağlıklı büyüme ve gelişmesinin devamlılığı açısından, anemi geliştikten sonra tedavi edilmesinden çok daha etkin bir yoldur. Çocuklarda anemi en sık demir ve diğer nutrisyonel maddelerin eksiklikleri ile ilgili olarak gelişmektedir. Her ülke için farklı yerleşim bölgeleri ve yaş gruplarına göre değişebilecek risk faktörlerinin belirlenip, önlem alınması, ülke genelinde yapılacak taramalarla mümkün olabilir. Çalışmamız ile Zonguldak ili okul çağı çocuklarında genel anemi prevalansı, nutrisyonel anemilerin prevalansı ve risk faktörlerini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel bir araştırma olup, 2019-2020 yılında aile hekimlerince rutin taramaları yapılan ve yaşları altı-on dört arasında değişen toplam 700 çocuk üzerinde yürütüldü. Zonguldak merkez ilçelerinde rastgele olarak seçilen aile sağlığı merkezlerindeki aile hekimlerine kayıtlı çocuklar araştırmaya dahil edildi. İl sağlık müdürlüğü ve aile sağlığı merkezi sorumlu hekimlerinden gerekli izinler alındı ve tarama sonuçlarına ulaşıldı. Anemi etyolojisi açısından çocukların aileleri arandı ve bilgi alındı.

Bulgular: 700 hastanın 373'ü (%53,3) kız, 327'si (%46,7) erkekti. Yaş ortalamaları $10,56 \pm 2,53$ (min: 6 yıl, max: 14 yıl) idi. Ortalama hemoglobin değeri $13,0 \pm 0,93$ mg/dl (min: 10,2 mg/dl max: 16,6 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) değeri $80,5 \pm 4,23$ fL (min: 63,3 fL max: 95,3 fL), ortalama ferritin değeri $40,3 \pm 24,1$ ng/mL (min: 2,5 ng/mL max: 199 ng/mL), ortalama vitamin B 12 değeri $349,1 \pm 138,9$ pg/mL (min: 83,0 pg/mL max: 934 pg/mL) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 700 çocuktan 74'ünde (%10,5) anemi, 97'sinde (%13,8) demir eksikliği, 38'sinde (%5,4) demir eksikliği anemisi, 63'ünde (%9) vitamin B 12 eksikliği, 14'ünde (%2) ise vitamin B 12 eksikliği anemisi saptandı. Demir ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 19 (%2,7), demir ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi 10 (%1,4) hastada saptandı.

Kız çocuklarında anemi görülme sıklığı, erkek çocuklara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Özellikle 10-14 yaş grubu kızlarda anemi, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin en yüksek oranda olduğu görüldü (%15.4,%19.5, %10.4); ancak tüm çocuklar 6-9 ve 10-14 yaş arası olarak gruplandırılarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Vitamin B 12 eksikliği anemisinin ise 10 yaş üstünde anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü. Çocuklar risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde 10-14 yaş grubu kızlarda anemi ile ağır menstrüel kanama ve aile öyküsü, demir eksikliği ile ağır menstrüel kanama ve yetersiz beslenme, demir eksikliği anemisi ile ise yine ağır menstrüel kanama ve bunun yanısıra emilimi etkileyecek ilaç kullanımının anlamlı ilişkisi olduğu saptandı.

Sonuçlar: Dünya Sağlık örgütü kriterlerine göre Zonguldak ilinde 6-14 yaş arasındaki çocuklarda %10,5 prevalansla anemi hafif düzeyde bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Ancak 10-14 yaş grubundaki anemi prevalansının 6-9 yaş grubundaki anemi prevalansına göre anlamlı oranda yüksek olması, bu yaş grubundaki çocukların anemi gelişimi açısından daha yüksek risk altında olduklarını göstermiştir. Bu durum okul öncesi dönemdeki çocuklar gibi, ergenlik dönemindeki çocukların da nutrisyonel eksiklikler ve anemi açısından yakın tarama ve takiplerinin yapılması ile ilgili ulusal programların oluşturulmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Okul çağı çocuklar, Anemi prevalansı, Demir eksikliği, Vitamin B 12 eksikliği

ABSTRACT

Dinçer N., Anemia prevalence in children between the ages of 6-14 in Zonguldak province, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Medical Specialty Thesis, 2020

Aim: Anemia is one of the most important health problems in developed countries as well as in underdeveloped and developing countries. If not detected early and treated appropriately, it can cause serious morbidity and mortality. Preventing the development of anemia by determining the risk factors and taking necessary precautions is a much more effective way to maintain the healthy growth and development of the child than to treat anemia after it develops. Anemia in children most often develops in relation to deficiencies in iron and other nutritional substances, however, it may be possible to determine risk factors that may vary according to different residential areas and age groups for each country and to take precautions by screening throughout the country. With our study, we aimed to determine the general prevalence of anemia, prevalence of nutritional anemias and risk factors in school age children in Zonguldak province.

Material and Method: This study is a cross-sectional study, which includes 700 children aged between six and fourteen years, who were routinely screened by family physicians in 2019-2020. Children which we included in our study are from randomly selected family health centers in central districts of Zonguldak. Necessary permissions were obtained from the provincial health directorate and family health center responsible physicians and also screening results were obtained with their permission. The families of the children were called one by one, questionnaire applied about the etiology of anemia and other necessary informations.

Diagnosis: Of the 700 patients, 373 (53.3%) were female and 327 (46.7%) were male. Their average age was 10.56 ± 2.53 (min: 6 years, max: 14 years). Average hemoglobin value 13.0 ± 0.93 mg / dl (min: 10.2 mg / dl max: 16.6 mg / dl), mean erythrocyte volume (MCV) value 80.5 ± 4.23 fL (min: 63.3 fL max: 95.3 fL), average ferritin value 40.3 ± 24.1 ng / mL (min: 2.5 ng / mL max: 199 ng / mL), average vitamin B 12 value 349.1 ± 138.9 pg / mL (min: 83.0 pg / mL max: 934 pg / mL). Of the 700 children included in the study, 74 (10.5%) had anemia, 97 (13.8%) iron deficiency, 38 (5.4%) iron deficiency anemia, 63 (9%) vitamin B 12 deficiency and 14 (2%) had vitamin B 12 deficiency anemia. Iron and vitamin B 12 deficiency were found together in 19 (2.7%) patients, and anemia secondary to iron and vitamin B 12 deficiency was found in 10 (1.4%) patients.

The prevalence of anemia in girls was found to be significantly higher than boys. Especially girls in the 10-14 age group had the highest rates of anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia (15.4%, 19.5%, 10.4%); However, when all children were grouped between 6-9 and 10-14 years of age, there was no significant difference. Vitamin B 12 deficiency anemia was found to be significantly higher over the age of 10. When the children were evaluated in terms of risk factors, it was found that there was a significant relationship between anemia and heavy menstrual bleeding and family history, iron deficiency with heavy menstrual bleeding and malnutrition, iron deficiency anemia and heavy menstrual bleeding as well as the use of drugs that affect absorption.

Conclusion: According to the criteria of the World Health Organization, anemia is a mild health problem with a prevalence of 10.5% in children aged 6-14 years in Zonguldak. However, the fact that the prevalence of anemia in the 10-14 age group is significantly higher than the anemia prevalence in the 6-9 age group has shown that children in this age group are at higher risk for developing anemia. This situation reveals the necessity of establishing national programs for close screening and follow-up of adolescent children in terms of nutritional deficiencies and anemia, as in pre-school children.

Keywords: School age children, Anemia prevalence, Iron deficiency, Vitamin B 12 deficiency

İÇİNDEKİLER

Önsöz-ii

Özet-iii, iv

İngilizce Özet (Abstract)-v, vi

İçindekiler-vii

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini-viii

Tablolar Dizini-ix, x

Şekiller Dizini- xı

Giriş-1

Genel bilgiler- 2

Hematopoez- 2

Anemi tanımı- 2

Anemi epidemiyolojisi- 3-5

Anemi etyolojisi ve risk faktörleri- 5-6

Anemi sınıflandırılması- 6-8

Anemiye tanısal yaklaşım- 9-17

Sık görülen anemi nedenleri-18-43

Gereç ve Yöntem- 44

Bulgular- 45-59

Tartışma- 60-66

Sonuçlar- 67-70

Kaynaklar- 71-80

SİMGELER VE KISALTMALAR

WBC: Lökosit sayısı

RBC: Eritrosit sayısı

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

MCV: Ortalama eritrosit volumu

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

RDW: Eritrosit dağılımı

PLT: Trombosit sayısı

MPV: Ortalama platelet volumu

Rtc: Retikülosit

EPO: Eritropoetin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ABO: A,B ve O kan gurubu

Rh: Rhesus

G6PDH: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

HIV: Human immunodeficiency virüs

HÜS: Hemolitik üremik sendrom

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

DİC: Disemine intravasküler koagülasyon

TORCH: Toxoplazma, Other(diğer) virüsler, Rubella, CMV, HSV

LDH: Laktat dehidrogenaz

RES: Retiküloendotelyal sistem

TABLÖLAR

Tablo 1: Yaşıa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı- 3

Tablo 2: Çocukluk çağı anemilerinin morfolojik sınıflaması- 7

Tablo 3: Çocukluk çağı anemilerinin patofizyolojik sınıflaması- 8

Tablo 4: Çocukluk çağı anemilerinde öykü- 10

Tablo 5: Çocukluk çağı anemilerinde fizik muayene- 11

Tablo 6: Tam kan sayımı parametreleri ve yaşıa göre normal değerleri- 13

Tablo 7: Spesifik eritrosit morfolojik bozuklukları- 14,15

Tablo 8: Anemi ile ilişkili kalıtsal sendromlar- 20

Tablo 9: Orak hücre sendromları- 25

Tablo 10: Beta talasemi genotip, klinik ve laboratuvar bulguları-30

Tablo 11: Alfa talasemi genotip, klinik ve laboratuvar bulguları -30

Tablo 12: Demir eksikliği anemisi laboratuvar bulguları- 35

Tablo 13: Vitamin B 12 eksikliği nedenleri- 39

Tablo 14: Folat eksikliği nedenleri- 40

Tablo15: Vitamin B 12 eksikliği tedavisi - 42

Tablo 16: Folat eksikliği tedavisi- 43

Tablo 17: Yaş ve cinsiyet dağılımı- 45

Tablo 18: Tüm çocukların ortalama hemoglobin, ortalama eritrosit volumu, ortalama ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri- 46

Tablo 19: Altı-dokuz yaş çocukların ortalama hemoglobin, ortalama eritrosit volümü, ortalama ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri- 47

Tablo 20: Altı-dokuz yaş çocukların ortalama hemoglobin, ortalama eritrosit volümü, ortalama ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri- 48

Tablo 21: Çocuklarda anemi, demir ve vitamin B 12 eksikliği, demir eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi oranları- 49

Tablo 22: Tüm çocukların risk faktörleri, aktif yakınma ve kilo boy persantilleri- 51

Tablo 23: Altı-dokuz yaş kız çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi ilişkisi- 54

Tablo 24: Altı-dokuz yaş erkek çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi ilişkisi - 55

Tablo 25: On-on dört yaş kız çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi ilişkisi - 58

Tablo 26: On-on dört yaş erkek çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi ilişkisi - 59

ŞEKİLLER

Şekil 1: Periferik yayma örnekleri- 16

Şekil 2: Çocukluk çağı anemilerine tanısal yaklaşım algoritması-17

Şekil 3: G6PDH enzim eksikliği periferik yayma görüntüsü-23

Şekil 4: Herediter sferositoz periferik yayma görüntüsü-24

Şekil 5: Orak hücreli anemi periferik yayma görüntüsü-26

Şekil 6: Beta talasemi intermedia periferik yayma görüntüsü-29

Şekil 7: Hemoglobin H periferik yayma görüntüsü-29

Şekil 8: Demir eksikliği anemisi periferik yayma görüntüsü -35

Şekil 9: Çocukluk çağı demir eksikliği anemisine yaklaşım algoritması-37

Şekil 10: Vitamin B 12 eksikliği periferik yayma görüntüsü-41

GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, kırmızı kan hücre sayısı veya hemoglobin konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanır (1). Çocukluk çağında mental ve fiziksel gelişim üzerinde olumsuz etkisi olması nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Anemi hastalık değil bir bulgudur, öncelikle altta yatan hastalığın tanımlanması ve tedavisi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yayınladığı (1993-2005 yılı arasında verileri içeren) raporda dünya çapında 1.62 milyar insanda anemi görülmektedir ve anemi prevalansı % 24.8 dir, okul çağı çocuklarda ise anemi prevalansı % 25,4'dır (2). Türkiye'de ise tüm çocukları içeren bir prevalans çalışması olmayıp, farklı şehirlerde yapılan çalışmalara göre yorum yapmak mümkündür. Aydın ilinde 2011 yılında okul çağı çocuklarda yapılan bir çalışmada 496 çocuk çalışmaya dahil edilmiş, % 15,7 oranında anemi, %8,3 oranında demir eksikliği saptanmıştır (3). Trabzon ilinde 2016 yılında okul çağı çocuklarda yapılan bir çalışmada 608 çocuk çalışmaya dahil edilmiş, %3,5 oranında anemi, %3,2 oranında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (4).

Çocukluk çağı anemilerinin en sık nedeni demir eksikliği anemisidir. Çocuğun ek bir hastalık öyküsü yoksa aneminin önlenabilir nedenlerinden birisidir. Diğer besinsel eksiklikler de (vitamin B 12, folat) benzer şekilde önlenabilir anemi nedenleri arasındadır. Çocukluk, büyüme ve gelişimin en hızlı olduğu dönemdir ve bu dönemde anemi ile ilgili ortaya çıkacak sorunlar kalıcı olabilir. Bu nedenle gerekli önlemlerin alınarak gelişiminin engellenmesi hastalığı tedavi etmekten çok daha uygundur. Önlem almak için gerekli olan verilere ulaşmak taramalarla mümkün olabilir. Biz de bu tez ile Zonguldak ili okul çağı çocuklarında anemi prevalansı ve özellikle nutrisyonel anemilerin dağılımını saptamayı hedef aldık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1 Hematopoez

Hematopoez, hematopoetik kök hücrelerin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve maturasyonu sonucunda kan hücrelerinin oluşumudur. Embriyo ve fetusta hematopoez üç evrede devam eder. Gestasyonun 10-14. günleri arasında yolk salk kesesinde başlar, bu evre mezoblastik evre olarak adlandırılır. Gestasyonun 6-8. haftalarında yolk salk kesesinin yerini karaciğer alır ve bu evre hepatik evre olarak adlandırılır. Karaciğer gestasyonun 24. haftalarına kadar hematopoezde predominant organdır. İkinci trimesterde kemik iliğinde de hematopoez başlar ve gestasyonun 24. haftası ve sonrasında kemik iliğinde devam eder, bu evre de medüller evre olarak adlandırılır. Hematopoez sürecinde eritropoetin, trombopoetin, çok sayıda interlökin (IL) rol oynamaktadır (5, 6).

Eritropoetin (EPO) eritroid prekürsörlerin proliferasyon ve maturasyonunda önemli rol oynar, eritroid prekürsörler üzerinde spesifik bir reseptöre bağlanarak etki eder. Bu reseptörlerin üretilmesi hipoksi bağımlı faktör (HIF) tarafından regüle edilir. Doğumda hemoglobin (Hb) değerinin yüksek olması intrauterin dönemdeki hipoksi ile ilişkilidir (5, 6).

1.2 Anemi Tanımı

Anemi, kırmızı küre sayısı veya kan hemoglobin konsantrasyonunun azalması olarak tanımlanır. Hemoglobin değerleri yaş, ırk ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit, eritrosit ve eritrosit indekslerinin ortalama ve alt sınırları tablo 1’ de gösterilmektedir (1, 7).

Tablo 1: Yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin, hemotokrit, eritrosit ve eritrosit indekslerinin ortalama ve alt sınırları

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

Hb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, RBC: Kırmızı hücre sayısı, OEV: Ortalama eritrosit volümü, OEH: Ortalama eritrosit hacmi, OEHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, Rtc: Retikülosit

1.3 Anemi Epidemiyolojisi

Anemi, dünya çapında yaygın bir sağlık sorunudur ve en sık nedeni demir eksikliğidir. Diğer sık görülen anemi nedenleri; menstrüal kanamanın fazla olması, gastrointestinal kanama, parazitik enfeksiyonlar veya kronik enfeksiyonlar (malaria, tüberküloz, HIV), malignite, demir dışında diğer mikrobelerin (vitamin A ve vitamin B12, folik asit, riboflavin, bakır) eksiklikleridir (2, 8).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1993-2005 yılları arasında dünya genelinde 192 ülkeden elde edilen verilerle 2008 yılında anemi raporu yayınlamış ve popülasyonu okul öncesi çocuklar, okul çağı çocuklar, reproduktif çağıdaki gebe olmayan ve gebe kadınlar, erkekler, yaşlılar olarak gruplara ayırmıştır. Bu rapora göre dünya çapında 1.62 milyar insanda anemi görülmektedir ve anemi prevalansı % 24,8'dir (2).

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde en yüksek prevalans okul öncesi çocuklarda (%47,4), en düşük prevalans yetişkin erkeklerde (%12,7) saptanmıştır. Okul çağı çocuklarda ise anemi prevalansı % 25,4 olarak saptanmıştır (2).

Klinik olarak ciddi düzeyde anemiler, kadın ve çocuk ölümlerinden sorumludur. Bir ülkede aneminin ciddi bir sağlık problemi olup olmadığının anemi prevalansı ile yakından ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Anemi prevalansı $\leq 4,9$ olduğunda toplum sağlığı açısından sorun oluşturmadığı, %5,0–19,9 arasında hafif düzeyde, %20,0–39,9 arası orta düzeyde, $\geq 40,0$ olduğunda ciddi bir toplum sağlığı sorunu oluşturduğu kabul edilmiştir. Özellikle okul öncesi çocuklarda anemi; gelişmiş ülkelerde dahi en az orta düzeyde halk sağlığı sorunu olmaya devam etmiştir (2).

Dünya Sağlık Örgütü benzer şekilde 1995-2011 yılları arasında 190 ülkeden elde edilen verilerle 2015 yılında bir anemi raporu daha yayınlamıştır ve popülasyonu okul öncesi çocuklar, reproduktif çağ gebe olmayan kadınlar ve gebe kadınlar olarak gruplara ayırmıştır. Bu rapora göre en yüksek anemi prevalansı okul öncesi çocuklarda (%42,6), en düşük anemi prevalansı ise reproduktif dönem gebe olmayan kadınlarda (%29) saptanmıştır. Bu raporda Türkiye’de okul öncesi çocuklar ve kadınlarda anemi prevalansı %20,0–39,9 arası olarak saptanmış ve Türkiye aneminin orta derecede sağlık problemi olduğu bir ülke olarak belirlenmiştir (8).

Aneminin en sık nedeninin (DSÖ 2008 ve 2015 raporlarında) demir eksikliği olduğu görülmüş ve riskli dönemlerde (çocuklar, reproduktif çağıdaki gebe olmayan kadınlar ve gebe kadınlar) demir profilaksisinin önemi dünya genelinde vurgulanması gerektiği anlatılmıştır (2, 8, 9).

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı çocuklardaki demir eksikliği anemisinin önlenmesi amacıyla 2004 yılında “Demir Gibi Türkiye” programını başlatmış olup, bebeklere 4. aydan itibaren (özel durumlar dışında) ücretsiz demir desteği yapılmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından bu program ile sağlanan demir profilaksisinin etkinliğini belirlemek üzere 2009 yılında “12-23 aylık çocuklarda demir kullanımı araştırması raporu” yayınlanmıştır. 1880 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir (10).

Çocukların %73,8'ine demir profilaksisi önerilmiş ve demir profilaksisi önerilen çocukların %95,0'inin demir profilaksisini kullanmış olduğu saptanmıştır. Demir desteği başlama yaşı ortalama 6 ay olup, devamlılık süresi ortalama 4 ay olarak belirlenmiştir. Demir desteği kullanan çocukların %80'i demir desteğini haftanın 5-7 günü almıştır. Demir profilaksisinin etkin şekilde kullandığı saptanan 12-24 ay arasındaki çocuklarda anemi sıklığı %7,8 olarak saptanmış olup, demir profilaksisi ile etkili bir sonuç elde edildiği gösterilmiştir (10).

1.4 Anemi Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Özellikle az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde anemi etyolojisine bakıldığında üç majör grupta incelemek mümkündür: Genetik ilişkili anemiler, beslenme ilişkili ve enfeksiyon hastalıkları ilişkili anemiler. Genetik ilişkili hemoglobin hastalıklarına talasemiler, hemoglobin varyantları, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi örnekler verilebilir. Beslenme ilişkili anemilere demir eksikliği, vitamin B 12 eksikliği, folik asit eksikliği, vitamin A eksikliği, protein enerji malnutrisyonu ilişkili anemiler örnek verilebilir. Son olarak enfeksiyon hastalıkları ilişkili anemilere; malaria, schistosomiyazis, tüberküloz, AIDS, leishmanyazis, tropikal sprue ve ince bağırsağın diğer malabsorpsiyon sendromları örnek verilebilir (11, 12).

Anemi nedenlerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesi ön tanı açısından fikir verebilir. Doğum sonrası ve erken infantil (0-3 ay) dönemde en sık gördüğümüz anemi fizyolojik anemidir. Bu durumun nedeni doğum sonrası eritropoezin hızla azalmasıdır. Özellikle postnatal altı ve dokuzuncu haftalar arasında Hb değeri 11 g/dL'ye kadar düşebilir (1, 11, 13, 14).

Yenidoğan ve erken infantil dönemde patolojik anemi düşündürecek bulgular;

- Yenidoğan döneminde Hb değerinin 13,5 g/dL altında olması
- Fizyolojik anemi döneminde Hb değerinin beklenen değerin altında olması (örn. <9 g/dL)
- Hemoliz bulguları (sarılık, koyu renk idrar, iritabilite, emmede zayıflık gibi) dır (1, 11, 13, 14).

Yenidoğan ve erken infantil dönemde en sık patolojik anemi nedenleri; intrauterin veya perinatal kan kaybı, immün hemolitik hastalık (Rh ya da ABO uyumsuzluğu), konjenital enfeksiyonlar (TORCH), ikizden ikize transfüzyon ve konjenital hemolitik anemilerdir (örn. herediter sferositoz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği) (13, 14)

İnfanıl dönem (özellikle 3-6 ay) hemoglobinopatilerin sık görüldüğü dönemdir (örn. talasemiler). Erken çocukluk ve okul çağı çocuklarda ise en sık anemi nedeni demir eksikliği anemisidir (1, 7 11).

X' e bağılı geğış gösteren hastalıkların erkek cinsiyette görölmesi de etyolojiyi belirlemede önemli bir faktördür. Örneğın; glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği X'e bağılı geğış göstermektedir (1, 7, 11).

İrk ve etnisite özellikle hemoglobinopati ve enzimopatilerin ayırımında önem kazanmaktadır. Örneğın; talasemi sendromları Akdeniz ölkeleri ve Güneybatı Asya ölkelerinde daha yaygın görölür (1, 7, 11).

1.5 Anemi sınıflandırması

Anemi, patofizyolojik veya morfolojik olarak sınıflandırılır. Pratikte sıklıkla morfolojik sınıflandırma kullanılır.

1.5.1 Morfolojik Sınıflandırma

Anemilerin morfolojik sınıflandırmasında ortalama eritrosit hacmi (OEH) kullanılır. Ortalama eritrosit hacminin düşük, normal sınırlarda ve yüksek olması sırasıyla mikrositik, normositik ve makrositik anemi olarak tanımlanır. Bu grupların kendi içinde retikülosit sayımına göre ayırıcı tanısı yapılabilir. Mikrositik, normositik ve makrositik anemi nedenleri tablo 2’de belirtilmiştir (11, 13, 15).

Tablo 2: Çocukluk çağı anemilerinin morfolojik sınıflaması

Mikrositik anemi	Normositik anemi	Makrositik anemi
<i>Retikülosit sayısı düşük veya normal</i> Demir eksikliği Talasemi taşıyıcılığı Kronik hastalık anemisi /İnflamasyon Kurşun zehirlenmesi Sideroblastik anemi Bakır eksikliği Vitamin B6 eksikliği Atransferrinemi <i>Retikülosit sayısı yüksek</i> Talasemi sendromları (α/β talasemi) Hemoglobin C,E hast. Piropoikilositoz	<i>Retikülosit sayısı düşük veya normal</i> Kronik hastalık anemisi /İnflamasyon RBC aplazi (enfeksiyon, ilaç) Malignite Endokrinopati Böbrek yetmezliği Akut kanama (erken dönem) Hipersplenizm Diseritropoetik anemi II Hemofagositik sendrom <i>Retikülosit sayısı yüksek</i> Otoimmün hemolitik anemi Hipersplenizm Mikroanjyopati (HÜS, TTP, DİC, Kassabach-merrit) Membranopati (sferositoz, eliptositoz, ovalositoz) Enzimopati (G6PDH, PK eksikliği) Hemoglobinopatiler (Orak hücreli anemi)	<i>Retikülosit sayısı düşük veya normal</i> Folat eksikliği Vitamin B 12 eksikliği Kazanılmış aplastik anemi Konjenital aplastik anemi (Diamond-Blackfan, Fanconi anemisi, Pearson sendromu) İlaç ilişkili Trizomi 21 Hipotiroidizm Orotik asidüri Karaciğer hastalığı Tiamine yanıtı anemi Miyelodisplazi <i>Retikülosit sayısı yüksek</i> Diseritropoetik anemi I, III Çok yüksek retikülosit sayısının olduğu aktif hemoliz

RBC: eritrosit hücresi, HÜS: hemolitik üremik sendrom, TTP: trombotik trombositopenik purpura, DİC: diseminat intravasküler koagülasyon, G6PDH: glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, PK: pirüvat kinaz.

1.5.2 Patofizyolojik Sınıflandırma

Anemiler patofizyolojik olarak üç ana grupta incelenir: Eritrosit üretim bozukluğu, eritrosit maturasyon bozukluğu ve eritrosit yıkımı. İlgili hastalıklar tablo 3'te belirtilmiştir (11, 13, 16).

Tablo 3: Çocukluk çağı anemilerinin patofizyolojik sınıflaması

Eritrosit üretim bozukluğuna bağlı	1. Kemik iliği yetersizliği Aplastik anemi (konjenital/kazanılmış) Saf eritrosit aplazisi (konjenital/kazanılmış) Kemik iliği tutulumu (maligniteler, osteopetrozis, miyelofibrozis) Pankreas yetersizliği ve kemik iliği hipoplazisi 2. EPO üretiminde bozukluk Kronik renal hastalık Hipotiroidizm, hipopituitarizm Kronik inflamasyon Protein malnutrisyonu Oksijene afinitesi azalmış hemoglobin tipleri
Eritrosit maturasyon bozuklukları ve inefektif eritropoez	1. Sitoplazmik maturasyon bozuklukları Demir eksikliği Talasemi sendromları Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi 2. Nükleer maturasyon bozuklukları Vitamin B 12 – folat eksikliği Tiamine cevap veren megaloblastik anemi 3. Primer diseritropoetik anemiler (tip 1,2,3,4) 4. Eritropoietik protoporfiri
Eritrosit yıkımında artış	1. Hemolitik anemiler: Otoimmün hemolitik anemi Mikroanjiopati (HÜS, TTP, DİC, Kassabach-merrit) Membranopati (sferositoz, eliptositoz, ovalositoz) Enzimopati (G6PDH, PK eksikliği) Hemoglobinopatiler (Orak hücreli anemi, talasemiler) Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri 2. Eritrositlerin termal hasarı 3. Eritrositlerin oksidanlara bağlı hasarı 4. Enfeksiyon ajanlarına bağlı eritrosit hasarı

HÜS: hemolitik üremik sendrom, TTP: trombotik trombositopenik purpura, DİC: disemine intravasküler koagülasyon, G6PDH: glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, PK: pirüvat kinaz.

1.6 Anemiye Tanısal Yaklaşım

1.6.1 Öykü ve fizik muayene

Çocukluk çağında tüm hastalıkların ön tanı ve tanısında önemli olan ayrıntılı öykü ve fizik muayene, anemi tanısında da oldukça önemlidir. Öyküde sorgulanması gereken durumlar özellikle yaş, cinsiyet, ırk, beslenme özellikleri, kronik hastalık, sürekli kullandığı ilaçlar, geçirilmiş enfeksiyon, seyahat öyküsü, aile öyküsü, aneminin seyri ve büyüme gelişme geriliğidir. Ayrıntılar tablo 4'te belirtilmiştir (1, 11, 18, 19).

Aneminin klinik bulguları yaş grubuna göre ve akut/kronik kompanse olmasına göre değişiklik gösterir. Akut gelişen anemide hemoglobin düzeyine göre halsizlik, solukluk, sarılıktan kalp yetmezliğine kadar değişen klinik tablolar görülebilir. Kronik anemide ise kompensatuar mekanizmalar nedeniyle semptom ve bulgular daha hafiftir (16, 19, 20).

Yenidoğan ve infantil dönemde emmede azalma, iritabilite gibi spesifik olmayan semptomlar ortaya çıkar. Yanlış veya eksik tanıların önlenmesi için fizyolojik anemi dönemini ve yenidoğan Hb alt sınırının 13,5 g/dL olduğunu gözden kaçırmamak gerekir. Bu dönemde en sık görülen patolojik anemi nedenleri perinatal kan kaybı, konjenital enfeksiyonlar, immün hemolitik hastalık (Rh uyuşmazlığı gibi) ve konjenital hemolitik hastalık (herediter sferositoz gibi) olduğundan perinatal öykünün sorgulanması çok önemlidir. Annenin gebelik dönemindeki takibi, doğum süreci, doğum sonrasında sarılık, anne bebek arasındaki kan uyuşmazlığı mutlaka sorgulanmalıdır (13, 18). Okul öncesi ve okul çağı çocuklarda halsizlik, solukluk, egzersiz intoleransı, çarpıntı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Bu yaş grubunda hastalıkla ilişkili olabilecek spesifik bulgular da gözlenebilir. Örneğin vitamin B 12 eksikliğinde nöropsikiyatrik bulgular, demir eksikliği anemisinde pika gibi. 6 aydan sonra çocukluk çağında en sık anemi nedeni demir eksikliği anemisidir; çünkü 6-36 ay büyümenin en hızlı olduğu ve demir eksikliğinin en sık görüldüğü dönemdir (16, 17, 19). Fizik muayenede ise sıklıkla palmar çizgilerde, dilde, konjonktivalarda, tırnak yataklarında solukluk gözlenebilir ve taşikardi, üfürüm gibi oskültasyon bulguları saptanabilir. Bu bulgular genellikle ciddi anemilerde saptanır (Hb<7 g/dL). Fizik muayenede nadir görülen; fakat ayırıcı tanıda önemli olan bulgular tablo 5'te özetlenmiştir (1, 16, 17, 19).

Tablo 4: Çocukluk çağı anemilerinde öykü

Yaş	Yenidoğan ve erken infant döneminde immün hemolitik anemi, intrauterin enfeksiyon ve herediter hastalıklar daha sık gözlenir. 3-6 aylık dönemde hemoglobinopatiler daha sık gözlenir. 6 ay ve sonrasında demir eksikliği anemisi en sık nedendir.
Cinsiyet	X-bağılı geçiş gösteren genetik hastalıklar (örn.G6PDH eksikliği, X'e bağlı sideroblastik anemi) erkeklerde daha sık gözlenir.
İrk	Hemoglobin S, C sıklıkla siyahi ve Latin Amerika toplumlarında gözlenir. Talasemi, sıklıkla Akdeniz ve Güneybatı Asya toplumlarında gözlenir. G6PDH eksikliği, Sefarad yahudileri, Filipinler, Yunanlar, Sardinyalılar ve Kürtler'de daha sıktır.
Semptomlar	Skleralarda veya ciltte sarılık, idrar renginde değişiklik hemolitik hastalık düşündürmelidir. Hematemez, epistaksis, menstüreal kanama kan kaybı veya demir eksikliğine bağlı anemi düşündürmelidir. Enfeksiyon bulguları enfeksiyon ilişkili anemileri düşündürmelidir.
Anemi öyküsü	Tekrarlayan anemi atakları kalıtsal hastalığı düşündürmelidir. Önceki hemoglobin değerleri normal ise kazanılmış anemi nedenleri düşünülmelidir. Yenidoğan döneminde sarılık hemolitik süreçleri düşündürür. Yenidoğan döneminde anemi ve mikrositoz intrauterin kan kaybı veya alfa talasemiyi düşündürür (Normalde yenidoğan döneminde eritrositler makrositerdir).
Kronik hastalık	Kronik karaciğer-böbrek hastalığı, hipotiroidi, malignite, inflamatuvar hastalık veya otoimmün hastalıklar anemi ile ilişkili olabilir.
İlaç veya toksin	Bakla yenmesi sonrasında anemi genellikle G6PDH ilişkilidir. Yağlı boya/seramik/ev yapı malzemeleri ile temas kurşun toksisitesi ile ilişkili anemi nedeni olabilir.
Aile öyküsü	Aile bireylerinde sarılık, safra taşı ve splenomegali olması kalıtsal hemolitik anemiler (örn. herediter sferositoz) açısından anlamlıdır
Beslenme	Düşük demir içerikli formula kullanımı 1 yaştan önce inek sütü alımı veya bir yaş sonrası inek sütünün fazla alımı Demir içeriği yüksek besinlerden zayıf beslenme demir eksikliği risk faktörleridir.
Seyahat	Malarya veya tüberküloz vakalarının sık olduğu endemik bölgelere seyahat enfeksiyon ile ilişkili anemiye neden olabilir.
Fiziksel/mental gelişim	Büyüme-gelişme geriliği durumunda demir eksikliği, vitamin B 12 eksikliği, folik asit eksikliği ve Fankoni anemisi gibi anemi nedenleri düşünülebilir.

Tablo 5: Çocukluk çağı anemilerinde fizik muayene

Hiperpigmentasyon	Fankoni anemisi
Peteşi-purpura	Otoimmün hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom, aplastik anemi, kemik iliği infiltrasyonu
Yalancı sarılık-karotenemi	İnfan döneminde demir eksikliği
Sarılık	Hemolitik anemi, aplastik anemi, hepatit
Kavernöz hemanjiom	Mikroanjiopatik hemolitik anemi
Alt ekstremitelerde ülser	Orak hücreli anemi ve talasemi
Frontal bossing, malar ve maksiller kemiklerde çıkıntı	Konjenital hemolitik anemi, talasemi major ve ciddi demir eksikliği anemisi
Mikrokornea	Fanconi anemisi
Konjonktiva ve retina damarlarında tortiyosite ve mikroanevrizma	Orak hücreli anemi
Katarakt	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, galaktozemi (yenidoğan dönemi hemolitik anemisi)
Vitröz hemoraji	Orak hücreli anemi
Retinal hemoraji	Kronik, ciddi anemi
Göz kapaklarında ödem	Enfeksiyöz mononükleoz, eksüdatif enteropati, böbrek yetmezliği
Körlük	Osteopetrozis
Glossit Angular stomatit	Vitamin B12 ve demir eksikliği
Tek taraflı pektoral kas yokluğu	Poland sendromu
Kalkan göğüs	Diamond-blackfan sendromu
Kaşık tırnak	Demir eksikliği anemisi
Splenomegali	Konjenital hemolitik anemi, lösemi, lenfoma, akut enfeksiyon

1.6.2 Laboratuvar bulguları

Tam kan sayımının ve periferik yayma yorumlanması

Tam kan sayımının doğru sonuç vermesi hastadan alınması, cihazda çalışılması ve yorumlanması ile doğrudan ilişkilidir. Etkileyebilecek durumlar üç evrede incelenir. Preanalitik evrede; hasta ilişkili lökositöz, trombosit agregatları, hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperbilirubinemi, hemoliz kan sayımı sonuçlarını etkiler. Antikoagülan içerikli mor kapaklı tüpe uygun koşullarda kan alınmalıdır. En geç 2-6 saat içinde kan çalışılmalıdır. 24 saat kadar +4 C’de bekleyebilir. Analitik evrede; cihaz ile ilişkili teknik özellikler ve kalibrasyon önem kazanmaktadır. Postanalitik evrede ise; laboratuvarda raporlama öncesi düzeltme gerekiyorsa yapılmalıdır. Son aşamada klinisyenin tecrübesi ile ilişkili olarak değişir (21, 22).

Anemi ile ilişkili parametreler eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama hemoglobin ağırlığı (MCH), ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), hemotokrit (Hct), retikulosit (Rtc) ve eritrosit dağılımını gösteren RDW’dır. Yaşa göre değişiklik gösteren bu değerler tablo 6’da gösterilmiştir (23).

Çocukluk çağı anemisini değerlendirirken diğer seriler, yani lökosit ve trombosit sayılarının normal olduğundan emin olunmalıdır. Diğer serilerin etkilendiği durumlarda farklı hastalık grupları düşünülür. Pansitopeni durumunda; lösemi, miyelosupresif ilaç/toksinler, aplastik anemi, hipersplenizm, enfeksiyon, vitamin B 12 ve folik asit eksikliği ön planda düşünülmelidir. Anemi ve düşük trombosit durumunda; hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, disemine intravasküler koagülasyon, Evans sendromu ön planda düşünülmelidir. Anemi ve yüksek trombosit durumunda ise demir eksikliği anemisi, enfeksiyon ve postsplenektomi ön planda düşünülmelidir. Anemi ve yüksek lökosit durumunda ise lösemi ve enfeksiyonlar ön planda düşünülmelidir (1, 20, 24).

Tablo 6: Tam kan sayımı parametreleri ve yaşa göre normal değerleri

Parametre	Açıklama	Normal aralık
Hemotokrit (HCT/Hct)	-	0-30 gün %44-70 1-24 ay %32-42 2-9 yaş %33-43 10-18 yaş (E) %36-47 10-18 yaş (K) %35-45
Hemoglobin (Hb)	-	0-30 gün 15.0-24.0 g/dL 1-24 ay 10.5-14.0 g/dL 2-9 yaş 11.5-14.5 g/dL 10-18 yaş (E) 12.5-16.1 g/dL 10-18 yaş (K) 12.0-15.0 g/dL
Ortalama Eritrosit Hemoglobin Ağırlığı (MCH)	Eritrosit başına düşen hemoglobin ağırlığını gösterir	0-30 gün 33-39 pg 1-24 ay 24-30 pg 2-9 yaş 25-31 pg 10-18 yaş (E) 26-32 pg 10-18 yaş (K) 26-32 pg
Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC)	Eritrosit başına düşen hemoglobin konsantrasyonunu gösterir	32-36 g/dL
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV)	Ortalama eritrosit hacmini gösterir	0-30 gün 99-115 mm ³ 1-24 ay 72-88 mm ³ 2-9 yaş 76-90 mm ³ 10-18 yaş 78-95 mm ³
Lökosit sayısı (WBC)	-	0-30 gün 9.1-34.0 bin/μL 1-24 ay 6.0-14.0 bin/μL 2-9 yaş 4.0-12.0 bin/μL 10-18 yaş 4.0-10.5 bin/μL
Nötrofil	-	3.0-5.8 bin/μL (%54-62)
Lenfosit	-	1.5-3.0 bin/μL (%25-33)
Monosit	-	0,28-0,5 bin/μL (%3-7)
Eoznofil	-	0,05-0,25 bin/μL (%1-3)
Bazofil	-	0,01-0,05 bin/μL (%0-0.75)
Eritrosit sayısı (RBC)	-	(E) 4.7-6.1 milyon/μL (K) 4.2-5.4 milyon/μL
Trombosit sayısı (PLT)		1-7 gün 84-478 bin/μL >7 gün 150-400 bin/μL
Retikulosit sayısı (Rtc)		1 gün %0.4-6.0 1-4 hafta %<0.1-1.2 5-6 hafta %<0.1-2.4 7-8 hafta %0.1-2.9 9-10 hafta %<0.1-2.6 11-12 hafta %0.1-1.3 1-18 yaş %0.5-1.5

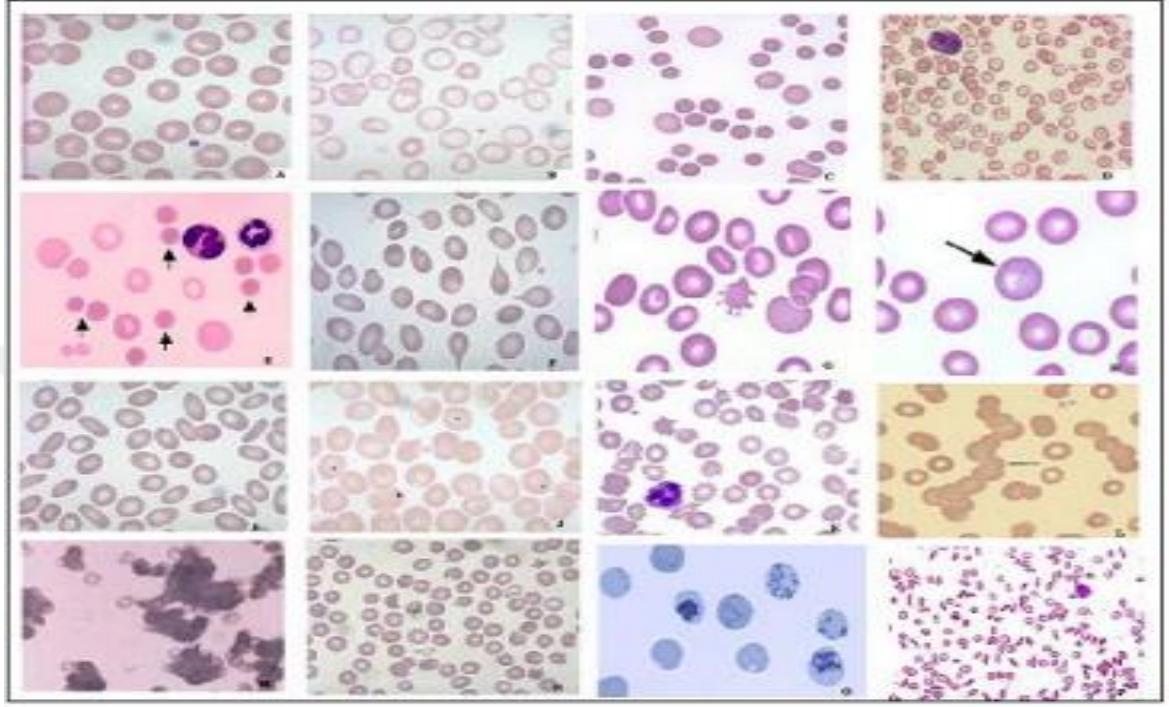
Çocukluk çağı anemilerini değerlendirirken periferik yayma oldukça önemlidir. Pratikte normal bir eritrosit hücresinin boyutu yaklaşık olgun bir lenfositin nükleus boyutuna denk gelir. Düzgün, yuvarlak bir kontüre sahiptir. Santral solukluğu total eritrositin 1:3'ünü oluşturur. Lökositler, sıklıkla matür nötrofil, lenfosit ve monositler şeklinde bulunurlar. Özel durumlar dışında nadiren de eozinofil ve bazofil görülür. Lenfositler periferik yaymada %30-40 oranında bulunur, boyutları eritrositlerin yaklaşık iki katıdır ve düzgün sınırlıdırlar. Nötrofiller ise periferik yaymada %50-60'ını oranında bulunurlar, düzgün sınırlıdırlar, çekirdekleri 2-3 lobludur. Trombositler ise küçük, çekirdeksiz hücrelerdir ve periferik yaymada kümeler şeklinde görülürler. Her görülen küme 10 bin trombosit hücresi anlamına gelmektedir ve en az 10-15'li kümeleri görmek gerekir (1,8). Anemi ile ilgili ayırıcı tanıda önemli olabilecek eritrosit boyut, şekil, renk, inklüzyon cisimcikleri ve açıklaması tablo 7'de anlatılmıştır. Şekil 1'de de görsel olarak gösterilmiştir (11, 24, 25).

Tablo 7: Spesifik eritrosit morfolojik bozuklukları

Şekil	Hastalıklar
Sferosit	Hereditör sferositoz Otoimmün hemolitik anemi G6PDH eksikliği, PK eksikliği ABO uyumsuzluğu Mikroanjiopatik hemolitik anemi(HÜS,TTP,DİC) Hipersplenizm Yanıklar Posttransfüzyon
Şistosit	Mikroanjiopatik hemolitik anemi(HÜS,TTP,DİC) Ağır hemolitik anemiler Prostetik kapak Renal ven trombozu Yanıklar Akut tubuler nekroz, glomerulonefrit Sistemik amiloidoz Karaciğer sirozu Dissemine karsinomatosis Konnektif doku hastalığı
Heinz cisimciği	Yenidoğan Talasemi Aspleni Kronik karaciğer hastalığı

Hedef hücre	Talasemi sendromları Orak hücre anemisi Ciddi düzeyde demir eksikliği Splenektomi- Hiposplenizm Obstruktif karaciğer hastalığı Abetalipoproteinemi, Lesitin kolesterol açıltransferaz eksikliği
Eliptosit	Hereditör eliptositozis Demir eksikliği anemisi Talasemi majör Ciddi bakteriyel enfeksiyon Megaloblastik anemi Malaria
Gözyaşı hücresi	Yenidoğan Talasemi majör Lökoeritroblastik reaksiyon Miyeloproliferatif hastalık
Howel jolly cisimciği	Postsplenektomi/ Hiposplenizm Yenidoğan Megaloblastik anemi Diseritropoetik anemi
Bazofilik noktalanma	Hemolitik anemi Demir eksikliği anemisi Kurşun zehirlenmesi
Stomatosit	Artefakt veya normal Hereditör stomatozis Talasemi Akut alkolizm Karaciğer hastalığı Malignite
Ekinosit	Artefakt Karaciğer hastalığı Böbrek hastalığı Dehidratasyon Peptik ülser-gastrik karsinom
Akantosit	Abetalipoproteinemi Malabsorpsiyon Vitamin E eksikliği Mikroanjiopatik hemolitik anemi (HÜS, TTP, DİC) Postsplenektomi, hiposplenizm Karaciğer hastalığı Hipotiroidi
Orak hücre	Orak hücre anemisi

Şekil 1- Periferik yayma örnekleri Normal eritrosit, Hipokromi, Makrositoz, Hedef hücresi, Sferosit, Gözyaşı hücresi, Akantosit, Bazofilik noktalanma, Eliptositoz, Howell-Jolly cisimciği, Ekinosit, Rulo formasyon, Eritrosit aglütinasyon, Şistosit, Retikülosit, Orak hücre (soldan sağa sırayla)



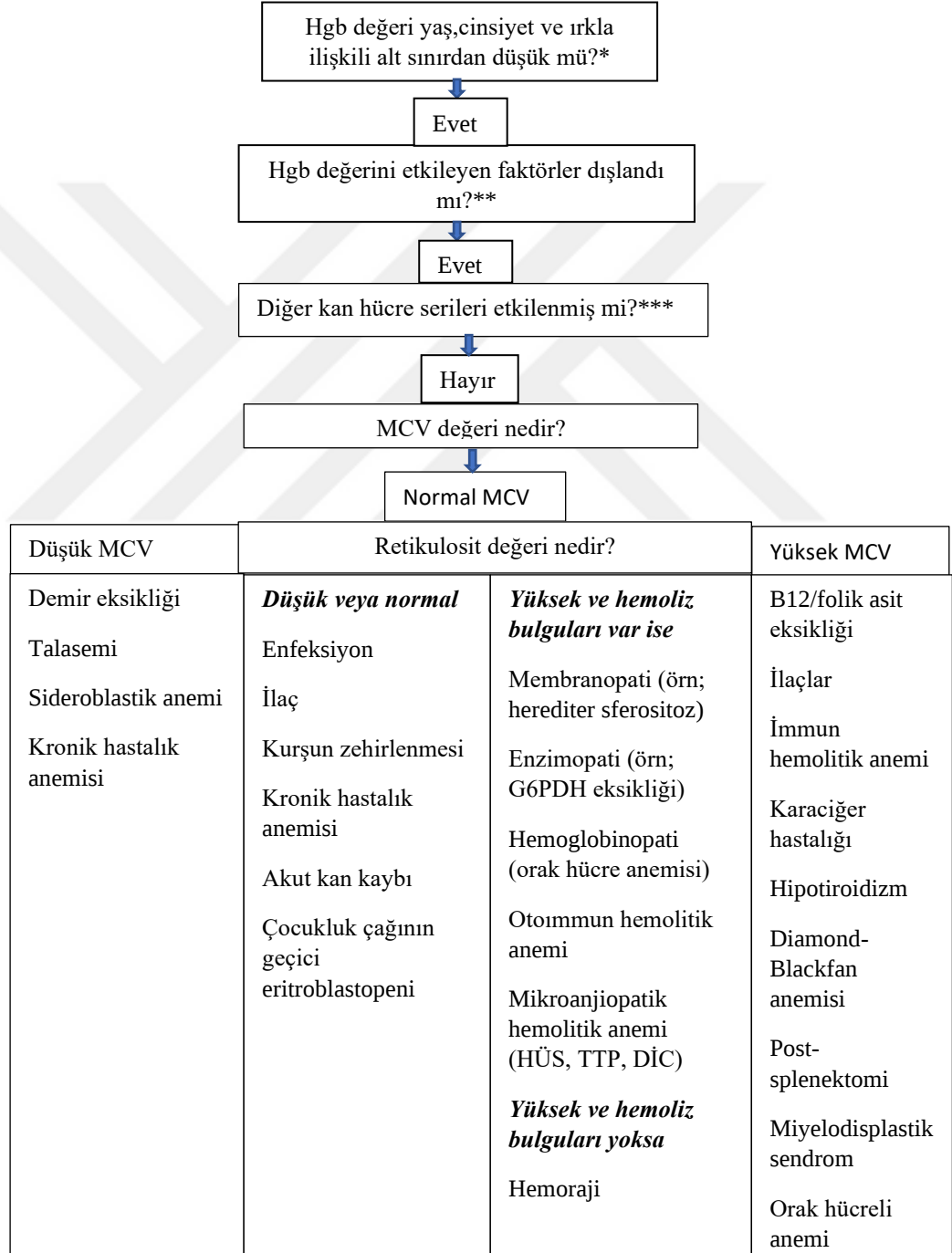
1.6.3 Anemi tanı algoritması

Çocukluk çağı anemisinde tanısal yaklaşım basamakları;

1. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
2. Hb alt sınırının yaşa göre belirlenmesi
3. Yanlış sonuçlara neden olabilecek durumların dışlanması
 - a. Fizyolojik anemi dönemi
 - b. Kapiller örnek alındı ise uygun şekilde çalışmak
 - c. Kan örneğini uygun koşullarda almak ve doğru zamanda (genellikle 2-6 saat içinde), uygun cihazda çalışmak
 - d. Hiperglisemi, hiperlipidemi, yüksek immunglobulin düzeyi, lökositoz, trombosit agregatları, hemoliz gibi durumlar
4. Diğer serilerin etkilenmiş olup olmamasının değerlendirilmesi

5. İzole anemi ise sıklıkla ortalama eritrosit hacmine göre sınıflandırılır, şekil 2’de algoritma üzerinde de belirtilmiştir.
6. Ön tanı oluştuğunda ise hastalığa spesifik ek tetkikler yapılmalıdır. Örneğin; demir eksikliği anemisi ön tanısı ile demir parametreleri, talasemi ön tanısı ile hemoglobin elektroforezi bakılabilir. (1, 11, 20, 24).

Şekil 2: Çocukluk çağı anemilerine tanısal yaklaşım algoritması



*, **, ***: Metinde belirtilmiştir.

1.7 Çocukluk Çağında Sık Görülen Anemiler

1.7.1 Fizyolojik anemi

Anemi yenidoğan döneminde sık görülen hematolojik hastalıktır. Daha çok preterm bebekleri etkiler. Preterm veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerin büyük çoğunluğunun anemiye sekonder kan transfüzyonu ihtiyacı olur. Bunun yanında tüm yenidoğanlarda postnatal dönemde fizyolojik anemi dönemi olur. Term yenidoğanlarda postnatal 8-10. haftalar arasında, doğumda 14.6-22.6 g/dL olan hemoglobin değerleri 10.0-12.0 g/dL ye kadar düşer. Bunun nedeni intrauterin dönemde hipoksik ortamda olan bebeğin, doğum sonrası oksijenlenmesinin artması sonucunda EPO düzeyinin düşmesidir. Postnatal 3-6. aylar arasında hemoglobin düzeyi yükselerek normal düzeylere ulaşır. Term bebeklerin aksine preterm bebeklerde daha erken dönemde başlayan fizyolojik anemi, daha derin düzeylerde görülür ve daha uzun sürer (26, 27).

1.7.2 Yenidoğan ve erken infantil dönemde patolojik anemi nedenleri

Yenidoğan döneminde aneminin ayırıcı tanısında perinatal öykü önemlidir. İntrauterin dönemde de eritropoez devam ettiğinden eritrosit yapım ve maturasyonunu etkileyecek hastalıklar fetus ve yenidoğanda anemiye neden olur. Prenatal öyküde annenin gebelikte geçirdiği enfeksiyonlar, nutrisyonel eksiklikleri, kanama, ikiz gebelik mutlaka sorgulanmalıdır. Bebeğin doğum hikayesi komplikasyonlar açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır. Postnatal ilk 24 saat içinde yenidoğanda anemi ve sarılık olması hemoliz açısından önemli bir bulgu olup, bu aşamada hemolitik anemi nedenlerinin ayırıcı tanısını yapmak gerekir Yenidoğanda anemiye neden olabilecek en sık nedenler; perinatal kan kaybı, immün hemolitik hastalık (Rh veya ABO uyumsuzluğu), konjenital enfeksiyonlar, ikizden ikize transfüzyon ve konjenital hemolitik anemilerdir (G6PDH eksikliği, hereditör sferositoz gibi) (13, 14, 28, 29, 30).

Yenidoğan döneminde anemi yaklaşımında retikulosit sayımı oldukça önemlidir. Azalmış retikulosit sayımı olduğunda eritropoezi baskılayan hastalıklar ön planda düşünülmelidir (13). Eritrosit üretim ve maturasyon bozukluğuna neden olan, eritropoezi baskılayan hastalıklar:

1. Aplastik anemi (konjenital/kazanılmış) veya saf eritrosit aplazisi (konjenital/kazanılmış)
2. Kemik iliği tutulumu (maligniteler, osteopetrozis, miyelofibrozis)
3. İlaç ilişkili kemik iliği baskılanması (kloramfenikol, antiepileptik, NSAİİ gibi)
4. Enfeksiyon ilişkili kemik iliği baskılanması (özellikle Parvovirus B 19)
5. Kronik renal hastalık, hipotiroidizm, hipopituitarizm
6. Kronik inflamasyon, protein malnutrisyonu
7. Demir eksikliği, Vitamin B 12 – folat eksikliği
8. Sideroblastik anemiler, kurşun zehirlenmesi
9. Primer diseritropoetik anemiler (tip 1,2,3,4)
10. Diamond Blackfan anemisi, Scwachman Diamond sendromu, Fankoni pansitopenisi, Pearson sendromu gibi sendromlardır (1, 13, 16, 27).

Yenidoğan anemisinde retikulosit sayımının yüksek olduğu hastalıklar sıklıkla hemolitik süreçlerle ilgilidir ve diğer hastalık grubuna göre daha sık gözlenir. Ayırıcı tanıda bir diğer önemli tetkik direkt antiglobulin testidir. Direkt antiglobulin testi immün hemolitik anemiler ve konjenital hemolitik anemilerin (eritrosit membran defektleri, eritrosit enzim defektleri) ayrımını sağlar (1, 13).

Retikulosit sayımının yüksek olduğu, hemoliz ile klinik bulgu veren hastalıklar;

1. Rh ve ABO uyumsuzluğu, minör kan grubu uyumsuzlukları
2. G6PDH eksikliği, PK eksikliği, Heksokinaz eksikliği
3. Herediter sferositoz, herediter eliptositoz, herediter stomatositoz, infantil piknositoz, piropoikilositoz
4. Mikroanjiopatik hemolitik anemi (Kasabach-Merritt sendromu gibi)
5. Orak hücreli anemi
6. Alfa ve gamma talasemi (beta talasemi genellikle yenidoğan döneminde bulgu vermez)
7. Enfeksiyon ilişkili (bakteriyal etkenler, CMV, HSV, Rubella, Toksoplazma, fungal etkenler)
8. Galaktozemi, hipotiroididir (1, 13, 16, 27).

Kalıtımsal eritrosit bozukları nadir görülmekle birlikte önemli özellikleri tablo 8’de bahsedilmiştir (27).

Tablo 8: Anemi ile İlişkili Kalıtsal Sendromlar

Sendrom	Genetik özellik	Hematolojik fenotip
Diamond Blackfan Anemisi	OR, sporadik veya OD	Steroide yanıt veren hipoplastik anemi
Scwachman Diamond Sendromu	OR	Nötropeni daha sık (anemi ve trombositopeni de olabilir)
Fankoni Pansitopenisi	OR	Steroide yanıt veren hipoplastik anemi
Pearson Sendromu	Mitokondriyal, X’e bağlı veya OR	Piridoksine yanıtızsız hipoplastik sideroblastik anemi
Osteopetrozis	OR	Kemik iliği supresyonuna sekonder hipoplastik anemi
Konjenital Diseritropoetik Anemi	OR	Tip 1: Megaloblastik eritroid hiperplazi ve nükleer kromatin köprüler Tip 2: Eritroblastik multinuklearite
Peutz Jeghers Sendromu	OD	Kronik kan kaybı (gastrointestinal poliplere sekonder)
Diskeratozis konjenita	X’e bağlı veya OD	Hipoplastik anemi (genellikle 5-15 yaşlarda bulgu verir)
X’e bağlı alfa talasemi sendromu	X’bağlı	Hipokrom mikrositer anemi (HbH hastalığının hafif formu)
Trombositopeni, Radius yokluğu (TAR)	OR	Hemorajik anemi
Osler hemorajik telenjektazi sendromu	OD	Hemorajik anemi

1.7.3 İmmun hemolitik anemiler

İmmun hemolitik anemiler; majör kan grubu Rhesus (Rh), A, B, AB, O ve minör kan gurubu (Kell, Duffy, MNS, P gibi) uyuşmazlıkları sonucu oluşur. Rh uyuşmazlığı en sık görülen immün hemolitik anemidir. Risk grubu olan gebelerde (Rh negatif veya O kan gurubu, takipsiz gebe, fetomaternal kanama, önceki gebeliklerinde immün hemolitik anemisi olan bebek) antenatal anti-D immunglobulin profilaksisi uygulanması ile sıklığı azalmış olmakla birlikte halen görülmektedir. Kendi kendini sınırlayan hafif sarılıktan, ciddi hemoliz bulgularının görüldüğü hidrops fetalise kadar değişen derecelerde klinik bulgu verir. Hafif hemolitik hastalık vakaların %45-50'sinde görülmekte, bu olgularda anemi olmayıp sarılık hafif şiddette seyreder ve tedavi gereksinimi genellikle olmaz. Orta hemolitik hastalık %25-30 oranında görülür ve orta derecede anemi (hemoglobin <14 g/dL) ile sarılık olur. Ağır hemolitik hastalık ise %20-25 sıklığında olup, bu olgularda ciddi anemi (hemoglobin <12 g/dL) ile hidrops fetalis bulguları görülebilir ve fetus intrauterin exitus olabilir. Laboratuvar tetkiklerinde; düşük hemoglobin düzeyi, yüksek retikulosit sayımı, direkt antiglobulin testi pozitifliği, indirekt hiperbilirubinemi ve periferik yaymada hemoliz bulguları saptanır. Tedavide ise hidrasyon, beslenme desteği, fototerapi başlanır. Kan değişim sınırında hiperbilirubinemi vakalarında kan değişimi yapılmalı ve IVIG tedavisi verilmelidir. ABO uyuşmazlığı ise Rh uyuşmazlığından farklı olarak kan grubu O olan annelerin A veya B kan grubu olan bebeklerinde ortaya çıkar. Doğumların %15'inde ABO uyuşmazlığı olmasına rağmen bu olguların %21,4'ünde anlamlı hiperbilirubinemi, %4,4'ünde ciddi hiperbilirubinemi görülür. Sarılık genellikle 12-24 saat içerisinde ortaya çıkar, doğumdan itibaren 8-12 saat aralarla klinik ve laboratuvar bulguları ile sarılık açısından takibe alınması önerilir. Tedavide çoğunlukla fototerapi yeterli olmaktadır (31, 32, 33).

1.7.4 Enzimopatiler

Enzimopatiler; eritrositlerin enerji üretmesini sağlayan Embden Meyerhoff yolu ve hücreyi oksidan hasardan koruyan pentoz-monofosfat yolundaki enzim defektlerine bağlı ortaya çıkan hastalık grubudur (34, 35).

Emden Meyerhoff yolu ilişkili piruvat kinaz, 5' nukleotidaz, glukoz fosfat izomeraz gibi enzimlerin eksikliği; pentozmonofosfat yolu ilişkili glukoz-6-fosfat dehidrogenaz, glutatyon redüktaz/sentetaz enzimlerinin eksikliği sonucunda konjenital hemolitik anemi kliniği görülebilir (34, 35).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği X'e bağlı genetik geçiş gösteren, enzimopatiler içinde en sık görülen hastalıktır. Dünyada 400-500 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir. Genellikle asemptomatik seyir gösterir. Klinik bulgular sıklıkla bazı ilaçlar (klorpropamid, dapson, fluorokinolon, metilen mavisi, nalidiksik asit, nitrofurantoin, primaquin, sülfanilüre), enfeksiyonlar (Influenza A, Sitomegalovirus, Hepatit A ve B virüs, Salmonella, Escherichia coli, Beta hemolitik streptokok, Riketsia) ve bazı besinlere (en sık bakla) maruziyet sonrasında ortaya çıkar. Tanıda altın standart G6PDH enzim düzeyinin düşük olmasıdır. Klinik bulgulara ek olarak biyokimyasal hemoliz bulguları (LDH yüksekliği, indirekt bilirubinemi) ve periferik yaymada, anizositoz, poikilositoz, retikülositoz, "Heinz body" ve "bite cell" görümesi de tanıyı destekler. Periferik yayma görüntüsü şekil 3'te gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığı enzim aktivitelerine göre beş gruba ayırmıştır (34, 35, 36, 37).

Class 1: Ciddi enzim eksikliği mevcuttur. Klinikte kronik hemolitik anemi vardır.

Class 2: Ciddi enzim eksikliği mevcuttur. Klinikte enfeksiyon, ilaç veya besinlerle tetiklenen intermittan hemolitik anemi görülür.

Class 3: Orta düzeyde enzim eksikliği mevcuttur. Klinikte enfeksiyon, ilaç veya besinlerle tetiklenen intermittan hemolitik anemi görülür.

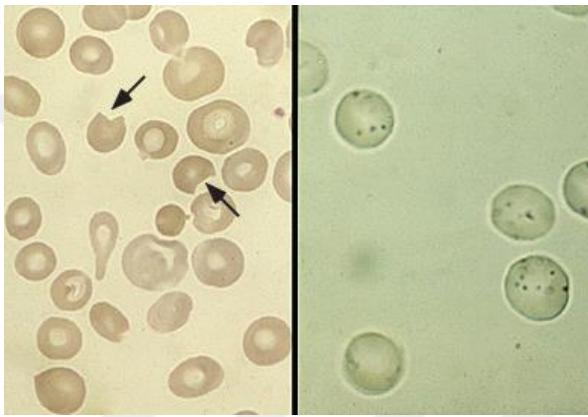
Class 4 : Enzim eksikliği ve klinik bulgu yoktur.

Class 5: Enzim aktivitesi artmıştır. Klinik bulgu yoktur.

En sık görülen klinik bulguları neonatal sarılık, akut hemolitik anemi (oksidatif stres yapan durumlarda) ve kronik herediter non-sferositik hemolitik anemidir. Yenidoğan sarılığı genellikle postnatal ilk 24 saatte ortaya çıkar, anemi eşlik etmez. Sarılığın derecesine göre fototerapi gerekebilir (37, 38, 39, 40).

Akut hemolitik anemi ilaç, besin veya enfeksiyon ilişkili olarak 24-72 saat içinde ortaya çıkar. Spesifik bir tedavisi yoktur. Akut hemolitik süreç genellikle kendini sınırlar. Nadiren kan transfüzyonu gerektirecek kadar ağır anemi gelişir. Kesin kural olmamakla birlikte Hb<7 g/dL olduğunda transfüzyon yapılabilir. Kronik non-sferositik hemolitik anemi olan kişiler ise genellikle iyi kompanse bir anemi tablosunda hayatlarını sürdürmektedir. Kronik hemolitik süreç devam eden hastalarda folik asit tedavisi verilmelidir (37, 38, 39, 40).

Şekil 3: G6PDH enzim eksikliği periferik yayma görüntüsü



ok ile gösterilen “bite cell”

1.7.4 Membranopatiler

Eritrosit membran proteinlerini kodlayan genetik hastalıklar sonucunda membran yapısının bozulması ile karakterize, klinikte hemolitik anemiye neden olan hastalık grubudur. Herediter sferositoz, herediter eliptositoz, herediter stomatositoz, herediter piropoikilositoz gibi hastalıklar örnek verilebilir (35, 40).

Herediter sferositoz membranopatiler içinde en sık görülen hastalıktır. Prevalansı yaklaşık olarak 1/2000-5000 civarında olup, en sık konjenital hemolitik anemi nedenidir. Yaklaşık %75'i otozomal dominant geçiş gösterir. Herhangi bir yaşta, değişen derecelerde klinik bulgularla prezente olabilir (40, 41, 42, 43):

HS taşıyıcı: Normal hemoglobin ve retikulosit sayımı

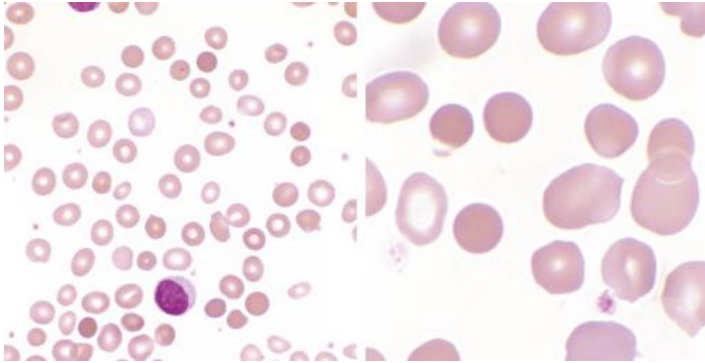
Hafif düzeyde HS (%20-30): Hemoglobin 11-15 g/dL; retikulosit %3-6, bilirubin 1-2 mg/dL

Orta düzeyde HS (%60-75): Hemoglobin 8-12 g/dL; retikulosit>%6, bilirubin> 2 mg/dL.

Ciddi düzeyde HS (%5): Hemoglobin 6-8 g/dL; retikulosit>%10, bilirubin> 3 mg/dL

Yenidoğan genellikle normal hemoglobin düzeyi ile doğar, birkaç haftalık süreçte hemoliz sonrası anemi ve hiperbilirubinemi ile klinik bulgular görülebilir. Daha büyük çocuklarda ise genellikle enfeksiyonlar, folik asit ve B12 vitamini eksikliği ile tetiklenen sarılık, solukluk, halsizlik ile klinik bulgu verir. Aile öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Kronik hemolitik süreçler sonucunda splenomegali ve safra taşları gelişir. Tanıda klinik bulgulara ek olarak tam kan sayımı, periferik yayma, hemoliz belirteçleri (LDH, indirekt bilirubin, retikulosit), osmotik fragilite testi kullanılır. Periferik yaymada şekil 4’de görüldüğü gibi eritrositler sferosit şeklinde görünür. Spesitik bir tedavisi olmamakla birlikte, orta ve ciddi düzeyde hemoliz bulguları olan hastalarda folik asit önerilir. Splenektomi hereditör sferositoz hastalarında sıklıkla gerekmektedir. Özellikle ciddi düzeyde klinik bulguları olan, sık sık hipoplastik/aplastik krize giren, büyüme gelişme geriliği, kardiyomegalisi olan hastalara splenektomi önerilir, safra taşları olan hastalara kolesistektomi de önerilmelidir (40, 41, 42, 43).

Şekil 4: Hereditör sferositoz periferik yayma görüntüsü



1.7.5 Hemoglobinopatiler

Hemoglobin; dört globülin zinciri ve demir içeren porfirin halkasının birleşiminden oluşur. Gelişim sürecinde embriyodan yetişkin döneme kadar altı farklı hemoglobin görülür:

Embriyonik hemoglobinler (Gower-1, Gower-2 ve Portland); intrauterin 6. haftaya kadar görülür. Fetal hemoglobin (Hb F); iki alfa iki gamma zincirinden oluşur. HbF, intrauterin 6-8. haftadan 24. gestasyonel haftaya kadar predominant hemoglobin (%90) olarak görülür. HbF düzeyi postnatal 6-12 aylık süreçte %2 ve altına düşer. Yetişkin hemoglobin HbA; iki alfa iki beta zincirinden oluşur. 24. gestasyonel haftadan itibaren HbA düzeyi artmaya başlar ve postnatal 6-12 aylık süreçte yetişkin düzeye ulaşır. Normal hemoglobin paterni >%95 HbA, <%3.5 HbA₂ ve <%2.5 HbF' tir (44, 45, 46, 47).

Hemoglobinopatiler; orak hücreli anemi, talasemiler, Hb C, Hb E, unstabil hemoglobinler olmak üzere gruplandırılabilir. HbF düzeyinin azalması HbA'nın dominant olması postnatal 6. aydan itibaren daha belirgindir. Dolayısı ile alfa zincir defektleri yenidoğan ve erken infantil dönemde bulgu verirken, beta zincir defekti olan hastalıklar genellikle postnatal 6 aylıktan sonra bulgu verir (45, 46, 47).

a. Orak hücre sendromları ve orak hücreli anemi

Orak hücre sendromları, otozomal resesif geçiş gösteren ve beta globulin zincir defekti sonucu ortaya çıkan, hemoglobin S ile klinik bulgu veren heterojen bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunun genetik çeşitliliği ve hemoglobin elektroforez sonuçları tablo 9'da belirtilmiştir (44, 48, 49).

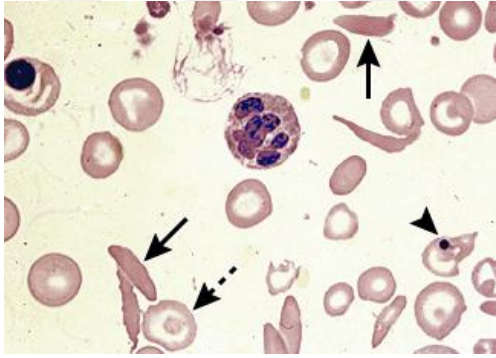
Tablo 9: Orak hücre sendromları

Genetik	HbA (%)	HbA ₂ (%)	HbF (%)	HbS (%)
Normal (AA)	95-98	2-3	<2	0
Orak hücre taşıyıcı (AS)	50-60	<3.5	<2	35-45
Orak hücre hastalığı (SS)	0	<3.5	5-15	85-95
Orak - β^0 talasemi ($S\beta^0$)	0	>3.5	2-15	80-92
Orak- β^+ talasemi ($S\beta^+$)	3-30	>3.5	2-10	65-90
HbSC hastalığı (SC)*	0	<3.5	1-5	%45-50

AA: normal HbA genotipi, AS: heterozigot HbA ve HbS genotip, SS: homozigot HbS genotip, $S\beta^0$: heterozigot HbS ve β globulin üretimi olmayan genotip, $S\beta^+$: heterozigot HbS ve azalmış β globulin üretilen genotip, SC: heterozigot HbS ve HbC genotip (*HbC %45-50 oranında görülür)

Orak hücre hastalığı; homozigot gen defekti (SS) olan HbS düzeyinin %85-95 oranında olduğu hastalıktır. Klinik bulgular orak şeklinde eritrositlerin neden olduğu hemoliz ve vazo-oklüzyon sonucu ortaya çıkar. Tanı klinik bulgulara ek olarak hemogram, periferik yayma ve hemoglobin elektroforezi ile desteklenir. Hastaların Hb düzeyleri genellikle 5-11 g/dL arasında değişir. Anemi normokrom normositerdir, RDW düzeyi artabilir, retikülositoz vardır. Periferik yaymada oraklaşmış eritrositler ve polikromazi, S β talasemide ek olarak target hücreler, otosplenektomi gelişmesi durumunda ise Howell-Jolly cisimleri görülür. Enfeksiyon bulguları olmadan lökositoz ve sola kayma saptanabilir. Periferik yayma görüntüsü şekil 5’te gösterilmiştir (50, 51, 52, 53).

Şekil 5: Orak hücreli anemi periferik yayma görüntüsü



ok ile gösterilen “oraklaşmış hücreler”

Orak hücre hastalığına sekonder akut klinik bulgular; ciddi anemi, enfeksiyonlar, akut vazo-oklüzif ağrı, serebral infarkt, akut göğüs sendromu, renal infarkt, daktilit, kemik infarktı, miyokardiyal infarkt, gebelik komplikasyonları, priapizm, venöz tromboembolidir. Kronik dönemde ise tekrarlayan ağrı epizotları, kronik kompanse hemolitik anemi, nörolojik defisit veya nöbet, pulmoner hipertansiyon, astım, renal yetmezlik, renal hipertansiyon, osteoporoz, kardiyomiyopati, hepatotoksisite, safra taşı, pubertenin gecikmesi, büyüme gelişme geriliği, kronik bacak ülserleri ve retinopati görülebilir (31,32). Vazo-oklüzif ağrı epizodları en sık görülen klinik bulgudur. Erken dönemde -altı aylıkken- ortaya çıkabilen ağrı krizleri ortalama altı yaşında tanı alır. Ekstremitelerde, sırtta, göğüs kafesinde ve abdomende ağrı olabilir, çocuklarda en sık daktilit şeklinde ağrı krizi görülür. Ağrının derecesine göre hidrasyon ve analjezik tedavi uygulanmalıdır (44, 48, 50, 52, 54).

Enfeksiyonlar; orak hücre hastalarında en sık morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle splenik infarkta sekonder gelişen hiposplenizm sonucu kapsüllü enfeksiyon etkenlerine (S.pneumonia, H.influenza, N.meningitidis) karşı immun yanıt azalır ve invaziv bakteriyal enfeksiyonlar gelişir. Sıklıkla bakteriyemi, menenjit ve pnömoni kliniği görülür. Dolayısı ile orak hücre hastalığı tanısı alan çocuklarda bu enfeksiyon etkenlerine yönelik aşılama ve penisilin profilaksisi yapılmalıdır. Anemi; kronik kompanse hemolitik anemi, aplastik kriz, splenik sekestrasyon krizi, hiperhemolitik kriz sonucu gelişebilir. Kronik kompanse hemolitik anemi olan hastalarda hemoglobin düzeyleri ortalama 8-10 g/dL arasında seyreder. Aplastik kriz, splenik sekestrasyon krizi veya hiperhemolitik kriz genellikle tetikleyici bir enfeksiyon sonrasında akut olarak gelişir, hızlı müdahale edilmez ise mortal seyredebilir. Nörolojik komplikasyonlar, çocukluk çağında daha çok infarkt şeklinde görülür. Akut serebral infarkt veya sessiz infarkt şeklinde görülebilir. Klinikte, bilinç değişikliği, nöbet, kraniyal sinir tutulumu, pleji bulgularının yanında; daha subklinik seyreden nörokognitif değişiklikler ve davranışsal bozukluklar şeklinde bulgu verebilir. Pulmoner komplikasyonlardan akut göğüs sendromu en sık hospitalizasyon ve en sık mortalite nedenidir. Respiratuvar distres, göğüs ağrısı ve ateş kliniği ile gelir. Renal komplikasyonlar heterojen bir hastalık grubunu içerir. Glomerülonefrit, tubuler nekroz, renal hipertansiyon, nefrojenik diyabet insipitus, hematüri, proteinüri gibi çok sayıda klinik bulgu ile gelebilir. Kemik komplikasyonları akut dönemde osteomyelit, septik artrit ve avasküler nekroz bulguları ile gelir. Sıklıkla femur ve humerus başını tutar. Uzun dönem komplikasyonlarında osteoporoz bulguları görülür. Kardiyak komplikasyonlar sık görülür ve yetişkinlerde en sık mortalite nedenidir. Kronik anemi ve hipoksemi, kronik transfüzyona sekonder demirin aşırı birikmesi, hipertansiyon ve periferik vasküler hastalık olmaı kardiyomiyopati riskini arttırır. Miyokard infarktı ve disritmi ani ölümlerden sorumludur. Hepatobiliyer komplikasyonlar; karaciğer parankiminde iskemi, kolestaz, fibrozis, kronik transfüzyona sekonder demir birikimi, safra taşları, demir şelatörlerinin toksisitesi ile ilişkilidir. Klinikte karaciğer fonksiyon bozukluğunun değişen dereceleri ile bulgu verebilir. Orak hücre hastalığı olan çocuklar büyüme gelişme ve ergenlik bulguları açısından da yakın takip edilmelidir (44, 48, 50, 52, 54).

Orak hücre hastalığı olan çocuklara tedavi yaklaşımında, genel olarak komplikasyonları önlemek ve komplikasyonları iyi yönetmek gerekir. Tedavi ancak kök hücre nakli ile mümkündür. Hidroksiüre veya diğer hastalığı modifiye eden ajanlar hemoliz ve vazo-okluzif atakları azaltması, uzun dönem komplikasyonları azaltması açısından orak hücre hastalığında önerilir. Kan transfüzyonu; orak hücre hastalığında terapötik veya profilaktik olarak önerilir. Terapötik olarak akut inme, akut göğüs sendromu, akut multiorgan yetmezliği, akut semptomatik anemi, hepatik veya splenik sekestrasyon ve preoperatif transfüzyon yapılırken; profilaktik olarak tekrarlayan serebral infarkt ve nörolojik sekel, tekrarlayan akut göğüs sendromu, vazo-okluzif ağrı epizotları, rekürren priapizm, pulmoner hipertansiyon ve gebelikte transfüzyon yapılır. Tekrarlayan transfüzyon ihtiyacı olan hastalar demir birikimi açısından izlenmeli, ferritin>1000 mikrogram/L düzeyinde olan hastalara demir şelasyonu yapılmalıdır (44, 48, 50, 52, 54).

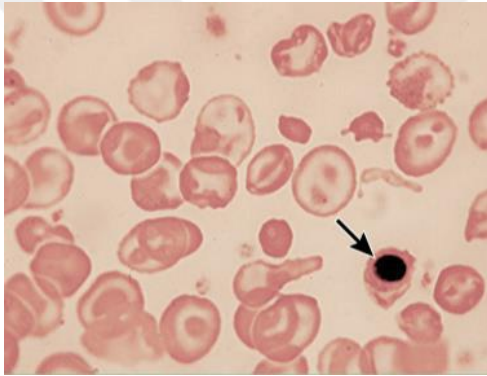
b. Talasemi sendromları

Talasemi sendromları, globin zincir üretiminde azalma veya yokluk ile sonuçlanan genetik hastalıklardır. Sık görülen bir genetik hastalık olup, dünyada %3-5 oranında talasemi varyantları olduğu düşünülmektedir (44, 48, 55, 56).

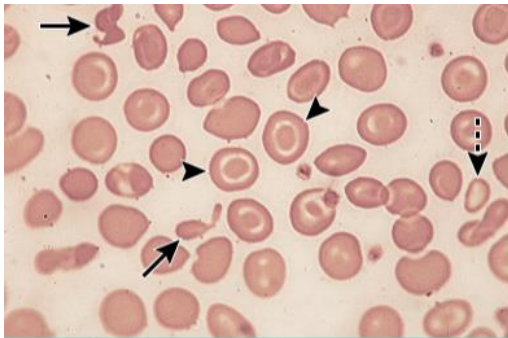
Beta talasemi, hemoglobin yapısındaki beta zincirlerindeki defekt sonucu ortaya çıkar. Beta⁰ varyantında beta zincir üretimi yoktur, beta⁺ varyantında değişen miktarlarda beta zincir üretimi vardır. Beta talasemi genotip, klinik ve laboratuvar bulguları tablo 10'da gösterilmiştir. Klinik olarak tranfüzyon bağımlı ve transfüzyon bağımlı olmayan hastalık olarak iki gruba ayrılmaktadır. Transfüzyon bağımlı grupta beta talasemi majör, transfüzyon bağımlı olmayan grupta beta talasemi intermedia ve beta talasemi minör yer almaktadır. Alfa talasemi ise, hemoglobin yapısındaki alfa zincir defekti sonucu ortaya çıkar. Benzer şekilde alfa⁰ varyantında alfa zincir üretimi yokken, alfa⁺ varyantında değişen miktarlarda alfa zincir üretimi vardır. Alfa talasemi genotip, klinik ve laboratuvar bulguları tablo 11'de gösterilmiştir Klinik olarak dört alfa globülin gen delesyonunun olduğu hidrops fetalis- Hb Barts, üç alfa gen delesyonunun olduğu Hb H hastalığı, iki alfa gen delesyonunun olduğu alfa talasemi minör, tek alfa gen delesyonunun olduğu alfa talasemi minima olarak sınıflandırılmaktadır (44, 48, 55, 56).

Talasemi sendromlarında anemi patofizyolojik olarak hemoliz veya inefektif eritropoez ile ilişkilidir. Alfa talasemi sendromlarında hemoliz predominant iken, beta talasemi sendromlarında inefektif eritropoez predominant patofizyolojik mekanizmadır. Klinik bulgulara ek olarak hemogram, periferik yayma ve hemoglobin elektroforez tanıyı destekler. Kan sayımında hipokrom mikrositer anemi görülür. Periferik yaymada; özellikle ciddi talasemi vakalarında anizositoz, poikilositoz, mikrositik hipokrom hücreler, target hücreler, gözyaşı hücreleri, ekinositler ve fragmente eritrosit yapıları görülür. Şekil 6 ve 7’ de periferik yayma örnekleri gösterilmiştir (44, 48, 57, 58).

Şekil 6: Beta intermedia periferik yayma görüntüsü



Şekil 7: Hemoglobin H periferik yayma görüntüsü



Tablo 10: Beta talasemi genotip, klinik ve laboratuvar bulguları

Sendrom	Genotip*	Tipik bulgular	Hb elektroforez
Major (transfüzyon bağımlı)	β^0 / β^0 veya β^0 / β	Ciddi derecede mikrositer anemi, periferik yaymada target hücre (Hb düzeyi 3-4 gr/dL)	HbA ₂ %5 ve üstünde HbF %95 üstünde HbA yok
İntermedia (transfüzyon bağımlı olmayan)	β^+ / β^+	Orta derecede mikrositer anemi	HbA ₂ %4 ve üstünde HbF %50 ve üstünde
Minör (transfüzyon bağımlı olmayan)	β / β^0 veya β / β^+	Hafif derecede mikrositer anemi	HbA ₂ %4 ve üstünde HbF %5 ve üstünde
Sessiz taşıyıcı	β / β	Normal Hb, normal MCV	Normal

* β^0 : beta globin zincir üretimi yok, β^+ : beta globin zinciri değişen derecelerde üretilir, β : normal beta zinciri

Tablo 11: Alpha talasemi genotip, klinik ve laboratuvar bulguları

Sendrom	Genotip*	Tipik bulgular	Hb elektroforez
Hidrops fetalis	(- - / - -)	Ciddi derecede mikrositer anemi, genellikle intrauterin dönemde exitus	Hb Barts(γ globin tetramers); Hb Portland (embriyonik hemoglobin) HbF, HbA ve HbA ₂ yok
HbH hastalığı	(α - / - -) ($\alpha \alpha$ / - -)	Orta derecede mikrositer anemi	HbH %30 üzerinde, HbA ₂ üzerinde
Minör	(α - / α -) ($\alpha \alpha$ / - -)	Hafif derecede mikrositer anemi	Hb Barts %3-8 oranında sadece yenidoğan döneminde görülür
Sessiz taşıyıcı	($\alpha \alpha$ / α -)	Normal Hb, normal MCV	Normal

* α : normal alpha globin zincir - -: alpha zincir defekti.

Alfa talasemi; alfa globin zincir defekti sonucu ortaya çıkan çeşitli klinik tablolara neden olur. Fetal hemoglobin yapısında bulunan alfa globin nedeni ile alfa talasemi klinik bulguları intrauterin dönemde ortaya çıkmaya başlar. Eğer ciddi defekt varsa (Hb Barts) intrauterin hidrops ile sonuçlanır.

Hb H hastalığı, üç alfa globin gen defekti sonucu asemptomatikten hidrops fetalise değişen heterojen klinik tablolar ile gelebilir. Genellikle benign bir seyir gösterir ve transfüzyon bağımlı değildir. Klinik olarak hemolitik süreçler ile ilgili halsizlik, solukluk, sarılık, koyu renk idrar, egzersiz intoleransı, iştahsızlık, büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali vardır. Kemik, fasiyal deformite beta talasemi kadar sık olmasa da görülebilir. Komplikasyon; demir birikimi ve ilgili organ hasarı, ekstramedüller hematopoez bulguları, venöz tromboemboli, bacak ülserleri ve patolojik fraktürlerdir. Alfa talasemi minör ise bir alfa globin gen defekti sonucu hafif hipokrom mikrositer anemi ile klinik bulgu verir. (44, 48, 57, 58, 59).

Beta talasemi; beta zincir defekti sonucu çeşitli klinik tablolar ile bulgu verebilir. Beta zinciri yetişkin hemoglobin yapısında bulunduğundan, beta talasemi klinik bulguları genellikle altı aydan sonra ortaya çıkar. Transfüzyon bağımlı beta talasemi (beta talasemi majör veya cooley's anemi); genellikle 6-12 aylık süreçte dramatik bir şekilde solukluk, sarılık, koyu renk idrar, iritabilite, emmede azalma ve hepatosplenomegali ortaya çıkması ile tanı alır. Daha büyük çocuklarda solukluk, sarılık, koyu renk idrar, halsizlik, egzersiz intoleransı, iştahsızlık bulgularına ek olarak ekstramedüller hematopoez artışı ile yüz ve uzun kemiklerde anomali (frontal bossing, maksillar hiperplazi, basık burun kökü), büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve böbrek hipertrofisi görülür. Tedavisiz izlendiğinde beta talasemi majör %85 üzerinde mortal seyreder. Beta talasemi intermedia tipik olarak 2-4 yaş arasında bulgu verir. Heterojen bir klinik ile prezente olup, kronik hemolitik süreçler veya hafif -orta düzeyde mikrositer anemi ile bulgu verebilir. Beta talasemi minör, aynı zamanda beta talasemi taşıyıcı olarak da adlandırılır. Genellikle asemptomatik mikrositer hipokrom anemi ile prezente olur, demir eksikliği anemisi ile ayırıcı tanısı önemlidir. Transfüzyon bağımlı beta talasemi komplikasyonları; demir birikimi ve ilgili organ hasarı, ekstramedüller hematopoez bulguları, venöz tromboemboli, bacak ülserleri ve patolojik fraktürlerdir (44, 48, 57, 58, 59).

Talasemi sendromlarında transfüzyon temel tedavi yaklaşımıdır. Anemi semptomlarını azaltmak ve ekstramedüller hematopoezi önlemek amacıyla transfüzyon planlanmalıdır.

Alfa talasemi majör eğer intrauterin tanı aldıysa, intrauterin transfüzyon yapılmalı, takibinde de tekrarlayan transfüzyonlar devam etmelidir. Hb H hastalığı, alfa talasemi minör ve alfa talasemi minimada transfüzyon genellikle gerekmez. Beta talasemi major hastalarında önerilen hemoglobin düzeyi 9,5-10,5 g/dL olacak şekilde tekrarlayan transfüzyonlar planlanmalı, demir birikimi ve organ hasarı (kalp, karaciğer, böbrek, tiroid, gonad, pankreas ve kemik iliği) açısından dikkatli olunmalıdır. Üç aylık periyotlar ile ferritin düzeyleri izlenmelidir. Yüksek (1000 mikrogram/L ve üstü) saptandığında demir şelatörü başlanmalıdır. Kronik hemolitik süreç olduğundan folik asit desteği önerilmelidir. Beta talasemi intermedia ve beta talasemi minör hastalarında da transfüzyon genellikle gerekmez. Kök hücre transplantasyonu veya gen terapisi ile kür sağlanabilir (44, 48, 59, 60).

1.7.6 Demir eksikliği anemisi

a. Demir metabolizması ve demir eksikliği

Demir, esansiyel bir maddedir. Organizmada bulunan demirin %60-70'i hemoglobinde ve dolaşan eritrositlerde, %10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde. Kalan %20-30'u gerektiğinde kullanılmak üzere başlıca karaciğer ve retiküloendotelial sistem (RES) makrofajlarında olmak üzere depolanır. Demir hemostazı, intestinal emilim ve üriner/fekal atılım yoluyla sağlanır. Günlük 1-2 mg pozitif denge gerekir. Diyetle alınan demir Fe^{+3} formundadır, Fe^{+3} duodenumun fırçamsı kenarında duodenal ferrik redüktaz (Dcytb) ile Fe^{+2} ye indirgenir. Divalent metal transporter 1 (DMT1) aracılığı ile fırçamsı kenar membranından enterositlere alınır. Fe^{+2} hücrede ferritin olarak depolanır. Karaciğer ve retiküloendotelial makrofajlar temel demir depoları olarak işlev görür. Fe^{+2} hephaestin (Heph) aracılığı ile Fe^{+3} olarak dolaşıma salınır. Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan protein olan hepsidin ve ferroportin (FPN) aracılı salınımı, demir homeostazında en önemli belirteçdir. Dolaşıma salınan demir transferine bağlanır, demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (Tfr1) aracılığı ile hücrelere alınır (61, 62, 63, 64).

b. Demir eksikliğinin önlenmesi

Demir eksikliği önlemek için gereken günlük demir miktarı; term bebeklerde 1 mg/kg/gün, preterm bebeklerde 1-2 mg/kg/gün, 1-3 yaş 7 mg/gün, 4-8 yaş 10 mg/gün, 9-13 yaş 8 mg/gün olarak belirlenmiştir. Demir profilaksisi term bebeklerde 4. aydan itibaren 1 mg/kg/gün olarak başlanmakta olup preterm bebeklerde 2. haftadan itibaren 2-4 mg/kg/gün olarak başlanmaktadır (65, 66, 67, 68).

Beslenme önerileri de demir eksikliği önlemede önemlidir. İnfant ve süt çocukluğu döneminde; sadece anne sütü ile beslenen çocuklarda anne sütüne ek olarak 4. aydan itibaren demir profilaksisi yeterlidir. Anne sütünde demir içeriği düşük olmakla birlikte, biyoyararlanımı yüksektir. Formula mama ile beslenen çocuklarda demir açısından zenginleştirilmiş (>6,7 mg/L demir içeren) mama ile beslenme önerilmeli ve 4. aydan itibaren profilaksi başlanmalıdır. Ek gıda döneminde ise demir emiliminin artırılması için C vitamini içeren (portakal, çilek, domates, yeşil yapraklı sebze gibi) besinlerden zengin beslenme önerilmelidir. 1 yaş öncesi inek sütü verilmesi önerilmez. İnek sütü intestinal kan kaybına neden olarak anemiye neden olabilir. Okul öncesi dönemde ise, günlük inek sütü tüketiminin 500-700 ml'yi aşmaması önerilir. Günde en az üç öğün demirden zengin besinler ile beslenme önerilir (65, 66, 67, 68).

Rutin olarak demir eksikliği anemisi taraması 9 ve 12. aylarda yapılır. Demir eksikliği açısından risk faktörü olan çocuklar için 15. ve 18. aylarda da tarama önerilir. Kronik enfeksiyon, inflamatuvar bağırsak hastalığı, intestinal cerrahi gibi demir emilimini ciddi anlamda etkileyecek durumlar da ise 15. ve 18. aya ek olarak 2 yaş ve 5 yaş taramaları da önerilir (67, 68, 69, 70).

c. Demir eksikliği anemisi tanı ve tedavisi

Demir eksikliği dünyadaki en sık nutrisyonel eksikliktir. Özellikle okul öncesi ve reproduktif çağıdaki kadınları etkileyen ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir (67, 68).

Demir eksikliği risk faktörleri yaş gurubuna göre değişir:

- Perinatal dönemde, annede demir eksikliği, prematürite, perinatal hemorajik olay (ikizden ikize transfüzyon, fetomaternal hemoraji) risk faktörleridir.
- İnfanıl dönemde, demir profilaksisi kullanmama veya düzensiz kullanma, düşük demir içeren formula ile besleme, inek sütü içirme, demirden zengin besinler ile yetersiz beslenme, inek sütü protein alerjisi, malabsorbsiyon sendromları risk faktörleridir.
- 1-12 yaş arasında ise demir içeren besinler ile yetersiz beslenme, günlük 500-700 ml süt alımı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak, kronik gastrit, obezite, parazitoz, ağır menstrüal kanama risk faktörleridir (67, 68, 69, 70,71).

Demir eksikliğinden demir eksikliği anemisine geçiş üç aşamalıdır. Birinci evre demir depolarının azaldığı evredir. Bu dönemde ferritin düzeyi azalmış, hemoglobin, transferrin saturasyonu, eritrosit protoporfirini, retikulosit hemoglobin konsantrasyonu normaldir. İkinci evre demirin az olduğu eritropoezis evresidir. Bu dönemde hemoglobin düzeyi normaldir, transferrin saturasyonu azalmış, eritrosit protoporfirini artmış, plazma ferritin ve retikulosit hemoglobin konsantrasyonu azalmıştır. Üçüncü evre demir eksikliği anemisidir. Bu dönemde ise diğerlerinden farklı olarak hemoglobin düzeyleri düşüktür, transferrin saturasyonu azalmış, eritrosit protoporfirin artmış, plazma ferritin ve retikulosit hemoglobin konsantrasyonu azalmıştır (67, 68).

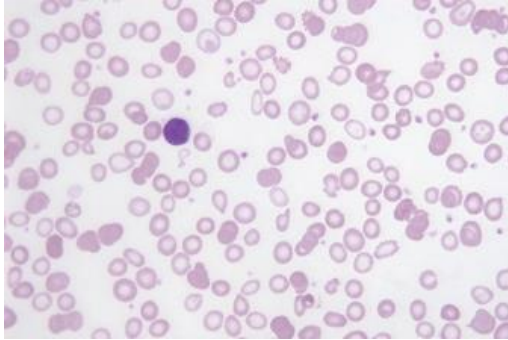
Demir eksikliği anemisi klinikte genellikle asemptomatiktir. Aneminin derecesine göre yenidoğan-infantil dönemde iritabilite, emmede azalma; erken çocukluk ve okul çağı çocuklarda halsizlik, solukluk, egzersiz intoleransı, soğuk intoleransı, okul başarısında kötüleşme şeklinde klinik bulgular görülür. Pakofaji (küçük buz parçaları yeme alışkanlığı), pika (toprak, kil, tebeşir, kömür vb. yeme alışkanlığı) gibi klinik tablolarda demir eksikliği mutlaka ekarte edilmelidir. Fizik muayenede konjonktiva, tırnak yatağında solukluk, alopesi, tırnak anomalileri, glossit-angular stomatit gözlenebilir. Laboratuvar olarak demir eksikliği şüphesinde tam kan sayımı, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, ferritin düzeyi değerlendirilir. Tablo 12’de yaşa göre normal değerler gösterilmiştir (67, 68, 69, 70, 71, 72, 73).

Demir eksikliği düşündürecek periferik yayma bulguları; mikrositoz, hipokromi, anizositoz, poikilositoz, trombositozdur ve şekil 8 de gösterilmektedir (67, 68).

Tablo 12: Demir eksikliği anemisi laboratuvar bulguları

Hemoglobin	<11.0 gr/dL (6 ay-5yaş) <11.5 gr/dL (5-12 yaş) <12.0 gr/dL (12-15 yaş ve gebe olmayan 15 yaş üstü kız) <13.0 gr/dL (15 yaş üstü erkek)
MCV	<70 fL (1-12 yaş) <80 fL (12 yaş ve üstü)
RDW	>%15,8
Demir bağlama kapasitesi	>450 mcg/dL
Transferrin saturasyonu	<%12-15
Serum demir	<30 mcg/dL
Serum ferritin	<15 ng/dL

Şekil 8: Demir eksikliği anemisi periferik yayma görüntüsü



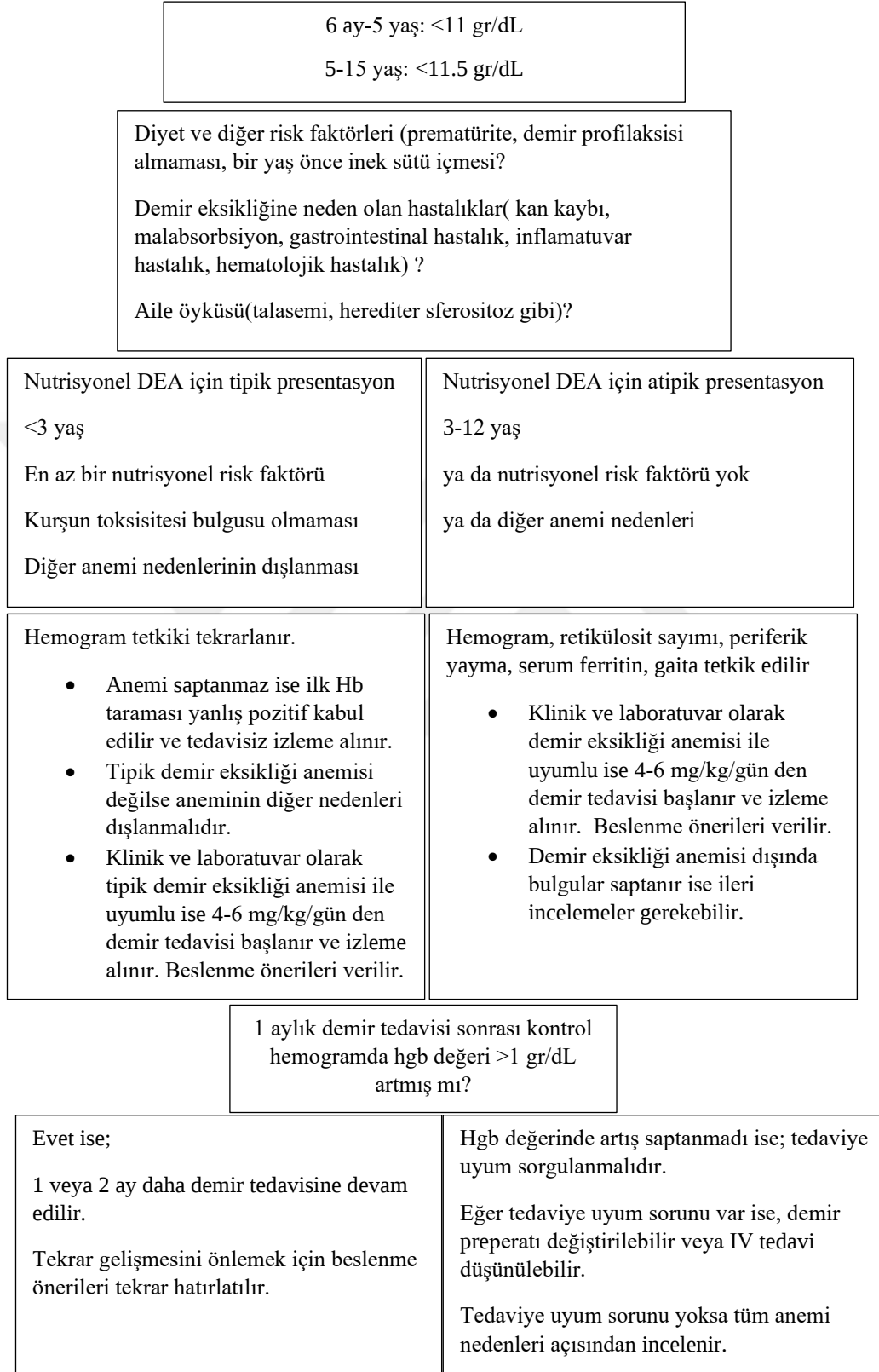
Demir eksikliği anemisinin tipik prezentasyonu; demir eksikliği açısından nutrisyonel en az bir risk faktörü içeren, 6-36 ay arası çocuklarda görülen demir eksikliği anemisidir. Atipik prezentasyonu ise 3-12 yaş arasında, nutrisyonel risk faktörü olmayan çocuklarda görülen demir eksikliği anemisidir. Her iki gruba da yaklaşım şekil 9’de gösterilmiştir (67, 68, 69, 70).

Demir eksikliği anemisi tedavi yaklaşımında;

1. Oral demir tedavisi
2. Demirden zengin diyet, inek sütünün kısıtlanması gibi beslenme değişikliği
3. Tedavinin takibi yapılmalıdır (67, 69, 70, 72, 73, 74).

Demir eksikliği tedavisinde genellikle iki değerlikli demir tuzları (sülfat, fumarat, glukonat) ağızdan alınacak şekilde damla veya şurup olarak tercih edilir. Tedavi dozu 4-6 mg/kg/gün'dür. Optimal absorpsiyon için; yemekten yarım saat önce veya 2 saat sonra su/portakal suyu ile birlikte içirilmesi önerilmelidir. Demir preparatlarının bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık/ishal, koyu renk dışkılama gibi gastrointestinal yan etkileri vardır. Tedaviye uyumu arttırmak için düşük dozlarla başlayıp kademeli arttırmak veya bölünmüş dozlarda vermek denenebilir. Tedavi izleminde hemoglobin >9 gr/dL olan hastaların 4 haftalık tedaviden sonra hemogram tetkiki yeterli iken, hemoglobin <9 gr/dL ciddi anemisi olan hastaların tedavinin birinci haftasında retikulositoz yanıtını görmek gerekir. Tedaviye başladıktan; 5-7 gün sonra retikülosit artışı, 2-4 hafta sonra 1-2 g/dl hemoglobin artışı, 4-6 hafta sonra RDW'nin normale dönmesi, 3 ay sonra MCV'nin normal değerlere dönmesi demir tedavisine yanıt alındığını gösteren belirteçlerdir (67, 69, 70, 72, 73, 74).

Şekil 9: Demir eksikliği anemisi tedavi yaklaşımı



1.7.7 Vitamin B 12 ve folik asit eksikliğine sekonder anemi

a. Vitamin B 12 ve folat eksikliği, önlenmesi B 12 vitamini suda çözünen bir vitamindir. Metabolik olarak aktif formları, metilkobalamin ve adenosiyalokobalamindir. İki temel metabolik reaksiyonda rol oynarlar: Homosisteinin metilasyonu sonucu metiyonine dönüşmesi ve metil-malonil koenzim A mutaz enzimi aracılığı ile metil malonil koenzim A'nın suksinil koenzim A'ya dönüşmesi. Kobalamin sentezi mikroorganizmalar aracılığı ile olmaktadır. Diyetle alınan kırmızı et, yumurta, balık ve süt önemli ölçüde B12 vitamini içermekte; bunlar mide asitlerinin etkisi ile gıdalardan ayrışır, mide mukozasından salgılanan R proteini ile birleşerek paryetal hücrelerden intrinsek faktör salınımını uyarır. Duodenumda alkali ortamın etkisi ile R proteininden ayrılarak intrinsek faktör ile birleşir ve terminal ileumda özgül reseptörler aracılığı ile emilim gerçekleşir. İnce bağırsak mukosa hücrelerinde intrinsek faktörden ayrılarak, transkobalamin-2 aracılığı ile dolaşıma salınır ve depolanacağı dokulara taşınır. Transkobalamin-1 depo işlevini üstlenir. Depoları yeterli ise eksikliğin gelişmesi folik asit eksikliğin aksine yıllar (genellikle 1-2 yıl) sürebilir. Diyetle eksik alım, intrinsek faktör işlev görmemesi, intestinal absorpsiyon bozukluğu ve taşıyıcı protein eksikliği sonucu B12 eksikliği gelişir. (İlgili hastalıklar tablo 13'te belirtilmiştir.) Yenidoğan ve infantil dönemde annede vitamin B 12 eksikliği olması halinde bebek vitamin depoları eksik olarak doğar ve ilk bir yılda megaloblastik anemi gelişir. Daha büyük çocuklarda ise genellikle gelişmiş ülkelerde vejeteryan veya vegan beslenme sonucu gelişir. Günlük alınması gereken B 12 vitamini miktarı 0,4-2,4 mikrogramdır. Gastrointestinal cerrahi, nekrotizan enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak, malabsorpsiyon sendromları, otoimmün gastrit, nadir görülen konjenital intrinsek faktör veya B 12 vitamini taşıyıcı protein eksikliği de diğer eksiklik nedenleridir ve ayrıntılı sorgulanmalıdır (75, 76, 77, 78).

Folik asit de suda çözünen bir vitamin olup, biyolojik olarak aktif formu folattır.

Tetrahidrofolat, dihidrofolat redüktaz enziminin katalizörüdür. İnsan vücudunda üretilmeyen folat, yeşil yapraklı sebzeler, meyveler ve sakatatlar aracılığı ile alınır.

Besinlerde folatın büyük kısmı poliglutamat şeklinde bulunmaktadır ve absorpsiyon öncesinde pteroilpoliglutamat hidrolaz (PPH) ile enzimatik olarak monoglutamil formlarına hidroliz olur. Folat absorpsiyonu proksimal ince bağırsakta gerçekleşir, devamında enterohepatik dolaşıma girer. Olgun eritrosit ve lenfositler folatı taşıma ve depolama görevi görürler. Folat eksikliği yetersiz alım, emilim bozukluğu ve nadir görülen konjenital folat metabolizması bozuklukları nedeniyle olur ve ilgili hastalıklar tablo 14'te belirtilmiştir. Günlük alınması gereken folik asit miktarı infantil dönemde 65 mcg, yetişkin dönemde 400 mcg, gebelik ve laktasyonda 500-600 mcg dır. Özellikle folik asit eksikliğine sekonder nöral tüp defektlerini önlemek için gebelik planlanırken mutlaka kadınlara folik asit başlanmalıdır. Daha büyük çocuklarda folik asit eksikliğinin en sık nedeni malnutrisyondur. Folat depoları sınırlı olup folattan fakir bir diyet uygulandığında 2-3 hafta içinde folat eksikliği bulguları görülür (75, 76, 77, 78)

Vitamin B 12 ve folatın önemli işlevleri DNA, RNA sentezi ve hematopoezdir. Hematopoezin etkilenmesi sonucunda megaloblastik değişiklikler (periferik kanda immatur, anormal nukleusları olan, kemik iliğinin prekürsör hücreleri görülmesi) ve inefektif eritropoez (kemik iliğinde hiperselülarite, eritropoetik prekürsörlerin artışı, hemoliz bulguları) bulguları görülür. İzole eritrositer seri etkilenebileceği gibi tüm seriler de etkilenebilir ve pansitopeni gelişebilir (75, 76, 77, 78).

Tablo 13: Vitamin B12 eksikliği nedenleri

Yetersiz alım	Hayvansal gıdalardan eksik diyet
Sindirim yetersizliği	Midede asit azlığı
İntrensek faktör eksikliği	Pernisiyöz anemi Gastrektomi
R protein sindirim yetersizliği	Pankreas hastalıkları
Uygunsuz emilim	Çölyak Cronh hastalığı
Azalan bağırsak emilimi	Bakteriyal çoğalma Parazitoz
Diğer emilim bozuklukları	HIV, skleroderma, multiple skleroz
Kalıtımsal hastalıklar	Transkobalamin eksikliği
Mukoza ve reseptör defektleri	Metformin Kolşisin kullanımı

Tablo 14: Folik asit eksikliği nedenleri

Yetersiz alım	Folattan fakir beslenme
Artmış ihtiyaç	Kronik hemolitik anemi Eksfoliyatif deri hastalıkları Hemodiyaliz
İntestinal malabsorpsiyon	İntestinal cerrahi Çölyak hastalığı Tropikal sprue
İlaçlar	Metotreksat Antibiyotik (TMP-SMX) Antikonvülzan (Fenitoin, valproik asit, karbamazepin)
Genetik hastalıklar	Hereditör folat malabsorpsiyonu

b. Vitamin B 12 ve folik asit eksikliğine sekonder anemi tanı ve tedavisi

İnfant ve okul öncesi çocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği oldukça nadirdir. Yenidoğan ve infantil dönemde bulgular emmede azalma, hipotonisite, iritabilite, tremor veya konvülsiyonlardır. Süt çocukluğu ve okul öncesi dönemde ise; büyüme geriliği, apati, iştahsızlık, tremor ve kazanılmış motor hareketlerde gerilik gözlenir. Okul çağı ve ergenlik dönemi çocuklarda tipik prezentasyon; makrositik anemiye sekonder solukluk, sarılık ve değişken nörolojik bulgulardır (kognitif gerileme ve nöropati). Gastrointestinal semptomlar; B 12 eksikliği ile ilişkili olarak glossit, dil papillalarının kaybı ve folat eksikliği ile ilişkili olarak oral aftlardır. Nöropsikiyatrik değişiklikler; sıklıkla B 12 eksikliği ile ilişkili olup simetrik parestezi, uyuşukluk ve yürüme bozuklukları şeklinde klinik bulgu vermektedir. Progresif şekilde ilerleyerek spastisite ve parapleji gözlenebilir. Diğer bulgular, depresyon, iritabilite, uykusuzluk, unutkanlık, demans, psikozdur, periferik sensörinöral defisit, ataksi, anormal tendon refleksi, rijiditedir. Nadir olarak vitamin B 12 ile ilişkili olarak deri hiperpigmentasyonu, osteoporoz riskinde artma ve mide kanseri riskinde artma gösterilmiştir. Folat eksikliğinin de kolon kanseri ve nöral tüp defekti ile ilişkisi bilinmektedir (77, 79, 80, 81, 82, 83).

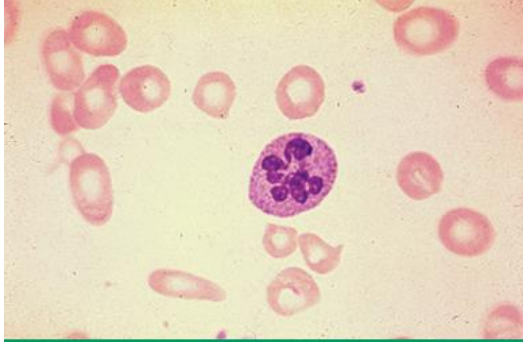
Vitamin B 12 ve folat eksikliği ile ilişkili hemogram ve periferik yayma bulguları; anemi, makrositik eritrosit veya makroovalositler, anizositoz, poikilositoz, şiştosit, lökopeni ve/veya trombositopeni, düşük retikülosit sayımı, hipersegmente nötrofiller (şekil 10) dir (77, 81).

Vitamin B 12 ve folat düzeyleri ise vitamin B 12 eksikliği: <200 pg/mL, ara değer :200-300 pg/mL, normal değeri: >300 pg/mL; folat eksikliği: <2 ng/mL, ara değer :2-4 ng/mL, normal değer: >4 ng/mL olarak değerlendirilir. Ara değerlerde ek tetkikler (metil malonik asit düzeyi/homosistein düzeyi) de yapılmaktadır. Vitamin B 12 veya folatın bu maddelerin metabolizmasında rol oynaması üzerinden yola çıkılarak bu tetkikler aracılığı ile ayırıcı tanıya gidilmektedir.

Özetle;

1. B 12 vitamini veya folat eksikliğine neden olacak öykü
2. Düşük retikülosit sayımı ile makrositik anemi
3. Hafif pansitopeni
4. Hipersegmente nötrofil
5. Açıklanamayan nöropsikiyatrik anormallik olduğunda B 12 vitamini ve folat eksikliği düşünülmelidir (77, 79, 80, 81, 82, 83).

Şekil 10: Vitamin B 12 eksikliği periferik yayma görüntüsü



B 12 vitamini eksikliğinde tedavi yaklaşımında;

- Doku hipoksisi ve/veya kalp yetmezliğine eden olabilecek ağır anemi varsa eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sağlanır.
- B 12 vitamini eksikliği ile ilgili semptomatik olan veya risk faktörü olup taranan hastalarda eksiklik saptanması halinde nedene yönelik tedavi düzenlenir.
- B 12 vitamini eksikliğinin nörolojik belirtiler ile birlikte olduğu durumlarda erken tanı ve tedavi nörolojik defisitlerin gelişmemesi açısından önemlidir.
- Gebelik döneminde B 12 vitamini eksikliği fetüs/yenidoğanı da etkileyeceğinden taranmalıdır.
- Ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogram'lık ampül veya hidrokobalamin içeren B kompleks ampülü şeklinde bulunur. Oral veya parenteral olarak kullanılabilir. Tedavi dozları tablo 15'de belirtilmiştir (77, 79, 80, 82, 83).

Tablo15: Vitamin B 12 eksikliği tedavisi

Oral tedavi	250-1000 µg/gün 1.hafta-her gün 250-1000 µg/gün 2. ve 3. hafta-haftada 2 gün 250-1000 µg/gün 3. ve 4. hafta-haftada 1 gün Aylık tedavi olarak devam edilir	Çocuklarda tercih edilebilir, ancak dozları tartışmalıdır Hafif veya orta düzeyde B 12 eksikliği olan yaşlılarda önerilir
Parenteral tedavi	100-1000 µg/gün* 1.hafta-her gün 100-1000 µg/gün 2. ve 3. hafta-haftada 2 gün 100-1000 µg/gün 3. Ve 4. hafta-haftada 1 gün Aylık tedavi (ayda bir kez 1000 µg/gün) olarak devam edilir	Malabsorbsiyon, kobalamin metabolizma bozukluklarında tercih edilir *Çocuklarda doz 50-100 µg/gün

Vitamin B 12 tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde; kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler 5-6 saat içinde, retikülositoz 5-7 günde, hemoglobin yükselmesi 2-4 haftada, lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi 2-4 haftada gözlenir. Nörolojik bulguların düzelme süresi değişken olup nörolojik bulguların olduğu vakalarda idame tedavisi 2 haftada bir olarak devam edilir (25,45)

Folat eksikliğinde tedavi yaklaşımı;

- Doku hipoksisi ve/veya kardiyak yetmezliğe neden olabilecek anemi düzeyinde eritrosit süspansiyonu verilmelidir.
- Prenatal dönemde gebelere nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla folat desteği verilmelidir.
- Folat eksikliği risk faktörleri olup taramada eksiklik saptanan veya semptomatik olan hastalarda (megaloblastik anemi veya nörolojik bulgular) tedavi verilmelidir.
- Folat eksikliğinde önemli bir nokta B 12 vitamini eksikliğinin dışlanmasıdır. B 12 eksikliği eşlik ettiğinde tek başına folat tedavisi vermek nörolojik bulguları kötüleştirir.
- Folat eksikliğinin nörolojik belirtiler ile birlikte olduğu durumlarda erken tanı ve tedavi nörolojik defisitlerin gelişmemesi açısından önemlidir (77, 79, 80, 82, 83).

Tablo 16: Folat eksikliği tedavisi

İnfant	15 mcg/kg oral, subkutan veya intramusküler olarak günde bir kez tedavi süresince verilir.
1-10 yaş	1 mg oral, subkutan veya intramusküler günde bir kez tedavi süresince verilir. Sonrasında 0,1-0,4 mg günlük olarak devam edilir.
10-18 yaş	1 mg oral, subkutan veya intramusküler günde bir kez tedavi süresince verilir. Sonrasında 0,4 mg günlük olarak devam edilir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel bir araştırma olup, 2019-2020 yılında aile hekimlerince rutin taramaları yapılan ve yaşları altı-on dört arasında değişen toplam 700 çocuk üzerinde yürütüldü.

2.1.Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini, Zonguldak merkez ilçelerindeki yaşayan çocuklar oluşturdu. Random olarak seçilen Aile Sağlığı Merkezleri'ndeki aile hekimlerine kayıtlı çocuklar araştırmaya dahil edildi.

2.2 Veri Toplama

İl Sağlık Müdürlüğü ve Aile Sağlığı Merkezi sorumlu hekimlerinden gerekli izinler alınarak 2019-2020 yılı tarama sonuçlarına ulaşıldı. Aileler ile telefon görüşmeleri yapılarak anemi etyolojisi ile ilgili sorular soruldu ve araştırmanın kapsamı genişletildi.

2.3 Ölçüm ve Değerlendirme

Anemi prevalansını belirlemek için, 6-9 yaş arası çocuklarda Hgb alt sınırı 11,5 g/dL, 10-14 yaş arası kız çocuklarında Hb alt sınırı 12,0 g/dL, 10-14 arası erkek çocuklarında Hb alt sınırı 12,5 gr/dL olarak kabul edildi (13). Nutrisyonel anemilerin belirlenmesi için ferritin düzeyi alt sınırı 12 ng/dL (35), vitamin B 12 düzeyi alt sınırı 200 pg/mL (35) olarak kabul edildi. Boy ve kilo persentilleri, Türk çocuklarının persentil büyüme eğrilerine göre değerlendirildi. Anemi etyolojisi ile ilgili sorulara verilen cevaplar subjektif olmakla birlikte standardize edildi.

2.4 İstatistik

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde ise normallik testi olarak kolmogorov simirnov ve grafiksel testler kullanıldı. Parametrik ve parametrik olmayan testlerde ise T testi, pearson korelasyon testi ve ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 700 çocuğun yaş ortalamaları $10,56 \pm 2,53$ (min; 6 yıl, max; 14 yıl) idi. Çocukların 258'i (%36,8) altı-dokuz yaş, 442'si (%63,1) on-on dört yaş arasındaydı. Cinsiyetlere göre dağılımda ise 700 çocuğun 373'ünün (%53,3) kız, 327'sinin (%46,7) erkek olduğu görüldü. Altı-dokuz yaş grubunda 133 (%19) kız çocuk, 125 (%17,8) erkek çocuk; on-on dört yaş grubunda 240 (%34,2) kız çocuk, 202 (%28,8) erkek çocuk olduğu görüldü. Yaş ve cinsiyete göre dağılım tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17: Yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş- Cinsiyet	Kız çocuk n (%)	Erkek çocuk n (%)	Toplam n (%)
6-9 yaş	133 (19)	125 (17,8)	258 (36,8)
10-14 yaş	240 (34,2)	202 (28,8)	442 (63,1)
Toplam	373 (53,2)	327 (46,7)	700 (100)

n: sayı

Yedi yüz çocuğun ortalama hemoglobin değeri $13,0 \pm 0,93$ mg/dl (min:10,2 mg/dl max: 16,6 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) $80,5 \pm 4,23$ fL (min: 63,3 fL max: 95,3 fL), ortalama ferritin değeri $40,3 \pm 24,1$ ng/mL (min: 2,5 ng/mL max: 199 ng/mL), ortalama vitamin B 12 değeri $349,1 \pm 138,9$ pg/mL (min: 83,0 pg/mL max: 934 pg/mL) olarak saptandı. Kız çocuklarında ortalama hemoglobin değeri $12,8 \pm 0,87$ mg/dl (min:10,2 mg/dl max: 15,7 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) $80,8 \pm 4,37$ fL (min: 63,5 fL max: 95,3 fL), ortalama ferritin değeri $38,1 \pm 23,3$ ng/mL (min: 2,6 ng/mL max: 129,2 ng/mL), ortalama vitamin B 12 değeri $348,2 \pm 144,3$ pg/mL (min: 85,5 pg/mL max: 934 pg/mL); erkek çocuklarda ise ortalama hemoglobin değeri $13,1 \pm 0,97$ mg/dl (min:10,3 mg/dl max: 16,6 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) $80,2 \pm 4,05$ fL (min: 63,3 fL max: 91,8 fL), ortalama ferritin değeri $42,8 \pm 24,7$ ng/mL (min: 2,5 ng/mL max: 199 ng/mL), ortalama vitamin B 12 değeri $350,1 \pm 132,7$ pg/mL (min: 83,0 pg/mL max: 912 pg/mL) olarak saptandı ve mevcut değerler tablo 18'de görülmektedir.

Tablo 18: Tüm çocukların ortalama hemoglobin, eritrosit hacmi, ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri

	Kız çocuk (n: 373)	Erkek çocuk (n: 327)	Tüm çocuklar (n: 700)
Hemoglobin (g/dL)	12,8±0,87 (min:10,2 max:15,7)	13,1±0,97 (min:10,3 max:16,6)	13,0±0,93 (min:10,2 max:16,6)
MCV (fL)	80,8±4,37 (min:63,5 max:95,3)	80,2±4,05 (min:63,3 max:91,8)	80,5±4,23 fL (min:63,3 max:95,3)
Ferritin (ng/mL)	38,1±23,3 (min:2,6 max:129,2)	42,8±24,7 (min: 2,5 max:199)	40,3±24,1 (min:2,5 max:199)
Vit. B 12 (pg/mL)	348,2±144,3 (min:85,5 max:934)	350,1±132,7 (min:83,0 max:912)	349,1±138,9 (min:83,0 max:934)

n:sayı

Yaş gruplarına göre yapılan incelemede altı-dokuz yaş arasındaki çocuklarda ortalama hemoglobin değeri 12,7±0,78 mg/dl (min:10,2 mg/dl max: 16,6 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) 79,4±3,79 fL (min:70,2 fL max: 88,7 fL), ortalama ferritin değeri 35,7±19,5 ng/mL (min: 6,0 ng/mL max: 95,0 ng/mL) ve ortalama vitamin B 12 değeri 363±136,5 pg/mL (min: 128 pg/mL max: 862 pg/mL) olarak saptandı. Altı-dokuz yaş arasındaki kız çocukların ortalama hemoglobin değeri 12,7±0,73 mg/dl (min:10,2 mg/dl max: 15,2 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) 79,8±3,52 fL (min:70,3 fL max: 88,7 fL), ortalama ferritin değeri 36,2±18,9 ng/mL (min: 6,8 ng/mL max: 93,0 ng/mL) ve ortalama vitamin B 12 değeri 362±144,3 pg/mL (min: 128 pg/mL max: 862 pg/mL) olarak saptandı. Altı-dokuz yaş arasındaki erkek çocukların ortalama hemoglobin değeri 12,8±0,83 mg/dl (min:10,6 mg/dl max: 15,1 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) 79,7±4,02 fL (min:70,2 fL max: 86,7 fL), ortalama ferritin değeri 35,1±20,2 ng/mL (min: 6,0 ng/mL max: 95,0 ng/mL) ve ortalama vitamin B 12 değeri 363±128,1 pg/mL (min: 144 pg/mL max: 797 pg/mL) olarak saptandı ve altı-dokuz yaş grubundaki çocukların ortalama hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri tablo 19’da görülmektedir.

Tablo 19: Altı-dokuz yaş grubundaki çocukların ortalama hemoglobin, eritrosit hacmi, ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri

	Kız çocuk (n: 133)	Erkek çocuk (n: 125)	Tüm çocuklar (n: 258)
Hemoglobin (g/dL)	12,7±0,73 (min: 10,2 max: 15,2)	12,8±0,83 (min: 10,3 max:16,6)	12,7±0,78 (min: 10,2 max: 16,6)
MCV (fL)	79,8±3,52 (min: 70,3 max: 88,7)	79,7±4,02 (min: 70,2 max: 86,7)	79,4±3,79 fL (min: 70,2 max: 88,7)
Ferritin (ng/mL)	36,2±18,9 (min: 6,8 max: 93,0)	35,1±20,2 (min: 6,0 max: 95,0)	35,7±19,5 (min: 6,0 max: 95)
Vit. B 12 (pg/mL)	362±144,3 (min: 128 max: 862)	363±128,1 (min: 144,0 max: 797)	363,3±13136,5 (min: 128 max: 862)

On-on dört yaş arasındaki çocukların ortalama hemoglobin değeri 13,1±0,98 mg/dl (min:10,3 mg/dl max: 16,6 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) 81,2±4,34 fL (min:63,3 fL max: 95,3 fL), ortalama ferritin değeri 43,0±26,0 ng/mL (min: 2,5 ng/mL max: 199 ng/mL) ve ortalama vitamin B 12 değeri 340,8±139,8 pg/mL (min: 83 pg/mL max: 934 pg/mL) olarak saptandı. On-on dört yaş arasındaki kız çocukların ortalama hemoglobin değeri 12,9±0,93 mg/dl (min:10,3 mg/dl max: 15,7 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) 81,4±4,68 fL (min:63,5 fL max: 95,3 fL), ortalama ferritin değeri 39,1±25,4 ng/mL (min: 2,6 ng/mL max: 129,6 ng/mL) ve ortalama vitamin B 12 değeri 340±143,9 pg/mL (min: 85,5 pg/mL max: 934 pg/mL) olarak saptandı. On-on dört yaş arasındaki erkek çocukların ortalama hemoglobin değeri 13,3±0,99 mg/dl (min:10,3 mg/dl max: 16,6 mg/dl), ortalama eritrosit volümü (MCV) 81,0±3,89 fL (min:63,3 fL max: 91,8 fL) ortalama ferritin değeri 47,5±26,1 ng/mL (min: 2,5 ng/mL max: 199 ng/mL) ve ortalama vitamin B 12 değeri 341,6±135,1 pg/mL (min: 83 pg/mL max: 912 pg/mL) olarak saptandı ve on-on dört yaş grubundaki çocukların ortalama hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri tablo 20’de görülmektedir.

Tablo 20: On-on dört yaş grubundaki çocukların ortalama hemoglobin, ortalama eritrosit hacmi, ferritin ve vitamin B 12 düzeyleri

	Kız çocuk (n: 240)	Erkek çocuk (n: 202)	Tüm çocuklar (n: 442)
Hemoglobin (g/dL)	12,9±0,93 (min: 10,3 max:15,7)	13,3±0,99 (min: 10,3 max: 16,6)	13,1±0,98 (min: 10,3 max: 16,6)
MCV (fL)	81,4±4,68 (min: 63,5 max: 95,3)	81,0±3,89 (min: 63,3 max: 91,8)	81,2±4,3 fL (min: 63,3 max: 95,3)
Ferritin (ng/mL)	39,1±25,4 (min: 2,6 max: 129,6)	47,5±26,1 (min: 2,5 max: 199)	43,0±26,0 (min: 2,5 max: 199)
Vit. B 12 (pg/mL)	340±143,9 (min: 85,5 max: 934)	341,6±135,1 (min: 83,0 max: 912)	340,8±139,8 (min: 83,0 max: 934)

Çalışmaya alınan 700 çocuk anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Altı-dokuz yaş arasındaki kız çocuklarda anemi 7 (%5,2), demir eksikliği 15 (%11,2), demir eksikliği anemisi 4 (%3), vitamin B 12 eksikliği 10 (%7,5), vitamin B 12 eksikliği anemisi 4 (%3) çocukta saptandı. Demir ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 3 (%2,2) çocukta, demir ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi ise 3 (%2,2) çocukta saptandı. Altı-dokuz yaş arasındaki erkek çocuklarda anemi 5 (%4), demir eksikliği 19 (%15,2), demir eksikliği anemisi 2 (%1,6), vitamin B 12 eksikliği 4 (%3,2) çocukta saptanırken vitamin B 12 eksikliği anemisi olan çocuk yoktu. Demir ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 1 (%0,8) çocukta saptanmış olup bu çocukta anemi olmadığı görüldü. On-on dört yaş arasındaki kız çocuklarda anemi 37 (%15,4), demir eksikliği 47 (%19,5), demir eksikliği anemisi 25 (%10,4), vitamin B 12 eksikliği 25 (%10,4), vitamin B 12 eksikliği anemisi 6 (%2,5) çocukta saptandı. Demir eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 10 (%4,1), demir ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi ise 5 (%2) çocukta saptandı. On-on dört yaş arasındaki erkek çocuklarda anemi 25 (%12,3), demir eksikliği 16 (%7,9), demir eksikliği anemisi 7 (%3,4), vitamin B 12 eksikliği 24 (%11,8), vitamin B 12 eksikliği anemisi 4 (%1,9) çocukta saptandı.

Demir eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 5 (%2,4), demir eksikliği ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi ise 2 (%0,9) çocukta saptandı.

Tüm grupta ise 700 çocuktan 74'ünde (%10,5) anemi, 97'sinde (%13,8) demir eksikliği, 38'sinde (%5,4) demir eksikliği anemisi, 63'ünde (%9) vitamin B 12 eksikliği, 14'ünde (%2) ise vitamin B 12 eksikliği anemisi saptandı. Demir ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 19(%2,7), demir ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi 10(%1,4) hastada saptandı. Anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi oranları tablo 21'de belirtildi.

Tablo 21: Çocuklarda anemi, demir ve vitamin B 12 eksikliği, demir eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi oranları

	6-9 yaş kız (n:133)	6-9 yaş erkek (n:125)	10-14 yaş kız (n:240)	10-14 yaş erkek (n:202)	Toplam (n:700)
Anemi	7 (5,2)*	5 (4)	37 (15,4)	25 (12,3)	74 (10,5)
Demir eksikliği	15 (11,2)	19 (15,2)	47 (19,5)	16 (7,9)	97 (13,8)
Demir eksikliği anemisi	4 (3)	2 (1,6)	25 (10,4)	7 (3,4)	38 (5,4)
Vitamin B 12 eksikliği	10 (7,5)	4 (3,2)	25 (10,4)	24 (11,8)	63 (9)
Vitamin B 12 eksikliği anemisi	4 (3)	-	6 (2,5)	4 (1,9)	14 (2)
Demir + vitamin B 12 eksikliği	3 (2,2)	1 (0,8)	10 (4,1)	5 (2,4)	19 (2,7)
Demir + vitamin B 12 eksikliği anemisi	3 (2,2)	-	5 (2)	2 (0,9)	10 (1,4)

*n (%)

Tüm çocuklarda anemi görülmesi açısından kız erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptandı (**p<0,001**). Tüm çocuklarda anemi görülmesi açısından yaşı 10'un altında olması ve 10'un üstünde olması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,13).

Tüm çocuklarda demir eksikliği görülmesi açısından kız erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,14). Tüm çocuklarda demir eksikliği görülmesi açısından yaşı 10'un altında olması ve 10'un üstünde olması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,15).

Tüm çocuklarda demir eksikliği anemisi görülmesi açısından kız erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,18). Tüm çocuklarda demir eksikliği anemisi görülmesi açısından yaşı 10'un altında olması ve 10'un üstünde olması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,19).

Tüm çocuklarda vitamin B 12 eksikliği görülmesi açısından kız erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,21). Tüm çocuklarda vitamin B 12 eksikliği görülmesi açısından yaşı 10'un altında olması ve 10'un üstünde olması açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,28).

Tüm çocuklarda vitamin B 12 eksikliği anemisi görülmesi açısından kız erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,92). Tüm çocuklarda vitamin B 12 eksikliği anemisi görülmesi açısından yaşı 10'un altında olması ve 10'un üstünde olması açısından anlamlı fark saptandı (**p=0,02**).

Anemi ile ilgili yakınmalar değerlendirildiğinde, 6-9 yaş grubu çocuklarda en sık yakınmanın iştahsızlık, 10-14 yaş grubu en sık yakınmanın halsizlik olduğu görüldü. Tüm çocukların risk faktörleri, aktif yakınma ve kilo boy persantilleri tablo 22'de görülmektedir.

Tablo 22: Tüm çocukların risk faktörleri, aktif yakınma ve kilo-boy persantilleri

	Anemi (n:74)	DE (n:97)	DEA (n:38)	Vit. B12 eks. (n:63)	Vit. B12 eks. Anemisi (n:14)
Yetersiz beslenme	37 (50)*	55 (56,7)	25 (65,7)	43 (68,2)	11 (78,5)
Günlük inek sütü >500 mL	9 (12,1)	24 (24,7)	6 (15,7)	-	-
Obezite	20 (27)	9 (9,2)	7 (18,4)	-	-
Ağır menstüral kanama*	17 (45,9)	19 (40,4)	17 (68)	-	-
Parazitoz	-	-	-	-	-
GIS hastalıkları	-	-	-	-	-
Kalıtımsal hast.	-	-	-	-	-
İlaç öyküsü	27 (36,4)	19 (19,5)	11 (28,9)	13 (20,6)	4 (28,5)
Aile öyküsü	42 (56,7)	68 (70,1)	29 (76,3)	28 (44,4)	6 (42,5)
Aktif yakınma	49 (66,2)	46 (47,4)	37 (97,3)	19 (30,1)	11 (78,5)
Boy 3-97 p	70 (94,5)	95 (97,9)	37 (97,3)	60 (95,2)	13 (92,8)
Boy <3 p	1 (1,3)	1 (1,03)	-	1 (1,58)	-
Boy >97 p	3 (4)	1 (1,03)	1 (2,6)	2 (3,17)	1 (7,1)
Kilo 3-97 p	53 (71,6)	87 (89,6)	30 (78,9)	56 (88,8)	12 (85,7)
Kilo <3 p	1 (1,3)	1 (1,03)	1 (2,6)	1 (1,58)	-
Kilo >97 p	20 (27)	9 (9,2)	7 (18,4)	6 (9,52)	2 (14,2)

*n(%): sayı , DE: demir eksikliği, DEA: demir eksikliği anemisi, Vit. B 12 eks.: Vitamin B 12 eksikliği, GIS: gastrointestinal sistem, PPI: proton pompa inhibitörü, NSAİİ: non-steroid antiinflatuar ilaç

Tüm çocuklarda anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi ile risk faktörleri ilişkisi değerlendirildi. Anemi ile yetersiz beslenme, aile öyküsü olması, obezite ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,08, p=0,07, p=0,71, p=0,68) Anemi ile sadece günlük inek sütü tüketiminin fazla olması arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,05**).

Demir eksikliği ile günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, aile öyküsü, obezite, ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,13, p=0,08, p=0,68, p=0,74). Demir eksikliği ile yetersiz beslenme arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,03**).

Demir eksikliği anemisi ile obezite, ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,87$, $p=0,85$). Demir eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$, $p<0,001$, $p=0,03$).

Vitamin B 12 eksikliği ile yetersiz beslenme, aile öyküsü, ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,2$, $p=0,43$, $p=0,58$). Benzer şekilde vitamin B 12 eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, aile öyküsü, ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,13$, $p=0,15$, $p=0,88$).

Altı-dokuz yaş arasında anemi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde anemi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,57$, $p=0,29$, $p=0,13$, $p=0,58$). Bu grupta obezite, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz ve ağır menstürel kanama öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş demir eksikliği saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde demir eksikliği ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, obezite, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,24$, $p=0,37$, $p=0,25$, $p=0,37$). Bu grupta ilaç kullanımı, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz ve ağır menstürel kanama öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş demir eksikliği anemisi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde demir eksikliği anemisi ile günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,36$, $p=0,51$). Bu gruptaki tüm çocukların demir açısından yetersiz beslendiği görüldü. Obezite, ilaç kullanımı, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz, ağır menstürel kanama öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş vitamin B 12 eksikliği saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği ile yetersiz beslenme, ilaç kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,51$, $p=0,12$, $p=0,71$). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanan kız çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,24$, $p=1$). Bu grupta ilaç kullanımı, gastrointestinal ve kalıtsal hastalık, parazitoz öyküsü olan yoktu.

Altı-dokuz yaş kız çocuklarının anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 anemisi eksikliği ile risk faktörlerinin ilişkisi tablo 23'te görülmektedir.

Altı-dokuz yaş anemi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde anemi ile yetersiz besleme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,17$, $p=0,17$, $p=0,17$, $p=0,17$). Bu grupta obezite, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş demir eksikliği saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde demir eksikliği ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, obezite, aile öyküsü ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,31$, $p=0,45$, $p=0,97$, $p=0,21$, $p=0,52$). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş demir eksikliği anemisi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri incelendiğinde, tüm çocukların yetersiz beslendiği, inek sütü tüketiminin fazla olduğu ve aile öyküsünün olduğu görüldü. Bu grupta obezite, ilaç kullanımı, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş vitamin B 12 eksikliği saptanan erkek çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği ile yetersiz beslenme, aile öyküsü ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,36$, $p=0,26$, $p=0,26$). Gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

Altı-dokuz yaş arası erkek çocuklarda vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanmadı.

Altı-dokuz yaş erkek çocuklarının anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 anemisi eksikliği ile ilişkili risk faktörleri tablo 24’de gösterilmektedir.

Tablo 23: 6-9 yaş kız çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemi ilişkisi

	Anemi (n:7)	DE (n:15)	DEA (n:4)	Vitamin B 12eks.(n:10)	Vitamin B 12 eks. anemi (n:4)
Yetersiz beslenme	6 (85)* p=0,57	10 (66,6) p=0,37	4 (100)	7 (70) p=0,51	3 (75) p=0,24
İnek sütü >500 mL	3 (42) p=0,29	7 (46,6) p=0,37	2 (50) p=0,36	-	-
Obezite	-	2 (13) p=0,25	-	-	-
İlaç kullanımı	2 (28,5) p=0,13	-	-	1 (10) p=0,12	-
Aile öyküsü	5 (71,4) p=0,58	9 (60) p=0,37	3 (75) p=0,51	2 (20) p=0,71	1 (25) p=1

*n(%): sayı , DE: demir eksikliği, DEA: demir eksikliği anemisi, Vit. B 12 eks.: Vitamin B 12 eksikliği

Tablo 24: 6-9 yaş erkek çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemi ilişkisi

	Anemi (n:5)	DE (n:19)	DEA (n:2)	Vitamin B 12 eks.(n:4)	Vitamin B 12 eks. anemi(n:0)
Yetersiz beslenme	4 (80) p=0,17	10 (52,6) p=0,31	2 (100)	3 (75) p=0,26	-
İnek sütü >500 mL	4 (80) p=0,17	15 (78,9) p=0,45	2 (100)	-	-
Obezite	-	2 (10,5) p=0,97	-	-	-
İlaç kullanımı	1 (20) p=0,17	-	-	2 (50) p=0,26	-
Aile öyküsü	4 (80) p=0,17	14 (73,6) p=0,21	2 (100)	2 (50) p=0,26	-

*n(%): sayı , DE: demir eksikliği, DEA: demir eksikliği anemisi, Vit. B 12 eks.: Vitamin B 12 eksikliği

On-on dört yaş anemi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde, anemi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı ve obezite arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,19, p=0,47, p=0,05, p=0,48). Ağır menstrüal kanama ve aile öyküsü ile anemi arasında anlamlı ilişki saptandı (**p=0,03, p=0,02**). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş demir eksikliği saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde, demir eksikliği ile günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, obezite aile öyküsü ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,73$, $p=0,12$, $p=0,06$, $p=0,05$). Demir eksikliği ile yetersiz beslenme, ağır menstrüal kanama arasında anlamlı ilişki saptandı (**$p=0,02$** , **$p=0,04$**). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş demir eksikliği anemisi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde, demir eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, aile öyküsü ve obezite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,05$, $p=0,48$, $p=0,08$, $p=0,71$). Demir eksikliği anemisi ile ağır menstrüal kanama ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptandı (**$p=0,02$** , **$p=0,04$**). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş vitamin B 12 eksikliği saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği ile yetersiz beslenme, ilaç kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,4$, $p=0,56$, $p=0,15$). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, ilaç kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,55$, $p=0,42$, $p=0,15$). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş kız çocuklarının anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 anemisi eksikliği ile ilişkili risk faktörleri tablo 25'te görülmektedir.

On-on dört yaş anemi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde; anemi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü ve obezite arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,32$, $p=0,75$, $p=0,17$, $p=0,16$, $p=0,25$). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş demir eksikliği saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde; demir eksikliği ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,08$, $p=0,82$, $p=0,67$, $p=0,14$). Bu grupta obezite, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş demir eksikliği anemisi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde; demir eksikliği ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,23$, $p=0,21$, $p=0,23$, $p=0,23$). Bu grupta obezite, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş vitamin B 12 eksikliği saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği ile yetersiz beslenme, ilaç kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,25$, $p=0,25$, $p=0,37$). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On-on dört yaş vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanan erkek çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde, bu gruptaki çocukların tamamının vitamin B 12 açısından yetersiz beslendiği görüldü. Aile öyküsü, gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.

On- on dört yaş erkek çocuklarının anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 anemisi eksikliği ile ilişkili risk faktörleri tablo 26’da görülmektedir.

Tablo 25: 10-14 yaş kız çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemi ilişkisi

	Anemi (n:37)	DE (n:47)	DEA (n:25)	Vitamin B 12 eks.(n:25)	Vitamin B 12 eks. anemi(n:6)
Yetersiz beslenme	16 (43,2) p=0,19	26 (55,3) p=0,02	14 (56) p=0,05	15 (60) p=0,4	4 (66,6) p=0,55
İnek sütü >500 mL	1 (2,7) p=0,47	1 (2,1) p=0,73	1 (4) p=0,71	-	-
Obezite	12 (32,4) p=0,48	9 (19,1) p=0,12	7 (28) p=0,71	-	-
Ağır menstrual kanama	17 (50) p=0,03	19 (40,4) p=0,04	17 (68) p=0,02	-	-
İlaç kullanımı	16 (43,2) p=0,05	14 (29,7) p=0,05	9 (36) p=0,04	4 (16) p=0,56	3 (50) p=0,42
Aile öyküsü	23 (67,6) p=0,02	34 (72,3) p=0,06	19 (76) p=0,08	15 (60) p=0,15	4 (66,6) p=1

*n(%): sayı , DE: demir eksikliği, DEA: demir eksikliği anemisi, Vit. B 12 eks.: Vitamin B 12 eksikliği

Tablo 25: 10-14 yaş erkek çocuklarda risk faktörleri ile anemi, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemi ilişkisi

	Anemi (n:25)	DE (n:16)	DEA (n:7)	Vitamin B 12 eks. (n:24)	Vitamin B 12 eks. anemi (n:4)
Yetersiz beslenme	11 (44) p=0,32	9 (56,2) p=0,08	5 (71,4) p=0,23	18 (75) p=0,25	4 (100)
İnek sütü >500 mL	1 (4) p=0,75	1 (6,2) p=0,82	1 (14,2) p=0,21	-	-
Obezite	3 (12) p=0,25	-	-	-	-
İlaç kullanımı (PPI)	8 (32) p=0,17	2 (12,5) p=0,67	2 (28,5) p=0,23	6 (25) p=0,25	1 (25) p=0,21
Aile öyküsü	10 (40) p=0,16	11 (68,7) p=0,67	5 (71,4) p=0,23	9 (37,5) p=0,37	-

*n(%): sayı , DE: demir eksikliği, DEA: demir eksikliği anemisi, Vit. B 12 eks.: Vitamin B 12 eksikliği

4. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yayımladığı 1993-2005 yılı arasında verileri içeren raporuna göre, dünya çapında 1.62 milyar insanda anemi görülmektedir ve anemi prevalansı % 24,8, okul çağı çocuklarda ise anemi prevalansı % 25,4'tür. Bu çalışmada bir ülkede aneminin ciddi bir sağlık problemi sorunu olup olmadığının anemi prevalansı ile yakından ilişkili olduğu öne sürülmüş ve anemi prevalansı $\leq 4,9$ olduğunda toplum sağlığı açısından sorun oluşturmadığı, %5,0–19,9 arasında hafif düzeyde, %20,0–39,9 arası orta düzeyde, $\geq 40,0$ olduğunda ciddi bir toplum sağlığı sorunu oluşturduğu kabul edilmiştir. DSÖ çalışmasında ülkelerin özellikle okul öncesi ve kadınlarda anemi prevalansları belirtilmiş olup, Türkiye prevalans verilerine göre aneminin orta derecede sorun olduğu bir ülkedir. DSÖ verilerine göre demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA) dünyadaki en önemli beslenme sorunudur (2).

Çocukluk, büyüme ve gelişimin en hızlı olduğu dönemdir ve bu dönemde hem besinsel eksiklikler hem de anemi ile ilgili ortaya çıkacak sorunlar kalıcı olabilir. Besinsel eksiklikler ya da anemi ile ilgili klinik bulgular ortaya çıkmadan, eksiklikleri saptayıp, risk grubundaki çocukları belirlemek toplum sağlığının iyileştirilmesi açısından çok önemlidir. Ulusal çapta sağlık programları yürütülebilmesi için, ülke genelinde tüm yaş gruplarında anemi ve anemi gelişimi ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ülkemizde tüm çocukları içeren bir prevalans çalışması olmayıp, farklı şehirlerde farklı yaş grupları ile yapılan çalışmalara göre yorum yapılabilmektedir. Biz çalışmamızla ilimizde okul çağı çocuklarında anemi, DE, DEA, vitamin B12 eksikliği ve vitamin B12 eksikliği anemisi prevalanslarını saptamayı amaçlayarak 2019-2020 yılı aile hekimlerinin bu yaş grubu çocuklara yaptığı rutin taramaların verilerini değerlendirdik. Bu çocukların ailelerine ulaşip risk faktörleri ile ilgili sorulara verdikleri yanıtları değerlendirerek, risk faktörlerini belirlemeye çalıştık.

Ülkemizde çeşitli illerde yapılan çalışmalarda anemi sıklığı %3,5-31 (3,89) arasında, DEA sıklığı ise %2,2-12,5 (88, 92) arasında bildirilmiştir.

Bu farklılığın ülke veya bölgenin gelişmişlik düzeyi, örneklem büyüklüğü, yaş grupları, hastaneye başvuran çocuklar veya okul taramaları gibi değişkenler nedeni ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan; 2016 yılında Trabzon ilinde okul çağı çocuklarda yapılan bir çalışmada 608 çocuk çalışmaya dahil edilmiş, %3,5 oranında anemi, %3,2 oranında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (3). Karagün ve arkadaşlarının 2012 yılında Sivas ilinde yaptığı çalışmada 1-15 yaş arası 14449 olguda anemi prevalansı çalışılmış, 6-12 yaş aralığında anemi prevalansı %8,5 olarak saptanmıştır (86). Karakurt ve arkadaşlarının 2019 yılında Samsun'da yaptığı bir çalışmada 1-15 yaş arası 4655 çocuk çalışmaya alınmış. Anemi prevalansı %8,2 olarak saptanmıştır (87). Yavuz ve arkadaşlarının 2004 yılında Düzce ilinde yaptığı bir çalışmada 15-17 yaş arasında 1271 öğrenci çalışmaya alınmış. Tüm grupta anemi ve DEA prevalansı sırasıyla %5,9 ve %2,2 olarak saptanmıştır (88). Bu çalışmalardaki anemi ve demir eksikliği prevalanslarının çalışmamıza göre düşük saptandığı görülmüştür.

Ülkemizde yapılan çalışmalardan; Pektaş ve arkadaşlarının 2015 yılında Aydın'da yaptığı bir çalışmada 6-12 yaş arası 469 çocuk çalışmaya alınmış. Anemi prevalansı, demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği ve vitamin B12 eksikliği anemisi oranları sırası ile %15,7, %38,7, %8,3, %9,1, %0,8 olarak saptanmıştır (4) ve bu çalışmadaki anemi, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi oranları çalışmamıza göre yüksek olup, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi oranları benzerdir. Güneş ve arkadaşlarının 2003 yılında Bursa ilinde yaptığı çalışmada 1-16 yaş arasında 500 olguda anemi prevalansı çalışılmış, tüm olgularda %31 oranında anemi saptanmış, demir eksikliği %12, demir eksikliği anemisi %7,4 olarak saptanmıştır (89), bu çalışmadaki anemi prevalansı çalışmamıza göre belirgin yüksektir. Güzeloğlu ve arkadaşlarının 2014 yılında İzmir'de yaptığı bir çalışmada 10-18 yaş arasında nutrisyonel anemi saptanan 90 öğrenci çalışmaya alınmış. 87'sinde demir eksikliği, 3'ünde vitamin B 12 eksikliği saptanmıştır (90).

Güngör ve arkadaşlarının 2018 yılında Samsun’da yaptığı bir çalışmada 7-14 yaş arasında 403 çocuk çalışmaya alınmış. DE prevalansı ise 7-11 yaş arasında %29,9, 12-14 yaş arasında %25,6 olarak saptanmış. DEA prevalansı 7-11 yaş arasında %6,6, 12-14 yaş arasında %15,5 saptanmış (91), özellikle 6-11 yaş arası demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi oranlarının çalışmamıza göre yüksek olduğu görülmüştür. Çıkım ve arkadaşlarının 2019 yılında Kahramanmaraş’ta yaptığı bir çalışmada 10-19 yaş aralığında 160 çocuk çalışmaya alınmış. Anemi prevalansı %17,9, demir eksikliği ilişkili anemi prevalansı %12,5 olarak saptanmış olup; çalışmamıza göre yüksek oranlar olduğu görülmüştür (92).

Dünyada okul çağı anemi prevalansı çalışmaları düşük oranlar, özellikle Amerika ve Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Chi Hu Hong Lee ve arkadaşlarının 2003-2012 yılı arasında ABD’de yaptığı kohort çalışmasında okul çağı çocuklarında anemi prevalansı %5,3 olarak saptanmıştır (93). Levi ve arkadaşlarının 2002-2013 yılları arasında İtalya, Belçika, Almanya, İspanya’da tüm popülasyonda yaptığı metaanalizde binlerce kişinin demir eksikliğine bağlı anemi oranları incelendiğinde; 6-14 yaş arasında demir eksikliği anemi prevalansı İtalya’da %3,82, Belçika’da %2,24, Almanya’da %3,85, İspanya’da %2,07 olarak saptanmıştır (94). Wu ve arkadaşlarının Çin’de 2010 ve 2012 yılı anemi prevalansı karşılaştırmasında 2010 yılında 6-17 yaş arası anemi prevalansı %12,6 iken, 2012 yılında %6,6 olarak saptanmıştır (95).

Okul çağı anemi prevalansı çalışmalarında yüksek oranlar ise sıklıkla gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde görülmektedir. Chalise ve arkadaşlarının Nepal’de yaptığı bir çalışmada 10-19 yaş arasında 3780 çocuk çalışmaya alınmış. Anemi prevalansı %31 olarak saptanmıştır (96). Vázquez ve arkadaşlarının Latin Amerika’da yaptığı bir metaanalizde çok sayıda okul öncesi ve okul çağındaki çocuklar çalışmaya alınmış, 38,028 okul çağındaki çocukta saptanan anemi prevalansı %17,49 olarak saptanmıştır (97). Tezera ve arkadaşlarının Etiyopya’da yaptığı bir metaanalizde çok sayıda okul çağındaki çocuk çalışmaya alınmış. Anemi prevalansı erkek çocuklarda %27, kız çocuklarda %24 oranında saptanmıştır (98)

Ncogo ve arkadaşlarının Gine’de yaptığı bir çalışmada 1-15 yaş arasında 1436 çocuk çalışmaya alınmış. Anemi prevalansı %85’in üzerinde saptanmıştır (99). Akromipour ve arkadaşlarının 2008 yılında İran’da yaptığı bir çalışmada adolesan kız çocuklarında anemi prevalansı %21,4, demir eksikliği anemisi prevalansı %12,2 olarak saptanmıştır (100). Jamali ve arkadaşlarının 2016 yılında Pakistan’da okul çağı çocuklarında yaptığı bir çalışmada anemi prevalansı %43,1 olarak saptanmıştır (101). Al-Zabedi ve arkadaşlarının 2014 yılında Yemen’de okul çağı çocuklarında yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi prevalansı %34,2 olarak bulunmuştur (102). Hashizume ve arkadaşlarının 2003 yılında Kazakistan’da okul çağı çocuklarında yaptığı çalışmada anemi prevalansı %49,8, demir eksikliği anemisi prevalansı %32,4 olarak bulunmuştur (103). Arnaud ve arkadaşlarının 2017 yılında Fransa’da yaptığı (Asya, Afrika ülkelerinden gelen çocuklar) bir çalışmada 6-14 yaş arası anemi prevalansı %34,9 olarak saptanmıştır (104). Mousa ve arkadaşlarının 2016 yılında Mısır’da okul çağı kız çocuklarında yaptığı bir çalışmada anemi prevalansı %39,9, demir eksikliği anemisi prevalansı %30,2 olarak saptanmıştır (105). Widjaja ve arkadaşlarının 2013 yılında Endonezya’da yaptığı bir çalışmada 5-14 yaş arası çocuklarda anemi prevalansı %26,4 olarak saptanmıştır (106).

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü’nde 2018 yılında yapılan tez çalışmalarında; 334 okul çağı çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve demir eksikliği oranı %49,7 saptanmış (107), 392 okul çağı çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve demir eksikliği oranı %60,5 olarak saptanmıştır (108).

Demir ihtiyacı fetal ve yenidoğan dönemde, erken çocukluk döneminde, adolesan dönemde, gebelik ve laktasyon döneminde artmaktadır. Günlük alınması gereken demir miktarı 1-3 yaş arasında beslenme kalitesi (C vitamini ve hayvansal besinlerden zengin/fakir)ne göre 3,9-11,6 mg/gün arasında değişmektedir. 4-6 yaş arasında da benzer şekilde 4,2-12,6 mg/gün arasında değişmektedir. Reprodüktif çağda ve laktasyon döneminde ise 19,6-58,8 mg/gün arasında değişmektedir. Demir içeren besinler en yüksek karaciğerde olmak üzere diğer kırmızı et, beyaz et türleri, yumurta, kuru bakliyatlar, pekmez, kuru üzumdür (109).

Çalışmamızda, tüm yaş gruplarında yetersiz beslenme ile demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,03$, $p= 0,005$). Öktem ve ark.'larının 2005 yılında Isparta'da yaptığı çalışmada 8-15 yaş aralığında 380 öğrenci çalışmaya alınmış ve iki gruba ayrılmıştır. Birinci grubun sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olup kırmızı et, balık ve mayalı ekmek tüketimi daha fazla, ikinci grubun ise sosyoekonomik düzeyi daha düşük olup süt ve süt ürünleri, mayasız ekmek ve çay tüketiminin fazla olduğu saptanmış. Her iki grubun demir düzeyi çalışıldığında birinci grubun demir düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (110).

Vitamin B 12 eksikliği iki temel olay ile ilişkilidir: yetersiz alım/emilim veya otoimmünite. Anne sütü ile beslenen bebeklerde vitamin B 12 eksikliği gözlenmez. Annede vejeteryan diyet, otoimmünite, emilim bozukluğu varsa bebekte vitamin B 12 eksikliği görülebilir. Günlük en az 2 mikrogram Vitamin B 12 alımı önerilir. 100 gr karaciğer 83,1 mikrogram vitamin B 12 içeriği ile en yüksek içeriğe sahiptir. Değişken derecelerde diğer kırmızı ve beyaz et türlerinde, inek sütünde, peynir, yoğurt ve yumurtada vitamin B 12 bulunur. Vitamin B 12 eksikliği beslenme yetersizliğinden ziyade, sıklıkla gastrointestinal cerrahi, pankreas hastalıkları, antiasit kullanımı, malabsorpsiyon bozuklukları gibi vitamin B 12 metabolizmasında bozukluk nedeni ile ortaya çıkar. (111, 112). Çalışmamızda vitamin B 12 içeren besinler açısından yetersiz beslenme ile anemi, vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bir yaş sonrası özellikle 720 mL ve üzerinde inek sütü tüketiminin gizli gastrointestinal kanama yoluyla demir eksikliğine neden olduğu saptanmıştır (113). Çalışmamızda günlük inek sütü tüketiminin fazla olması ve anemi, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi ile anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Obezite ve demir eksikliği dünya çapında en sık iki nutrisyonel sorun olup birbirleri ile ilişkilidir. Obez çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi oranları yüksektir. Bu durum demir metabolizmasında rol oynayan hepsidin ile ilişkilendirilmiştir. Obez çocuklardaki hepsidin düzeyinde artış demir emilimini azaltarak demir eksikliğine neden olur (114).

Giudice ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 110 çocuk çalışmaya alınmış, obez olan çocuklarda hepsidin düzeyi yüksek, ferritin düzeyi düşük saptanmıştır (115). Çalışmamızda obezite ve anemi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Normal menstrüel kanama adölesanlar için 21-45 gün; yetişkinler için 24-38 gün siklus uzunluğundan ve 6 ± 2 gün kanama süresinden ibarettir. Total kanama miktarı 4-80 ml/gün'dür. Ağır menstrüel kanama her siklusta 80 ml'nin üzerinde kanama olarak belirlenmiştir ve her siklusta bu düzeyde kan kaybı demir eksikliği anemisi riskini arttırmaktadır (116). Amerika'da yapılan bir çalışmada; aşırı menstrual kanama ile başvuran 1183 kız ergen retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olguların %67'sine eritrosit transfüzyonu verildiği ve ciddi DEA'sinin önemli bir morbidite nedeni olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisiyle DEA taramasının 0-3 yaş arası çocuklarda sağlam çocuk takibinde uygulanmakta olduğunu, fakat ergenlik döneminde DEA taramasının ACOG (American Congress of Obstetrician and Gynecologists) ve aile hekimlerinin önermesine rağmen rutin uygulamada yapılmadığı vurgulanmıştır (115, 116). Çalışmamızda da ağır menstrüel kanama ve anemi, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,03$, $p=0,04$, $p=0,02$).

Çölyak, Crohn, skleroderma, multiple skleroz, bakteriyel enfeksiyon, paraziter enfeksiyon, HIV enfeksiyonu gibi emilim bozukluğuna neden olan durumlar da demir ve vitamin B 12 eksikliği yoluyla anemiye neden olur. Çalışmamız sağlam çocuk taraması olduğundan akut hastalık döneminde olan çocuk veya kronik hastalığı olan çocuk çalışmaya alınmadı.

Aile öyküsü hem genetik, hem de çevresel (beslenme gibi) faktörler açısından önemli bir risk faktörüdür. 10-14 yaş grubundaki kız çocuklarında anemi ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,02$).

Dünya Sağlık örgütü kriterlerine göre Zonguldak ilinde 6-14 yaş arasındaki çocuklarda %10,5 prevalansla anemi hafif düzeyde bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Ancak 10-14 yaş grubundaki anemi prevalansının 6-9 yaş grubundaki anemi prevalansına göre anlamlı oranda yüksek olması, bu yaş grubundaki çocukların anemi gelişimi açısından daha yüksek risk altında olduklarını göstermiştir. Bu durum okul öncesi dönemdeki çocuklar gibi, ergenlik dönemindeki çocukların da nutrisyonel eksiklikler ve anemi açısından yakın tarama ve takiplerinin yapılması ile ilgili ulusal programların oluşturulmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.



SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 700 çocuktan 74'ünde (% 10,5) anemi, 97'sinde (% 13,8) demir eksikliği, 38'sinde (% 5,4) demir eksikliği anemisi, 63'ünde (% 9) vitamin B 12 eksikliği, 14'ünde (% 2) ise vitamin B 12 eksikliği anemisi saptandı. Demir ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 19 (% 2,7), demir ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi 10 (% 1,4) hastada saptandı.
2. Altı-dokuz yaş arasındaki kız çocuklarda anemi 7 (% 5,2), demir eksikliği 15 (% 11,2), demir eksikliği anemisi 4 (% 3), vitamin B 12 eksikliği 10 (% 7,5), vitamin B 12 eksikliği anemisi 4 (% 3) çocukta saptandı. Demir ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 3 (% 2,2) çocukta, demir ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi ise 3 (% 2,2) çocukta saptandı. Altı-dokuz yaş arasındaki erkek çocuklarda ise anemi 5 (% 4), demir eksikliği 19 (% 15,2), demir eksikliği anemisi 2 (% 1,6), vitamin B 12 eksikliği 4 (% 3,2) çocukta saptanırken vitamin B 12 eksikliği anemisi olan çocuk yoktu. Demir ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 1 (% 0,8) çocukta saptanmış olup bu çocukta anemi olmadığı görüldü.
3. On-on dört yaş arasındaki kız çocuklarda anemi 37 (% 15,4), demir eksikliği 47 (% 19,5), demir eksikliği anemisi 25 (% 10,4), vitamin B 12 eksikliği 25 (% 10,4), vitamin B 12 eksikliği anemisi 6 (% 2,5) çocukta saptandı. Demir eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği bir arada 10 (% 4,1), demir ve vitamin B 12 eksikliğine sekonder anemi ise 5 (% 2) çocukta saptandı. On-on dört yaş arasındaki erkek çocuklarda ise anemi 25 (% 12,3), demir eksikliği 16 (% 7,9), demir eksikliği anemisi 7 (% 3,4), vitamin B 12 eksikliği 24 (% 11,8), vitamin B 12 eksikliği anemisi 4 (% 1,9) çocukta saptandı.
4. Tüm çocuklarda anemi görülmesi açısından kız erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptandı (**p<0,001**). Tüm çocuklarda anemi görülmesi açısından yaşı 10'un altında olması ve 10'un üstünde olması açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

5. Tüm çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi, vitamin B 12 eksikliği açısından kız erkek cinsiyet ve yaş farkı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0,05$).
6. Tüm çocuklarda vitamin B 12 eksikliği anemisi görülmesi açısından kız erkek cinsiyet arasında fark olmayıp, yaşın 10'un altında ya da 10'un üstünde olması açısından anlamlı fark saptanmıştır (**$p=0,02$**).
7. Anemi ile ilgili yakınmalar değerlendirildiğinde, 6-9 yaş grubu çocuklarda en sık yakınmanın iştahsızlık, 10-14 yaş grubu en sık yakınmanın halsizlik olduğu görüldü.
8. Altı-dokuz yaş arasında anemi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde anemi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
9. Altı-dokuz yaş demir eksikliği (DE), demir eksikliği anemisi (DEA) saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde DE, DEA ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, obezite, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
10. Altı-dokuz yaş vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği, vitamin B 12 eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, ilaç kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
11. Altı-dokuz yaş anemi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde anemi ile yetersiz besleme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
12. Altı-dokuz yaş demir eksikliği, demir eksikliği anemisi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde DE, DEA ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, obezite, aile öyküsü ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

13. Altı-dokuz yaş vitamin B 12 eksikliği saptanan erkek çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği ile yetersiz beslenme, aile öyküsü ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu grupta gastrointestinal ve kalıtsal hastalıklar, parazitoz öyküsü yoktu.
14. Altı-dokuz yaş arası erkek çocuklarda vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanmamıştır.
15. On-on dört yaş anemi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde, anemi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı ve obezite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ağır menstrüal kanama ve aile öyküsü ile anemi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (**$p=0,03$, $p=0,02$**).
16. On-on dört yaş demir eksikliği saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde, demir eksikliği ile günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, obezite aile öyküsü ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Demir eksikliği ile yetersiz beslenme, ağır menstrüal kanama arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (**$p=0,02$, $p=0,04$**).
17. On-on dört yaş demir eksikliği anemisi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde, demir eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, aile öyküsü ve obezite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Demir eksikliği anemisi ile ağır menstrüal kanama ve ilaç kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (**$p=0,02$, $p=0,04$**).
18. On-on dört yaş vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanan kız çocukları risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, ilaç kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
19. On-on dört yaş anemi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde; anemi ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü ve obezite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

20. On-on dört yaş demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde; DE, DEA ile yetersiz beslenme, günlük inek sütü tüketiminin fazla olması, ilaç kullanımı, aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).
21. On-on dört yaş vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi saptanan erkek çocuklar risk faktörleri açısından incelendiğinde vitamin B 12 eksikliği ve vitamin B 12 eksikliği anemisi ile yetersiz beslenme, ilaç kullanımı ve aile öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştı ($p>0,05$).



KAYNAKLAR

1. Approach to the child with anemia, www.uptodate.com, Updated March 15,2020.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005, WHO Global Database,2008
3. Aydın il merkezi ilköğretim okulu öğrencilerinde anemi ve nütrisyonel anemi prevalansının saptanması, Dr. Emine Pektaş, Uzmanlık Tezi, Aydın-2011.
4. Doğu karadeniz bölgesi ortaokul çocuklarında nutrisyonel anemi prevalansı, Dr. Ayla Şahin, Uzmanlık tezi, Trabzon-2016.
5. Development of the Hematopoietic System, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 473, 2500-2505.e1, Updated 2020.
6. Regulation of hematopoiesis, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Letterio J., www.clinicalkey.com, Updated January 1, 2020.
7. Causes of anemia, Harriet Lane Handbook. Calihan J., www.clinicalkey.com, Uptodate January 1, 2021.
8. The global prevalence of anaemia in 2011, WHO Global Database,2015
9. Etiologic Factors, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Lanzkowsky P., Published January 1, 2016.
10. 12-23 aylık çocuklarda demir kullanımı araştırması raporu, T.C. Sağlık Bakanlığı, Anne Çocuk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2008, Ankara.
11. The anemias, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 474, 2505-2509.e1, Updated 2020.
12. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltın E, et al: Anaemia in low-income and middle-income countries, Lancet 378:2123–2134, 2011, Fig 3.
13. The neonatal erythrocyte and its disorders.,In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, updated 2015.
14. Anemia during the neonatal period, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Lanzkowsky P., Published January 1, 2016.
15. Anemias , Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Letterio J., www.clinicalkey.com, Updated January 1, 2020.

16. Çocuklarda anemiye yaklaşım, Dr. Esra Akyüz Özkan ve ark., Klinik Tıp Pediatri Dergisi, Cilt: 10 Sayı: 1 Ocak-Şubat 2018.
17. Management of anemia, Harriet Lane Handbook. Calihan J., www.clinicalkey.com, Uptodate January 1, 2021.
18. Evaluation of anemia, Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Letterio J., www.clinicalkey.com, Updated January 1, 2020.
19. Anemik çocuğa yaklaşım, Prof.Dr. Zeynep Karakaş, Türkiye Milli Pediatri Derneği Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Ortak Kılavuz, Kasım 2014.
20. Diagnostic approach of the anemic patient, In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, updated 2015.
21. Tam kan sayımı çıktılarının yorumlanması, Zühre Kaya, Dicle Tıp Dergisi, 2013; 40(3):521-528.
22. Complete Blood Count (CBC) with Five-Part Differential, www.cdc.gov, NHANES 2003–2004
23. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 748, e5-e14, Updated 2020.
24. Clasification and diagnosis of anemia in children, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Chapter 3, 32-41, updated 2016.
25. Evaluation of the peripheral blood smear, www.uptodate.com, Updated Sep 2,2020.
26. Update in Neonatal Hematology, Isabella M.C. Ree MD, Hmeatology/Onkology Clinics of North America, 2019-06-01, Volume 33, Issue 3, Pages 521-532.
27. Anemia, Micheal J. Stark, Workbook in Practical Neonatology, 8,110-128,2020. e1
28. Kan ürünleri transfüzyonu rehberi, Türk Neonatoloji Derneği, 2016.
29. Yenidoğan Sarılıklarına Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi , Türk Neonatoloji Derneği,2014

30. İntrauterin Fetal Kan Transfüzyonu Hangi Durumlarda, Ne Zaman ve Ne sıklıkla yapılmalı? Literatürün Güncel Bir Derlemesi, Serkan Kahyaoğlu, Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2013;23(3):186-92.
31. Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn, www.uptodate.com, Updated March 23,2020.
32. Hemolytic disease of the newborn, www.clinicalkey.com, Updated August 14, 2019.
33. Definitions and classification of Hemolytic Anemias, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 484, 2527-2530.e1, Updated 2020.
34. Red Blood Cell Enzymopathies, Xylina T. Gregg, 2018, Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 44, 616-625, updated 2017.
35. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları, Tanı ve Tedavi kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, Eylül 2019.
36. Genetic and pathophysiology of glukose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) deficiency, www.uptodate.com, Updated September 18,2020.
37. Diagnosis and management of glukose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) deficiency, www.uptodate.com, Updated September 30,2020.
38. Glukose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) deficiency, www.clinicalkey.com, Updated June 5,2019.
39. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency , Lucio Luzzatto, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, Chapter 18, 609-629.e6, Updated 2015.
40. General Considerations of Hemolytic Diseases, Red Cell Membrane, and Enzyme Defects, Lionel Blanc, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Chapter 9, 134-158, updated 2016.
41. Disorders of the Red Cell Membrane, Samuel E. Lux, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, Chapter 16, 515-579.e21, Updated 2015.

42. Hereditary spherocytosis, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 485, 2530-2534.e1, Updated 2020.
43. Hereditary spherocytosis, www.uptodate.com, Updated May 29,2019.
44. Hemoglobinopathies, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 489, 2540-2558.e1, Updated 2020.
45. Introduction to hemoglobin mutations, www.uptodate.com, Updated Feb,24,2020.
46. Normal and Abnormal Hemoglobins, Christopher S. Thom, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, Chapter 19, 630-672.e10, Updated 2015.
47. Pathobiology of the Human Erythrocyte and Its Hemoglobins, Martin H. Steinberg, Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 33, 447-457, updated 2017.
48. Hemoglobinopathies, Janet L. Kwiatkowski, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Chapter 11, 166-196, updated 2016.
49. Overview of variant sickle cell syndromes, www.uptodate.com, Updated November 24,2020.
50. Sickle Cell Disease, Matthew M. HeeneyNathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, Chapter 20, 675-714.e17, Updated 2020.
51. Sickle Cell Disease: Clinical Features and Management, Yogen Saunthararajah, Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 42, 584-607.e5, updated 2017.
52. Sickle cell disease, www.clinicalkey.com , Updated July,16,2020.
53. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease, www.uptodate.com, Updated Dec 14,2020.
54. Overview of the management and prognosis of sickle cell disease, www.uptodate.com, Updated Dec 09,2020.
55. Pathophysiology of thalassemia, www.uptodate.com, Updated Nov 24,2020.

56. Thalassemia Syndromes, John Chapin, Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 40, 546-570.e10, updated 2017.
57. Thalassemias, Vijay G. Sankaran, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, Chapter 21, 715-769.e19, Updated 2015
58. Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemias, www.uptodate.com, Updated Jan 17, 2020.
59. Thalassemia, www.clinicalkey.com, Updated May 7, 2019.
60. Management and prognosis of the thalassemias, www.uptodate.com, Updated Apr 09, 2020.
61. Disorders of iron homeostasis: Iron deficiency and overload, Gary M. Brittenham, Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 36, 478-490, updated 2017.
62. Evaluation anemia, leukopenia and Trombocytopenia, Carla S. Wilson, Hematopathology, Chapter 11, 195-234.e5
63. Iron deficiency anemia, Susan Evans, Conn's Current Therapy 2021, 437-439.
64. Iron deficiency anemia, www.clinicalkey.com, Updated July 30, 2019.
65. American Academy of Pediatrics Committee on nutrition. Iron. In: Pediatric Nutrition, 8th, Kleinman RE, IL 2019.p.561
66. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of the preterm infants. In: Pediatric Nutrition, 8th, Kleinman RE, IL 2019.p.113
67. Iron deficiency anemia, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 482, 2522-2526.e1, Updated 2020.
68. Iron deficiency in infant and children <12 years: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis, www.uptodate.com, Updated Jun 02, 2020.
69. Iron deficiency anemia, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Chapter 6, 69-83, updated 2016.

70. Disorders of Iron and Copper Metabolism, the Sideroblastic Anemias, and Lead Toxicity, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, Chapter 11, 344-381.e13, Updated 2020.
71. Iron deficiency, Sant- Rayn Pasricha, Lancet, 2020.
72. Çocuklarda demir eksikliği anemisi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2011.
73. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi, Türk Pediatri Arşivi 2015;50:11-9
74. Iron deficiency in infant and children <12 years: Treatment, www.uptodate.com, Updated: Mar 09,2020.
75. Megaloblastic anemias, C. Antony, Hematology: Basic Principles and Practice, Chapter 39, 514-545, updated 2017.
76. Vitamin and mineral deficiencies, Karen J., Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 31, 112-121.e1, Updated 2020.
77. Megaloblastic anemias, Nelson Textbook of Pediatrics, Chapter 4821, 2517-2521.e1, Updated 2020.
78. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies, www.uptodate.com, Updated Dec 10,2020.
79. Megaloblastic anemias, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, Chapter 10, 308-343.e13, Updated 2015.
80. Megaloblastic anemia, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Chapter 7, 84-101, Updated 2016.
81. Clinic manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiencies, www.uptodate.com, Updated Apr 28,2020.
82. Treatmant of vitamin B12 and folate deficiencies, www.uptodate.com, Updated Jun 23,2020.

83. B 12 eksikliği, Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Türk Hematoloji Derneği, 2011.
84. Iron requirements of Infants and Toddlers, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2018;58(1):119-129.
85. Demir eksikliği anemisi tanılı çocuk hastaların incelenmesi, Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 2020;14:147-152.
86. Sivas İlinde Hastaneye Başvuran 1-15 Yaş Grubu Çocuklar Arasında Anemi Prevalansı, Güncel Pediatri 2014;2:67-72
87. Bir Üniversite Hastanesinde Çocuklarda Anemi Prevalansı, Karakurt N., İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(2):155-159.
88. Batı-Karadeniz Bölgesinde Adölesanlarda Anemi ve Demir Eksikliği Anemisi Prevalansı, T. Yavuz, Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2004;13(2):71-5
89. Bursa ilinde 1-16 yaş çocuklarda demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği prevalansı, Kılıçbay F, Uzmanlık Tezi, Bursa, 2006.
90. Adölesan çocuklarda nutrisyonel anemi nedenleri, Güzeloğlu E., OTSBD, 2020;5(1):25-32.
91. Samsun ilinde 7-14 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sıklığı, Güngör O., İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(2):122-126.
92. Adolescent Iron Deficiency Anemia Incidence in Kahramanmaraş, Çıkım G., International Journal of Basic and Clinical Studies (IJBCS) 2019; 8(2): 17-23, updated 2017.
93. The Prevalence of Anemia and Moderate Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012) Chi Huu Hong Le, PLoS ONE 11(11): e0166635.
94. Epidemiology of iron deficiency anaemia in four European countries: a population-based study in primary care, Levi M., European Journal of Haematology ,Volume 97, Issue 6, December 2016, Pages 583-593.
95. Prevalence of Anemia in Chinese Children and Adolescents and Its Associated Factors, Jinghuan Wu. Int. J. Environ. Res. Public Health 2019, 16, 1416; doi:10.3390/ijerph16081416.

96. Prevalence and correlates of anemia among adolescents in Nepal: Findings from a nationally representative cross-sectional survey, Binaya Chalise, PLoS ONE 13(12): e0208878.
97. Prevalence of Anemia in Children from Latin America and the Caribbean and Effectiveness of Nutritional Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis, Lucía Iglesias Vázquez, Nutrients 2019, 11, 183; doi:10.3390/nu11010183.
98. Prevalence of anemia among school-age children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis, Tezera et al. Systematic Reviews (2018) 7:80.
99. Prevalence of anemia and associated factors in children living in urban and rural settings from Bata District, Equatorial Guinea, 2013, Policarpo Ncogo, PLoS ONE 12(5): e0176613.
100. Prevalence of iron deficiency anemia among adolescent schoolgirls from Kermanshah, Western Iran, Reza Akromipour, Journal Hematology, Volume 13, 2008
101. Prevalence of Iron Deficiency Anaemia in School and College Going Students of District Shaheed Benazirabad Sindh Province, Pakistan, Niaz Hussain Jamali, Open Journal of Blood Diseases Vol.06 No.04(2016), Article ID:72849
102. E. M. Al-Zabedi, "Prevalence and Risk Factors of Iron Deficiency Anemia among Children in Yemen," American Journal of Health Research, vol. 2, no. 5, p. 319, 2014.
103. Anemia and iron deficiency among schoolchildren in the Aral Sea Region, Kazakhstan, July 2003, M Hashizume, Journal of Tropical Pediatrics 49(3):172-7.
104. Anaemia and associated factors in homeless children in the Paris region: the ENFAMS survey, Amandine Arnaud, *European Journal of Public Health*, Volume 28, Issue 4, August 2018, Pages 616–624.

105. Mohamed Omar Mousa, Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia in Adolescent Girls in Rural Upper Egypt. *International Blood Research & Reviews*, 5(4), 1-6.
106. I.R. Widjaja, Anemia among children and adolescents in a rural area, *Paediatr Indones*, 54 (2014), pp. 88-93
107. Okul Çağındaki Çocuklarda Demir, Çinko ve A Vitamini Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi, Ekemen C., Örnek Z., *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis* / 2019; 3: 154-159.
108. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran okul çağı çocuklarında vitamin B 12, folat, homosistein, demir eksikliği prevalansının değerlendirilmesi, Kefeli M., *Uzmanlık Tezi*, 2018.
109. Nutritional iron deficiency, Micheal Zimmermann, *The Lancet*, volume 370, issue 9586, 11-17 august 2007, pages 511-520.
110. Çocuklarda beslenme alışkanlıklarının hematolojik parametreler ve eser elementler üzerine etkisi, Feruk Öktem, *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005;12(1)/6-10.
111. Vitamin B 12 deficiency as a worldwide problem, Sally P. Stabler, *Annu. Rev. Nutr.* 2004. 24:299–326.
112. Vitamin B₁₂ Deficiency, ROBERT C. OH, *Am Fam Physician*. 2003 Mar 1;67(5):979-986
113. Intestinal Blood Loss as an Aggravating Factor of Iron Deficiency in Infants Aged 9 to 12 Months Fed Whole Cow's Milk, Fernandes, *Journal of Clinical Gastroenterology*: February 2008 - Volume 42 - Issue 2 - p 152-156
114. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: A case control study, Mohammed Sanad, *Italian Journal of Pediatrics* volume 37, Article number: 34 (2011)
115. Hpcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency, Emanuele Miraglia del Giudice, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 94, Issue 12, 1 December 2009, Pages 5102–5107

116. Ağır anovulatuvar uterin kanama tanısıyla izlenen kız ergenlerin değerlendirilmesi: Pediatrist gözüyle aşırı menstrüel kanamalar, Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2020; Volume 17, Sayı 3, Sayfa: 420-424
117. Anormal uterin kanamalar, Hakan Sağer,
www.academicworks.livredelyon.com, Updated: 2020

