



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
(UZMANLIK TEZİ)

**OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARINDA HEMATOLOJİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. TUNÇ KALLEMOĞLU

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NALAN KARABAYIR

İSTANBUL-2021



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
(UZMANLIK TEZİ)

**OKUL ÇAĞI ÇOCUKLARINDA HEMATOLOJİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. TUNÇ KALLEMOĞLU

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NALAN KARABAYIR

İSTANBUL-2021

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAY SAYFASI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : E-10840098-772.02-3664
Konu : Etik Kurulu Kararı

03/02/2021

Sayın Tunç KALLEMOĞLU

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 14.05.2020 tarihli 404 karar no ile onay verilen "Okul Çağı Çocuklarında Hematolojik Parametreler ve Lipit Profillerinin Değerlendirilmesi" isimli çalışmamızın başlığını "Okul Çağı Çocuklarında Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi ve çalışmamızda geçen "lipitler" ibaresinin çıkarılması isteğiniz uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakımızı <https://ebs.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden E35EE97BX4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi (Ana Yerleşke Rektörlük)
Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No: 19, Kavacık Kavşağı, 34810 Beykoz, İstanbul
T: 444 85 44 F: 0212 531 75 55
E-Posta: bilgi@medipol.edu.tr İnternet Adresi: www.medipol.edu.tr
Kep Adresi: medipoluniversitesi@hs03.kep.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin: Bilge KAYA
Tel: 5461 E-Posta: bilge.kaya@medipol.edu.tr



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tunç Kallemoğlu



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince,
her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım,
Aile Hekimliği Anabilim Dalı başkanımız
Prof. Dr. Ali Mert'e,
tez danışmanlığımı yapan, tezimin her aşamasında, her zaman desteğini aldığım

Prof. Dr. Nalan Karabayır'a,
rotasyonlarım sırasında çalışma olanağı bulduğum tüm hocalarıma,
sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim eşime ve çocuklarıma,
hayatım boyunca her türlü eğitimimi destekleyen anne ve babama,
teşekkür ederim.

Dr. Tunç Kallemoğlu

İstanbul- 2021

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAY SAYFASI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGE VE KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
RESİM LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Çocuklarda Hematolojik Parametreler	4
2.1.1. Eritrositler	4
2.1.2. Lökositler	6
2.1.3. Trombositler.....	6
2.2. Demir.....	7
2.2.1. Emilim.....	8
2.2.2. Taşınması	9
2.2.3. Depolanması.....	9
2.2.4. Fizyolojik Kayıplar ve Gereksinim Artışı.....	9
2.2.5. Demir Eksikliği Anemisi	10
2.2.5.1. Etiyoloji ve Patogenez	11
2.2.5.2. Demir Eksikliğinin Sonuçları	14
2.2.6. Klinik Bulgular	16

2.2.7.	Vücuttaki Demir Göstergeleri	17
2.2.7.1.	Serum Ferritini	17
2.2.7.2.	Serbest Eritrosit Protoporfirini (Çinko protoporfirin)	17
2.2.7.3.	Serum demiri, Transferrin, Transferrin satürasyonu	18
2.2.7.4.	Solubl Transferrin Reseptörü (sTfR)	18
2.2.7.5.	Eritrosit sayısı (RBC).....	18
2.2.7.6.	Eritrosit İndeksleri	19
2.2.7.7.	Kemik iliğindeki demir durumu	20
2.2.8.	Laboratuvar Bulguları	20
2.2.9.	Demir Tedavisi.....	21
2.2.10.	Demir Eksikliğini Önleme Stratejileri.....	21
2.2.10.1.	Beslenme Eğitimi	22
2.2.10.2.	Besinlerin demirden zenginleştirilmesi	22
2.2.10.3.	Demir proflaksisi	23
2.3.	B12 Vitamini	24
2.3.1.	Besinsel Kaynaklar.....	24
2.3.2.	B12 Vitamini Gereksinimi	26
2.3.3.	B 12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu.....	27
2.3.3.1.	B12 Vitamininin Aktif Emilimi	28
2.3.3.2.	B 12 Vitamininin Depolanması ve Eliminasyonu	29
2.3.3.3.	Koenzim İşlevi.....	29
2.3.4.	Fizyoloji	30
2.3.5.	B12 Vitamini Eksikliği Nedenleri.....	31
2.3.6.	B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları	32
2.3.7.	B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı	32

2.3.8. B12 Vitamini Eksikliği Tedavisi.....	34
3. MATERYAL ve METOD.....	36
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	56
7. KAYNAKLAR	59



SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
DEA	:	Demir Eksikliği Anemisi
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
EDG	:	Eritrosit Dağılım Genisliği
MCH	:	Mean Corpuscular Hemoglobin
OEHb	:	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	:	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
OEHK	:	Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	:	Mean Corpuscular Volume
OEH	:	Ortalama Eritrosit Hacmi
RBC	:	Eritrosit sayısı
RDW	:	Red Cell Distribution Width
sTfR	:	Solubl Transferrin Reseptörü
TDBK	:	Total demir bağlama kapasitesi
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre eritrosit değerleri.....	5
Tablo 2-2. Çocuklarda yaşa göre normal lökosit sayıları	6
Tablo 2-3. Çocuklarda yaşa göre normal trombosit değerleri.....	7
Tablo 2-4. Demir eksikliğinin gelişim evreleri	13
Tablo 2-5. Serum Ferritin Düşüklüğü	17
Tablo 2-6. Yaşa göre eritrosit değerleri: ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD).....	19
Tablo 2-7 MCV Değerleri.....	19
Tablo 2-8. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları	20
Tablo 2-9. Dünya Sağlık Örgütü Demir Proflaksi doz önerileri.....	23
Tablo 2-10. Gıdalardaki Vitamin B12 Miktarları	26
Tablo 2-11. Beslenmeyle alınması önerilen günlük Vitamin B12 miktarları	27
Tablo 3-1. Laboratuvar değerleri için belirlenen cut-off değerleri	37
Tablo 4-1. Çalışmaya katılanların demografik ve hematolojik değerleri	39
Tablo 4-2. Cinsiyete göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması...	40
Tablo 4-3. Yaşa göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4-4. B12 eksikliği olan grupta cinsiyete göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması	46
Tablo 4-5. B12 eksikliği olan grupta yaşa göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması	46
Tablo 4-6. Demir eksikliği anemisi olan grupta cinsiyete göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması.....	47
Tablo 4-7. Demir eksikliği anemisi olan grupta yaşa göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması	47
Tablo 4-8. Lökosit değerine göre demir, B12, TDBK, TSAT ve Ferritin değerlerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4-9. Trombosit değerine göre demir, B12, TDBK, TSAT ve Ferritin değerlerinin karşılaştırılması	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2-1. Metiyonin sentezi	30
Şekil 2-2. Süksinil CoA sentezi	30
Şekil 4-1. Cinsiyete göre hematolojik değerler.....	42
Şekil 4-2. Yaşa göre hematolojik değerler.....	45



RESİM LİSTESİ

Resim 2-1. Hemoglobin yapısı.....	10
Resim 2-2. Hemoglobin Sentezi ve Demir Metabolizması.....	12
Resim 2-3. B12 vitamininin emilimi (87).....	28



ÖZET

Amaç: Bu araştırmada okul çağı çocuklarında hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: İstanbul'un Gaziosmanpaşa İlçesi, Duygu Özyurt Aile Sağlığı Merkezi, 34.21.064 nolu Aile Hekimliği Biriminde retrospektif olarak planlanan çalışmada 6-18 yaş arası, rutin okul çağı çocuğu izlemi için başvuran çocuklar arasından çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan ve verilerine eksiksiz ulaşılan 6-18 yaş aralığındaki 115 erkek ve 119 kız olmak üzere toplam 234 çocuğun hemogram, serum demir, total demir bağlama kapasitesi ile ferritin ve B12 vitamini düzeylerine ilişkin veriler İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü, laboratuvar bilgi sisteminden taranmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması 9.9 ± 3.2 yıl olan grupta kız çocukların %69,7'si, erkek çocukların %65,2'si <12 yaş grubunda yer almaktaydı. BKİ açısından aralarında fark olmayan olgularda anemi sıklığı %9,4 olup, kız çocuklarda %13,4, erkek çocuklarda %5,2 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Toplam 8 (%3,4) olguda demir eksikliği anemisi saptanmış olup, sıklığının yaş ve cinsiyete göre farklılık göstermemediği saptandı. Ferritin düzeyleri ise kız çocuklarda anlamlı düşüktü. Ortalama B12 vitamini düzeyi 261.5 ± 162.9 pg/ml (erkeklerde 217.3 ± 173.9 , kızlarda 275.2 ± 151.1) saptandı. Toplam 95 olguda (%40,6) B12 vitamini eksikliği saptanmış olup, 12-18 yaş grubunda ve erkek çocuklarda sıklık anlamlı olarak fazla bulundu ($p < 0.05$). Toplam birer olguda lökopeni ve trombositopeni, 4 olguda lökositoz ve 22 olguda trombositoz mevcuttu. 12-18 yaş grubunda ortalama lökosit değeri (6.8 ± 1.7) 6-11 yaş grubundan (7.6 ± 2.1) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Lökositoz açısından gruplar arasında fark saptanmadı.

Sonuç: Okul çağı çocuklarda özellikle kız çocuklarının anemi daha sıktır. Ayrıca organizmada pek çok fonksiyonu olan B12 vitamini eksikliği adolesan yaş grubu için risk oluşturmaktadır. Rutin kontrolleri düzenli olarak yapılamayan okul çağı çocuklarının anemi ve vitamin eksiklikleri açısından izlenmesi gerekmektedir

Anahtar Kelimeler: okul çağı çocuklar, anemi, b12 vitamini, lökosit, trombosit

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate hematological parameters in school age children.

Materials and Methods: In the study, which was planned retrospectively in the Family Medicine Unit of Duygu Özyurt Family Health Center in Gaziosmanpaşa District of Istanbul, numbered 34.21.064, among children aged 6-18, who applied for routine school-age follow-up, they met the inclusion criteria and were completely The data on hemogram, serum iron, total iron binding capacity, ferritin and vitamin B12 levels of 234 children, 115 boys and 119 girls between the ages of 6-18, were scanned from the laboratory information system of the Istanbul Public Health Directorate.

Results: In the group with a mean age of 9.9 ± 3.2 years, 69.7% of girls and 65.2% of boys were in the <12 age group. The frequency of anemia was 9.4% in cases where there was no difference between them in terms of BMI, 13.4% in girls and 5.2% in boys, and the difference was statistically significant. Iron deficiency anemia was found in a total of 8 (3.4%) cases. Its frequency did not differ according to age and gender, but the ferritin level was significantly lower in girls. The mean vitamin B12 level was found to be 261.5 ± 162.9 pg / ml (217.3 ± 173.9 in boys, 275.2 ± 151.1 in girls). Vitamin B12 deficiency was found in 95 cases (40.6%), and the frequency was significantly higher in the 12-18 age group and in boys ($p < 0.05$). There were leukopenia and thrombocytopenia in one case, leukocytosis in 4 and thrombocytosis in 22 cases. The mean leukocyte value (6.8 ± 1.7) in the 12-18 age group was significantly lower ($p < 0.05$) than the 6-11 age group (7.6 ± 2.1). There was no difference between the groups in terms of leukocytosis.

Conclusion: Anemia is more common in school age children, especially girls. In addition, vitamin B12 deficiency, which has many functions in the organism, poses a risk for the adolescent age group. School-age children who cannot be routinely checked should be monitored for anemia and vitamin deficiencies.

Keywords: school age children, anemia, vitamin B12, leukocyte, platelet

1. GİRİŞ

Global olarak, dünyada toplam 1.62 milyar insan anemiden mustaripken küçük çocukların (6-59 ay) %43'ü ve daha büyük çocukların (5-15 yaş) %25'inin, yani yaklaşık toplam 600 milyondan fazla çocuğun anemik olduğu tahmin edilmektedir (1, 2). Dünya Sağlık Örgütü şu anda anemi, 6-59 aylık çocuklarda 110 g/L'nin altında, 5-11 yaş arası çocuklarda 115 g/L'nin altında ve 12-14 yaş arası çocuklarda 120 g/L'nin altındaki hemoglobin konsantrasyonu olarak tanımlamaktadır (3). Aneminin yaklaşık yarısının demir eksikliğinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir, ve diğer beslenme yetersizlikleri (folat, B12 vitamini ve A vitamini), inflamasyon, enfeksiyon ve talasemi gibi eritrositleri etkileyen kalıtsal bozukluklar da diğer sebepler arasında bulunmaktadır (4, 5).

Anemi hem gelişmekte olan hem de sanayileşmiş ülkelerde küresel bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bununla birlikte, hamile kadınlar, doğurganlık çağındaki kadınlar ve küçük çocukların özellikle savunmasız olduğu gelişmekte olan bölgelerde anemi prevalansı daha yüksektir. Aneminin çok faktörlü bir etiyojisi vardır ve birden çok faktör sıklıkla aynı anda etki eder. Bu bağlamda, sosyodemografik koşullar, özellikle düşük gelirli ülkelerde anemi prevalansı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (2).

Çocukluk dönemindeki anemi büyüme gecikmesi, yüksek enfeksiyon riski ve zayıf bilişsel ve motor gelişim ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, aneminin uzun vadeli sonuçları, sosyal etkileşimi ve yaşamın sonraki dönemlerinde iş üretkenliğini de tehlikeye atabilir (6). Bu nedenle anemi, sadece bireysel yaşam kalitesini değil, aynı zamanda gelişmekte olan ekonomilerde özellikle önemli bir konu olan ülkenin sosyal ve ekonomik kalkınmasını da etkilemektedir (7).

Aneminin yaygınlığı ve çocuklardaki hematolojik parametreler hakkındaki bilgiler, halk sağlığı stratejilerine öncelik vermemize yardımcı olacak ana risk faktörlerini belirlememize olanak tanır. Bu nedenle bu çalışmada beslenme problemlerinin fazla olduğu okul çağındaki çocuklarda hematolojik parametrelerin ve bu yaş aralığındaki çocuklarda anemi sıklığının değerlendirilmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocuklarda Hematolojik Parametreler

Çocuk hastalarda anemi durumunda anamnez, fizik muayene, hematolojik parametreler ve periferik yayma ile tanı büyük oranda konabilmektedir. Özellikle tam kan sayımı (hemogram) aneminin değerlendirilmesinde önemlidir ve çocuklarda kan şekilli elemanlarının normal referans değerleri, görevleri ve bu parametrelerdeki değişikliklerin nelere işaret edebileceği iyi bilinmelidir (8).

Kanın hacminin %40-45'ini kanın şekilli elemanları (hücresel elemanlar) ve geri kalanını ise plazma oluşturur (9). Kandaki şekilli elemanlar lökositler, eritrositler ve trombositlerden oluşmaktadır. Bu elemanların sayıları, boyutları, çapları ve şekilleri hakkındaki bilgiler tanı için kullanılmaktadır. Hemogram analizi ile hematokrit, hemoglobin, eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), eritrosit dağılım genişliği (RDW), lökositler (WBC) ve alt gruplarının sayı ve oranları, trombosit sayı ve ortalama kan hacmi değerlendirilebilir (10).

2.1.1. Eritrositler

Eritrosit olarak da adlandırılan olgun kırmızı kan hücreleri kemik iliğinde üretilir ve olgunlaştıklarında çekirdeklerini kaybederek kan dolaşımına salınırlar. Vücudun her tarafına oksijen taşıyan bir protein olan hemoglobin içerirler. Bir RBC'nin tipik ömrü 120 gündür. Bu nedenle, kemik iliği, yaşlanan ve bozulan veya kanama yoluyla kaybedilenlerin yerine sürekli olarak yeni RBC'ler üretmelidir. RBC'ler normalde boyut ve şekil bakımından aynıdır, ancak görünümleri, vitamin B12 ve folat eksiklikleri ve demir eksikliği gibi çeşitli koşullardan etkilenebilir. Eritrositleri etkileyen yaygın bir durum, düşük eritrosit sayısı ve düşük hemoglobin seviyeleri ile seyreden anemidir. Kırmızı kan hücresi endeksleri (MCV, MHC, MCHC, RDW) RBC'lerin fiziksel özellikleri hakkında bilgi sağlamaktadır. Tam kan sayımı analizi ile ölçülen parametreler şöyledir (10):

- **RBC sayısı**, kan örneğindeki gerçek kırmızı kan hücresi sayısıdır.
- **Hemoglobin**, kandaki oksijen taşıyan proteinin toplam miktarını ölçer ve bu genellikle kandaki kırmızı kan hücrelerinin sayısını da yansıtır.
- **Hematokrit**, eritrositlerden oluşan toplam kan hacminin yüzdesidir.
- **MCV**, kırmızı kan hücrelerinin ortalama boyutunun bir ölçümüdür.
- **MCH**, kırmızı kan hücrelerindeki ortalama hemoglobin miktarıdır.
- **MCHC**, kırmızı kan hücrelerindeki ortalama hemoglobin konsantrasyonudur.
- **RDW**, kırmızı kan hücrelerinin boyutundaki değişimin (anizositoz, makrositoz, mikrositoz gibi) bir ölçüsüdür.

Ayrıca tam kan sayımı, kan örneğinde genç ve olgunlaşmamış kırmızı kan hücrelerinin mutlak sayısının veya yüzdesinin bir ölçümü olan retikülosit sayısını da içerebilir. Periferik yaymada, bir lam üzerine yayılmış kan hücreleri, bir mikroskop yardımı ile hücrelerin şekilleri, renk ve büyüklükleri detaylı incelenebilir. Çocuklarda hematolojik parametreler yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir (Tablo 2-1) (11).

Tablo 2-1. Çocuklarda yaş ve cinsiyete göre eritrosit değerleri

YAŞ	Hemoglobin (g/dl)		Hematokrit (%)		Kırmızı Hücre Sayısı (10 ¹² /l)		MCV (fl)		MCH (pg)		MCHC (g/dl)		Retikülosit	
	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD	Ort.	EDD
Doğum (kordon kanı)	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30	3.2	1.8
1-3 gün (kapiller)	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
0.5-2 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														
Kadın	14.0	12.0	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31	1.0	0.2
Erkek	14.5	13.0	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31	1.0	0.2
18-49 yaş														
Kadın	14.0	12.0	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31	1.0	0.2
Erkek	14.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31	1.0	0.2

Ort.: Ortalama, EDD: En düşük değer, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

2.1.2. Lökositler

Lökosit olarak da adlandırılan beyaz kan hücreleri (WBC), immün sistemin önemli bir parçasıdır. Bu hücreler vücudu kanser, enfeksiyon ve diğer çeşitli patojenlere karşı korumakla görevlidir. Beyaz kan hücreleri kemik iliğinden köken alır ve sonra dolaşıma katılmaktadır. Lökosit sayısı, kan örneğindeki toplam beyaz kan hücresi sayısıdır. Beyaz kan hücresi alt tipleri analizi, mevcut beş tip beyaz kan hücresinin (nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositler) sayısını tanımlamaktadır. Tam kan sayımında lökosit sonuçları, mutlak sayı ve/veya toplamın yüzdesi olarak rapor edilebilir. Normalden daha yüksek veya daha düşük sayıda lökositte sahip olmak, altta yatan bir durumu gösterebilmektedir. Bir lökosit sayımı vücuttaki enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, immün yetmezlikler ve hematolojik bozuklukların tanısında yardımcı olmaktadır (10). Çocuklarda cinsiyete göre belirgin farklılık saptanmazken, artan yaş ile birlikte, özellikle hayatın erken döneminde, lökosit sayılarında belirgin değişiklik olmaktadır (Tablo 2-2) (11).

Tablo 2-2. Çocuklarda yaşa göre normal lökosit sayıları

YAŞ	Total Lökosit		Nötrofil			Lenfosit		Monosit		Eozinofil		
	Ort.	Normal Aralık	Ort.	Normal Aralık	%	Ort.	Normal Aralık	%	Ort.	%	Ort.	%
Doğum	18.1	(9.0-30.0)	11.0	(6.0-26.0)	61	5.5	(2.0-11.0)	31	1.1	6	0.4	2
12 saat	22.8	(13.0-38.0)	15.5	(6.0-28.0)	68	5.5	(2.0-11.0)	24	1.2	5	0.5	2
24 saat	18.9	(9.4-34.0)	11.5	(5.0-21.0)	61	5.8	(2.0-11.5)	31	1.1	6	0.5	2
1 hafta	12.2	(5.0-21.0)	5.5	(1.5-10.0)	45	5.0	(2.0-17.0)	41	1.1	9	0.5	4
2 hafta	11.4	(5.0-20.0)	4.5	(1.0-9.5)	40	5.5	(2.0-17.0)	48	1.0	9	0.4	3
1 ay	10.8	(5.0-19.5)	3.8	(1.0-9.0)	35	6.0	(2.5-16.5)	56	0.7	7	0.3	3
6 ay	11.9	(6.0-17.5)	3.8	(1.5-8.5)	32	7.3	(4.0-13.5)	61	0.6	5	0.3	3
1 yaş	11.4	(6.0-17.5)	3.5	(1.5-8.5)	31	7.0	(4.0-11.0)	61	0.6	5	0.3	3
2 yaş	10.6	(6.0-17.0)	3.5	(1.5-8.5)	33	6.3	(3.0-9.5)	59	0.5	5	0.3	3
4 yaş	9.1	(5.5-15.5)	3.8	(1.5-8.5)	42	4.5	(2.0-8.0)	50	0.5	5	0.3	3
6 yaş	8.5	(5.0-14.5)	4.3	(1.5-8.0)	51	3.5	(1.5-7.0)	42	0.4	5	0.2	3
8 yaş	8.3	(4.5-13.5)	4.4	(1.5-8.0)	53	3.3	(1.5-6.8)	39	0.4	4	0.2	2
10 yaş	8.1	(4.5-13.5)	4.4	(1.8-8.0)	54	3.1	(1.5-6.5)	38	0.4	4	0.2	2
16 yaş	7.8	(4.5-13.0)	4.4	(1.8-8.0)	57	2.8	(1.2-5.2)	35	0.4	5	0.2	3
21 yaş	7.4	(4.5-11.0)	4.4	(1.8-7.7)	59	2.5	(1.0-4.8)	34	0.3	4	0.2	3

Ort.: Ortalama

2.1.3. Trombositler

Trombositler veya plateletler, kanda pıhtı oluşturan ve kanamayı durduran veya önleyen, kanın en küçük, renksiz hücre parçalarıdır. Böylece hemostaza çok önemli bir katkı yaparlar. Trombositlerin hücre çekirdeği yoktur; kemik iliğinde megakaryositlerden türetilen ve daha sonra dolaşıma giren sitoplazma parçalarıdır.

Dolaşan aktive edilmemiş trombositler, bikonveks diskoid yapıdadır. Düşük trombosit konsantrasyonu trombositopeni olarak adlandırılır ve üretimin azalması ya da artmış yıkımdan kaynaklanır. Yüksek trombosit konsantrasyonu trombositoz olarak adlandırılır ve konjenital, reaktif (sitokinlere karşı) ya da miyeloproliferatif hastalıklar gibi bazı durumlarda bozulmuş üretimin bir sonucu olabilir (10). Trombosit sayısı, kan örneğindeki trombosit sayısıdır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ortalama trombosit boyutunun bir ölçüsüdür. Trombosit dağılım genişliği de (PDW) tam kan sayımı ile rapor edilebilir ve trombositlerin boyutundaki değişiklikleri yansıtır. Bazı kaynaklarda yaş ve cinsiyete göre değerlerinin değişebileceği ifade edilse de birçok referans laboratuvarında bebeklik döneminden sonra her yaş ve cinsiyet için tek referans değer verilmektedir. Genellikle mm^3 'te 150.000-400.000 aralığı normal kabul edilmektedir (10, 11). Bebeklik ve çocukluk döneminde ortalama trombosit sayıları Tablo 2-3'te verilmiştir (11).

Tablo 2-3. Çocuklarda yaşa göre normal trombosit değerleri

	Platelet Sayısı/ mm^3 (Ort \pm SD)
Preterm, 27-31 hafta	275,000 \pm 60,000
Preterm, 32-36 hafta	290,000 \pm 70,000
Term bebekler	310,000 \pm 68,000
Normal yetişkin ya da çocuk	300,000 \pm 50,000

Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

2.2. Demir

Demir pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir (12-14).

Demirin vücutta başlıca iki görevi vardır. Birinci olarak hemoglobinin bir bileşeni olarak oksijen taşınmasında rol oynar. İkinci olarak sitokromlarda ve diğer proteinlerde bir elektron alarak veya kaybederek, ferröz (Fe II) ve ferrik (Fe III) iyonlar birbirine dönüşürler (15). Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima ferröz veya ferrik şekilde bulunur (14).

Demirin vücuttaki anatomik dağılımı için, kimyasal özellikleri ve fonksiyonları esas alınarak, üç ana demir kompartmanı tanımlanmıştır. Organizmada bulunan demirin,

% 60-70'i hemoglobinde ve dolasan eritrositlerde, % 10'u miyoglobin, sitokromlar ve demir içeren enzimlerde, kalan %20-30'u, gereğinde kullanılmak üzere, karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında depolanır (14, 16).

Total vücut demiri yaş ve cinsiyete göre değişir. Toplam vücut demiri, yaklaşık olarak 75 kg ağırlığındaki bir erkek için (50 mg/kg) 3.8 gr, 55 kg ağırlığındaki bir kadın için ise (42mg/kg) 2.3 gr'dır (17).

2.2.1. Emilim

Total demir ihtiyacı 1–4 mg/gün olarak değişmektedir. Dengeli bir diyetle günlük 10–20 mg demir bulunur. Gastrointestinal kanaldan bunun ancak %5-10'nu emilir (1-2mg) (12, 17, 18). Organizmada çok ciddi bir demir ekonomisi vardır. Genel olarak, günlük demir alımı ile kaybı, 1–2 mg olup, dengededir (14). Demir emilimi başlıca duodenum ve üst jejunum bölgesinden olmaktadır. Diyetteki demir, hemoglobin ve miyoglobinden kaynaklanan organik hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demir olmak üzere, iki şekilde bulunur. Et yemekle alınan hem demiri ve et dışı kaynaklardan alınan inorganik demirin emilim yolları birbirinden tamamen farklıdır (13, 14).

Hem demirin emilimi: Etle beslenenlerde, vücut depo demirini sağlamada, hem demir emiliminin çok önemli bir yeri vardır. Hem demirinin biyoyararlılığı yüksek, emilimi %10–20 olup, et, tavuk, balıktan alınan hayvansal kaynaklı demirdir. Hem demiri emilimi için, inorganik demirde gereken, duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere gereksinim yoktur. Besinlerde bulunan demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Sadece, kalsiyumun emilimi olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir. Hem demiri ferröz (Fe II) formda olup, demir eksikliği olduğunda, emilimi 2–3 kat artmaktadır. Hem, duodenal enterosite, Hem taşıyıcı protein 1 denilen özel bir taşıyıcı ile girer. Enterositten plazmaya çıkarken, inorganik demirle aynı yolu kullanır (13, 19).

Hem dışı (inorganik) demirin emilimi: Besinlerle alınan Hem dışı demirin çoğu ferrik (Fe III) demir şeklinde olup, emilim için, lümen içi pH'yı düşüren mide asiditesine gereksinimi vardır. Emilimde ilk basamak, bu ferrik demirin, membrana bağlı bir redüktaz olan ve askorbat bağımlı duodenal sitokrom b tarafından ferröz sekle (Fe II)

redükte edilmesidir. Fe II enterositin yüzeyinde bulunan transporter 1 ile enterosit içine alınır. Enterosite alınan demirin bir kısmı ferritin şeklinde depolanır ve duodenal eksfoliasyon ile atılır. Diyetteki demirin %90'dan fazlası non-Hem demiridir. Non-Hem, bitkisel kaynaklı demir olup, kuru baklagillerde, sebzelerde ve tohumlarında bulunmaktadır. Non-Hem demirinin biyoyararlılığı düşüktür ve aynı besinde absorpsiyonu engelleyen maddeler de bulunabilmektedir (13-15, 19).

2.2.2. Taşınması

Absorbe edilen demir, plazmada karaciğerden sentezlenen ve glukoprotein yapısında olan Transferrin tarafından taşınır. Her bir Transferrin molekülü iki atom ferrik demir bağlayabilir. Plazmadaki Transferrinin bağladığı demir miktarına "Total Demir Bağlama Kapasitesi" adı verilir. Normal şartlarda mevcut Transferrinin bağlanma noktalarının 1/3'ü bağlıdır, bu parametre "Transferin Satürasyonu" olarak bilinir (12, 20, 21). Enterositin bazolateral tarafından ferroportin ile dışarı verilen ve hefastin ile okside edilerek ferrik (FeIII) hale getirtildikten sonra transferine yüklenen demir, portal dolasımından çoğu kemik iliğinde eritrosit öncü hücreleri olmak üzere hücrelere taşınır, hücre yüzeyindeki transferin reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır. Sitoplazmada transferinden ayrılan demir, porfirine katılarak Hem teşekkül eder. Transferrin geri dönerek taşıyıcı fonksiyonunu sürdürür (13, 16, 18).

2.2.3. Depolanması

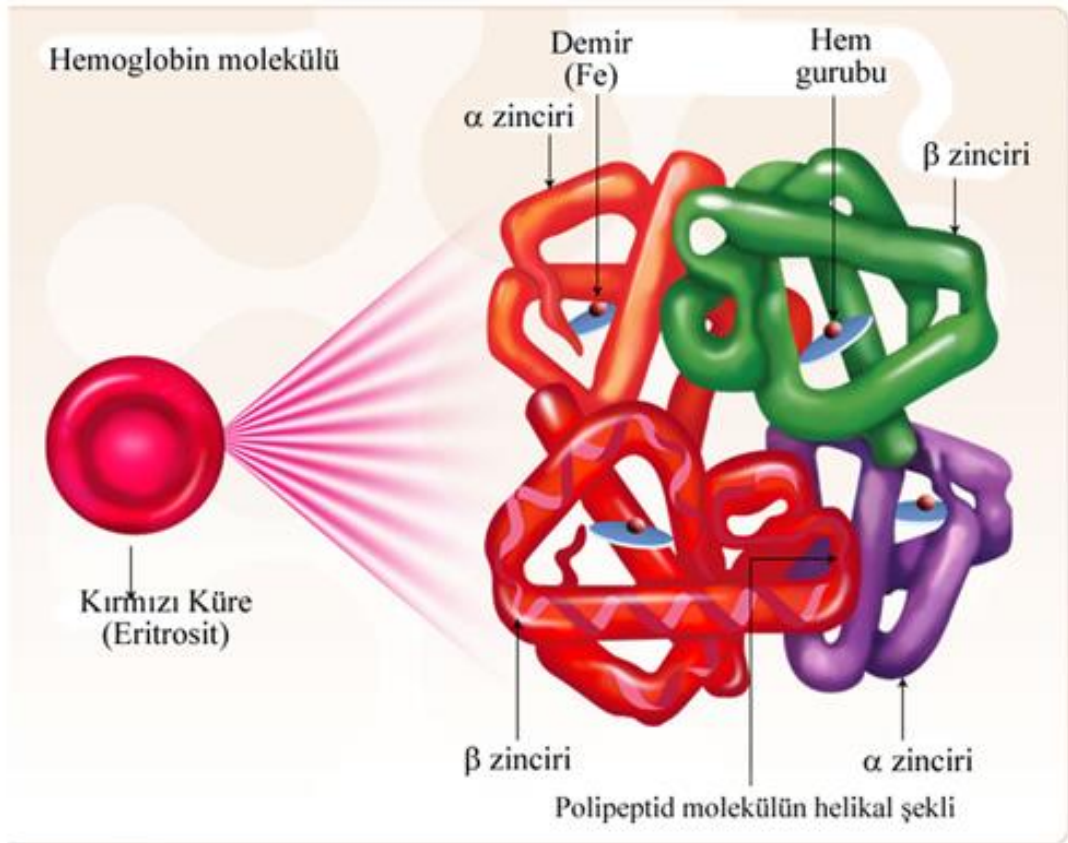
Demir esas olarak Ferritin, az bir miktarda da Hemosiderin şeklinde depolanır. Organizmada demir depolanan organlar, karaciğer, dalak ve kemik iliği ile diğer bölgelerdeki RES'dir. Erkekler yaklaşık olarak vücut demirinin 1.0-1.4 gr'ını, kadınlar 0.2-0.4gr'ını ve çocuklar da daha az miktarını depolar. Serum Ferritin düzeyleri ile demir depoları arasında yakın bir korelasyon söz konusudur (17, 22). Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır ya da Ferritinden daha fazla demir içeren, amorf, suda erimeyen hemosiderine dönüşür (23).

2.2.4. Fizyolojik Kayıplar ve Gereksinim Artışı

Normal bir kimsede kayıp, idrar (0.1mg/gün), gastrointestinal yol (0.6mg/gün) ve deriden (0.2mg/gün) dökülen hücrelerde bulunan demirden oluşur (17, 24). Bu miktar

normal erişkin bir erkekte 0.5-1.5 mg'dır ve günlük besinle karşılanır. Kadının fertilitte döneminde, menstrüasyonla kanama dolayısıyla demir kaybedildiğinden, günlük ihtiyaç bundan 0.5-1 mg daha fazladır (14, 18). Hızlı büyüme dönemi, süt çocukluğundan sonra adölesan dönemde yaşanır. Pubertede kas kitlesinin ve vücut ağırlığının artmasına paralel olarak dolasımdaki kan volümü artış gösterir. Artan kan volümü Hb yapımında artış gerektirdiğinden eritropoez uyarılır. Adölesan erkek çocuklarında testosteron salgısının artışı eritropoezi stimüle eden diğer bir faktördür. Prematüre bebeklerde, 6 ay-6 yaş çocuklarda, adölesanlarda, gebe-emzikli ve yaşlılarda demir ihtiyacı artmıştır (25-28).

2.2.5. Demir Eksikliği Anemisi



Resim 2-1. Hemoglobin yapısı

Demir eksikliği, çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmadaki demir miktarının normal değerinin altında olmasına denir (12). Demir eksikliği, anemili veya anemisiz fonksiyonel doku demirinin, demir depolarının boşalmış olması olarak tanımlanır.

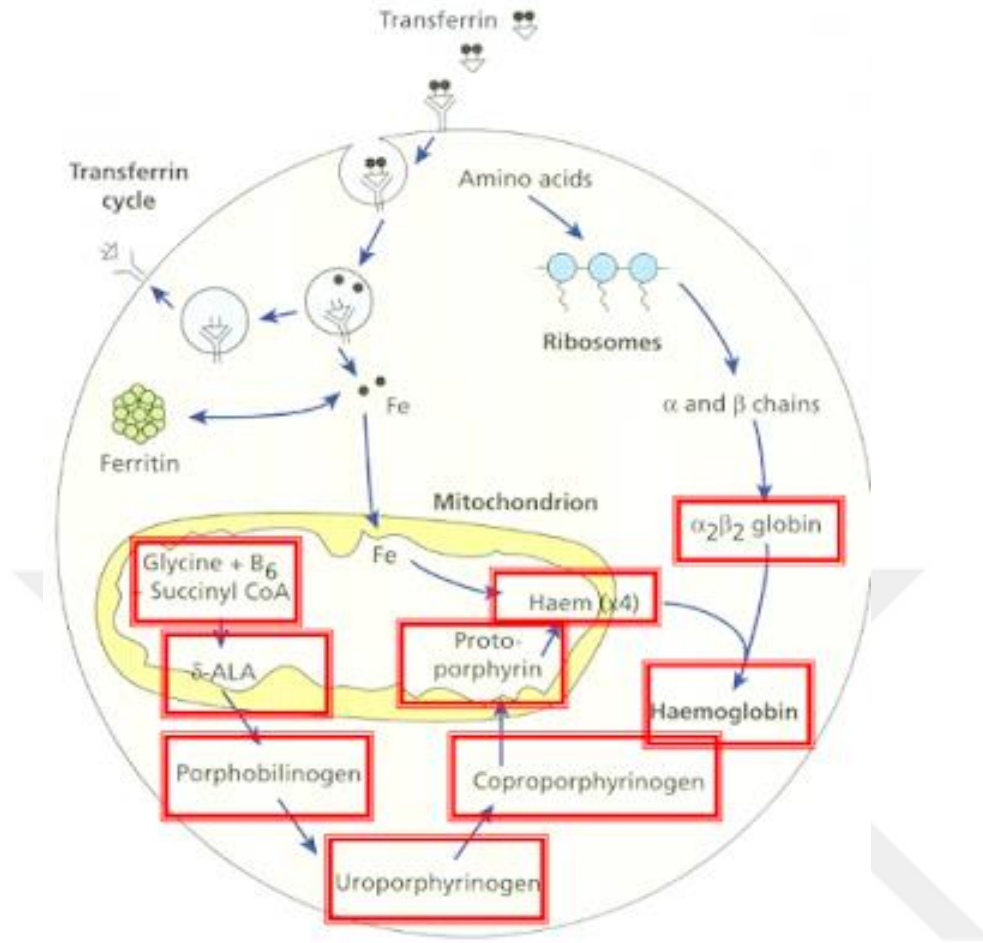
Demir eksikliği genellikle diyetdeki demirin yetersiz biyoyararlanımı, hızlı büyüme sürecinde artan demir gereksinimi ve/veya kancalı kurt nedenli gastrointestinal kanama, schistozomiazis nedenli idrar yoluyla kan kaybı nedeniyle oluşur (29). Demir eksikliği anemisi ise, demir eksikliğinin, o yaş grubu için belirlenen Hb değerlerinin 95. persentilin altına inmesiyle birlikte olan daha ağır seklidir (30). Demir eksikliği anemisi, azalmış ya da tükenmiş demir depoları, serum demirinin ve serum Ferritin düzeyinin azalması, Transferin Satürasyonunun düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir ve çoğunlukla da hipokrom mikrositer tipte anemidir (18). Anemi, demir eksikliğinin geç dönem bulgusudur. Erken dönemlerde demir eksikliği bulunmasına rağmen demir eksikliği anemisi gelişmemiş olabilir (12).

2.2.5.1.Etiyoloji ve Patogenez

Hemoglobinin normal biosentezi demir, protoporfirin ve globine gereksinim gösterir. Demir eksikliği anemisinden sorumlu 3 patogenetik faktör vardır:

1. Hemoglobin sentezinin bozulması,
2. Hücresel proliferasyonda yaygın defekt,
3. Eritrosit ömrünün kısalması (özellikle anemi ağır ise).

Transferin Satürasyonu %16'nın altına düştüğünde, kemik iliğinde hemoglobin yapımı için gerekli demir miktarı yeterli değildir. Serbest eritrosit protoporfirini artar, fazla miktarda protoporfirin yapılır, hücreler daha az hemoglobin içerir, mikrositoz, hipokromi gelişir. Ayrıca inefektif eritropoez görülür, demiri eksik olan immatür eritroid hücreler defektiftir, hızla yıkılır. Bunun yanı sıra eritrosit membranında oksidatif hasar da meydana gelir (31).



Resim 2-2. Hemoglobin Sentezi ve Demir Metabolizması

Demir eksikliğinin gelişmesinin uzun bir süreç olduğunu ve hipokrommikrositer anemilerin protipini oluşturmakla birlikte, olayın erken dönemlerinde, hücrelerin normositik-hipokrom olabileceğini bilmek, hekimi hem tanı atlamalarından, hem de yanlış tanıya yönelmekten koruyacağı için önemlidir (19). Demir dengesinin negatif olduğu durumlarda önce karaciğer, dalak ve kemik iliğinin demir depoları boşalır (prelatent demir eksikliği). Bunu plazmadaki demir azalımı izler ve hemoglobinin normal rejenerasyonu için gerekli olan kemik iliğine demir sunumu yetersiz hale gelir, takiben serbest eritrosit protoporfirini artar ve hemoglobin düzeyi azalır. Tablo 2-4'de demir eksikliğinin gelişim evreleri ve serum değerlerindeki değişiklikler özetlenmiştir (19).

Tablo 2-4. Demir eksikliğinin gelişim evreleri

	Demir Eksikliği Anemisi				
	Normal dönem	Prelatent dönem	Latent dönem	Erken dönem	Geç dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum Ferritini	N	↓	< 12	< 12	< 12
TSAT	N	N	< 16	< 16	< 16
FEP	N	N	↑	↑↑	↑↑
Hb	N	N	N	8-14	< 8
MCV	N	N	N	N. ↓	↓
Epitelyal Değişim	-	-	-	-	+

TS: Transferrin Satürasyonu, FEP: Eritrosit Serbest Protoporfirini

Demir eksikliği anemisinin temel nedeni, demir kaynaklı besinlerin yetersiz alınması ve alınan demir tipinin biyoyararlığının düşük olmasıdır. Yalnız basına yetersiz demir alımı, aneminin yüksek prevalansının sebebi olarak söylenemez. Günlük diyet ile demir kaynağı besinlerin yetersiz alınmasının yanında, diyetin saflaştırılmış tahıl ürünlerine dayalı olması, C vitaminin yetersiz alınması, zayıflama diyeti, vejetaryen diyet, tanen, oksalat ve fitatların bulunduğu besinlerin çok tüketilmesi (çay, kahve) gibi faktörler bu riski artırır (26, 32, 33). Aklorhidri, gastrik atrofi, gastrik cerrahi, çölyak hastalığı, duodenal bypass, gastrik pH'yı artıran ilaçlar demir absorpsiyonunu bozarlar (31). Birçok kronik hastalıkta ve malignansilerde çeşitli mekanizmalar ile demir absorpsiyonunun ve/veya metabolizmasının bozulması ile demir eksikliği anemisi sıklıkla görülmektedir (32). Kan kaybı büyük çocuklarda ve adölesanlarda demir eksikliğinin en sık görülen nedenidir. 15-45 yaş arası kadınlarda en sık kan kaybı nedeni menstrüasyondur. Normal menstrüel siklusta kaybedilen kan miktarı, yaklaşık 35 ml'dir (24). Asırı menstrüel kan kaybının demir eksikliği anemisinin önemli bir nedeni olduğu ve bunun, kızlarda vitamin A eksikliği ile birlikte olabileceği, Nijerya'da Barr ve arkadaşlarınca 1998 yılında yapılan araştırmada gösterilmiştir. Erişkin erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda, kronik gastrointestinal kayıplar ilk sırada yer alır. Demir eksikliğinin kendisi de barsaklardan kan kaybına neden olmaktadır. Demir eksikliği olan çocukların %50'sinden fazlasında dışkıda gizli kan pozitifdir. Bu kayıp demir eksikliğinin mukozada yaptığı hasara bağlıdır (17, 25, 26, 34). Gizli kanamanın oluşturduğu kronik demir eksikliği anemisi; peptik ülser, meckel divertikülü, polip, hemangiom, inflamatuvar barsak hastalığı gibi GIS lezyonları tarafından oluşturulabilir. Bazı coğrafı bölgelerde kıl kurdu enfestasyonları demir eksikliği anemisinin önemli bir nedenidir. Erken çocukluk dönemindeki kronik

diyareler, tanınmamış kan kaybı ile birlikte olabilir. Her gün inek sütünün günde yarım litreden az alınması, sütün ılıtılması ya da süt ürünü şeklinde alınması ile dışkıdaki kan kaybı azaltılabilir. Bu gastrointestinal reaksiyon tipik süt alerjisi ya da laktaz eksikliği gibi enzimatik anormalliklerle ilgili değildir. Barsak mukoza villuslarının küntleşmesi gibi histolojik anormallikler ilerlemiş demir eksikliği anemisinde oluşur. Sonuçta kan kaybı ve demir emiliminin azalmasına neden olur (25, 27, 34, 35).

2.2.5.2. Demir Eksikliğinin Sonuçları

Demir eksikliği yalnızca anemiye yol açan hematolojik bir olay değil, birçok sistemi ilgilendiren sistemik bir bozukluktur (17).

Bilişsel gelişim: Çocuk yaş grubunda en önemli sonuçlardan biri, psikomotor gelişmenin, bilişsel fonksiyonların ve davranışların olumsuz yönde etkilenmesidir. Hızlı beyin büyümesi ile birlikte temel psikomotor becerilerin kazanıldığı süt çocukluğu döneminde, demir eksikliği zeka düzeyinde kalıcı geriliğe neden olabilir. Ayrıca, beyin myelinizasyonunun devam ettiği bebeklik döneminde demir eksikliğinin ortaya çıkması, miyelinizasyonu olumsuz yönde etkiler. Demir eksikliği erken dönemde ortaya çıkmışsa ve özellikle uzun sürmüşse, bilişsel fonksiyonlardaki bozulma kalıcı olabilir, sonradan demir tedavisi ile de düzeltilemez (28, 34, 36-39). Demir yetersizliği ve mental bozukluklar arasındaki ilişkinin, bazı çalışmalarda anatomik ve nörokimyasal değişikliklerden, bazı çalışmalarda da dopaminerjik sistem değişikliklerinden ve hipomyelinizasyondan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (40, 41). Yapılan çalışmalarda, anemik olan çocuklara uygulanan mental gelişim testlerinde, kontrol grubuna göre düşük skorlar elde edilmiş ve bu skorlarda, 2-3 aylık demir tedavisi sonrası hematolojik değerlerde düzelme olmasına rağmen yükselme saptanmamıştır (42, 43). Adölesanlarda demir eksikliği, dikkatsizlik, konsantrasyon güçlüğü, okulda başarısızlığa yol açmakta, bilişsel fonksiyon testlerinde ise, en fazla sözel öğrenme ve hafıza etkilenmektedir. Yapılan bir kontrollü çalışmada serum ferritin seviyelerinin 12 ng/L veya daha az olduğu anemisiz adölesan kızlarda, 8 haftalık demir alımından sonra, hafıza ve öğrenme yetenekleri düzeltilmiştir (34, 38, 44, 45). Demir eksikliği, yaşamın tüm evrelerinde bilişsel performansı bozabilir. Costa Rica'da yapılan bir araştırmada, orta derecede anemisi olan ilkökul Çocukları, IQ

testleri ve bilişsel performansında, anemik olmayanlara göre, daha düşük skorlar göstermişlerdir. Tayland'ta yapılan bir çalışmada, düşük hemoglobin seviyesi olan çocukların, Tai dili ve matematik testlerindeki düşük performansı, demir tedavisiyle geriye döndürülemedi. Okul öncesi çocuklarının, gelişmiş ülkelerde %10-20'i, gelişmekte olan ülkelerde %30-80'inin, ilk 1 yılında anemik olduğu tahmin edilmektedir. Bu çocukların fizikomotor gelişmesi gecikecek ve okul yaşına ulaştığında, konuşma ve motor becerilerindeki performansı bozulacak, IQ' de %5-10 birim azalma olacaktır (36, 46).

Enfeksiyona direnç: Demir eksikliğinde hem hücresel hem de humoral immünite olumsuz etkilenerek, nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarında bozulmalar görülmektedir. Bu nedenlerle, demir eksikliği olan bireylerde, sık ve ciddi enfeksiyon görülme oranı yüksek bulunmaktadır (28, 36, 39, 47).

Çalışma kapasitesi ve verimlilik: Çalışma kapasitesi ve demir eksikliği arasında, doğrusal bir ilişkinin olduğu, yapılan araştırmalarda rapor edilmiştir. Erişkin yaş gruplarında yapılan çalışmalarda, iş gücünün ve egzersiz kapasitesinin azaldığı, demir eksikliği tedavisi sonrasında bu bulguların geriye döndüğü gösterilmiştir (28, 36, 44, 48, 49). Demir eksikliği anemisinin fiziksel çalışma kapasitesini azalttığı, Endonezya (Berhman 1992) ve Çinde (Li ve ark.) kadın çay işçilerinde, demir tedavisinin olumlu etkileriyle gösterilmiştir. Demir eksikliğinin, anemi olmadan bile iş gücünü azalttığı, fiziksel olarak dikkat gerektiren işlerde verimliliği azalttığı gösterilmiştir. Ağır işlerde çalışan anemik erişkinlerde, demir tedavisi ile iş kapasitesinde %17'lik bir artış sağlanmıştır (26).

Büyüme: Nijerya'da Brabain ve arkadaşları 1997 yılında yapılan bir Araştırmada, düşük hemoglobin seviyesi olanlarda, yüksek hemoglobin seviyesi olanlara göre, vücut kitle indeksi daha düşük bulunmuştur. Buda tüm malnütrisyonların anemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Endonezya, Kenya, Pakistan, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde demir destek tedavisi verilen demir eksikliği olan çocuklardaki büyüme düzeltilmiştir (26, 36, 39).

Endokrin ve nörotransmitterler: Demir eksikliği, T3'ün üretimini ve tiroid fonksiyonlarını, katekolaminler ve diğer nörotransmitterlerin üretimi ve metabolizmasını değiştirir. Deneysel hayvan ve insan çalışmalarında, demir eksikliği

ile hipotermi ve tiroid fonksiyonlarında azalma olduğu görülmüştür (36). Hess ve ark. (50) sıçanlarda yaptıkları çalışmada, demir eksikliğinin, hepatik tiroksin deiyodinaz aktivitesini azaltarak, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü bozarak ve TRH'a TSH cevabını azaltarak, plazma tiroid hormon düzeylerini azalttığı öne sürülmüştür.

Ağır metal absorpsiyonu: Demir eksikliğinin önemli bir sonucu, çocuklarda ağır metal zehirlenmesi riskini artırmasıdır. Demir eksikliği olan bireyler, yalnızca demire özgül olmayan, artmış emilim kapasitesine sahiptirler. Kusun ve kadmiyum gibi toksik metalleri içeren divalen ağır metallerin emilimi de artmıştır. Demir eksikliğinin önlenmesi, kurşunlu boya kalıntılarında, otomobil gazlarının oluşturduğu kirlilikten veya diğer çevredeki kusun aşırı maruziyetten, yüksek seviyedeki kurşuna temastan sonra, çocukların çoğunda olası kusun zehirlenmesini de azaltır (36).

2.2.6. Klinik Bulgular

Kanda hemoglobin miktarı azaldığı zaman, dokulara giden oksijen miktarı azalır ve dokularda hipoksi oluşur. Hipoksi birçok dokunun fonksiyonunun bozulmasına neden olur. Bu nedenle aneminin yol açtığı semptom ve bulgular birçok sistemi ilgilendirir. Yavaş gelişen kronik demir eksikliği durumlarında, bulgular silik olup, klinik belirtiler de yavaş ilerler. Halsizlik, iştahsızlık, sinirlilik, inatçı baş ağrıları, ekstremiteelerde uyuşmalar, nefes darlığı, çarpıntı hissi, dudak kenarında çatlaklar, yutma güçlüğü gibi belirtiler görülür (12, 34, 51-53). Çocuklarda, büyüme ve motor gelişmede duraklama, huzursuzluk, uykuya eğilim, öğrenme ve davranış bozuklukları, enfeksiyonlara karşı direnç azalması, pika (toprak, buz yeme), fiziksel ve metabolik streslere karşı dayanıksızlık gibi belirtiler ön planda iken, erişkinlerde hafıza bozuklukları, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, taşikardi, angina pektoris, ödem ve ortopne gibi yakınmalar ön plandadır (12, 34). Aneminin en çarpıcı fizik muayene bulgusu çoğunlukla yeşilimsi bir cilt rengi ile seyreden solukluktur. Dil papillalarında atrofi, glossit, taşikardi, masum üfürümler, %10 hastada splenomegali, tırnaklarda uzunlamasına çizgiler ve kaşık tırnak tespit edilebilir (19, 34, 44, 53). Hastaların %10-30'unda uyuşma, karıncalanma gibi ekstremitte yakınmaları, psödötümör serebri, KİBAS nadir görülen bulgulardır (12).

2.2.7. Vücuttaki Demir Göstergeleri

2.2.7.1. Serum Ferritini

Serum ferritin seviyesi toplam vücut demir depolarını gösteren en özgül biyokimyasal testtir. Suda eriyen bir molekül olan ferritin, ortasında ferrik hidroksifosfat şeklinde depolanmış demir ve bunu çevreleyen apoferritin kılıfından oluşur. Ferritin ayrıca bir akut faz reaktanı olduğundan, demir dengesi dışında birçok durumda da ferritin düzeyleri değişir. Karaciğer parankim hastalığı, kronik inflamatuvar hastalıklar, bazı enfeksiyonlarda, demir eksikliği bulunmasına rağmen, normal ferritin değerleri görülebilir. Hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde ise ferritin, sentezi azaldığı için düşük bulunabilir (12, 23, 36). Demir depolarının kaybının göstergesi olarak kullanılan serum ferritininin değerleri Tablo 2-5’de gösterilmiştir.

Tablo 2-5. Serum Ferritin Düşüklüğü

Cinsiyet	Serum Ferritin
Kadın > 5 yaş	<15 µg/L
Erkek > 5 yaş	<15 µg/L

Ferritin, vücuttaki tüm hücrelerde ve aynı zamanda tüm doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer, demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu, eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir (54). Genelde serum ferritininin kabul edilen ve demir depolarının boşaldığını yansıtan en alt sınır değeri <15µg/L’dir. Serum ferritininin ölçümü, azalmış demir depolarını araştırmak için tercih edilen bir metottur. Ancak serum ferritininin bu değerlerinin, yeni doğanda, bebeklerde ve gebelik esnasındaki faydaları sınırlıdır. Çünkü, kemik iliği depoları yeterli olsa bile, gebelikte serum ferritini azalmıştır (13, 35, 36). Ortalama serum ferritini, erkekler için 135mg/L, kadınlar için 43 mg/L, 6–24 ay arası çocuklar için yaklaşık 30 mg/Ldir (17).

2.2.7.2. Serbest Eritrosit Protoporfirini (Çinko protoporfirin)

Hem sentezinin son basamağı, protoporfirine demirin eklenmesidir. Demir eksikliğinde, demir gibi iki değerlikli bir katyon olan Zn, protoporfirinle birleşerek Zn-protoporfirin bileşiğini oluşturur. Zn-protoporfirin konsantrasyonu demir eksikliğinde artar (55).

2.2.7.3.Serum demiri, Transferrin, Transferrin satürasyonu

Dolaşımdaki demir miktarı azdır. Demirin normal değerleri, laboratuarlara göre farklılık gösterse de sınırları 60–180 µg/dL'dir. Plazma transferrin konsantrasyonu, yaklaşık 2,5 g/ L dir. Klinik olarak transferin, bağladığı demir miktarı ile ölçülür. Buna total demir bağlama kapasitesi (TDBK) demir, transferrinin indirekt ölçümüdür (16, 19). Transferrinin yaklaşık 1/3'ü demire bağlı durumdadır. Sabah en yüksek ve akşam en düşük olmak üzere, demir konsantrasyonlarında diüurnal bir ritm vardır. Total demir bağlama kapasitesinde ise diüurnal değişim yoktur (56). TDBK'nin, kadın ve erkek için normal değerleri, sırası ile 240–435µg/dL'dir (16, 19). Serum demirinin total demir bağlama kapasitesine oranınının 100 ile çarpımıyla, transferrin satürasyon yüzdesi elde edilir ve bu oran normalde %15- 40 arasındadır. Transferrin satürasyonu <%16 olması, eritropoez için yeterli demir sunumu olmadığını göstermektedir, <%10 olması ise demir eksikliğini kesin yansıtmaktadır. Demirin sirkadian ritmi, serum demir satürasyonu yorumunu güçleştirmektedir (57).

2.2.7.4.Solubl Transferrin Reseptörü (sTfR)

Transferrin reseptörleri, çoğu hücre yüzeyinde bulunan, transferrine bağlı demirin hücreye girişini kolaylaştıran, di-sülfid bağlı transmembran proteinleridir. Solubl protein formu plazmada tespit edilebilir. Serum transferin reseptörlerindeki artış, demir eksikliğunin erken dönemlerindeki hassas bir cevaptır. sTfR seviyeleri, dokuların demir ihtiyacının artması ile giderek artar. sTfR'lerinin avantajı, enfeksiyon veya enflamasyondan etkilenmemesidir. Ayrıca yaş, cinsiyet ve gebelikten etkilenmez (13, 19, 31).

2.2.7.5.Eritrosit sayısı (RBC)

Eritrosit sayısı, demir eksikliği anemisi gelişim sürecinde, uzun süre normal sınırlarda bulunur. Ancak aneminin ilerlediği durumlarda azalır (13). Referans değerler Tablo 2-6'da gösterilmiştir.

Tablo 2-6. Yaşa göre eritrosit değerleri: ortalama ve normalin alt sınırı (-2SD).

	Hemoglobin		Hematokrit		Eritrosit sayısı	
	(g/dl)		%		10(12)/L	
	Ort.	- 2 SD	Ort.	- 2 SD	Ort.	- 2 SD
6–12 yıl	13,5	11,5	40	35	4,6	4
12–18 Kız	14	12	41	36	4,6	4
12-18 yıl Erkek	14,5	13	43	37	4,9	4,5

2.2.7.6.Eritrosit İndeksleri

Elektronik kan sayım cihazında ölçülen eritrosit göstergeleri arasında, ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobini, demir eksikliğinin en duyarlı iki göstergesidir.

>**MCV** (Mean Corpuscular Volume: Ortalama Eritrosit Hacmi-OEH) MCV eritrositlerin ortalama hacimlerini gösterir, eritrositin büyüklüğü hakkında fikir verir. Anemilerin sınıflandırılmasında önem taşır. MCV'nin, 70 fl altında olduğu olgularda mikrositik anemiden söz edilir. MCV normalden düşükse mikrositoz, yüksekse makrositoz, normal değerlerde ise normositoz söz konusudur (58). Anemiye paralel olarak gelişen MCV'deki azalma, demir eksikliğindeki geç bulgudur, tedavi sonrası da en geç düzelen parametredir. Referans değerler Tablo 2-7'te gösterilmiştir.

Tablo 2-7 MCV Değerleri

	Mikrositoz	Normositoz	Makrositoz
MCV	< 70 fL	72-79 fL	> 85 fL

>**MCH** (Mean Corpuscular Hemoglobin: Ortalama Eritrosit Hemoglobini-OEHb) Eritrositlerin içerdiği ortalama hemoglobin miktarını verir. Mikrositik eritrositlerin taşıdığı hemoglobin miktarı da az olacağından, MCV ile paralel seyrederek (58).

>**MCHC** (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu-OEHK) Eritrositlerdeki hemoglobin miktarının yüzde olarak ifadesidir. Bir eritrosit büyüklüğü ne olursa olsun içindeki hemoglobin miktarı %30–36 arasındadır (58).

>**RDW** (Red Cell Distribution Width: Eritrosit Dağılım Genişliği-EDG) Eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. RDW'nin %17'den fazla oluşuna mikrositoz eşlik ederse, demir eksikliği düşünülmelidir. Anemi belirmeden önce, en erken belirtinin RDW yüksekliği olduğu belirtilmektedir (59).

2.2.7.7. Kemik iliğindeki demir durumu

Kemik iliği demiri, diğer demir testlerini değerlendirmede referans değer olarak kabul edilmiştir. Kemik iliğinde boyanabilir demir olmaması, demir depolarının boşaldığını gösterir. Bu nedenle, kemik iliği demir depolarının diğer göstergesi olan serum ferritini ile ilişkilidir. Kemik iliği boyanması, basit toplum bazlı değerlendirmelerde faydalı değildir (36).

2.2.8. Laboratuvar Bulguları

Demir eksikliği tanısı, genellikle eritrosit indeksleri ve transferrin saturasyonu veya ferritin düzeyinin ölçülerek birlikte değerlendirilmesi ile konur (16). İlk olarak, kemik iliği hemosiderini eksilerek, doku demir depoları yeniden şekillenir. Serum ferritin seviyeleri, demir eksikliği ile birlikte azalır. İkinci olarak, serum demir seviyesi azalırken, serum demir bağlama kapasitesi artar. Transferin saturasyonu normal sınırlar altına düşer. Serbest eritrosit protoporfirini artar. Eksiklik ilerlerken, eritrositler normalden daha küçük olur ve bunların hemoglobin içeriği azalır. Eksikliğin artması ile eritrosit deforme olur ve mikrositoz, hipokromi, poikilositoz ve artmış RDW dağılımı olur. Retikülosit yüzdesi normal veya orta derecede artmış olabilir. Absolut retikülosit sayısı anemiye yetersiz cevabı gösterir. Eğer anemi ciddi ise çekirdekli eritrositler periferik kanda görülür. Beyaz kan hücre sayısı normaldir. Bazen ileri derecede artmış trombositoz vardır (600000- 1milyon/mm³). Kemik iliği, eritroid hiperplazi nedeniyle hiperselülerdir (34). Serum transferrin reseptör düzeyleri de demir eksikliğinde artar ve demir eksikliğinde ölçülebilir. Fakat demir eksikliği tanısı koymadaki yeri açısından, genellikle gereksizdir (16). Tablo 2-8’te demir eksikliği anemisinde laboratuvar bulguları özetlenmiştir.

Tablo 2-8. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar Bulguları

Erken prelinik Değişiklikler	Geç prelinik değişiklikler	Geç değişimler
Negatif demir dengesi	RBC protoporfirin ↑	RBC mikrositoz MCV ↓
Hemosiderin miktarı ↓	Serum demiri ↓	RBC hipokromi MCH ↓
Ferritin ↓	TDBK ↑	RDW ↑
	Transferrin	Anemi
	Saturasyonu ↓	

2.2.9. Demir Tedavisi

Tedavide genellikle iki değerli Demir tozları (sülfat, glukonat, fumarat) oral yolla kullanılır. Günlük tedavi dozu, 4-6 mg/kg elementer demirdir. Demir sülfatta elementer demir oranı %20, Demir glukonat da %10-12'dir. Toplam miktar, 2 yemek arasında, 3 doza bölünerek verilmelidir. Böylece demirin emilimini daha iyi olur ve iki değerli demir tuzlarının yol açtığı sindirim sistemi sorunları azalır. Beraberinde alınan askorbik asit, demir emilimini arttırır, süt, çay ve ekmek kabuğundaki fitatlar ise azaltır. Demir tedavisinin yararlı olabilmesi için, ağızdan ilacın kullanıldığı süre de çok önemlidir. Önce hemoglobinin düzeyinin normale gelmesi, sonra da depoların dolması için, tedaviye 2-3 ay devam edilmesi gerekir. Oral tedavide, iki değerli demir tozu yerine, 3 değerli demir-polisakkarit kompleksi de kullanılabilir. Sindirim sistemi yan etkileri çok az olduğu için, günde tek doz uygulanabilir ve beraberinde alınan yiyeceklerden, iki değerli demir tozu kadar olumsuz etkilenmez. Bütün bunlar tedaviye uyumu ve alınacak olumlu sonucu kolaylaştırır. Oral demir tedavisi iyi tolere edilemediğinde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde, sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorbsiyon sendromları) ya da sosyal nedenlerle (Oral tedaviye uyumsuzluk), parental yoldan demir dekstran, demir sorbitol veya demir-polisakkarit kompleksi kullanılır. Üç değerli demir polisakkarit kompleksi, intravenöz tedavi ile de kullanılabilir. İntravenöz demir dekstran infüzyonu ise, anafilaksiye neden olabilir. İntravenöz tedavi, özellikle böbrek yetersizliği ve Hemodiyaliz ile birlikte görülen anemi vakalarında yararlıdır. 1-4 mg/kg/hafta dozunda uygulanır. Demir eksikliğinde tedaviye hızlı yanıt alındığı için, eritrosit süspansiyonu, ancak çok ağır anemilerde, hemoglobin <4 ise veya aneminin enfeksiyonla birlikteliğinde gereklidir. Hipervolemi ve kardiyak dilatasyon varsa, ağır anemiyi hızla düzeltmek sakıncalıdır. Her transfüzyonda, yalnızca 2-3 mL/kg eritrosit verilir. Gerektiğinde furosemid, nadiren digoksin kullanılır. Belirgin konjestif kalp yetersizliğinde, parsiyel kan değişimi yapılabilir.

2.2.10. Demir Eksikliğini Önleme Stratejileri

Dünya Sağlık Örgütü, ülkeleri aneminin görülme sıklığına göre üç büyük gruba ayırmıştır (36). Gruplara göre öneriler değerlendirilecek olursa:

Grup 1: $> \%20$ → Anemi etiyolojisinin araştırılmasına gerek duyulmaksızın, en sık neden demir eksikliği olduğundan, bütün riskli popülasyona demir proflaksisi uygulanması.

Grup 2: $\%5-20$ → Demir eksikliğine yönelik temel tarama testlerinin yapılmasını takiben, tedavinin uygulanması.

Grup 3: $< \%5$ → Demir eksikliği dışındaki nedenlere bağlı anemi riskinin fazla olması nedeniyle, sadece demir eksikliği değil, diğer anemi etkenlerine yönelik tarama.

Türkiye açısından değerlendirildiğinde, yapılan birçok çalışmada, aneminin $\%20$ 'den çok daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu nedenle gelişmekte olan ülkemiz için en doğru yaklaşım, Dünya Sağlık Örgütü'nün de belirttiği üzere, riskli bütün yaş gruplarına, demir proflaksisi verilmesi yönünde olmalıdır. Demir eksikliğini önleme üç ana grupta değerlendirilmektedir.

1. Beslenme Eğitimi
2. Besinlerin demirden zenginleştirilmesi
3. Demir proflaksisi

2.2.10.1. Beslenme Eğitimi

Demir eksikliği gelişiminin önlenmesinde, en çok amaç edinilen basamaktır. Amaç demirden zengin besinlerin alımının artırılması, demir emilimini azaltan besinlerden kaçınılması konusunda, toplumun bilgilendirilmesidir. Toplumun eğitimi sonucunda, ailelerde sağlıklı beslenme alışkanlığının düzenlenmesiyle, demir eksikliği gelişimini önleme yönünde, en kalıcı önlem alınmış olacaktır. Bu eğitimde, ilk 6 aylık sürede sadece anne sütü, devamında demir içeriği zengin ek gıdalar önerilmektedir. Demir emilimini azaltan besinlerin öğünlerin arasında tüketilmesiyle, besinlerdeki demir emilimini azaltıcı etkisinin en aza indirilmesi hedeflenir (36).

2.2.10.2. Besinlerin demirden zenginleştirilmesi

Anne sütü, bebek için en doğal beslenme şeklidir, yaşamın ilk altı ayında bebeğin ihtiyacı olan tüm enerji ve besin elementlerini karşılar. Anne sütündeki demir konsantrasyonu az olmasına rağmen, absorpsiyonu çok yüksektir ve normal demir

depoları ile doğan bebek için anne sütündeki demir yeterlidir. Anne sütü, bebeklerin ihtiyacını karşılamamaya başladığında, bebeklerin diyetlerine ek gıdalar ilave edilmelidir. Bu dönem, bebeklerin büyüme gelişmeleri yönünden riskli bir dönem olup, 6. aydan 18-24. Aya kadar devam eder. Risk gruplarında, yaygın olarak görülen beslenme sorunlarının tedavisi ve önlenmesi amacıyla diyetin desteklenmesi ve besinlerin zenginleştirilmesi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak uygulanan yöntemlerdir. Farklı ülkelerde, farklı miktarlarda (ABD’de 10–12 mg/dl, Avrupa’da 4–7 mg/dl) demir desteği yapılmış ek Gıdalar, bebek beslenmesinde önemli yer tutmaktadır (36, 60). Demirden zenginleştirilecek besin, hedef toplumda sık tüketilen, kolay ulaşılabilir olmalıdır. Ülkelerin beslenme alışkanlığına göre, pirinç, buğday, mısır unu, makarna gibi besinler seçilmekte ve bu amaçla çok farklı demir preparatları kullanılmaktadır (36).

2.2.10.3. Demir proflaksisi

Gelişmekte olan ülkelerde, en sık kullanılan stratejidir. Anemi sıklığının %20 üzerinde olduğu ülkelerde, anemi taraması yapılmaksızın, proflaksi önerilir. Amaç, demir eksikliğinin kalıcı olumsuz etkilerinden korunabilmek için, demir eksikliğinin gelişmeden önlenmesidir. Hedef nüfus; infantlar ve gebe kadınlar, okul öncesi yaştaki çocuklar, adölesanlar ve üreme çağındaki bütün kadınlardır. Dünya Sağlık örgütü, günümüzde yaş ve cinsiyete göre demir proflaksi dozlarını 2001 yılında yeniden belirlemiştir (36).

Tablo 2-9. Dünya Sağlık Örgütü Demir Proflaksi doz önerileri

Yaş	Doz	Süre
6-24 ay	2 mg /kg/gün, tek doz	Her gün
2-5 yaş	2 mg /kg/gün, tek doz (en fazla: 30 mg/gün)	3 ay / yıl
Okul çağı	30 mg /gün, tek doz Folik asit 250µg/gün	3 ay / yıl
Doğurganlık çağındaki kadınlar	60 mg /gün, tek doz Folik asit 400µg/gün	3 ay / yıl
Laktasyon dönemindeki kadınlar	60 mg /gün, tek doz Folik asit 400µg/gün	Postpartum 3 ay
Gebe kadınlar	60 mg /gün, tek doz Folik asit 400µg/gün	Postpartum 3 ay
Düşük doğum ağırlıklı bebekler	2 mg /kg/gün, tek doz	2–24 ay

2.3. B12 Vitamini

B12 vitamini (kobalamin), suda eriyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenen ve diyetle hayvansal gıdalarla alınan bir vitamindir. Vücutta deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi, metilasyon reaksiyonları, nörotransmitter sentezi ve homosistein-metiyonin döngüsünde görev alan bir kofaktördür (61, 62). Eksikliğinde, hücre yenilenmesi hızlı olan dokular etkilenmektedir (63). B12 vitamini eksikliği, özellikle çocukluk döneminde, hızlı büyüyen organizma için büyük önem taşımaktadır. B12 vitamini eksikliğinin, megaloblastik anemiye, fiziksel, nörolojik, psikososyal gelişme geriliğine neden olduğu bilinmektedir (64-67). Birçok hastada, sekonder enfeksiyonların gelişebildiği de bildirilmiştir (62, 68-70). DNA sentez bozukluğu nedeniyle malignite, alzheimer hastalığı, koroner kalp hastalığı, myelodisplastik sendrom, folik asit eksikliği ile birlikte nöral tüp defektleri gibi birçok hastalığın etiolojisinde de suçlanması, önemini daha da arttırmaktadır (71-75). Tedavi maliyeti oldukça düşük olmasına karşın, tedavide gecikme, özellikle nörogelişimsel açıdan geri dönüşümsüz ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (63, 76). Bu nedenle eksikliğin tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir. Ancak ağır olmayan eksiklik durumlarında, klinik bulguların belirgin olmaması nedeniyle, doğru ve yeterli sıklıkta tanı konulamamaktadır. Koç ve ark."nın yaptığı bir çalışmada, aileleri tarafından sağlıklı olduğu düşünülen 6-12 aylık bebeklerin %39.8"inde, B12 vitamini eksikliği saptandığı bildirilmiştir (77). Özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde, beslenme yetersizliği ile birlikte birçok eser element ve vitamin eksikliği görülmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda çocuklarda özellikle demir eksikliği üzerinde durulurken B12 vitamini eksikliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

2.3.1. Besinsel Kaynaklar

B12 vitamini insan vücudunda sentezlenemeyen, başlıca mikroorganizmalar tarafından sentezlenebilen, esansiyel bir vitamindir. İnsan bağırsağındaki bakteriler tarafından sentez edilen miktar, bağırsak florasına göre değişmekle birlikte çok az veya yetersizdir. Bu nedenle B12 vitamininin besinlerle günlük olarak alınması gerekmektedir. Diyetle yetersiz alım, B12 vitamini eksikliğinin başlıca nedenidir (78, 79).

B12 vitamininin en önemli kaynakları, başta karaciğer, kırmızı et olmak üzere, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalardır. Ayrıca deniz ürünlerinde de B12 vitamini bulunmaktadır. Baklagil türleri hariç, bitkisel besinlerde B12 vitamini bulunmaz. Baklagil türü besinlerde ise kök kısmında, simbiyotik yaşayan bazı mikroorganizmalar tarafından, B12 vitamini sentez edilir ve bitki tarafından emilerek tanelerin içinde hapsedilir. Su içindeki saprofit bakteriler de az miktarda B12 vitamini sentezleyebilmektedir. Bu yüzden su da B12 vitamini için minör bir kaynak sayılabilir (79-82).

B12 vitamini peptit bağları aracılığı ile besinlerin proteinlerine bağlı olup, nötr ve asit ortamda ısıya dayanıklı olduğundan besinlerin ısıtılması ile kaybolmaz. İlk keşfedildiği zaman, 20 mg kırmızı renkli kristal halinde saf B12 vitamini elde etmek için, yaklaşık bir ton hayvan karaciğeri kullanılmıştır. Günümüzde, ilaç sanayisinde, streptomisin elde etmek için yapılan *Streptomyces griseus* türü mantar kültürlerinden yan ürün olarak elde edilmektedir. Siyanokobalamin stabil bir bileşik olduğundan, ilaç olarak kullanılmaktadır ve B12 vitamininin ticari preparatıdır.

Bebeklik dönemindeki megaloblastik aneminin en önemli nedeni, annelerdeki B12 vitamini eksikliğidir. Anne serumu ile anne sütündeki B12 vitamini düzeyleri arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Anne sütünde ortalama 0,2-1.0 µg/L B12 vitamini bulunmaktadır (83, 84).

Tablo 2-10. Gıdalardaki Vitamin B12 Miktarları

Gıda	Miktar	Vit B12 içeriği (mcg)
Karaciğer	100gr	50-130
Sığır karaciğeri	100gr	83,1
Sığır eti	100gr	2,5
Kuzu eti	100gr	3
Koyun eti	100gr	1,19
Tavşan eti	100gr	8,3
Hindi eti	100gr	0,37
Ördek eti	100gr	0,3
Deve kuşu eti	100gr	2,2
Güvercin	100gr	0,47
İnek sütü	1 su bardağı	0,48
Koyun sütü	1 su bardağı	0,19
Tavuk eti	100gr	0,22
Yoğurt	250gr	1,385
Peynir	100gr	1,3-3,6
Yumurta	Büyük (50gr)	0,64
Yumurta Sarısı	100gr	1-1,2
Balık	100gr	2.0-8.0
Balık yumurtası	100gr	10
Böbrek	100gr	20-50
Yürek	100gr	15-30

2.3.2. B12 Vitamini Gereksinimi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, yetişkinlerde alınması önerilen B12 vitamini miktarı 2,4 µg/gün, gebeler için 2,6 µg/gün, emziren anneler için ise 2,8 µg/gün'dür. Çocuklarda günlük gereksinim, 0,4-2,4 µg/gün arasında değişmektedir (85).

Komplike olmayan pernisiyöz anemili hastalara, çok az miktarda verilecek B12 vitamini (0,1 µg/gün), parenteral yolla verildiğinde hematopoetik cevap oluşturarak, eksikliğin bütün bulgu ve semptomlarını önlemektedir. Fakat oral alım ile 0,1 µg'ın emilimini sağlayabilmek için daha fazla B12 vitamini alımı gerekmektedir.

Tablo 2-11. Beslenmeyle alınması önerilen günlük Vitamin B12 miktarları

	Yaş	Önerilen Miktar (mcg)
Süt Çocuğu	0-2,9 ay	0,3
	3-5,9 ay	0,4
	6-11,9 ay	0,5
Çocuk	1-1,9 yaş	0,7
	2-5,9 yaş	1
	6-9,9 yaş	1,5
Erkek	10-11,9yaş	2
	11-17,9 yaş	2,4
	18-24,9 yaş	2,4
	25-49,9 yaş	2,4
	50-69,9 yaş	2,4
	70+ yaş	2,4
Kadın	10-11,9yaş	2
	11-17,9 yaş	2,4
	18-24,9 yaş	2,4
	25-49,9 yaş	2,4
	50-69,9 yas	2,4
	70+ yas	2,4
Gebelik	0-2,9 ay	2,4
	3-5,9ay	2,4 + 0,2
	6-9 ay	2,4 + 0,2
Emzirme	0-5,9 ay	2,4 + 0,4
	6+ ay	2,4 + 0,4

2.3.3. B 12 Vitamininin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu

Gıdalardaki B12 vitamininin Emilimi ve sindirimi oldukça karmaşık bir süreçtir. Ağızdan başlayarak, tüm sindirim sistemi boyunca zincirleme ilerleyen basamaklarla gerçekleşir. İnce bağırsaklara, fizyolojik miktarlardan daha fazla B12 vitamini ulaştığında, jejunum ve ileumdan düşük oranda (%0,1-%1) pasif emilim gerçekleşir. B12 vitamininin aktif emiliminin sağlanması için, taşınması, sekrete edilmesi, hücre içine alınması ve yardımcı bazı proteinlere gereksinim vardır. Bu basamakların herhangi birinde gelişen aksaklık, B12 vitamini emiliminde bozukluk ile sonuçlanmakta ve B12 vitamin eksikliğine neden olmaktadır (86).

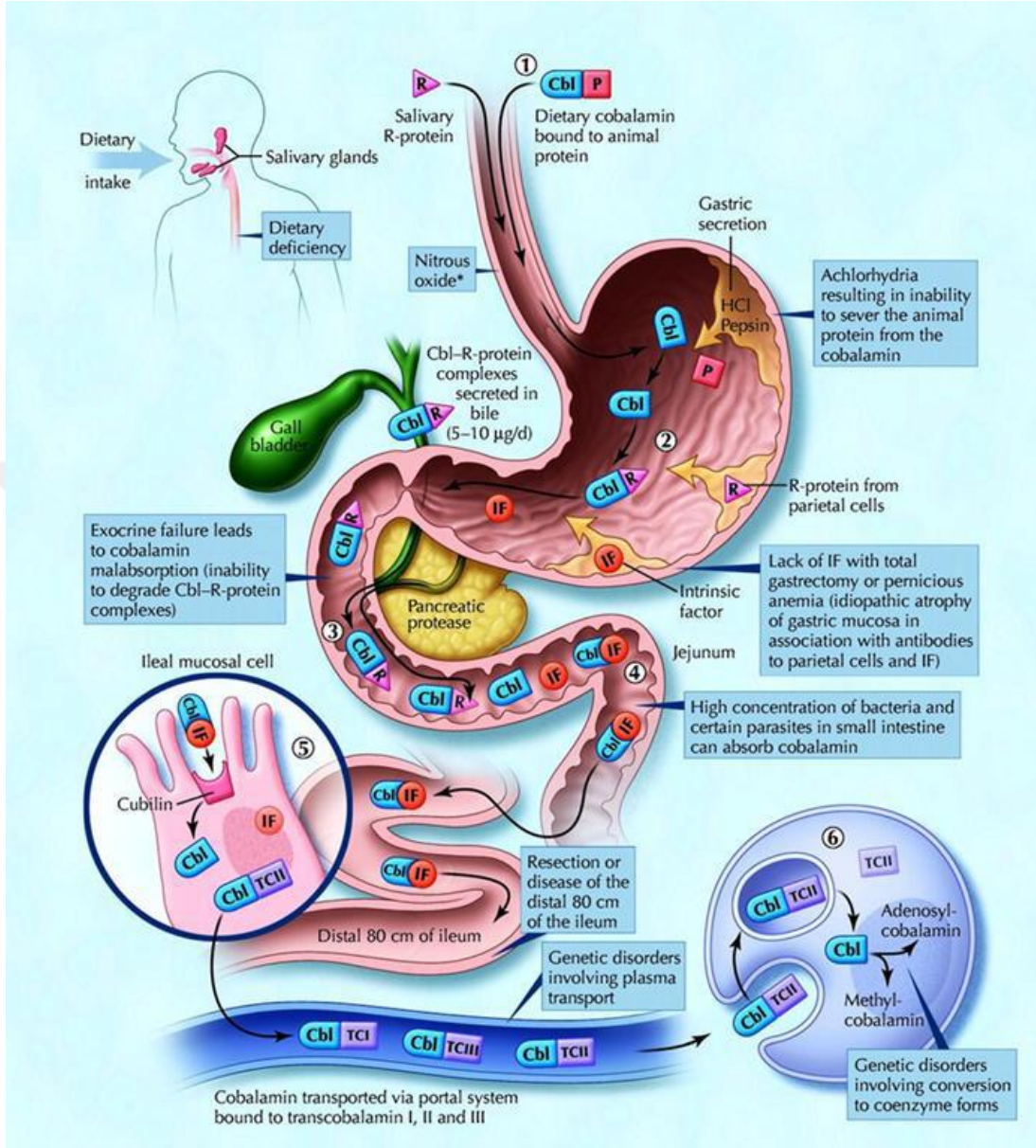
Kobalamin Bağlayıcı Proteinler

I- İntrensek faktör (IF)

II- Haptokorrin (HC)

III- Transkobalamin II (TC II)

2.3.3.1.B12 Vitamininin Aktif Emilimi



Resim 2-3. B12 vitamininin emilimi (87)

1-Asıl besin kaynağı olan hayvansal gıdalarla alınan kobalamin, ağızda emilemez. Midede gastrik asit, pepsin ve proteazlar aracılığı ile serbestleşir. Bu süreç B12 vitamini emilimi için esastır. Atrofik gastrit, aklorhidri gibi durumlarda B12 vitamini serbestleşmesi sağlanamaz.

2-Serbest kalan kobalamin, tükürük hücreleri ve mide pariyetal hücrelerinden salgılanan R proteinine bağlanarak, kobalamin-R protein kompleksi oluşur.

3-Duodenumun alkali ortamında, pankreatik enzimler aracılığı ile, kobalamin-R protein kompleksi sindirime uğratılır ve kobalamin serbest kalarak, aktif kobalamin formunu alır.

4-Serbest kalan kobalamin, mide pariyetal hücrelerinden salgılanan intrinsek faktöre bağlanarak, kobalamin-IF kompleksi oluşur.

5-Kobalamin-IF kompleksi (Cbl-IF), terminal ileumun mikrovillus membranlarında bulunan ve epitelyal “Apoprotein A1, high density lipoprotein” metabolizmasında görev alan özel reseptörler (kubilin ve amnionless) yoluyla emilir. Bu reseptörlere bağlanma sürecinde, alkali ortam (pH: 6,4-8,4) ve divalent katyonlar (kalsiyum) gereklidir. Kubilin ve amnionless, CUBAM kompleksinin alt birimleri olup, amnionless ismi AMN gen mutasyonlu homozigot farelerde amnion bulunmadığından verilmiştir. Enterosit lizozomunda, kobalamin IF“den ayrılır ve transkobalamin II“ye bağlanarak portal dolaşıma katılır.

6-Kobalamin-transkobalamin II kompleksi, TC II reseptör bağımlı endositozla hücre içine girer. Lizozomlarda TC II yıkılır. Kobalamin, OHCbl formunda serbest kalır ve enzimatik yolla, aktif formları olan MeCbl ve AdoCbl“ye dönüştürülür (87, 88).

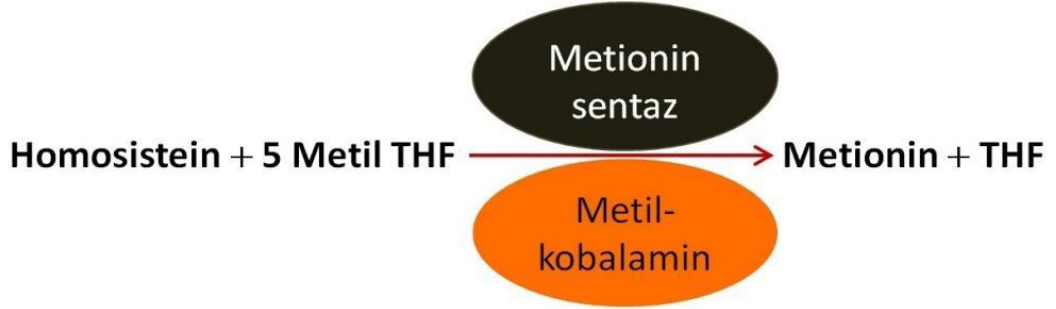
2.3.3.2.B 12 Vitamininin Depolanması ve Eliminasyonu

Vücuttaki B12 vitamininin büyük kısmı (%90), karaciğer hücrelerinde depolanmış durumdadır. Depolanan miktar, diyetle alım durumuna bağlı olarak, 1-10 mg arasında değişir. Depodan salınım, depolanan miktara göre 0,5-8 µg/gün“dür. Safra içinde sekrete edilen miktarın (yaklaşık 3 µg/gün) büyük kısmı, enterohepatik siklusla geri emilir. Safradaki B12 vitamininin feçes ile atılımı, yaklaşık 0,4 µg/gün“dür. B12 vitamininin enterohepatik dolaşımı, IF“ye bağımlıdır ve IF yokluğunda tamamı feçesle atılır. Plazma B12 vitamini seviyesi, normalden yüksek ise idrarla atılır. Diğer atılma yolları deri ve diğer vücut salgılarıdır. Besinle alınan miktar azalmışsa, atılan miktar da önemli ölçüde azalır (86, 87).

2.3.3.3.Koenzim İşlevi

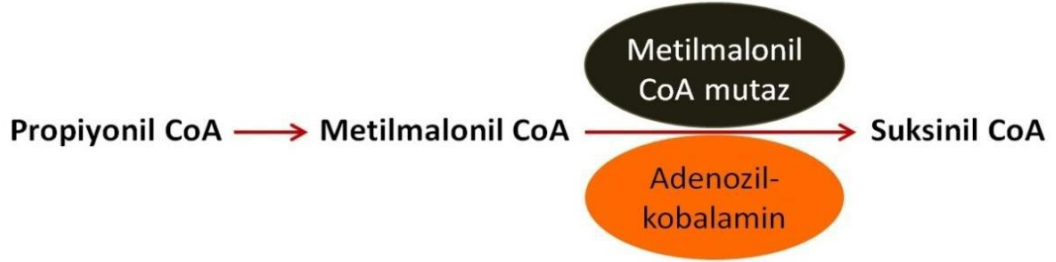
B12 vitamini, hücre içinde aktif olan AdoCbl ve MeCbl“e dönüşür ve her iki kofaktör, farklı iki reaksiyonda koenzim görevi görür;

1.Reaksiyon; Homosistein ve Folik Asit'ten metiyonin sentaz enzimi ile metiyonin sentezidir.



Şekil 2-1. Metiyonin sentezi

2.Reaksiyon; Metilmalonil CoA'dan, metilmalonil CoA mutaz enzimi ile süksinil CoA sentezidir.



Şekil 2-2. Süksinil CoA sentezi

2.3.4. Fizyoloji

B12 vitamininin en önemli fonksiyonu, folik asitle birlikte, hücre bölünmesi ve çoğalması için gerekli DNA sentezini sağlamaktır. DNA sentezinin bozulmasıyla, hematopoetik ve gastrointestinal sistem gibi hızlı çoğalma özelliği olan dokular etkilenir. Hematopoetik sistemde, eritrosit öncüsü ana hücrelerde çekirdeklerin bölünmesi yavaşlarsa da sitoplazmanın olgunlaşma hızı bozulmaz. Sonuçta anormal yapılı büyük hücreler oluşur ve normoblastların yerini alır (megaloblastik eritropoez). Bu arada, bazı hücreler parçalanır ve ortadan kaldırılır (inefektif eritropoez). Kemik iliğinden kana geçen anormal hücreler nedeniyle, periferik kanda, makrositik, poikilositik eritrositler ortaya çıkar. B12 vitamini eksikliği düzeyi ile ilişkili olmak üzere, kemik iliğinde, granülosit ve trombosit üreten ana hücrelerin çoğalması bozulur ve sadece anemi değil, bisitopeni veya pansitopeni de gelişebilir (66, 67, 83).

B12 vitamininin ikinci önemli fonksiyonu, santral ve periferik sinir sistemindeki bazı nöronların normal yapı ve fonksiyonlarını sürdürmelerini sağlamasıdır. B12 vitamini eksikliğinde, metiyonin ve onun türevi olan S-adenozilmetiyoninin azalması sonucu, miyelin ve nöron membranı fosfolipidlerinin transmetilasyonu bozulur. Bunun sonucunda da esas olarak spinal kord ve serebral korteksi tutan, demiyelinizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan, subakut kombine dejenerasyon gelişir (64, 67, 69).

2.3.5. B12 Vitamini Eksikliği Nedenleri

Çocuklarda B12 vitamin eksikliğinin sebepleri dört grupta incelenebilir;

B12 Vitamininin Yetersiz Alımı

Annedeki B12 vitamini eksikliği, bebeklik dönemindeki eksikliğin en önemli nedenidir. Doğum öncesi plasenta yolu ile doğum sonrası özellikle anne sütü ile beslenme süresince, B12 vitamini alımı yetersiz olduğundan, bebeklerde erken dönemde eksiklik bulguları gelişir (79, 81-84).

Tüm yaş gruplarında, günlük alım 2 µg/gün'den az olduğunda, B12 vitamini eksikliği gelişir. B12 vitamininin diyetel eksikliği, hayvansal proteinleri hiçbir şekilde almayan katı vejetaryenlerde veya sosyoekonomik durumu kötü olan topluluklarda görülür. Diğer yandan, sosyoekonomik durumu kötü olan topluluklarda, hijyen kurallarına uygun olarak hazırlanmayan gıdalarda bulunan mikroorganizmalar, B12 vitamini açısından minör bir kaynak oluşturarak, daha ağır eksiklik gelişimine engel olmaktadır (79, 80, 82).

B12 Vitamini Emilim Bozuklukları

B12 vitamini, diyet ile yeterli miktarda alındığı halde, emiliminin sağlanamaması durumunda, B12 vitamini eksikliği gelişir. İntrensek faktör eksikliği veya fonksiyon bozukluğu başlıca nedendir.

3. B12 Vitamini Transport Bozuklukları

B12 vitaminin taşınmasında görevli proteinlerin sentezinde çeşitli bozukluklar görülebilir ve bu nedenle B12 vitamini eksikliği gelişir.

-Haptokorrin (Transkobalamin I) Eksikliği

-Transkobalamin II Eksikliği

B12 Vitamini Metabolizma Bozuklukları

B12 vitamini, hücre içinde aktif olan AdoCbl ve MeCbl'e dönüşür ve her iki kofaktör farklı iki reaksiyonda koenzim görevi görür (61, 63);

I- Adenozilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri)

II- Kombine Adenozilkobalamin ve Metilkobalamin Eksikliği (Metilmalonik Asidüri ve Homosistinüri)

III- Metilkobalamin Eksikliği (Homosistinüri)

IV- ABCD4 Gen Mutasyonu

2.3.6. B12 Vitamini Eksikliğinin Bulguları

B12 vitamini eksikliğinde, DNA sentez bozukluğuna bağlı olarak, özellikle hızlı proliferen olan intestinal ve hematolojik sistemlere ait bulgular gelişir. Metiyonin sentez bozukluğuna bağlı olarak da santral sinir sistemi miyelinizasyonu etkilenir (61, 63, 76). Bazı hastalarda, anemi ve nörolojik semptomlar oldukça hafiftir. Ana bulgular; iştahsızlık, stomatit, kilo alamama veya kilo kaybı, kusma, ishal, kabızlıktır. B12 vitamini eksikliğine bağlı anemi gelişen hastalarda, genellikle nötropeni ve trombositopeninin eşlik ettiği makrositer anemi görülür. Anemi yavaş başlangıçlıdır. Hastalar, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı dışında çoğunlukla asemptomatiktir (66). B12 vitamini eksikliğinde nörolojik semptom ve bulguların ana nedeni, sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur. Sinir sistemi bulguları ile, anemi derecesi arasında bir ilişki yoktur. Nörolojik ve psikiyatrik bulguların, hematolojik bulgular gelişmeden önce de ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (69, 76, 89).

2.3.7. B12 Vitamini Eksikliğinin Tanısı

B12 vitamini eksikliğinin tanısında, doğru bir anamnez önem taşır. Annenin ve çocuğun beslenme şekli, çocuğun ek gıdaya başlama zamanı, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar ayrıca paraziter hastalıklar veya gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi müdahale olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıntılı bir fizik muayene ile

çocuğun beslenme durumu, motor ve mental gelişimi, B12 vitamini eksikliğine bağlı bulgular araştırılmalıdır.

B12 vitamini normal serum düzeyi, kullanılan laboratuvar metoduna bağlı olarak değişebilse de tüm yaş grupları için yaklaşık 200-900 pg/mL'dir. Megaloblastik anemi gelişme olasılığı, 80-100 pg/mL altındaki değerlerde daha yüksektir. B12 vitamini eksikliği ile beraber, folik asidin hücre içine alımı ve kullanımının bozulması nedeniyle, serum folik asit seviyeleri, normal veya artmış olabilir (85, 90).

Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, periferik kan yayması, kemik iliği incelemesi, metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri ile B12 vitamini eksikliği ve etiyojisi incelenmelidir (91). B12 vitamini eksikliğinde anemi gelişirse, hemoglobin değeri yaşa göre azalır, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) yaşa göre artar. Makrositoz, eksiklik düzeyi hafif olan vakalar için, çok duyarlı ve spesifik bir bulgu değildir. Ayrıca B12 vitamini eksikliği ile beraber, demir eksikliği, kronik enflamatuar hastalık veya talasemi minör mevcut ise, MCV'deki artış maskelenebilir. Anizositozun göstergesi olan alyuvar dağılım genişliği (RDW) artmıştır. Genellikle nötropeni ve trombositopeni eşlik eder. Periferik yayma incelemesinde, hipersegmente nötrofiller, oval makrositler, Howell-Jolly cisimcikleri, bazofilik noktalanma, anizositoz ve poikilositoz gözlenir. Nötrofil hipersegmentasyonu, 100 tane segmentli nötrofil arasında beş segment içeren en az beş tane nötrofil görülmesi veya ≥ 6 segmentli bir veya daha fazla sayıda nötrofil görülmesi olarak tanımlanır (66, 78, 92).

B12 vitamininin fonksiyon bozukluğunda, hemoglobin ve B12 vitamini düzeyleri normaldir. Fonksiyon bozukluğunun tanısı, serum MMA ve homosistein seviyelerinin ölçümü ile konur. Artmış serum MMA seviyesi, makrositoz, anemi veya diğer eksiklik bulgularından önce ortaya çıkar. Artmış serum homosistein seviyesi ise, nöral tüp defekti, kardiyovasküler hastalıklar, serebral hastalıklar ve kanser gelişimi üzerine etkileri nedeniyle önemlidir (73, 78, 93). Serum MMA ve homosistein seviyeleri B12 vitamini tedavisinden birkaç gün veya hafta sonra normal sınırlara döner. Homosistein metabolizması, B12 vitamini dışında, folik asit ve B6 vitamininden etkilenir. Bu nedenle B12 vitamini eksikliği tanısında artmış MMA seviyeleri homosisteinden daha spesifiktir (94). B12 vitamininin emilim bozukluğunda, Schilling Testi ile tanı

konulabilir. Ancak radyoaktif izotop kullanımındaki etik endişeler nedeniyle artık uygulanmamaktadır (95, 96). B12 vitamini veya folik asitin DNA sentezindeki durumunu değerlendirmek üzere, Deoksiüridin Supresyon Testi kullanılır. B12 vitamini eksikliği saptanan hastada, B12 vitamininin tedavi dozunda (100-1000 µg) intramusküler uygulanmasından sonra, biyokimyasal, hematolojik ve nörolojik bozukluklar düzelir. Böylelikle tedaviden de tanıya gidilebilir. B12 vitamini eksikliğinde, daha nadir nedenler için, fekal atılım testi, aminoasit ölçümü, TC II düzeylerinin ölçümü, IF ve mide pariyetal hücrelerine karşı gelişen antikörlerin ölçümü gibi testler de yapılabilir.

2.3.8. B12 Vitamini Eksikliği Tedavisi

Ciddi anemi ve kalp yetmezliği bulguları ile başvuran hastalarda, hastanın yaşamsal fonksiyonları acilen stabilize edilmeli, yavaş bir şekilde kan transfüzyonu uygulanmalıdır. Transfüzyon ile birlikte kemik iliğindeki eritroid seri etkileneceğinden, megaloblastik anemi tanısı için kemik iliği incelemesi, erken dönemde yapılmalıdır.

Acil şartlarda, yüksek dozda B12 vitamini verilmesi ve hızlı tedavi edilmesi gereksizdir. Ağır anemisi olan hastalarda, yüksek doz B12 vitamini tedavisi sonucu, potasyumun hücre dışından hücre içine geçişi ile birlikte, ciddi hipokalemi görülebilir ve potasyum desteği verilmelidir. B12 vitamin eksikliğinde prognoz, eksikliğin şiddeti ve süresi ile doğru ilişkilidir. Bu nedenle, olabildiğince erken tanı konulup, tedavi edilmelidir. B12 vitamini eksikliğinin tedavisi, altta yatan nedene bağlıdır. Hafif eksiklik saptanan ve belirtileri olmayan hastalarda, diyetin değiştirilmesi ve altta yatan durumun düzeltilmesi yeterli olabilir, ancak çoğu vakada B12 vitamini tedavisi verilmesi gerekir. B12 vitamininin dozu ve verilme sıklığı da hastanın tedaviye yanıtı ve laboratuvar parametrelerindeki düzelmeye göre belirlenir.

Çocuklar için B12 vitamini (CNCbl) tedavi dozu, 25-100 µg/gün olarak, 2 hafta süreyle verilir. B12 vitamini, emilim bozukluğu durumlarında, aylık 1000 µg, doğumsal B12 vitamini metabolizması bozukluğu durumlarında, haftada 2-3 kez 1000 µg, uzun süreli tedavi verilir ve tedavinin etkinliği, serum metilmalonik asit ve/veya homosistein düzeylerinin ölçümü ile izlenir. Eğer nörolojik bulgular varsa, en az iki hafta süreyle, günde 1000 µg B12 vitamini verilir. İdame tedavisi için, ayda 1000 µg

yeterlidir. B12 vitamininin, parenteral ve oral yolla verilmesinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, tedavi etkinliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (97-99).

B12 vitamini tedavisi ile, biyokimyasal, hematolojik ve nörolojik bozukluklar düzelir. Yirmi dört saat içinde serum demirinde %50 azalma olması, tedaviden yaklaşık bir hafta sonra retikülosit sayısında artma olması, iki hafta sonra nötropheninin ve trombositopeninin düzelmesi, MCV'de 5 birim veya daha fazla düşme olması, 2-4 hafta içinde aneminin düzelmesi, artmış nötrofil segment sayısının normale dönmesi, artmış plazma metilmalonik asit ve homosistein seviyelerinde azalma olması beklenir. Hemoglobin sentezi ve hücre çoğalmasının artması, demir ve folik asit gereksinimini arttırır. Bu nedenle B12 vitamini ile birlikte, demir ve folik asit takviyesi de önerilmektedir (96).

3. MATERYAL ve METOD

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalında, “Okul Çağı Çocuklarında Hematolojik Parametrelerin ve Lipit Profillerinin Değerlendirilmesi” adlı çalışma için, İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü, Gaziosmanpaşa İlçesi, Duygu Özyurt Aile Sağlığı Merkezi (ASM), 34.21.064 nolu Aile Hekimliği Biriminde, tek merkezli ve retrospektif çalışma yapılması amaçlandı.

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığından, 14.05.2020 tarih ve 404 Karar No ile, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı alındı.

İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Hizmetleri Başkanlığı Araştırma, Basılı Yayın, Duyuru İçeriği Değerlendirme Komisyonu 28.09.2020 tarih ve 2020/34 sayılı kararınca, çalışma uygun görüldü ve çalışma izni verildi.

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun, 03.02.2021 tarih ve E-10840098-772.02-3664 sayılı Etik Kurul Kararı ile, Çalışmanın ismi, “Okul Çağı Çocuklarında Hematolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi” olarak değiştirildi.

Çalışmada rutin çocuk sağlığı taramalarında alanında deneyimli aynı aile sağlığı hemşiresi tarafından “ÇOMAK, model No:BYÇ-150” tartı ve boy ölçer ve “DINAMIC model No:TCS-K2” elektronik tartı kullanılarak elde edilmiş kayıtlı antropometrik ölçümler değerlendirildi.

Yaşları, doğum tarihinden itibaren, tarama yapılan tarihe kadar, tamamladığı yaşlar esas alınarak kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınan laboratuvar tetkikleri İstanbul 3 Nolu Halk Sağlığı Laboratuvarında çalışılmıştı. B12 vitamini ve ferritin analizleri “ARCHITECT i2000SR” cihazında kemilüminesan mikropartikül immünolojik (Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay) yöntemle, demir ve total demir bağlama kapasitesi testleri “Beckman Coulter AU5800” cihazında, kolorimetrik yöntemle, hemogram “Sysmex XE-2100” cihazında akış sitometrisi yöntemleri ile analiz edilmiştir.

Olgu Seçimi

İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü, Gaziosmanpaşa İlçesi, Duygu Özyurt Aile Sağlığı Merkezi Polikliniğine, 6-18 yaş arası, Rutin Okul Çağı Çocuğu izlemi için başvuran çocuklarda bakılan, Hemogram, Serum Ferritin, Serum Demir düzeyi, Total Demir Bağlama Kapasitesi, B12 vitaminine ilişkin veriler, İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğü, Laboratuvar Bilgi Sisteminden tarandı. Uygun parametleri olan 6-18 yaş aralığındaki hastalar kaydedilip, toplam 234 olgu değerlendirmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1- 6-18 yaş arası olması
- 2- Rutin Okul Sağlığı Taramaları kapsamında Aile Hekimliği Polikliniğine başvurulması.
- 3- Herhangi bir şikayetinin olmaması
- 4- Fizik muayenenin normal olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 1- 6 yaşından küçük olması.
- 2- 18 yaşından büyük olması.
- 3- Laboratuvar veya antropometrik incelemelerinin eksik olması.

Tablo 3-1. Laboratuvar değerleri için belirlenen cut-off değerleri

	Cut-off
Lökosit (K/ μ L)	4000-13000
Trombosit (K/ μ L) ($\times 10^3$)	150-400
Demir (ug/dL)	30
TSAT (%)	16
Ferritin (ng/mL)	12
B12 (pg/mL)	200

Lökosit sayısı >13.000 olması lökositoz, <4000 lökopeni, trombosit sayısı >400.000 trombositoz, <150000 trombositopeni kabul edildi. Anemi tanısı <12 yaş için $hb <11.5$ gr, >12 yaş $hb <12$ gr kriteri kullanıldı. Demir <30 ng/ml, TSAT <16 ve ferritin <12 ng/ml olması ise demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi. B12 <200 pg/mL değeri, B12 eksikliği olarak kabul edildi.

İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımını Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 234 olgunun %50,9 kız olup, yaş ortalaması $9,9 \pm 3,2$ yıldır. Olguların %67,5'u <12 yaş altı grupta yer almaktaydı. BKİ ortalaması $18,5 \pm 4,4$ kg/m^2 'dir. 22 (%9.4) olguda anemi, 8 (%3.4) olguda demir eksikliği anemisi mevcuttu. 4 (%1.7) olguda lökosit >13000, 22 (%9.4) olguda trombosit>400.000, 66 (%28.2) olguda ferritin<12 ve 95 (%40,6) olguda B12<200pg/dl mevcuttu (Tablo 4-1).

Tablo 4-1. Çalışmaya katılanların demografik ve hematolojik değerleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş	6,0 - 18,0	9,0	9,9 ± 3,2
Yaş	6-11 Yaş		158 67,5%
	12-18 Yaş		76 32,5%
Cinsiyet	Kız		119 50,9%
	Erkek		115 49,1%
BKİ (kg/m ²)	11,0 - 36,0	18,0	18,5 ± 4,4
Hgb (g/dL)	8,6 - 17,3	13,0	13,2 ± 1,2
Anemi	(-)		212 90,6%
	(+)		22 9,4%
Hct (%)	29,8 - 49,4	38,7	39,1 ± 3,2
Lökosit (K/μ L)	3,0 - 17,0	7,0	7,4 ± 2,0
Lökosit (K/μ L)	< 13000		230 98,3%
	> 13000		4 1,7%
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)	150,0 - 554,0	302,5	309,2 ± 71,2
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)	< 400		212 90,6%
	> 400		22 9,4%
Demir Eksikliği Anemisi	(-)		226 96,6%
	(+)		8 3,4%
Demir (ug/dL)	10,0 - 242,0	69,0	72,6 ± 35,8
Demir (ug/dL)	< 30		22 9,4%
	> 30		212 90,6%
TDBK (ug/dL)	141 - 509	319,0	321,8 ± 64,8
TSAT (%)	2,0 - 100,0	20,0	23,9 ± 16,2
TSAT (%)	< 16		67 34,9%
	> 16		125 65,1%
Ferritin (ng/mL)	2,0 - 209,0	17,0	20,0 ± 17,4
Ferritin (ng/mL)	< 12		66 28,2%
	> 12		168 71,8%
B12 (pg/mL)	59,0 - 1500,0	232,0	261,5 ± 162,9
B12 (pg/mL)	< 200		95 40,6%
	> 200		139 59,4%

Tablo 4-2. Cinsiyete göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması

		Kız		Erkek		p
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		9,8 ± 3,1	9,0	10,0 ± 3,2	10,0	0,808 ^m
Yaş	6-11 Yaş	83	69,7%	75	65,2%	0,459 ^{x2}
	12-18 Yaş	36	30,3%	40	34,8%	
BKI (kg/m2)		18,6 ± 4,5	18,0	18,4 ± 4,2	17,0	0,839 ^m
Hgb (g/dL)		12,8 ± 1,1	12,9	13,5 ± 1,3	13,3	0,000 ^m
Anemi	(-)	103	86,6%	109	94,8%	0,031 ^{x2}
	(+)	16	13,4%	6	5,2%	
Hct (%)		38,3 ± 2,7	38,5	39,8 ± 3,5	39,2	0,006 ^m
Lökosit (K/μ L)		7,3 ± 1,8	7,1	7,4 ± 2,3	7,0	0,672 ^m
Lökosit (K/μ L)	< 13000	118	99,2%	112	97,4%	0,297 ^{x2}
	> 13000	1	0,8%	3	2,6%	
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)		323,7 ± 69,3	320,0	294,3 ± 70,3	286,0	0,001 ^m
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)	< 400	106	89,1%	106	92,2%	0,417 ^{x2}
	> 400	13	10,9%	9	7,8%	
Demir Eksikliği Anemisi	(-)	114	95,8%	112	97,4%	0,503 ^{x2}
	(+)	5	4,2%	3	2,6%	
Demir (ug/dL)		69,5 ± 35,0	68,0	75,7 ± 36,5	71,0	0,155 ^m
Demir (ug/dL)	< 30	13	10,9%	9	7,8%	0,417 ^{x2}
	> 30	106	89,1%	106	92,2%	
TDBK (ug/dL)		327,3 ± 71,2	319,5	315,6 ± 56,4	313,0	0,373 ^m
TSAT (%)		23,3 ± 15,7	20,0	24,6 ± 16,8	20,5	0,548 ^m
TSAT (%)	< 16	40	39,2%	27	30,0%	0,181 ^{x2}
	> 16	62	60,8%	63	70,0%	
Ferritin (ng/mL)		18,4 ± 20,1	15,3	21,6 ± 14,0	17,0	0,036 ^m
Ferritin (ng/mL)	< 12	37	31,1%	29	25,2%	0,318 ^{x2}
	> 12	82	68,9%	86	74,8%	
B12 (pg/mL)		275,2 ± 151,1	238,0	247,3 ± 173,9	223,0	0,074 ^m
B12 (pg/mL)	< 200	46	38,7%	49	42,6%	0,538 ^{x2}
	> 200	73	61,3%	66	57,4%	

^m Mann-whitney u test/ ^{x2} Ki-kare test

Erkek ve kızlarda çocukların yaşları, yaş dağılımları anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir. Erkek ve kızlarda çocukların BKI değeri anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir.

Erkeklerde Hgb değeri kızlardan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti. Kızlarda anemi oranı erkeklerden anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti.

Erkeklerde Hct değeri kızlardan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti.

Erkek ve kızlarda çocukların lökosit değeri, lökosit> 13000 olan hasta oranı anlamlı (p> 0.05) farklılık göstermemiştir.

Kızlarda trombosit değeri erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Erkek ve kızlarda çocukların trombosit > 400.000 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Erkek ve kızlarda demir eksikliği anemisi oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

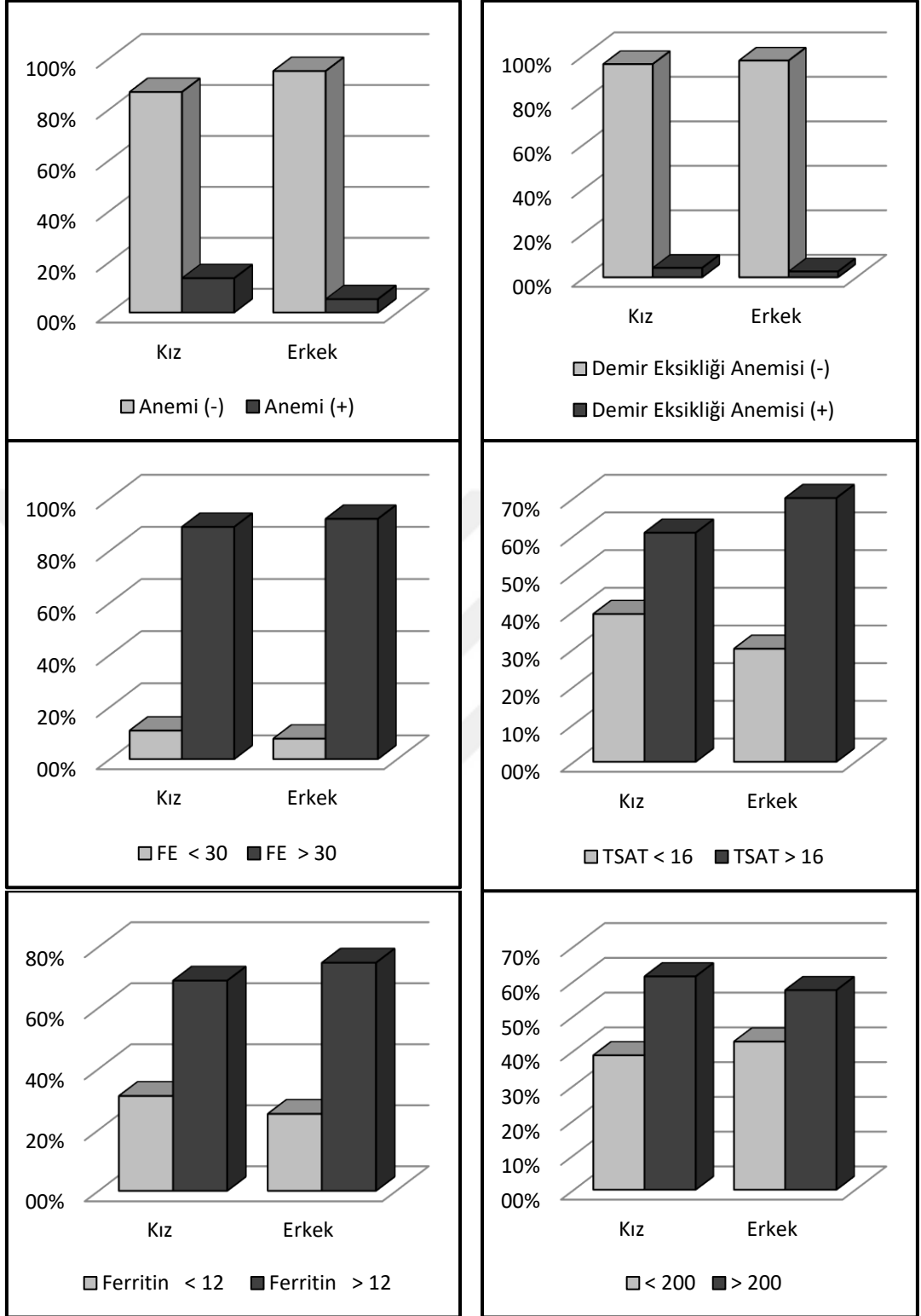
Erkek ve kızlarda çocukların demir değeri, demir < 30 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Erkek ve kızlarda çocukların TDBK değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Erkek ve kızlarda çocukların TSAT değeri, TSAT < 16 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Kızlarda Ferritin değeri erkeklerden anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Erkek ve kızlarda çocukların Ferritin < 12 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir.

Erkek ve kızlarda çocukların B12 değeri, B12 < 200 birimler olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4-2) (Şekil 4-1).



Şekil 4-1. Cinsiyete göre hematolojik değerler

12-18 yaş grubunda VKİ değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

12-18 yaş grubunda hgb değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. 12-18 yaş grubunda anemi oranı 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

12-18 yaş grubunda lökosit değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. 6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda lökosit > 13000 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir.

12-18 yaş grubunda trombosit değeri, trombosit > 400.000 olan hasta oranı 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda demir eksiliği anemisi oranı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir.

12-18 yaş grubunda demir değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. 6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda demir < 30 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir.

6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda TDBK değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir.

6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda TSAT değeri, TSAT < 16 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir.

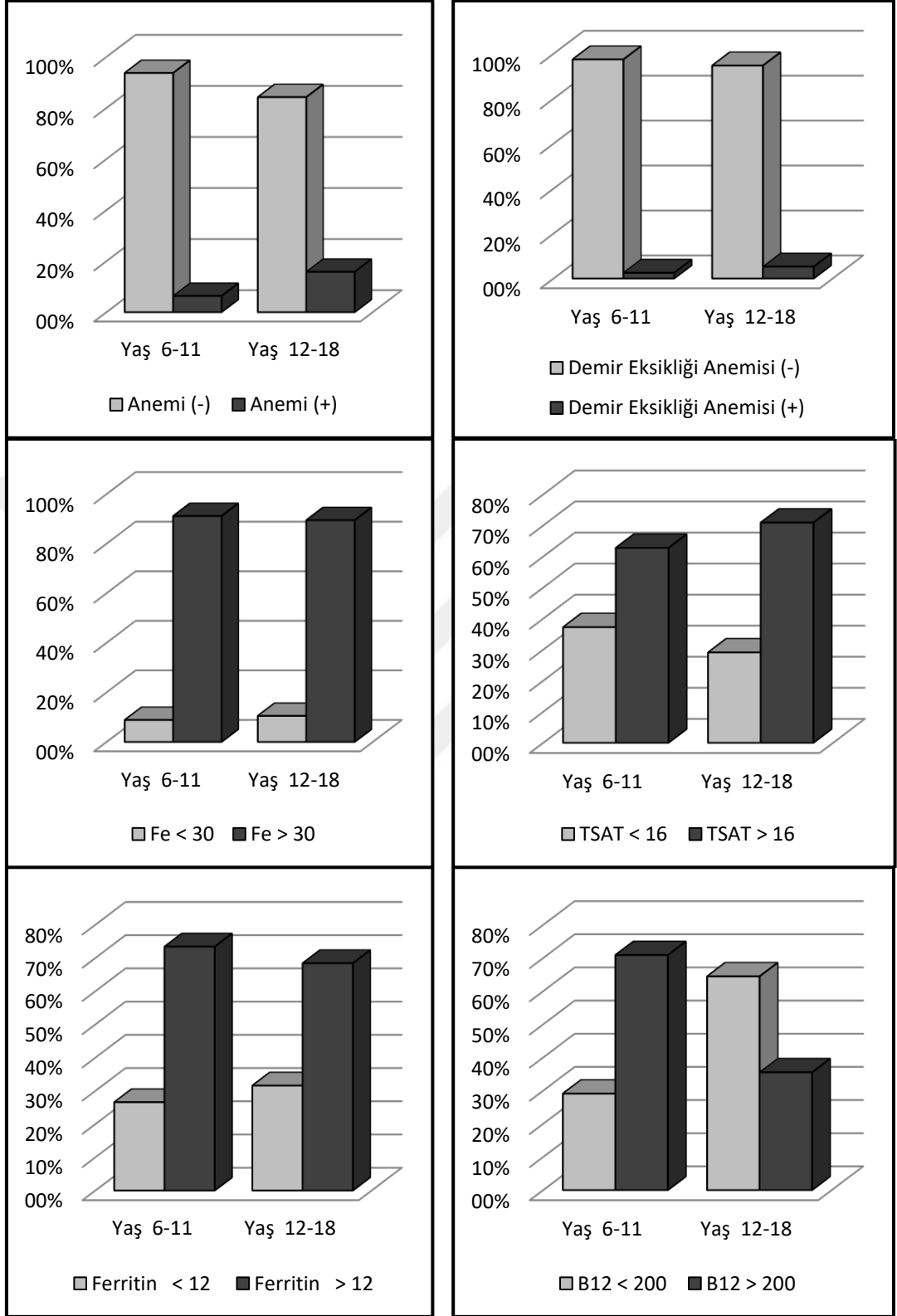
6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda Ferritin değeri, Ferritin < 12 olan hasta oranı anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir.

12-18 yaş grubunda B12 değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. 12-18 yaş grubunda B12 < 200 olan hasta oranı 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4-3) (Şekil 4-2).

Tablo 4-3. Yaşa göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması

	Yaş 6-11		Yaş 12-18		P
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
BKI (kg/m ²)	17,0 ± 3,4	16,0	21,6 ± 4,6	21,0	0,000 ^m
Hgb (g/dL)	12,9 ± 0,9	13,0	13,7 ± 1,6	13,6	0,000 ^m
Anemi	(-)	148 93,7%	64 84,2%		0,020 ^{X²}
	(+)	10 6,3%	12 15,8%		
Hct (%)	38,2 ± 2,4	38,3	40,8 ± 3,8	40,6	0,000 ^m
Lökosit (K/μ L)	7,6 ± 2,1	7,2	6,8 ± 1,7	6,5	0,004 ^m
Lökosit (K/μ L)	< 13000	154 97,5%	76 100,0%		0,307 ^{X²}
	> 13000	4 2,5%	0 0,0%		
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)	323,0 ± 72,4	318,0	280,5 ± 59,5	281,5	0,000 ^m
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)	< 400	138 87,3%	74 97,4%		0,014 ^{X²}
	> 400	20 12,7%	2 2,6%		
Demir Eksikliği Anemisi	(-)	154 97,5%	72 94,7%		0,282 ^{X²}
	(+)	4 2,5%	4 5,3%		
Demir (ug/dL)	69,1 ± 33,0	68,0	79,9 ± 40,2	76,5	0,044 ^m
Demir (ug/dL)	< 30	14 8,9%	8 10,5%		0,683 ^{X²}
	> 30	144 91,1%	68 89,5%		
TDBK (ug/dL)	319,8 ± 61,7	312,0	326,9 ± 72,3	327,0	0,491 ^m
TSAT (%)	22,5 ± 14,4	19,0	27,4 ± 19,7	23,0	0,174 ^m
TSAT (%)	< 16	51 37,2%	16 29,1%		0,285 ^{X²}
	> 16	86 62,8%	39 70,9%		
Ferritin (ng/mL)	20,1 ± 18,8	16,0	19,7 ± 14,3	17,0	0,935 ^m
Ferritin (ng/mL)	< 12	42 26,6%	24 31,6%		0,426 ^{X²}
	> 12	116 73,4%	52 68,4%		
B12 (pg/mL)	282,7 ± 147,4	254,0	217,4 ± 184,6	171,0	0,000 ^m
B12 (pg/mL)	< 200	46 29,1%	49 64,5%		0,000 ^{X²}
	> 200	112 70,9%	27 35,5%		

^m Mann-whitney u test/ ^{X²} Ki-kare test



Şekil 4-2. Yaşa göre hematolojik değerler

B12 eksikliği olan grupta kız ve erkeklerde yaş, BKİ, lökosit, demir, TDBK, TSAT, Ferritin değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Erkeklerde Hgb değeri, Hct değeri kızlardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Erkeklerde trombosit değeri, B12 değeri kızlardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4-4).

Tablo 4-4. B12 eksikliği olan grupta cinsiyete göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması

B12 Eksikliği	Kız		Erkek		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Yaş	11,1 ± 3,2	11,0	12,0 ± 3,0	12,0	0,119 ^m
BKI (kg/m ²)	20,6 ± 5,4	19,5	20,2 ± 4,7	20,0	0,994 ^m
Hgb (g/dL)	12,8 ± 1,2	12,9	13,9 ± 1,5	13,8	0,000 ^m
Hct (%)	38,4 ± 3,1	38,1	41,1 ± 3,5	41,3	0,000 ^m
Lökosit (K/ μ L)	7,5 ± 1,8	7,1	7,0 ± 1,7	6,8	0,223 ^m
Trombosit (K/ μ L) ($\times 10^3$)	322,0 ± 74,7	323,5	288,4 ± 64,7	281,0	0,015 ^m
Demir (ug/dL)	70,8 ± 38,7	69,0	85,1 ± 42,2	74,0	0,067 ^m
TDBK (ug/dL)	339,4 ± 65,5	336,0	316,1 ± 66,8	318,0	0,165 ^m
TSAT (%)	22,3 ± 12,4	23,0	27,8 ± 19,7	21,5	0,342 ^m
Ferritin (ng/mL)	16,0 ± 7,9	14,5	22,1 ± 14,5	18,0	0,077 ^m
B12 (pg/mL)	156,2 ± 30,3	166,0	139,9 ± 37,8	138,0	0,033 ^m

^mMann-whitney u test

B12 eksikliği olan grupta 6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda lökosit değeri, TDBK değeri, Ferritin değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. 12-18 yaş grubunda BKİ değeri, Hgb değeri, Hct değeri, demir değeri, TSAT değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. 12-18 yaş grubunda trombosit değeri, B12 değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4-5).

Tablo 4-5. B12 eksikliği olan grupta yaşa göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması

B12 Eksikliği	Yaş 6-11		Yaş 12-18		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
BKI (kg/m ²)	18,3 ± 4,0	17,5	22,3 ± 5,2	21,0	0,000 ^m
Hgb (g/dL)	12,8 ± 1,0	12,9	13,9 ± 1,7	14,0	0,000 ^m
Hct (%)	38,2 ± 2,7	38,0	41,2 ± 3,7	42,2	0,000 ^m
Lökosit (K/ μ L)	7,4 ± 1,8	7,1	7,2 ± 1,8	6,9	0,554 ^m
Trombosit (K/ μ L) ($\times 10^3$)	330,4 ± 77,9	339,0	280,5 ± 55,3	283,0	0,002 ^m
Demir (ug/dL)	69,8 ± 36,6	68,0	86,0 ± 43,6	87,0	0,038 ^m
TDBK (ug/dL)	332,7 ± 60,3	331,5	323,1 ± 74,0	317,0	0,510 ^m
TSAT (%)	20,3 ± 10,2	18,5	30,3 ± 20,3	28,0	0,029 ^m
Ferritin (ng/mL)	17,8 ± 8,4	16,0	20,4 ± 14,7	18,0	0,732 ^m
B12 (pg/mL)	158,9 ± 31,0	169,5	137,3 ± 35,9	143,0	0,002 ^m

^mMann-whitney u test

Demir eksikliği anemisi olan grupta kız ve erkeklerde BKİ, Hgb, Hct, lökosit, demir, TSAT, ferritin, B12 değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Erkeklerde trombosit değeri kızlardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Erkeklerde yaş, TDBK değeri kızlardan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Kız çocuklarında yaş ortalamasının, erkek çocuklarda trombosit sayısının daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4-6).

Tablo 4-6. Demir eksikliği anemisi olan grupta cinsiyete göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması

<i>Demir Eksikliği Anemisi</i>	Kız		Erkek		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Yaş	13,6 ± 3,4	15,0	6,3 ± 0,6	6,0	0,024 ^m
BKI (kg/m ²)	21,4 ± 6,5	19,0	16,7 ± 1,5	17,0	0,291 ^m
Hgb (g/dL)	12,0 ± 0,6	11,8	12,1 ± 1,0	11,6	0,881 ^m
Hct (%)	37,0 ± 1,7	36,7	35,9 ± 2,3	35,1	0,297 ^m
Lökosit (K/μ L)	6,5 ± 1,3	5,7	8,1 ± 3,3	8,7	0,456 ^m
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)	294,6 ± 45,8	293,0	418,0 ± 14,0	418,0	0,025 ^m
Demir (ug/dL)	23,6 ± 6,8	27,0	22,3 ± 8,3	25,0	0,655 ^m
TDBK (ug/dL)	458,0 ± 28,8	458,0	390,3 ± 11,0	385,0	0,025 ^m
TSAT (%)	4,8 ± 1,6	6,0	5,3 ± 2,1	6,0	0,514 ^m
Ferritin (ng/mL)	3,4 ± 1,4	3,0	8,5 ± 3,4	10,0	0,101 ^m
B12 (pg/mL)	254,2 ± 147,7	234,0	372,0 ± 26,5	371,0	0,180 ^m

^mMann-whitney u test

Demir eksikliği anemisi olan grupta 6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda BKİ, Hgb, Hct, lökosit, demir, TSAT, TDBK, Ferritin, B12 değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. On iki-18 yaş grubunda trombosit değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4-7).

Tablo 4-7. Demir eksikliği anemisi olan grupta yaşa göre demografik ve hematolojik değerlerin karşılaştırılması

<i>Demir Eksikliği Anemisi</i>	Yaş 6-11		Yaş 12-18		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
BKI (kg/m ²)	16,3 ± 1,5	16,0	23,0 ± 6,3	22,0	0,058 ^m
Hgb (g/dL)	12,3 ± 0,8	12,2	11,8 ± 0,6	11,8	0,564 ^m
Hct (%)	36,9 ± 2,7	36,8	36,3 ± 0,8	36,5	1,000 ^m
Lökosit (K/μ L)	8,2 ± 2,7	8,6	6,0 ± 0,7	5,7	0,248 ^m
Trombosit (K/μ L) (x10 ³)	396,5 ± 44,5	411,0	285,3 ± 47,1	284,5	0,043 ^m
Demir (ug/dL)	24,3 ± 7,8	27,0	22,0 ± 6,7	23,0	0,564 ^m
TDBK (ug/dL)	415,5 ± 51,1	394,0	449,8 ± 25,5	448,0	0,248 ^m
TSAT (%)	5,5 ± 1,7	6,0	4,5 ± 1,7	4,5	0,343 ^m
Ferritin (ng/mL)	7,6 ± 3,3	7,5	3,1 ± 1,4	2,6	0,083 ^m
B12 (pg/mL)	351,0 ± 47,3	358,5	245,8 ± 169,2	190,0	0,248 ^m

^mMann-whitney u test

Lökosit <13000 ve> 13000 olan grupta B12 değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. Lökosit <13000 ve> 13000 olan grupta TDBK değeri, TSAT değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. Lökosit > 13000 olan grupta demir değeri, Lökosit <13000 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Lökosit > 13000 olan grupta Ferritin değeri, Lökosit > 13000 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4-8).

Tablo 4-8. Lökosit değerine göre demir, B12, TDBK, TSAT ve Ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	Lökosit (K/ μ L) < 13000		Lökosit (K/ μ L) > 13000		P
	Ort. \pm ss	Medyan	Ort. \pm ss	Medyan	
Demir (ug/dL)	73,1 \pm 35,8	69,0	43,3 \pm 22,2	54,0	0,049 ^m
B12 (pg/mL)	259,9 \pm 163,1	229,5	354,8 \pm 136,6	345,5	0,089 ^m
TDBK (ug/dL)	321,6 \pm 65,2	319,0	338,3 \pm 30,7	354,0	0,408 ^m
TSAT (%)	24,1 \pm 16,2	20,0	11,3 \pm 8,1	15,0	0,134 ^m
Ferritin (ng/mL)	19,6 \pm 17,3	16,4	41,0 \pm 12,7	39,0	0,004 ^m

^m Mann-whitney u test

Trombosit <400.000 ve >400.000 olan grupta Ferritin değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. Trombosit <400.000 ve >400.000 olan grupta B12 değeri anlamlı ($p > 0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. Trombosit > 400.000 olan grupta demir değeri, TSAT değeri trombosit > 400.000 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Trombosit > 400.000 olan grupta TDBK değeri trombosit <400.000 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 4-9).

Tablo 4-9. Trombosit değerine göre demir, B12, TDBK, TSAT ve Ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	Trombosit (K/ μ L) ($\times 10^3$) < 400		Trombosit (K/ μ L) ($\times 10^3$) > 400		P
	Ort. \pm ss	Medyan	Ort. \pm ss	Medyan	
Demir (ug/dL)	74,3 \pm 36,3	71,0	56,3 \pm 25,5	52,0	0,015 ^m
B12 (pg/mL)	259,8 \pm 168,2	225,0	278,1 \pm 100,3	273,0	0,126 ^m
TDBK (ug/dL)	318,5 \pm 64,1	312,0	350,8 \pm 65,7	348,0	0,029 ^m
TSAT (%)	24,7 \pm 16,5	21,5	17,1 \pm 11,3	14,0	0,021 ^m
Ferritin (ng/mL)	20,3 \pm 18,0	17,0	17,3 \pm 9,6	15,7	0,580 ^m

^m Mann-whitney u test

5. TARTIŞMA

İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Üniversite Hastanesi'nde, beslenme problemlerinin fazla olduğu okul çağındaki çocuklarda hematolojik parametrelerin ve bu yaş aralığındaki çocuklarda anemi sıklığının değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmamızda katılımcıların demografik verilerine ek olarak Türkiye ve dünya tıp literatürü açısından önemli ve anlamlı sonuçlar elde edildi. Çalışmamıza, İstanbul Gaziosmanpaşa Duygu Özyurt Aile Sağlığı Merkezi'ne rutin okul sağlığı izlemi için başvuran, 6-18 yaş aralığındaki 115 erkek ve 119 kız olmak üzere toplam 234 çocuk katıldı. Çalışmamızda genel olarak anemi oranı %9,4 seviyesinde iken kızlarda anemi oranı erkeklerden ve 12-18 yaş grubunda 6-11 yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Demir eksikliği anemisi oranı genel olarak %3,4 iken cinsiyete göre anlamlı farklılık yoktu. B12 vitamin yetersizliği %40,6 olup, erkek çocuklarda ve 12 yaş üstü grupta sıklık daha fazlaydı. Kızlarda erkeklere kıyasla hemoglobin, hematokrit ve ferritin seviyeleri daha düşük, trombosit değeri daha yüksek saptandı. Yaşa göre yapılan değerlendirmede 12-18 yaş grubunda, 6-11 yaş grubuna kıyasla, hemoglobin, hematokrit, demir değerleri ve B12 eksikliği oranı anlamlı olarak daha yüksek, lökosit, trombosit, B12 vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

Çocuklarda hematolojik parametrelerin normal değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (100). Ancak bu farkın yetişkinlik döneminde daha belirgin olduğu ve prepubertal çocuklarda önemli bir farkın beklenmediği de ifade edilmiştir (101, 102). Postpubertal ve yetişkinlik dönemindeki farkların temel nedeninin hormonlar (özellikle androjen ve östrojen), menstrüasyon ve beslenme olduğu ve bu parametreler açısından erkeklerdeki belirgin artışın puberte döneminde daha yoğun ortaya çıktığı belirtilmiştir (103, 104). 6-14 yaş arası çocuklar arasında hemoglobin değerleri 100 ml kanda yaklaşık 12'den 14 gr'a yükselirken 14-20 yaş arası kızlarda hemoglobin değerleri biraz düşerek 13gr/100ml'ye ulaşmakta ve aynı yaştaki erkek çocuklarda yaklaşık 15gr/100ml'ye yükselmektedir (105). Sıklıkla 12 yaşa kadar her iki cinsiyet için tek değer verilip 12 yaş sonrasında erkek ve kız çocuklar için ayrı referans değerler kullanılmaktadır (100, 106). İspanya'da ve Makedonya'da yapılan iki çalışmada ise

erkek çocuklar arasında yaşa göre farklılık varken kız çocuklar arasında fark bulunmamıştır (100, 107). Çalışmamızda, erkeklerde hemoglobin ve hematokrit değerleri kızlardan anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca 12-18 yaş grubunda hemoglobin ve hematokrit değerleri 6-11 yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Bugün dünyanın en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biri olan aneminin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünya genelinde çocuklar arasındaki prevalansı %25.4 olarak bildirilmektedir (108). Anemi tüm gelişmiş, gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde görülmekle beraber, en fazla etkilenen ülkeler Asya ve Afrika ülkeleridir (109). Anemi prevalansı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Okul çağı çocuklarında anemi sıklığı Kuzey Amerika'da %5, Çin'de %8,9, Latin Amerika ve Karayipler'de %17,49, Pakistan'da %18,6, Avrupa'da %22, Etiyopya %23, Hindistan'da %56,5 oranında saptanmıştır (2, 108-111). Ülkemizde yapılan yakın tarihli ve geniş kapsamlı bir çalışmada ise bu oran %8,2 olarak bulunmuştur (112). Çalışmalar arasında belirgin farklılık olmasının en önemli nedeninin çalışmanın yapıldığı popülasyonların sosyoekonomik düzeyleri olabilir. Keza, ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile anemi oranları arasında bir ilişki olduğu gibi aynı ülke içerisinde farklı sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerden alınan örneklerde farklı sonuçlar çıktığı bildirilmiştir (109). Çalışmamızda anemi oranı %9,4 olarak saptandı.

Anemi prevalansı ve nedenleri yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Genel olarak kızlarda ve daha küçük yaşlarda aneminin daha yaygın görüldüğü ifade edilmekle birlikte cinsiyete ve yaşa göre anemi sıklığı değişmektedir (113). Bir çalışmada okul öncesi çocuklarda ve okul çağındaki adölesanlarda anemi oranının, okul çağındaki çocuklara göre anlamlı olarak fazla olduğu bildirilmiştir (114). Çocuklarda cinsiyete göre bakıldığında erkeklerde glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği gibi X'e bağlı hastalıklar belirgin ön planda iken, immün hemolitik anemiler ve kronik demir eksikliği anemisi kızlarda genel olarak daha sık görülmektedir. Yaşa göre ise her yaşta demir eksikliği anemisi en yüksek orana sahiptir. Beslenmeye bağlı ortaya çıkan demir eksikliği veya B12 eksikliği anemileri ve menstrüasyona bağlı demir eksikliği anemisi daha ileri yastaki çocukları daha fazla etkilemektedir. Hemoglobinopatiler daha küçük yaşlardaki çocuklarda daha çok göze çarpmaktadır (113). Literatürdeki bilgilerle benzer şekilde bizim çalışmamızda da kızlarda anemi

oranı (%13,4) erkeklerden (%5,2) anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak literatürdeki çalışmalar arasında uyum olmayan “yaşa göre anemi sıklığı” durumu açısından bakıldığında çalışmamızda 12-18 yaş grubunda anemi oranı (%15,8) 6-11 yaş grubundan (%6,3) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Cinsiyet, yaş, ırk gibi değiştirilemeyen etkenler yanında sosyoekonomik durum ve beslenme alışkanlıkları gibi önemli etkenler de anemi ile ilişkilidir (113). Çalışmamızda hastaların sosyoekonomik düzeyleri ve beslenme alışkanlıkları analiz edilmediğinden literatürle karşılaştırmak mümkün olmamıştır.

Demir eksikliği, dünyadaki en yaygın besin eksikliği olup, aneminin en yaygın nedenidir ve aynı zamanda anemik olmayan çocuklar arasında, özellikle de kaynakları sınırlı ülkelerin çocukları arasında yaygın bir eksikliklerdir. Eksikliğinde büyüme gelişme geriliği, halsizlik, yorgunluk, entelektüel fonksiyonlarda gerileme gibi pek çok olumsuz etkisi olmaktadır (111, 115). DEA tanısı, geleneksel olarak, serum veya plazma demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin, transferrin saturasyonu ve ferritin belirlenmesini içeren demir metabolizmasının biyokimyasal göstergelerinin değerlendirilmesi ile konmaktadır (116). DEA olan çocuklarda demir, ferritin, hemoglobin, hematokrit, transferrin saturasyonu düşük ve TDBK, trombosit sayısı, RDW, ise yüksek olarak beklenmektedir (117). B12 değerlerinin ise normal seviyelerde olmasının beklendiği ifade etmekle birlikte düşük olabileceği de belirtilmiştir (118). Kanada’da yapılan bir çalışmada çocuklarda DEA prevalansı % 3,5 ila 10,5 iken, Aborjin popülasyonlarında %14 ila 50 olarak bildirilmiştir (119). Ülkemizde çocuklarda demir eksikliği oranı %21-42 arasında iken 6-16 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği anemisi %3,1 oranında saptanmıştır (120). Çalışmamızda demir eksikliği anemisi oranı %3,4 idi.

Cinsiyete göre DEA değerlendirildiğinde Pakistan’da yapılan kapsamlı bir çalışmada okul çağındaki çocuklarda DEA yüzdesi %34, kızlarda (%38,9) erkeklere göre (%31,0) daha yüksek olarak saptanmıştır. DEA oranlarının, alt sosyoekonomik aile çocuklarında (%55,8) orta sınıfa (%32,2) ve üst sınıfa (%17) göre yüksek olduğu kaydedilmiştir. 10 – 12 yaş grubunda anemili çocukların oranı da (% 40) saptanmıştır (115). Çalışmamızda cinsiyet ve yaş grupları arasında demir eksikliği anemisi oranı anlamlı farklılık göstermedi.

Çalışmamızda DEA olan grupta, cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit, lökosit, demir, TSAT, ferritin, B12 vitamin değerleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Katar'da yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarında DEA olan grupta yaş ve cinsiyete göre bu parametrelerin hiçbirisi anlamlı farklılık göstermemiştir (116). Bir başka çalışmada ise bu parametrelerden sadece lökosit değerleri erkeklerde kızlardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (121). Endonezya'da yakın tarihte yapılan bir çalışmada da 6-18 yaş arasında DEA olan çocuklarda tanı parametreleri açısından cinsiyet ve yaş göre anlamlı fark saptanmamıştır (122). Bir başka çalışmada da anlamlı olarak yaş ile ferritin düzeyleri ile pozitif,, TDBK ile negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (123).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada obez olan çocuklarda DEA'nin daha sık olduğu, VKİ fazla olan grupta hemoglobin ve demir düzeylerinin daha düşük olduğu saptanırken yaş ve cinsiyet açısından fark gösterilmemiştir (124). Çalışmamızda DEA ile VKİ arasında fark olmayıp, DEA olan çocukların VKİ'si yasa ve cinsiyete göre farklılık göstermedi.

Çocukluk döneminde B12 eksikliği çok yaygın görülmemekle birlikte megaloblastik anemi, gelişme geriliği, enfeksiyonlara yatkınlık ve nörolojik hasar gibi durumlara neden olduğundan önemlidir. B12 vitamini yalnızca et, yumurta, balık ve süt gibi hayvansal kaynaklı yiyeceklerde bulunur ve eksikliği esas olarak bu yiyeceklerin yetersiz beslenme yoluyla alınmasından kaynaklanır ve en sık sebebi yetersiz alımdır. Dolayısıyla sosyoekonomik düzey B12 eksikliği açısından da çok önemlidir (125). Plazma ve serum B12 vitamini konsantrasyonları, vücut depolarının nispeten iyi bir göstergesidir (126). Yetişkinlerde B12 prevalansı iyi bilinmekle beraber, çocuklarda yapılmış çalışma az sayıdadır. Çalışmamızda B12 eksikliği olan çocukların oranı %40,6 olarak saptanırken, cinsiyete göre B12 vitamini düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

ABD'de yapılan nispeten eski tarihli bir çalışmada 4-19 yaş arasındaki çocuklarda B12<200 olma durumu %0,5 iken B12 eksikliği olan çocukların çok büyük bir kısmının 12-19 yaş arasında olduğu saptanmıştır (127). Daha az gelişmiş ülkelerde bu oran çok daha yüksek saptanmıştır. Örneğin Meksika'da okul çağı çocuklarında B12 eksikliği oranı %22 oranında bulunmuştur (128). Daha yakın tarihli bir çalışmada 6-18 yaş arasındaki çocuklarda B12 eksikliği %7,4 oranında olduğu tespit edilmiştir

(129). İspanyada 13-15 yaş aralığındaki çocuklarda B12 eksikliği erkeklerde %6 ve kızlarda %4 olarak bulunmuştur (130). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise okul çağı çocuklarında B12 eksikliği oranı %2,2 saptanmış, daha büyük yaşlardaki çocuklarda B12 seviyeleri daha düşük iken cinsiyete göre fark olmadığı görülmüştür (131). Lancet'te yayınlanan çok yakın tarihli ve çok geniş kapsamlı bir çalışmada 5-9 yaş çocuklarda B12 eksikliği oranı %17,5 ve adölesanlarda (10-19 yaş) %27,6 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada adölesan grupta kızlarda erkeklere göre B12 eksikliği daha az sıklıkta görülmüştür (132). Çalışmamızda 12-18 yaş grubunda B12 değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı olarak daha düşükken B12<200 olan hasta oranı (%64,5) 6-11 yaş grubundan (%29,1) anlamlı olarak daha yüksekti.

B12 eksikliği olan hastalarda hematolojik parametrelerde de bazı değişiklikler olmaktadır (113). Ülkemizde yapılan bir çalışmada B12 eksikliği olan hastaların %18,5'inde demir eksikliği anemisi ile uyumlu bulgular ile birlikte, %2,9'unda trombositopeni, %8'inde lökopeni saptanmıştır (133). Yakın tarihte yapılan bir çalışmada 12 yaşına kadar olan çocuklarda cinsiyetten bağımsız olarak B12 vitamini eksikliği olan grupta yalnız hemoglobin düzeylerinin daha düşük saptanmıştır (134). B12 vitamini düzeyi <200 olan çocuklarda yalnız hemoglobin, hematokrit, lökosit veya trombosit düzeylerinde düşme olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (135, 136).

Çalışmamızda B12 eksikliği olan grupta kız ve erkeklerde yaş, BKİ, lökosit, demir, TDBK, TSAT, Ferritin değeri anlamlı farklılık göstermedi. Erkeklerde hemoglobin değeri ve hematokrit değeri kızlardan anlamlı olarak daha yüksekti. Erkeklerde trombosit değeri ve B12 değeri kızlardan trombosit anlamlı olarak daha düşüktü. Yaşa göre karşılaştırdığımızda B12 eksikliği olanlarda 6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda lökosit değeri, TDBK değeri, Ferritin değeri anlamlı farklılık göstermedi. 12-18 yaş grubunda hemoglobin değeri, hematokrit değeri, demir değeri, TSAT değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. 12-18 yaş grubunda trombosit değeri, B12 değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı olarak daha düşüktü. Literatürdeki çalışmaların kendi arasında ve bizim çalışmamız ile arasında uyum yoktur.

Çocukluk çağında lökosit sayılarının cinsiyetten ziyade yaşa göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Artmış lökosit sayısının pek çok nedeni bilinmektedir. Özellikle

yenidoğan döneminde çok yüksek değerlere sahipken birkaç hafta içinde hızla düşerek sonrasında erişkinliğe kadar daha az farkla değişmektedir ve bu farklara rağmen çocuklar ve yetişkinler için aynı referans değerler kullanılmaktadır (137, 138). Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızda da erkek ve kızlarda çocukların lökosit değeri ve lökosit>13000 olan katılımcı oranı anlamlı farklılık göstermezken 12-18 yaş grubunda lökosit değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen 6-11 yaş ve 12-18 yaş grubunda lökosit>13000 olan hasta oranı anlamlı olarak farklılık göstermedi.

B12 vitamini eksikliğinde bazen lösemi benzeri bir tablo ortaya çıkabileceği ve lökositöz görülebileceği bildirilmiştir (139). Demir eksikliği ile lökositöz birlikteliği ise beklenen bir bulgu değildir. Aksine lökopeni ile demir eksikliği birlikte görülebilir (117). Çalışmamızda lökosit değerleri ile B12 vitamini, TDBK ve TSAT değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, lökosit>13000 olan grupta demir düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü. Ayrıca lökosit>13000 olan grupta ferritin değeri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu durum ferritinin akut faz reaktanı olması ile ilişkilidir (140). Diğer taraftan lökosit sayısı ile serum demir düzeyleri arasında da bir ilişki beklenmemektedir (140).

Trombosit sayısı ile yaş, cinsiyet, ırk ve bazı hastalıklarla ilişkilidir (141-144). Bir çok kapsamlı çalışmada yaş ile trombosit sayısı arasında negatif ilişki olduğu bildirilmektedir. (145, 146). Cinsiyet açısından ise her yasta kadında trombosit sayısının erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır (145, 147, 148). Ancak bazı çalışmalarda trombosit sayılarının 15 yaşına kadar her iki cinste aynı olduğu bildirilmiştir (146). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kızlarda trombosit düzeyleri erkeklerden anlamlı olarak yüksekti. 12-18 yaş grubunda trombosit düzeyleri 6-11 yaş grubundan trombosit anlamlı olarak daha düşüktü. Trombositöz açısından ise erkek ve kızlarda anlamlı farklılık yokken 12-18 yaş grubunda trombositöz sıklığı anlamlı olarak daha düşüktü.

Trombosit sayısı birçok hastalıkta değişebilmektedir. Trombosit sayısı ile demir eksikliği arasındaki ilişki sıkça araştırılmış ve genel olarak demir eksikliği ve anemisi durumunda trombosit sayısının normal veya düşük olduğu bildirilmekle beraber, (149, 150) demir eksikliğinin trombositöz ile ilişkili olabileceği saptanmıştır(151). Ayrıca

trombosit sayısının nflamasyon durumunda akut faz reaktanlarından ferritin yüksekliği ile birlikte arttığı görülebilmektedir (152, 153). B12 eksikliği ile trombosit sayıları arasındaki ilişki açışından ise trombosit sayısı ile B12 düzeyleri arasında bir ilişki bulamayan çalışmalar olduğu gibi, düşük trombosit sayısının B12 vitamini eksikliği ile birlikteliği olabileceği de bildirilmiştir (135, 136, 154). Çalışmamızda trombosit sayısı ile B12 vitamini ve ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamakla beraber, trombosit sayısı >400.000 olan grupta demir ve TSAT değerisi anlamlı olarak daha düşüktü.

Çalışmamızın kısıtlılıkları tek bir merkezde ve nispeten düşük hasta sayısı ile yapılmış olmasıdır. Bu nedenle sadece çalışmanın yapıldığı bölgedeki popülasyonun durumunu yansıtır ve genellenemez. Demir eksikliği veya B12 eksikliği gibi durumlar beslenme ile direkt olarak bağlantılı olduğundan sosyoekonomik düzey çok önemlidir ve bizim çalışmamızda hastaların hematolojik verilerini etkileyebilecek bu değeriskenler açışından bir analiz yapılmamıştır. Geniş kapsamlı ve çok merkezli bir çalışmada toplumun geneline dair daha geçerli veriler elde edilebilir.

6. SONUÇ

Beslenme problemlerinin fazla olduğu okul çağındaki çocuklarda hematolojik parametrelerin ve bu yaş aralığındaki çocuklarda anemi sıklığının değerlendirilmesinin amaçlandığı çalışmamıza 6-18 yaş aralığındaki 115 erkek ve 119 kız olmak üzere toplam 234 çocuk katıldı. Çalışmamızda tüm çocukların hematolojik parametreleri cinsiyete, yaş gruplarına ve demir ve B12 eksikliği durumuna göre ayrı ayrı karşılaştırıldı. Çalışmamızda elde edilen anlamlı sonuçlar özetle aşağıdaki gibidir:

- Genel popülasyonda anemi oranı %9,4 seviyesinde bulundu.
- Erkeklerde hemoglobin değeri (13.5 ± 1.3) kızlardan (12.8 ± 1.1) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- Erkeklerde hematokrit değeri (38.8 ± 3.5) kızlardan (38.3 ± 2.7) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- Kızlarda trombosit değeri (323.7 ± 69.3) erkeklerden (294.3 ± 70.3) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- Kızlarda anemi oranı (%13,4) erkeklerden (%5,2) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- Genel popülasyonda demir eksikliği anemisi oranı %3,4 iken erkek ve kızlarda demir eksikliği anemisi oranı anlamlı farklılık göstermedi.
- Kızlarda ferritin değeri (18.4 ± 20.1) erkeklerden (21.6 ± 14.0) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.
- 12-18 yaş grubunda (21.6 ± 4.6) VKİ değeri 6-11 yaş grubundan (17.0 ± 3.4) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- 12-18 yaş grubunda hemoglobin değeri (13.7 ± 1.6) 6-11 yaş grubundan (12.9 ± 0.9) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- 12-18 yaş grubunda hematokrit değeri (40.8 ± 3.8) 6-11 yaş grubundan (38.2 ± 2.4) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- 12-18 yaş grubunda anemi oranı (%15,8) 6-11 yaş grubundan (%6,3) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- 12-18 yaş grubunda lökosit değeri (6.8 ± 1.7) 6-11 yaş grubundan (7.6 ± 2.1) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

- 12-18 yaş grubunda trombosit değeri (280.5 ± 59.5) ve trombosit >400.000 olan hasta oranı (%2,6) 6-11 yaş grubundan (trombosit: 323.0 ± 72.4 ve trombosit >400.000 : %12,7) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.
- 12-18 yaş grubunda demir değeri (79.9 ± 40.2) 6-11 yaş grubundan (69.1 ± 33.0) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- 12-18 yaş grubunda B12 değeri (217.4 ± 184.6) 6-11 yaş grubundan (282.7 ± 174.4) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.
- 12-18 yaş grubunda B12 < 200 olan hasta oranı (%64,5) 6-11 yaş grubundan (29.1) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.
- B12 eksikliği olan grupta erkeklerde hemoglobin değeri (13.9 ± 1.5) ve hematokrit değeri (41.1 ± 3.5) kızlardan (hemoglobin: 12.8 ± 1.2 ve hematokrit: 38.4 ± 3.1) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Erkeklerde trombosit değeri (288.4 ± 64.7) ve B12 değeri (139.9 ± 37.8) kızlardan (trombosit: 322.0 ± 74.7 ve B12: 156.2 ± 30.3) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.
- B12 eksikliği olan grupta 12-18 yaş grubunda VKİ değeri, hemoglobin değeri, hematokrit değeri, demir değeri, TSAT değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. 12-18 yaş grubunda trombosit değeri ve B12 değeri 6-11 yaş grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.
- Demir eksikliği anemisi olan grupta erkeklerde trombosit değeri (418.0 ± 14.9) kızlardan (294.6 ± 45.8) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Bu grupta erkeklerde yaş (6.3 ± 0.6) ve TDBK değeri (390.3 ± 11.0) kızlardan (yaş: 13.6 ± 3.4 ve TDBK: 458.0 ± 28.8) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.
- Demir eksikliği anemisi olan grupta 12-18 yaş grubunda trombosit değeri (285.3 ± 47.1) 6-11 yaş grubundan (396.5 ± 44.5) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.
- Lökosit > 13000 olan grupta demir değeri (43.3 ± 22.2) lökosit < 13000 olan gruptan (73.1 ± 35.8) anlamlı olarak daha düşüktü.
- Lökosit > 13000 olan grupta ferritin değeri (41.0 ± 12.7) < 13000 olan gruptan (19.6 ± 17.3) anlamlı olarak daha yüksekti.
- Trombosit > 400.000 olan grupta demir değeri (56.3 ± 25.5), TSAT değeri (17.1 ± 11.3) trombosit < 400.000 olan gruptan (Fe: 74.3 ± 36.3 ve TSAT: 24.7 ± 16.5) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

- Trombosit>400.000 olan grupta TDBK değeri (350.8±65.7) trombosit<400.000 olan gruptan (318.5±64.1) anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti.

Sonuç olarak okul çağı çocuklarda özellikle kız çocuklarının anemi daha sıktır. Ayrıca organizmada pek çok fonksiyonu olan B12 vitamini eksikliği adolesan yaş grubu için risk oluşturmaktadır. Rutin kontrolleri düzenli olarak yapılamayan okul çağı çocuklarının anemi ve vitamin eksiklikleri açısından izlenmesi gerekmektedir



7. KAYNAKLAR

1. Scott SP, Chen-Edinboro LP, Caulfield LE, Murray-Kolb LE. The impact of anemia on child mortality: an updated review. *Nutrients*. 2014;6(12):5915-32.
2. Iglesias Vázquez L, Valera E, Villalobos M, Tous M, Arija V. Prevalence of anemia in children from latin america and the caribbean and effectiveness of nutritional interventions: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(1):183.
3. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization; 2011.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
5. De-Regil LM, Jefferds MED, Sylvetsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(12).
6. Organization WH. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. 2017.
7. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltın E, Shankar AH, Subramanian S. Anaemia in low-income and middle-income countries. *The lancet*. 2011;378(9809):2123-35.
8. Kilic A, Gökçay G. Cocuklarda demir eksikligi anemisine yaklasim. *Sürekli Tıp Egitimi Dergisi*. 1999;8(11):419-23.
9. Cocukta Anemi (Kansizliga) Yaklasim Ankara: Türk Hematoloji Dernegi; 2019 [Available from: http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=cocuklarda_anemi].
10. Celkan TT. Hemogram bize neler söyler? *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020;55(2).
11. Kürşat Fidancı ŞD, Adem Parlak. Çocuklarda Tam Kan İncelemesi. In: Yeşilkaya Ş, Özenç S, Babacan O, Yeşilkaya E, editors. *Aile Hekimliğinde Sağlam Çocuk İzlemi*. Ankara2013. p. 88-91.
12. Türköz S. Hipokrom mikrositer anemiler. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, editors. *İstanbul: Güneş Kitabevi; 2005. 1791-5 p.*
13. Handin RI, Lux SE, Stossel TP. *Blood: principles and practice of hematology*. 2 second ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 1399-430 p.
14. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması 33. Ulusal Hematoloji Kongresi. VI Hematoloji İlk Basamak Kursu, Ankara. 2007.
15. Tokullugil A. Demir ve Porfirin Metabolizması. Laker FM, editor. Bursa: Nobel & Günes Tıp Kitabevi; 1996. 279-85 p.
16. TP D. Mikrositik ve hipokromik anemiler. 22 th ed. Goldman L, Ausiello D, editors. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. 1003-13 p.

17. Cdc A. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Recomm Rep. 1998;47:1-36.
18. Ali R. Demir Eksikliği Anemisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005. 549-57 p.
19. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. Anemiler Sempozyumu. 2001:23-32.
20. Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya. 1 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006.
21. Bhagavan NV. Medical biochemistry. 2002.
22. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. 6 th ed. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, editors. New York: Mc Graw Hill Co; 2001. 295-302 p.
23. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi Katkı Pediatri Dergisi. 1995;16(3):265-87.
24. Brody T. Nutritional biochemistry. 2 th ed. California: Academic Pres; 1999. 739-60 p.
25. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. 2008.
26. World Health Organization. Nutrition in adolescence: issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. 2005.
27. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 4 th ed. Amsterdam: Elsevier Academic Pres; 2005. 31-46 p.
28. Joint F. WHO Expert Consultation on Human vitamin and mineral requirements. Bangkok, Thailand 1998. 246-72 p.
29. Yip RaL, S. Lynch Iron Deficiency Anaemia Technical Consultation, UNICEF NY. 1998.
30. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. 5 th ed. Nathan DG, Oski FA, editors. Philadelphia: W B Saunders; 1998. 430-76 p.
31. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler. Türk Hematoloji Derneği IX Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 2006;9.
32. 48. Bağcı Bosi AT. Demir yetersizliği anemisi. [içinde] Güler Ç, Akın L Halk Sağlığı Temel Bilgiler, Ankara : Hacettepe Üniversitesi. 2006(1):780-8.
33. Kaur S, Deshmukh P, Garg B. Epidemiological correlates of nutritional anemia in adolescent girls of rural Wardha. Indian J Community Med. 2006;31(4):255-8.
34. Kleegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbooks of Pediatrics, 18th Elsevier Ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2007. 2003-17 p.
35. Worwood M, Hoffbrand AV. Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. 5 th ed. Hoffbrand VA, Catovsky D, Tuddenham GDE, editors. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. 26-42 p.
36. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. 2001.

37. Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutrition reviews*. 2006;64(suppl_2):S34-S91.
38. Taras H. Nutrition and student performance at school. *Journal of school health*. 2005;75(6):199-213.
39. Moy R, Early A. Iron deficiency in childhood. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1999;92(5):234-6.
40. Pollitt E. Early iron deficiency anemia and later mental retardation. Oxford University Press; 1999.
41. Lozoff B. Iron and learning potential in childhood. *Journal of Urban Health*. 1989;65(10):1050-88.
42. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics*. 1987;79(6):981-95.
43. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics*. 1989;84(1):7-17.
44. Alton F. Iron deficiency anemia. In: Stang J, Story M (Eds) *Guidelines for Adolescent Nutrition Services*, Minneapolis. 2005.
45. Pekcan G. İlkokul Çocuklarında Demir Yetersizliği Anemisi, Enfeksiyon ve Okul Başarısı Arasındaki Etkileşimler Üzerinde Bir Araştırma. *Beslenme ve Diyet Dergisi*. 1984;13:51-66.
46. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*. 2001;107(6):1381-6.
47. Beard JL. Iron requirements in adolescent females. *The Journal of nutrition*. 2000;130(2):440S-2S.
48. Nelson M. Anaemia in adolescent girls: effects on cognitive function and activity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1996;55(1B):359-67.
49. Santé Omdl, Organization WH, Refugees OotUNHCf, Cross IFoR, Societies RC, Programme WF. *The management of nutrition in major emergencies*: World Health Organization; 2000.
50. Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *The Journal of nutrition*. 2002;132(7):1951-5.
51. Akman N. Eriskinde Anemilere yaklaşım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemi Sempozyumu. 2001.
52. Osborn LM, Dewitt TG, First LR. *Pediatric*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007. 686-91 p.
53. Glader B. Anemia: general considerations. In; Greer JP, Rodgers GM, Foerster J et al.(Eds). *Wintrob's Clinical Hematology*. 11 th Philadelphia. Williams & Wilkins. 2004;947:978.

54. Brittenham M. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. 3 th ed. Livingstone Pennsylvania 2000. 397-425 p.
55. Schreiber WE. Iron, porphyrin, and bilirubin metabolism. 3 th ed. Kaplan L, Pesce A, editors. Newyork: Mosby-Year Book; 1996. 696–714 p.
56. Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. 10 th ed. Richard Lee G, Paraskevas F, all. FJe, editors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. 979–1010 p.
57. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, et al. Klinik Hematoloji: Nobel Tıp Kitapevleri; 2003. 47- 79 p.
58. Ferhanoğlu B. Anemide çevresel kanın incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu. 2000.
59. İnci Y. Kan sayımında otomasyon parametreleri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpasa Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemi Sempozyumu. 2001.
60. Moy R. Prevalence, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2006;28(5):291-8.
61. Giedyk M, Goliszewska K, Gryko D. Vitamin B 12 catalysed reactions. *Chemical Society Reviews*. 2015;44(11):3391-404.
62. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *American family physician*. 2003;67(5):979-86.
63. Watkins D, Whitehead VM, Rosenblatt DS. Megaloblastic anemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Saunders Elsevier, Philadelphia. 2009:467-520.
64. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of nutritional vitamin B12 deficiency in infants: case series from India and literature review. *Journal of child neurology*. 2015;30(13):1831-7.
65. Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different neurologic aspects of nutritional B12 deficiency in infancy. *Journal of child neurology*. 2015;31(5).
66. Mtvarelidze Z, Kvezereli-Kopadze A, Kvezereli-Kopadze M. Megaloblastic-vitamin B12 deficiency anemia in childhood. *Georgian medical news*. 2009(170):57-60.
67. Rannelli L, Watterson R, Pandya R, Leung AA. Vitamin B 12 deficiency with combined hematological and neuropsychiatric derangements: a case report. *Journal of medical case reports*. 2014;8(1):277.
68. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *American journal of hematology*. 1990;34(2):121-7.
69. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *New England journal of medicine*. 1988;318(26):1720-8.
70. Demir N, Koc A, Üstyoğulları L, Peker E, Abuhandan M. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *Journal of paediatrics and child health*. 2013;49(10):820-4.

71. Wang H-X, Wahlin Å, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;56(9):1188-94.
72. Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *Jama*. 2009;302(19):2119-26.
73. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *Jama*. 1998;279(5):359-64.
74. von Schenck U, Bender-Götze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Archives of disease in childhood*. 1997;77(2):137-9.
75. Demir N. 6–24 ay arası çocuklarda B 12 vitamini eksikliğinin nöromotor gelişim üzerindeki etkisi (tez). Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2003.
76. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29(2_suppl1):S126-S31.
77. Ertaş T, Koç A, Koçyiğit A, Baz T. Bebeklerin nöro-motor, sosyal ve fiziksel gelişmeleri üzerine B 12 vitamini eksikliğinin etkileri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2011;54(2).
78. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:299-326.
79. Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR. Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;70(3):586s-93s.
80. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutrition reviews*. 2015;73(2):106-15.
81. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Experimental biology and medicine*. 2007;232(10):1266-74.
82. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(1):3-6.
83. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P, Altinel E, Oguz MM, Senel S. Vitamin B12 deficiency in infants. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2015;82(7):619-24.
84. Roed C, Skovby F, Lund AM. Severe vitamin B12 deficiency in infants breastfed by vegans. *Ugeskrift for laeger*. 2009;171(43):3099-101.
85. Organization WH. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd Edition ed. consultation RoajFWe, editor: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2004. 341 p.
86. Said HM, Mohammed ZM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update. *Current opinion in gastroenterology*. 2006;22(2):140-6.
87. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Cmaj*. 2004;171(3):251-9.

88. Seetharam B. Receptor-mediated endocytosis of cobalamin (vitamin B12). *Annual review of nutrition*. 1999;19(1):173-95.
89. İncecik F, Hergüner MÖ, Altunbaşak Ş, Leblebisatan G. Neurologic findings of nutritional vitamin B 12 deficiency in children. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2010;52(1).
90. Trakadis Y, Alfares A, Bodamer O, Buyukavci M, Christodoulou J, Connor P, et al. Update on transcobalamin deficiency: clinical presentation, treatment and outcome. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*. 2014;37(3):461-73.
91. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Archives of internal medicine*. 1999;159(12):1289-98.
92. Kliegman R, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th edition ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. 1648 p.
93. Brink C, Hodgkin DC, Lindsey J, Pickworth J, Robertson JH, White JG. X-ray crystallographic evidence on the structure of vitamin B12. *Nature*. 1954;174:1169-71.
94. Varo J. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria; a case report. *Nutricion hospitalaria*. 2015;31(4):1885-8.
95. Cattan D. Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011;17(4):543-4.
96. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency—A 21st century perspective. *Clinical medicine*. 2015;15(2):145-50.
97. Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B 12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B 12 deficiency. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(9):721-5.
98. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Family practice*. 2006;23(3):279-85.
99. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12–deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(7-8):1268-72.
100. Gligoroska JP, Gontarev S, Dejanova B, Todorovska L, Stojmanova DS, Manchevska S. Red blood cell variables in children and adolescents regarding the age and sex. *Iranian journal of public health*. 2019;48(4):704.
101. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(Supplement 1):S4-S8.
102. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults—mechanisms, causes, and consequences. *Blood reviews*. 2014;28(2):41-7.
103. Lakshmi A, Govindaraj J. Correlation of Haemoglobin with Body Mass Index in Male and Female Medical Students in North East Karnataka. *Biosci Tech*. 2015;6(3):709-12.

104. Rushton DH, Dover R, Sainsbury AW, Norris MJ, Gilkes JJ, Ramsay ID. Why should women have lower reference limits for haemoglobin and ferritin concentrations than men? *Bmj*. 2001;322(7298):1355-7.
105. Hawkins W, Speck E, Leonard VG. Variation of the hemoglobin level with age and sex. *Blood*. 1954;9(10):999-1007.
106. Gregory GA, Andropoulos DB. Appendix B, Pediatric Normal Laboratory Values. *Gregory's Pediatric Anesthesia*. 5 ed: John Wiley & Sons; 2012. p. 1300-14.
107. Romeo J, Wärnberg J, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Moreno LA, Castillo MJ, et al. Haematological reference values in Spanish adolescents: the AVENA study. *European journal of haematology*. 2009;83(6):586-94.
108. WHO. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: World Health Organisation global database on anaemia 2008 [Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43894>].
109. Wang J-Y, Hu P-J, Luo D-M, Dong B, Ma Y, Dai J, et al. Reducing Anemia Among School-Aged Children in China by Eliminating the Geographic Disparity and Ameliorating Stunting: Evidence From a National Survey. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:193.
110. Jain N, Jain VM. Prevalence of anemia in school children. *Medical Practice and Reviews*. 2012;3(1):1-4.
111. Ahmad MS, Farooq H, Maham SN, Qayyum Z, Waheed A, Nasir W. Frequency of anemia and iron deficiency among children starting first year of school life and their association with weight and height. *Anemia*. 2018;2018.
112. Karakurt N, Terzi Ö. Prevalence of Anemia Among Children in a Single University Hospital. *Izmir Dr Behcet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2019;9(2):155-9.
113. Inoue S. Pediatric Chronic Anemia *Medscape*: Medscape; 2019 [updated 31 October 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/954598-overview>].
114. JACKSON RT, HAMAD NA, Al-Somaie M, GUOAD NA, Prakash P. Gender and age differences in anemia prevalence during the lifecycle in Kuwait. *Ecology of food and nutrition*. 2004;43(1-2):61-75.
115. Ullah I, Zahid M, Sthanadar AA, Sthanadar IA, Ali PA, Khan MI, et al. Iron deficiency anemia in school age children in District Karak Khyber Pakhtunkhwa Province, Pakistan. *Open Journal of Blood Diseases*. 2014;2014.
116. Amer A, Abu-Madi M, El Dabbagh M, Kamal M, Shebl F, Al Marzouqi S, et al. Early diagnosis of iron deficiency in school children: a Qatari experience. 2015.
117. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*. 2015;50(1):11.
118. Mwafy SN, Afana WM. Hematological parameters, serum iron and vitamin B12 levels in hospitalized Palestinian adult patients infected with *Helicobacter pylori*: a case–control study. *Hematology, transfusion and cell therapy*. 2018;40(2):160-5.

119. Hartfield D. Iron deficiency is a public health problem in Canadian infants and children. *Paediatrics & child health*. 2010;15(6):347-50.
120. Karaoglu L, Pehlivan E, Egri M, Deprem C, Gunes G, Genc MF, et al. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC public health*. 2010;10(1):1-12.
121. Mohammed Mujib AS, Mohammad Mahmud AS, Halder M, Monirul Hasan CM. Study of hematological parameters in children suffering from iron deficiency anaemia in Chhatagram Maa-o-Shishu General Hospital, Chittagong, Bangladesh. *Anemia*. 2014;2014.
122. Andriastuti M, Adiwidjaja M, Satari HI. Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia with Reticulocyte Hemoglobin Content among Children Aged 6-18 Years. *Iranian Journal of Blood and Cancer*. 2019;11(4):127-32.
123. Khan A, Shah SA. Iron deficient children and significance of serum ferritin. *JOURNAL-PAKISTAN MEDICAL ASSOCIATION*. 2005;55(10):420.
124. Seyrek B, Örnek Z, Battal F. Çocukluk çağı obezitesinin demir eksikliğine etkisi ve hepsidin, leptin, interlökin-6 ile ilişkisi. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2016;6(3):179-84.
125. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food and nutrition bulletin*. 2008;29(2_suppl1):S238-S44.
126. Allen LH. Folate and vitamin B 12 status in the Americas. *Nutrition reviews*. 2004;62(suppl_1):S29-S33.
127. Wright J, Bialostosky K, Gunter E, Carroll M, Najjar M, Bowman B, et al. Blood folate and vitamin B12: United States, 1988-94. *Vital and health statistics Series 11, Data from the national health survey*. 1998(243):1-78.
128. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Martinez H, Lopez P, Munoz E, et al. Vitamin B-12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(5):1013-9.
129. Gupta A, Kapil U, Ramakrishnan L, Pandey RM, Yadav CP. Prevalence of Vitamin B 12 and Folate Deficiency in School Children Residing at High Altitude Regions in India. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2017;84(4):289-93.
130. Prieto RG, Hernández JE, Madrid VHB, Cano B, de Oya M, de Miguel AG, editors. Concentración de vitamina B12 en suero en población puberal de la Comunidad de Madrid. *Anales de Pediatría*; 2008: Elsevier.
131. Öncel K, Özbek MN, Onur H, Söker M, Ceylan A. Diyarbakır ilindeki çocuklarda ve adölesanlarda B12 vitamin ve folik asit düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006;33(3):163-9.
132. Sarna A, Porwal A, Ramesh S, Agrawal PK, Acharya R, Johnston R, et al. Characterisation of the types of anaemia prevalent among children and adolescents aged 1–19 years in India: a population-based study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020;4(7):515-25.

133. DUMAN D. Vitamin B12 eksikliği ile takip edilen çocuk hastaların retrospektif incelenmesi [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2013.
134. Kartal Ö, GÜrsel O. Evaluation of the relationship between vitamin B12 levels and whole blood parameters in children. *Journal of Contemporary Medicine*. 2020;10:82-5.
135. Buke O, Erol M, Gayret OB, Yigit O, Mete F. Comparison of hemogram parameters according to the severity of Vitamin B12 deficiency in children aged three months-16 years. *PROGRESS IN NUTRITION*. 2020;22(3).
136. Şahin K, Eevli M, Coşkun C, Koldaş M. The Effects of vitamin B12 and folic acid deficiency on hemogram parameters in children. *Medical Science and Discovery*. 2019;6(9):186-91.
137. Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *American family physician*. 2015;92(11):1004-11.
138. Li K, Peng Y-G, Yan R-H, Song W-Q, Peng X-X, Ni X. Age-dependent changes of total and differential white blood cell counts in children. *Chinese medical journal*. 2020;133(16):1900.
139. Konda M, Godbole A, Pandey S, Sasapu A, editors. Vitamin B12 deficiency mimicking acute leukemia. *Baylor University Medical Center Proceedings*; 2019: Taylor & Francis.
140. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *American family physician*. 2000;62(9):2053-60.
141. Balduini CL, Noris P. Platelet count and aging. *Haematologica*. 2014;99(6):953.
142. Biino G, Santimone I, Minelli C, Sorice R, Frongia B, Traglia M, et al. Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PloS one*. 2013;8(1):e54289.
143. Segal J, Moliterno A. Platelet Counts Differ by Sex, Ethnicity, and Age in the United States. *Annals of epidemiology*. 2006;16:123-30.
144. Biino G, Gasparini P, D'Adamo P, Ciullo M, Nutile T, Toniolo D, et al. Influence of age, sex and ethnicity on platelet count in five Italian geographic isolates: mild thrombocytopenia may be physiological. *British journal of haematology*. 2011;157(3):384-7.
145. Segal JB, Moliterno AR. Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States. *Annals of epidemiology*. 2006;16(2):123-30.
146. Biino G, Balduini CL, Casula L, Cavallo P, Vaccargiu S, Parracciani D, et al. Analysis of 12,517 inhabitants of a Sardinian geographic isolate reveals that predispositions to thrombocytopenia and thrombocytosis are inherited traits. *Haematologica*. 2011;96(1):96.
147. Graham SS, Traub B, Mink IB. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *American journal of clinical pathology*. 1987;87(3):365-9.

148. Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(03):480-4.
149. Hiçsönmez G, Süzer K, Süloğlu G, Dönmez S. Platelet counts in children with iron deficiency anemia. *Acta haematologica*. 1978;60(2):85-9.
150. Perlman MK, Schwab JG, Nachman JB, Rubin CM. Thrombocytopenia in children with severe iron deficiency. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(5):380-4.
151. Sandoval C. Thrombocytosis in children with iron deficiency anemia: series of 42 children. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(7):593.
152. Inoue S. Pediatric Thrombocytosis Medscape: Medscape; 2020 [updated 17 August 2020; cited 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/959378-overview>.
153. Chiarello P, Magnolia M, Rubino M, Liguori S, Miniero R. Thrombocytosis in children. *Minerva pediatrica*. 2011;63(6):507-13.
154. Kömür M, Bayram İ, Erbey F, Küçükosmanoğlu O. A rare cause of thrombocytopenia in infants: vitamin B12 deficiency. 2010.