



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK
HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE 1 OCAK 2020-1 EKİM 2022
TARİHLERİ ARASINDA BAŞVURAN ADÖLESAN ANEMİLİ
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Benan Topatan Eynel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK
HEMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE 1 OCAK 2020-1 EKİM 2022
TARİHLERİ ARASINDA BAŞVURAN ADÖLESAN ANEMİLİ
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Benan Topatan Eynel

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Selime Aydoğdu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL – 2023

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecimde bilgisi ve tecrübeleriyle hep yanımda olan, güler yüzünü, desteğini ve anlayışını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli tez hocam Başasistan Uzm. Dr. Selime AYDOĞDU'ya,

Tecrübeleri, bilgi birikimi, çalışkanlığı ile her zaman yanımda olduğunu hissettiğimiz klinik idari ve eğitim sorumlumuz sayın Prof. Dr. Betül SÖZERİ'ye,

Yenidoğan yoğun bakımdaki bilgi ve tecrübeleriyle kendisine hayran bırakan, akademik alanda gelişmemiz için çabalayan sayın Prof. Dr. İlke MUNGAN AKIN'a,

Asistanlığım boyunca eğitimime katkı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini paylaştan tüm hocalarıma, uzman abla ve ağabeylerime,

Zorlu bir süreçten beraber geçtiğimiz, ekip şeklinde çalışmayı öğrendiğimiz başta eşkıdemlerim olmak üzere çok sevgili asistan arkadaşlarıma,

İş arkadaşlığından çok dostum olan çok sevdiğim Dr. Halime Helin DEMİR'e, Dr. Ezgi TELLİ'ye, Dr. Fatma Nur Alkan ALTIOK'a ve Dr. Sercan KARAKUZU'ya,

Tez yazımında birçok anlamda bana destek olan çok değerli abi ve ablam; Doç. Dr. İbrahim KOCAYİĞİT ve Doç. Dr. Havva KOCAYİĞİT'e,

Canım arkadaşlarım Gizem YALÇIN KÖSE ve Aylin ARSLAN'a,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan, beni hep destekleyen, eğitimim için her türlü fedakarlığı yapan canım annem Gönül TOPATAN'a, canım babam İsmet TOPATAN'a; tek çocuk olduğumu hiç hissettirmeyen, hep bir abla-kardeş gibi, bir teyzeden çok daha fazlası olan çok sevdiğim Songül ÖZYILDIRIM'a,

Son olarak bu yolu beraber yürüdüğümüz, desteğini her zaman hissettiğim, yol arkadaşım, en büyük şansım, canım eşim Dr. Emre EYNEL'e

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Benan Topatan Eynel

İstanbul-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLOLAR	iv
ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ANEMİ.....	3
2.2.ANEMİLERİN SINIFLAMASI.....	3
2.3. ANEMİ DEĞERLENDİRMESİ	6
2.3.1. Hikâye	7
2.3.2. Fizik Muayene.....	7
2.3.3. Laboratuvar	8
2.4. AYIRICI TANI	11
2.5. MİKROSİTER ANEMİLER.....	12
2.5.1. Demir Eksikliği Anemisi.....	12
2.5.1.1. Demirin Önemi:	12
2.5.1.3. Demir Eksikliği Anemisi Risk Faktörleri ve Etyolojisi:	14
2.5.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Kliniği:	16
2.5.1.5. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar:	17
2.5.1.6. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi ve Profilaksi:	18
2.5.2. Talasemi Sendromları	20
2.5.3. Kronik Hastalık ve Enflamasyon Anemileri	21
2.5.4. Sideroblastik Anemiler.....	21
2.5.5. Bakır Eksikliği ve Çinko Eksikliği ile Gelişen Anemiler	22
2.6. NORMOSİTER ANEMİLER	23
2.7. MAKROSİTER ANEMİLER	25
2.7.1. Vitamin B12 Eksikliği Anemisi	26

2.7.2. Folik Asit Eksikliği Anemisi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
4. BULGULAR.....	34
5.TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR.....	53
7. KAYNAKLAR	55



TABLÖLAR

Tablo 1: Çocuklarda Aneminin Etiyolojik Sınıflandırması ve Başlıca Tanısal Özellikleri	4
Tablo 2: Morfoloji ve Retikülosit Sayısına Göre Anemilerin Sınıflandırılması.....	6
Tablo 3: Kırmızı Kan Hücrelerinin Farklı Yaş Gruplarına Göre Değerleri: Ortalama ve Normalin Alt Sınırı (2SD).....	8
Tablo 4: Yaş Grubuna Göre Serum Ferritin Değerleri.....	18
Tablo 5: Mikrositer Anemilerde Ayırıcı Tanı	18
Tablo 6: Tüm Hastaların Demografik Verileri.....	35
Tablo 7: Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı	36
Tablo 8: Yaş Grubuna Göre Hasta Verileri.....	38
Tablo 9: Yaş Grubuna Göre Etiyoloji Verileri.....	39
Tablo 10: Yaş Grubuna Göre Nutrisyonel Anemilerin Dağılımı	39
Tablo 11: Demir Eksikliği Anemisi Olan Hastaların Biyokimya Değerleri	40
Tablo 12: Yaş Grubuna Göre Hemogram Verileri.....	40
Tablo 13: Yaş Grubuna Göre Biyokimya Verileri	41
Tablo 14: Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Olan Hasta Grubunun Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslaması.....	42
Tablo 15: Talasemi ve Demir Eksikliği Anemisinde Meitzner İndeksi ve HBA2 Korelasyonu.....	43
Tablo 16: MCV'ye Göre Anemi Etiyolojilerinin Dağılımı.....	43
Tablo 17: Anemi Derinliğine Göre Hasta Verileri.....	45
Tablo 18: Etiyolojiye Göre Demografik Verilerin ve Anemi Derinliğinin Dağılımı. 46	

ŞEKİLLER

Şekil 1: Periferik Yayma Örnekleri	11
Şekil 2: Normositer Anemi Ayırıcı Tanısı.....	23



KISALTMALAR

ACOG	: American Congress of Obstetrician and Gynecologists
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
DMT-1	: Divalent Metal Transporter-1
DNA	: Deoksiribonükleik Asid
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FL	: Femtolitre
G6PD	: Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz
GGK	: Gaitada Gizli Kan
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HB	: Hemoglobin
HCT	: Hematokrit
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
KHA	: Kronik Hastalık Anemisi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MCH	: Mean corpuskular Hemoglobin
MCHC	: Mean Corpuskular Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
PABA	: Paraamino Benzoik Asit
PAS	: Periyodik Asit Schiff
PNH	: Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri
RBC	: Eritrosit Sayısı
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
RES	: Retikuloendotelyal Sistem
RNA	: Ribonükleik Asit
SD	: Standart Sapma
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
THD	: Türk Hematoloji Derneği
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
vWH	: Von Willebrand Hastalığı

ÖZET

Amaç: Anemi dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm yaş gruplarını etkilese de süt çocuğu ve adölesan yaş grubu daha büyük risk altındadır. Çocuklarda anemi etyolojisinde nütrisyonel anemi ve özellikle demir eksikliği anemisi sıklığı daha fazladır. Nütrisyonel eksikliklere bağlı anemilerde, en fazla hızlı büyüyen ve hücre yenilenmesi hızlı olan dokular etkilenmektedir. Bu sebeple de büyüme hızının yüksek olduğu çocukluktan genç erişkinliğe geçiş dönemi olan adölesan dönemde bu eksikliklere bağlı sorunlar önem kazanmaktadır. Biz bu çalışmada polikliniğimize başvuran adölesan hastalardaki anemi etyolojilerinin belirlenmesini ve daha nadir görülen anemilerin de tanısını ve sıklığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi Polikliniği'ne 1 Ocak 2020-1 Ekim 2022 tarihleri arasında başvuran ve anemi tanısı alan 548 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 9-18 yaş aralığı dışında olan ve anemi tanısı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Hastaların 379'u (%69,2) kız, 169'u (%30,8) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 13.8 ± 2.5 idi. Hastaların 113'ü (%20,6) erken adölesan dönem, 435'i (%79,4) geç adölesan dönem yaş grubundaydı. Çalışmaya katılan tüm hastalar hemoglobin değerine göre sınıflandığında; $Hb < 7$ g/dL olan 48 hasta (%8,8) ağır anemik, $Hb 7-9$ g/dL arası olan 99 hasta (%18,1) orta derece anemik ve $Hb > 9$ g/dL olanlar 401 hasta (%73,2) hafif derece anemik saptanmıştır. Hastalar anemi etyolojisine göre değerlendirildiğinde; 443'ünde (%80,8) eritrosit yapım bozukluğu, 37'sinde (%6,8) kanama ve kanama bozuklukları ve 68'inde (%12,4) hemoliz saptandı. Hastaların 219'unda (%40) mikrositer anemi, 220'sinde (%40,1) normositer anemi, 109'unda (%19,9) makrositer anemi görüldü. Hastaların çoğunluğunu nütrisyonel eksikliklere bağlı olarak gelişen anemiler oluşturmaktaydı. 301'inde (%54,9) demir eksikliği anemisi, 120'sinde (%21,9) vitamin B12 eksikliği anemisi, 94'ünde (%17,2) folat eksikliği anemisi, 8'inde (%1,5) çinko eksikliği saptandı.

Hastaların polikliniğe başvuru şikayetlerine bakıldığında; 128 hastanın (%23,4) anemi ile ilgili şikâyet veya bulguları olmayıp başka bir nedenle alınan tetkiklerinde anemisi saptanarak tarafımıza yönlendirilmişti.

Sonuç: Anemi, 12-18 yaş arası geç dönem adölesanlarda ve tüm adölesan yaş grubunda kızlarda daha sık görülmektedir. Her iki adölesan dönemde de anemi etyolojilerinden en sık eritrosit yapımında bozulmaya bağlı anemi görülmüştür. Tüm çocuklarda özellikle adölesanlarda en sık nütrisyonel anemi ve en çok da demir eksikliği anemisi görülmüştür. Anemi saptanan hastaların poliklinik başvuruları sıklıkla başka şikayetleri nedeniyle olmuş, anemi rastlantısal olarak saptanmıştır. Bu sebeple, adölesan hastalarda da tarama yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: anemi, adölesan, nütrisyonel, demir eksikliği

ABSTRACT

Objective: Anemia is a significant public health problem worldwide. Although it affects all age groups, infants and adolescents are at greater risk. Nutritional anemia, especially iron deficiency anemia, is more common in children as the etiology of anemia. In anemias related to nutritional deficiencies, tissues that undergo rapid growth and cell turnover are most affected. Therefore, the problems associated with these deficiencies become important during the transition from childhood to young adulthood, which is a period of high growth rate. In this study, our aim was to determine the etiology of anemia in adolescent patients presenting to our clinic and to examine the diagnosis and frequency of less common anemias.

Materials and methods: A total of 548 patients who presented to the Pediatric Hematology Clinic of Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi (Ümraniye Training and Research Hospital) and were diagnosed with anemia between January 1, 2020, and October 1, 2022, were retrospectively evaluated. Patients who were outside the age range of 9-18 years and those without a diagnosis of anemia were not included in the study.

Results: Patients were classified according to their hemoglobin levels, and 379 (69.2%) were female, while 169 (30.8%) were male. The average age of the patients was 13.8 ± 2.5 . Among the patients, 113 (20.6%) were in the early adolescence period, and 435 (79.4%) were in the late adolescence age group. When all participating patients were classified according to their hemoglobin levels, 48 patients (8.8%) had severe anemia with Hb < 7 g/dL, 99 patients (18.1%) had moderate anemia with Hb between 7-9 g/dL, and 401 patients (73.2%) were mildly anemic with Hb > 9 g/dL. Regarding the etiology of anemia, 443 patients (80.8%) had erythrocyte production disorders, 37 patients (6.8%) had bleeding and bleeding disorders, and 68 patients (12.4%) had hemolysis. Microcytic anemia was observed in 219 patients (40%), normocytic anemia in 220 patients (40.1%), and macrocytic anemia in 109 patients (19.9%). The majority of patients had anemia due to nutritional deficiencies. Among them, 301 (54.9%) had iron deficiency anemia, 120 (21.9%) had vitamin B12 deficiency anemia, 94 (17.2%) had folate deficiency anemia, and 8 (1.5%) had zinc

deficiency.

When the complaints of the patients applying to the polyclinic were examined; 128 patients (23.4%) did not have any complaints or findings related to anemia, but their anemia was detected during investigations for other reasons and they were referred to us.

Conclusion: Anemia is more commonly observed in late adolescent individuals between the ages of 12-18, and among all adolescent age groups, it is more frequent in females. In both adolescent periods, anemia related to impaired erythrocyte production is the most common etiology. In all children, especially in adolescents, nutritional anemia, and particularly iron deficiency anemia, are the most frequently encountered types of anemia. The patients diagnosed with anemia often sought medical attention due to other complaints, and anemia was incidentally detected. Therefore, screening for anemia in adolescent patients is important.

Keywords: anemia, adolescent, nutritional, iron deficiency

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) konsantrasyonu ve kırmızı kan hücresi sayısının normal popülasyonun yaş ve cinsiyet ortalamasına göre 2 standart sapma (SD) altında olmasıdır(1). Dokuların oksijen ihtiyaçlarını karşılamada bozulma ile karakterize olan anemi bir hastalık değil organizmanın işlevlerinde bozukluğa sebep olan önemli bir semptom olarak ele alınmalıdır. Anemi sınıflaması etyopatogeneze göre veya morfolojik olarak yapılabilir. Morfolojik sınıflama, hemogram parametrelerinden ortalama korpüsküler hacim (MCV) ölçümüne göre mikrositik, makrositik ve normositik olarak yapılır(2).

Anemi dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüm yaş gruplarını etkilese de süt çocuğu ve adölesan yaş grubu özellikle risk altındadır. Hızlı büyüme ve gelişme ile karakterize olan adölesan döneminde vücudun demir ihtiyacı artmaktadır. Erken çocuklukta yetersiz beslenen adölesanlar ve erken menarş başlangıcı olan kızların, vücutlarındaki demir depolarının daha hızlı tükenmesi nedeniyle anemi geliştirme riskleri daha yüksektir(3). Gelişmekte olan ülkelerde saptanan adölesan anemileri çoğunlukla, ergenlik dönemlerindeki beslenme sorunlarından kaynaklanmaktadır(4). Özellikle demir eksikliği, adölesan yaş grubunda ciddi anemiye yol açar ve bağışıklığın zayıflamasına yol açan bu durum genel sağlık durumunda bozulma ve enfeksiyonlara karşı artan hassasiyet ile sonuçlanır(4). Demir eksikliği anemi dışında, nörolojik gelişim açısından da önemli sorunlara yol açmaktadır(5). Demir eksikliği tedavi edilse dahi nörolojik sorunlar geri dönüşümsüz olabilmektedir. Taramalarla demir eksikliğini saptanması ve erken tedavi edilmesi ile bu sorunlar önlenabilir.

Adölesan dönemde görülen nütrisyonel aneminin en sık nedeni demir eksikliği olmakla birlikte folat ve B12 vitamini eksikliği diğer en sık nedenleri oluşturmaktadır. Bunun yanında B6 vitamini, C, D, E, riboflavin, bakır ve çinko eksiklikleri de anemiye yol açabilir(6). Nütrisyonel eksikliklere bağlı anemilerde, en fazla hızlı büyüyen ve hücre yenilenmesi hızlı olan dokular etkilenmektedir. Bu sebeple de büyüme hızının yüksek olduğu çocuklukta genç erişkinliğe geçiş dönemi olan adölesan dönemde bu eksikliklere bağlı sorunlar önem kazanmaktadır(7). Aneminin ergenlerin sağlığı, performansı ve üretkenliği üzerinde de önemli etkileri vardır. Anemi kızlarda

erkeklere oranla daha fazla görülmektedir(4). Bu oransal fark genel olarak menstrüel kan kaybıyla olan demir kaybı ile açıklanmaktadır(8).

Diğer daha nadir görülen anemilerin %80'den fazlası kalıtsaldır ve yaklaşık %20'si teşhis edilemez, ilk klinik belirtileri çocuklukta veya adölesan dönemde ortaya çıktığı için, sıklıkla yanlış demir eksikliği teşhisi konulmaktadır(9).

Adölesan yaş grubunda önemli bir halk sağlığı sorunu olan aneminin gelişmesine sebep olan durum veya durumların belirlenmesi, doğru tanı alması ve erken tedavi başlanması çocuğun sağlıklı büyüüp gelişmesi ve gelecekteki başarısı açısından önemlidir. Genç yaş, ailede demir eksikliği anemisi öyküsü, beslenme eksikliği ve düşük sosyoekonomik durum anemi gelişmesi için önemli risk faktörleridir ve tüm bu faktörleri bir arada ele almak zor olabilir. Bu nedenle, anemi sıklığını azaltmak için koruyucu önlemler alınmalı, ortaya çıkmasına yol açan sebeplere odaklanılmalıdır. Erken teşhis ve aile taraması bu hastalığın önlenmesinde önemli yaklaşımlardır.

Anemi sıklıkla demir ve diğer nütrisyonel maddelerin eksiklikleri nedeniyle gelişir, diğer sebepler daha nadirdir. Bu çalışmada polikliniğimize başvuran adölesan hastalardaki anemi etyolojilerinin belirlenmesini ve daha nadir görülen anemilerin de tanısını ve sıklığını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANEMİ

Anemi, Hb ve Hct konsantrasyonunda ve kırmızı kan hücresi sayısında kendi yaş ve cinsiyeti için toplumun normal kişilerine göre belirlenen değerlerin 2 SD altına düşmesi ve buna bağlı dokuların oksijen ihtiyaçlarını karşılamada bozulma olarak tanımlanır(10).

Dünya çapında birçok insanı etkileyen anemi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur(11). Özellikle küçük çocuklar, hamile kadınlar ve 15-49 yaş arası kadınlar ile Afrika ve Asya ırkı yüksek risk gruplarında olup, anemili hastaların %85'inden fazlasını oluşturmaktadır(10). Anemi hücrel fonksiyonları, immüneyi, sinir sistemini, dolaşım sistemini, gastrointestinal sistemi etkileyerek; büyüme ve gelişme geriliği, bilişsel ve fiziksel işlevlerde bozulmalara yol açar(12). Çocukluk çağında en sık görülen demir eksikliği anemisidir(13). Bebeklerin hızlı büyüme döneminde kemik iliği demir depoları tükenmesi, adölesan kızlarda da hızlı büyüme ve menstrüel kan kaybı sebebiyle artmış olan demir gereksinimleri ve diyetle azalmış alım sonucunda demir eksikliği gelişme ihtimali artar(13). Ülkemizde anemi orta derecede bir sosyal sağlık problemi oluşturmaktadır ve bu sebeple 2004 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından demir eksikliğini önlemek amaçlı sağlık programı başlatılmıştır.

2.2. ANEMİLERİN SINIFLAMASI

Anemiler altta yatan mekanizmalarına (etyolojiye) göre veya eritrositlerin şekil ve boyutlarına (morfolojisine) göre iki farklı şekilde sınıflandırılabilir(Tablo 1) (Tablo 2). MCV ile eritrositin boyutu değerlendirilip; morfolojik sınıflama mikrositer, normositer ve makrositer olarak yapılır(14). On yaşın altındaki çocuklarda MCV alt değer sınırı 70+yaş (10 yaş altı için) formülü ile hesaplanır. On yaş üzerinde <80 femtolitre (fl) kabul edilir. MCV'nin üst değeri erişkinlerde 96 fl iken, 1 yaş üstündeki çocuklarda 84+ (0.6xYaş) olarak kabul edilir.

Tablo 1: Çocuklarda Aneminin Etiyolojik Sınıflandırması ve Başlıca Tanısal Özellikleri

Etiyolojik sınıflandırma	Tanısal özellikler
1. Bozulmuş kırmızı hücre yapımı	
a. Nutrisyonel eksiklik	
i. Diyetle azalmış alım [örn. Aşırı inek sütü (demir eksikliği anemisi), vegan (B12 vitamini eksikliği)]	
ii. Artan ihtiyaç [örn. Büyüme (demir); hemoliz (folik asit)]	
iii. Azalan absorpsiyon	
1. Spesifik: intrinsik faktör (B12 vitamini)	
2. Jeneralize: malabsorpsiyon sendromu (örn. Folik asit, demir)	
iv. Kırmızı hücre oluşumundaki bozulma aşağıdaki eksikliklerden birinden kaynaklanabilir:	
Demir eksikliği	Hipokromik, mikrositik kırmızı hücreler; düşük MCV, düşük MCH, düşük MCHC, yüksek RDW, düşük serum ferritin, yüksek FEP
Folat eksikliği	Makrositik kırmızı hücreler, yüksek MCV, yüksek RDW, megaloblastik ilik, düşük serum folatı, yüksek homosistein ve normal metilmalonik asit
B12 vitamini eksikliği	Makrositik kırmızı hücreler, yüksek MCV, yüksek RDW, megaloblastik kemik iliği, düşük serum B12, azalmış mide asiditesi, yüksek homosistein ve yüksek metilmalonik asit
C vitamini eksikliği	Klinik skorbut
Protein eksikliği	Kwashiorkor
B6 vitamini eksikliği	Hipokromik kırmızı hücreler, sideroblastik kemik iliği, yüksek serum ferritin
Tiroksin eksikliği	Klinik hipotiroidizm, düşük serbest T4, yüksek TSH
b. Kemik iliği yetmezliği	
i. Tek hücre kaynaklı	
• Megakaryositler Yarıçapları olmayan Amegakaryotik trombositopenik purpura (TAR)	Ekstremitelerde anormallikleri, trombositopeni, megakaryosit yokluğu
• Kırmızı hücre öncülleri Konjenital kırmızı hücre aplazisi (Diamond Blackfan anemisi)	Kırmızı kan hücresi öncüllerinin yokluğu
• Edinilmiş kırmızı hücre aplazisi (TEC)	Kırmızı kan hücresi öncüllerinin yokluğu
• Beyaz hücre öncülleri Konjenital nötropeniler	Nötropeni, rekürren enfeksiyonlar
ii. Çoklu hücre kaynaklı (pansitopeni ve hücreli veya hiposelüler ilik ile karakterize edilir)	
• Konjenital Fanconi anemisi	Multipl konjenital anomaliler, kromozomal kırılma Aile öyküsü, konjenital anomaliler yok
• Anomalisiz Ailesel Konjenital Diskeratoz	Mukozal ve kutanöz anormallikler
• Edinilmiş	

İdiyopatik Sekonder	Tanımlanabilir neden yok İmmünolojik hastalıkla ilişkili ilaçlara, radyasyona, ev toksinlerine, enfeksiyonlara (parvovirüs B19, HIV) maruz kalma öyküsü
------------------------	--

iii. İnfiltrasyon

• Benign (örn. Osteopetroz, depolama hastalıkları)	
• Malign primer (örn. Lösemi, miyelofibroz)	Kemik iliği: morfoloji, sitokimya, immünolojik belirteçler, sitogenetik, moleküler özellikler
• Sekonder (örn. Nöroblastom, lenfoma)	VMA, görüntüleme çalışmaları, iskelet araştırması, kemik iliği

iv. Dishematopoetik anemiler (azalmış eritropoez, azalmış demir kullanımı)

• Kronik hastalık anemisi	Sistemik hastalık kanıtı
• Böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı	Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
• Yaygın malignite	Klinik kanıt
• Bağ dokusu hastalıkları	Romatoid artrit
• Yetersiz beslenme	Klinik kanıt
• Sideroblastik anemiler	Hipokromik anemi, halka sideroblastları

2. Kan kaybı

Ani veya gizli kan pozitif

3. Hemolitik anemi

a. Korpusküler (intrinsik)	Splenomegali, sarılık
i. Membran defektleri (sferositoz, eliptositoz)	Morfolojisi, ozmotik kırılganlık
ii. Enzimatik kusurlar (pirüvat kinaz, G6PD)	Enzim ölçümleri
iii. Hemoglobin defektleri	
• Heme	
• Globin	
Kalitatif (örn. Orak hücre)	
Kantitatif (örn. Talasemi)	Hb elektroforezi Kantitatif HbF, HbA2 içeriği
b. Ekstrakorpusküler (ekstrinsik)	
i. İmmün	Direkt antiglobulin testi (Coombs testi)
• İzöimmün	
• Otoimmün	
İdiyopatik	Direkt antiglobulin testi, antikor tanımlama
Sekonder	
İmmünolojik bozukluk (örn. Lupus)	Azalan C3, C4, CH50, pozitif ANA
Tek hücre (örn. Kırmızı hücreler).	Anemi- direkt antiglobulin testi pozitif
Çoklu hücre (örn. Beyaz kan hücreleri, trombositler)	Evans sendromu: nötropeni – otoimmün nötropeni, trombositopeni -ITP
ii. Nonimmün (idiyopatik, sekonder)	

(FEP:Serbest Eritrosit Protoporfirini, TSH:Tiroid Stimulan Hormon, HIV: Human İmmündeficiency Virüs, VMA: Vanil mandelik Asit, ITP:İmmün Trombositopenik Purpura)

Tablo 2: Morfoloji ve Retikülosit Sayısına Göre Anemilerin Sınıflandırılması

Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) Göre	Retikülosit Sayısına Göre	
	Düşük/Yetersiz	Yüksek
Mikrositer	Demir eksikliği Talasemi taşıyıcılığı Kronik hastalık/enflamasyon Kurşun zehirlenmesi Sideroblastik anemi Bakır eksikliği	Talasemi sendromları Hemoglobin C ve E Piropoikilositoz
Normositer	Kronik hastalık/enflamasyon Malignite (Kemik iliği infiltrasyonu) Endokrinopati Kronik böbrek hastalığı Akut kanama Hipersplenizm Hemofagositik sendrom	Antikor ilişkili hemoliz Hipersplenizm Mikroanjyopati (HÜS, TTP, DiC, Kasabach Merritt) Membranopatiler (sferositoz, eliptosiz) Enzim eksiklikleri (G6PD, PK) Hemoglobinopatiler (HbSS, HbSC)
Makrositer	Vitamin B12 eksikliği Folat eksikliği Edinsel aplastik anemi Konjenital aplastik anemiler (Diamond-Blackfan anemisi, Fanconi anemisi) İlaçla ilişkili anemi Hipotiroidizm Orotik asidüri	Diseritropoetik anemi I, III Çok yüksek Retikülosit sayısı ile aktif hemoliz

(PK:Pivüvat kinaz)

Çocukluk çağında en sık nütrisyonel anemiler görülür. Eritropoezde önemli rolü olan demir, vitamin B12, folik asit, çinko ve bakır gibi maddelerin eksikliği ile meydana gelir(15).

2.3. ANEMİ DEĞERLENDİRMESİ

Anemi bir hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkar ve genellikle asemptomatiktir, rutin tarama sırasında saptanır. Amerikan Pediatri Akademisi (APA)

ile Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 12 aylık bebeklere anemi taraması yapılmasını önermektedir(14).

2.3.1. Hikâye

Anemisi olan bir çocukta değerlendirme yaparken şikayetlerin varlığı, varsa başlangıç zamanı, şiddeti, erken doğum öyküsü, doğum ağırlığı, beslenme şekli ve miktarı, kronik hastalıkları, aile hikayesi, ırkı sorgulanarak detaylı bir öykü alınmalıdır(2,14). Beslenmeyi sorgulamak nütrisyonel anemi tanısında önemlidir. Prematürel, büyüme hızının fazla olduğu dönemde demir takviyesi kullanmayan ve inek sütü ile beslenen çocuklar, kırmızı et tüketimi az olan ergenler de nütrisyonel anemi açısından riskli gruptadırlar(16). Kronik diyare, parazitler, kısa bağırsak sendromu ve malabsorpsiyon bağırsaklardan emilim bozukluğuna, küçük kanamalara ve bu şekilde nütrisyonel eksikliklere yol açabilir.

Yenidoğanlarda gelişen anemiden büyük çoğunlukla kan grubu uyumsuzluğu, hemoliz, enfeksiyon ve kanama sorumludur. Cinsiyet de bu dönemde önemli bir rol teşkil eder. Erkek cinsiyette X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklardan glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği (G6PD) ve pirüvat kinaz eksikliği önemlidir. Hikâyede ilaç kullanımı, bakla yeme, naftalinle temasın sorgulanması önemlidir(17). Bebeklik döneminde başlayan anemi ve ebeveynler arasında akrabalık kalıtsal nedenleri ön planda akla getirir(18).

Hemoglobin C ve S siyah ırkta daha sık görülürken, beta talasemi beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Alfa talasemi siyah ve sarı ırkta daha sıklıkla görülür. Talasemi sendromları akdeniz kökenlilerde daha sık seyrederken, Yunanlılar ve Yahudilerde G6PD eksikliği daha sıktır(19).

Aktif enfeksiyonlarda eritrositin üretiminde baskılanma ile kemik iliği yetmezliği gelişerek hemoglobin değerinde düşme görülebilir, uzun süreli ve kronik enfeksiyonlarda ağır anemi görülebilmektedir. Uzun süren kanama öyküsü, derideki peteşi, purpura ve ekimoz benzeri lezyonlar anemi belirtisi olabilir.

2.3.2. Fizik Muayene

Anemide tanısında hasta ayrıntılı fizik muayene ile değerlendirilmelidir. Hastanın genel durumu, vital bulguları, boy-kilo persentilleri öncelikle bakılması

gerekenlerdir(20). Fizik muayenede sistolik üfürüm, büyümede gerilik, sınırlılık hali, solukluk (cilt, mukozalar ve konjonktivada bakılır- hemoglobin 7 g/dl altına düşünce belirginleşir), halsizlik, tırnak yatağı değişiklikleri, dilde glossit olması kronik anemiye düşündürür. Kronik anemide kompensatuar mekanizmalar semptomların görülmesini engelleyebilir. Akut gelişen anemilerde takipne, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, splenomegali gibi daha acil müdahale edilmesi gereken bulgular vardır(2). Akut hemolitik anemide ise hematüri, sarılık, hepatomegali gibi bulgular klasik anemi tablosuna eklenebilir(19).

2.3.3. Laboratuvar

Tarama sırasında hemoglobin değeri düşük tespit edilen hastanın tam kan sayımı analizi yapılmalı ve MCV değerine göre anemi sınıflandırılmalıdır. Hemen sonrasında periferik yayma ve retikülosit değerlendirmesi etyolojiye yönelik yapılacak ilk ve en basit tetkiklerdir(2). Tam kan sayımında bakılan parametreler hemoglobin, hematokrit, eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi, ortalama hemoglobin ağırlığı (MCH), ortalama hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile retikulosittir. Tüm bu değerler yaşa göre değişiklik göstermektedir(Tablo 3).

Tablo 3: Kırmızı Kan Hücrelerinin Farklı Yaş Gruplarına Göre Değerleri: Ortalama ve Normalin Alt Sınırı (2SD)

Yaş	Hemoglobin(g/dl)		Hematokrit(%)		RBC (10 ¹² /L)		MCV(fL)		MCH(pg)		MCHC(g/dL)		Retikülosit	
	Ortalama	2SD	Ortalama	2SD	Ortalama	2SD	Ortalama	2SD	Ortalama	2SD	Ortalama	2SD	Ortalama	2SD
Doğum(Kord 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
6 ay-2 yıl	12.0	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30	1.0	0.2
2-6 yıl	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31	1.0	0.2
6-12 yıl	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31	1.0	0.2
12-18 yıl														
Kız	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

Aneminin laboratuvar değerlendirmesi yapılırken tam kan sayımında lökosit ve trombosit sayılarının da normal aralıkta olduğu görülmelidir. Bu değerlerde bozukluk farklı hastalık grupları açısından araştırma yapmayı gerektirir. Pansitopeni; enfeksiyon, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, aplastik anemi, lösemi, miyelosupresif ilaç veya toksin maruziyeti ve hipersplenizmi akla getirmelidir(17). Hemogramda bakılan MCHC yüksekliğinde akla herediter sferositoz, düşükliğünde demir eksikliğine anemisi gelmelidir(21).

Retikülosit sayısı, eritrosit üretiminin azaldığı anemiler ile eritrosit yıkımının arttığı anemilerin ayırt edilmesinde önem taşır. Retikülosit sayısının yüksek olması hemolizi veya kan kaybını, düşük olması ise aplastik kriz ve kemik iliği bozukluklarını gösterir(2).

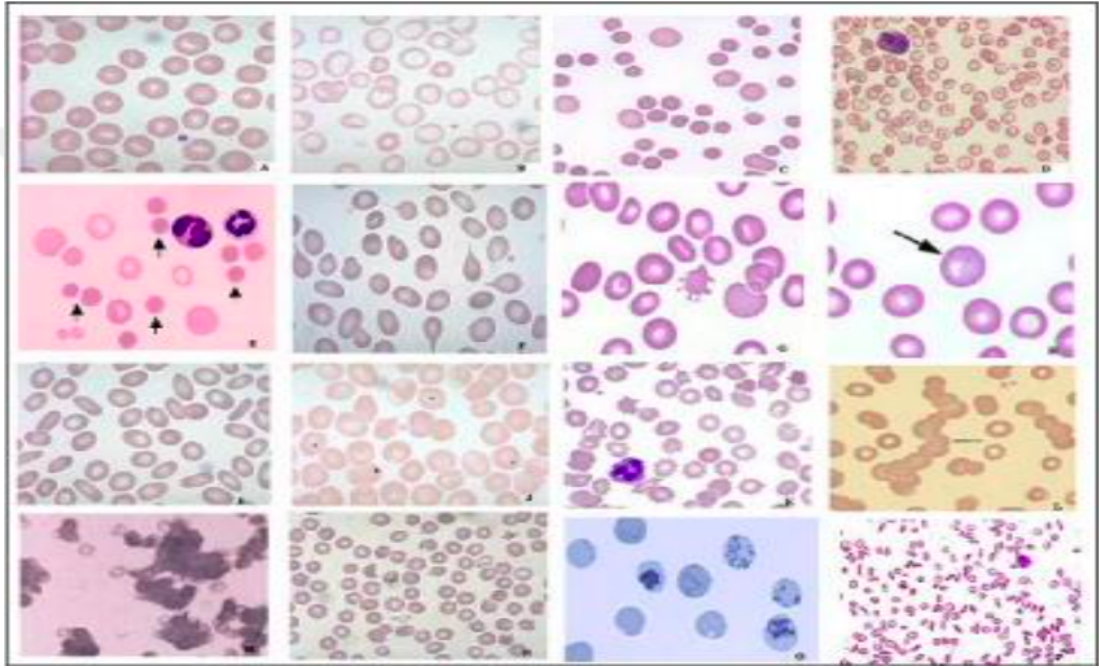
Tanı koymada yardımcı diğer parametrelerden indirekt bilirubin artışı, serum haptoglobulin düzeyi, laktat dehidrogenaz (LDH) ve idrar ürobilinojeninin artması eritrosit yıkımının artmasıyla karakterize hemolitik anemilerde görülebilir. Direkt bilirubin artışı da hepatobiliyer hastalık durumlarında görülür.

Anemileri ele alırken periferik yaymadan sıkça yararlanılır. Periferik kan yaymasında anormal hücrelerin (normoblastlar, blastlar, atipik mononükleer hücreler) varlığına, trombositlere ve lökositlerin mutlak değerlerine bakılmalı ve aneminin altta yatan ciddi bir kan hastalığının da göstergesi olabileceği unutulmamalıdır (lösemi, multiple myelom, lenfoma, aplastik anemi, myeloproliferatif hastalık)(22). Öncelikle hücrelerin yayma üzerindeki dağılımına (eritrositler üst üste gelmemelidir) ve boyanmasına bakılmalıdır(20). Anemisi olan hastaların periferik yaymasında normalde eritrositlerde hücrenin ortasında üçte bir oranında görülen merkezi solukluğun artması beklenir. Hipokromi varlığı; normositer, mikrositer, makrositer özellikte olup olmadığı; eritrosit membranında şekil bozukluklarının olması ve bazı spesifik özellikteki morfolojiler anemi ayırıcı tanısında önemlidir(20). Anemi sınıflandırmasında kullanılacak spesifik morfolojideki hücrelerin tanımı ve eşlik ettiği hastalıkların özellikleri aşağıda belirtildiği gibi tanı koymada yardımcı niteliktedir (Şekil 1)(7).

- **Anizositoz:** Eritrositlerin birbirinden farklı büyüklükte olmasıdır ve özellikle megaloblastik anemilerde görülmektedir.
- **Poikilositoz:** Eritrositlerin aynı yerde farklı şekillerde bulunmasıdır.

- **Sferosit:** Eritrosit boyutunun daha küçük, şeklinin küre gibi olduğu, normalde olması gereken solukluğun olmadığı eritrositlerdir. Herediter sferositoz, otoimmün hemolitik anemiler, ABO uyuşmazlığı durumlarında görülebilir.
- **Orak hücre:** Orak, yulaf şeklinde eritrositlerdir. Orak hücreli anemide Hb S molekülünün polimerizasyonu sonucu oluşmaktadır.
- **Ovalositoz (Eliptositoz):** Elips şeklindeki eritrositlerdir. Herediter eliptositozda, myelodisplastik sendromlarda, primer myelofibroz durumlarında görülebilir.
- **Hedef (target) hücre:** Eritrositin en dış ve ortasındaki alan koyu renkle boyalı olup, ortalarında soluk alan vardır. Talasemide, hemoglobinopatilerde ve splenektomiden sonra görülebilir.
- **Şistositler:** Eritrositlerin parçalanmasıyla özellikle dolaşımında mekanik travmaya bağlı parçalanma sonucu oluşur. Trombotik trombositopenik purpura (TTP), dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjyopatik hemolitik anemi, vaskülit ve yanıklarda görülebilir.
- **Kabarcık (blister) hücreleri:** G6PD eksikliğinde oksidatif hemolize bağlı olarak görülebilir.
- **Akantosit:** Etrafında farklı sayıda ve büyüklükte dikensi çıkıntı olan eritrositlerdir. Hipotroidi, abetalipoproteinemi, malabsorpsiyon, karaciğer hastalıkları, DIC gibi durumlarda görülebilir.
- **Ekinosit:** Etrafında eşit aralıklarla bulunan ve benzer büyüklükte dikensi çıkıntıları olan eritrositlerdir. Pirüvat kinaz eksikliği, dehidratasyon, karaciğer hastalığında görülebilir.
- **Gözyaşı hücresi:** Gözyaşı şeklindedir ve talasemi majör, myeloproliferatif sendromlarda ve yenidoğanlarda görülebilir.
- **Kalem hücreleri:** Kalem şeklindedirler ve ağır demir eksikliğinde görülebilir.
- **Stomatosit:** Ortasında bulunan soluk alanı ağız şeklinde olan eritrositlerdir. Herediter stomatositozda görülebilir.
- **Heinz cisimciği:** Hemoglobinin globin kısmının oksidatif denatürasyonu sonucu oluşur. G6PD eksikliğinde, kronik karaciğer hastalığında, hemoglobinopatilerde görülebilir.

- **Bazofilik noktalanma:** Eritrosit içindeki koyu renkle boyalı ribonükleik asit (RNA) artıklarıdır. Talasemi, kurşun zehirlenmesi, demir eksikliğinde görülebilir. Diseritropoezi gösterir.
- **Howell Jolly cisimcikleri:** Yuvarlak şekilli, mor renkle boyalı çekirdek artıklarıdır. Megaloblastik anemilerde, miyelodisplastik sendrom (MDS), dalak yokluğunda, diseritropoetik anemilerde, orak hücreli anemilerde görülebilir.



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

2.4. AYIRICI TANI

Anemi sistemik bir hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. İştahsızlık, kilo kaybı, ateş, gece terlemesi gibi semptomları da sorgulamak gereklidir. Öncelikle basit bir takım laboratuvar tetkikleri ile (akciğer grafisi, serum karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar tetkiki, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı) altta yatan hastalıklara dair detaylı inceleme yapılmalıdır(22).

Serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, demir satürasyonu, ferritin düzeyi demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi tanısı koymada yardımcıdır(23). Hemoglobinopatileri tanımlamak (talasemi, orak hücreli anemi vb.) için Hb elektroforezi testini incelemek gerekir(23). Biyokimyasal parametrelerden renal ve hepatic değerler kronik böbrek ve karaciğer hastalıklarını tanımamıza yardımcı olur(21). Hormon profilleri hipofizer yetmezlik, sürrenal yetmezlik, hipertroidi, hipotroidi tanısı koymada önemlidir(21). Hemolitik anemiler için eritrosit yüzeyindeki otoantikor varlığı direkt coombs testi ile değerlendirilmelidir(23). Eritrosit membran bozukluklarını tanımlamak için, ozmotik fragilite (herediter sferositoz), inkübe oto hemoliz testleri (konjenital sferositik olmayan hemolitik anemiler); eritrosit enzim eksikliklerinde, serumda G6PD, pirüvat kinaz, 5'nükleotidaz enzim düzeylerine bakmak gereklidir(23). Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) tanısı için serumda sükröz lizis, hemosiderinüri asit ham testi ile değerlendirilmelidir(21). Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi materyallerini, özel boyamalar ile değerlendirmek (akut lösemilerde peroksidaz, esteraz, periyodik asit Schiff (PAS) reaksiyonu boyama, miyelofibroza gümüş boyama, trikrom boyama) tanı koymada yardımcıdır(23,24). Akım sitometri ve genetik çalışmalar kemik iliğinden elde edilen örnekler ile tanı koymada yardımcı tekniklerdir(24).

2.5. MİKROSİTER ANEMİLER

2.5.1. Demir Eksikliği Anemisi

2.5.1.1. Demirin Önemi:

Dünya genelinde aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir(11). Demir eksikliği anemisinin mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkisi vardır, perinatal dönemde anne ve bebek ölümlerine neden olmaktadır(25).

Vücutta demirin çoğu eritrositler içinde hemoglobin yapısına katılır. Bu nedenle demir eksikliğinde en sık görülen bulgu anemidir(26). Ayrıca demir nöron miyelinizasyonunda, dopamin, noradrenalin, serotonin gibi nörotransmitterlerin sentezinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle demir eksikliği hemoglobin üretilmemesine bağlı gelişen hipoksiye, kardiyovasküler sistemle kas-iskelet

sisteminde fonksiyon bozukluğuna yol açarken diğer taraftan immün sistemde gelişim kusuruna ve mental işlevlerde bozulmaya da yol açabilmektedir(27,28). Merkezi sinir sisteminde kullanılan demir, eritrosit üretimi etkilenmeden önce azalacağı için demir eksikliğine bağlı bilişsel işlev bozuklukları anemi gelişmeden önce başlar(13). Adölesanlarda yapılan çalışmalarda, aynı yaş grubunda demir eksikliği olan çocuklarda bilişsel işlevlerde bozulmanın daha sık olduğu bildirilmiştir(13).

İlk 6 ay anne sütü ile beslenip, 6.aydan itibaren uygun ve düzenli ek gıdaya geçiş yapan bebeklerde demir eksikliği sıklığı çalışmalarda daha az bildirilmiştir(29). Büyüme hızının daha yüksek olduğu süt çocukluğu ve puberte döneminde ise demir ihtiyacının artması nedeniyle eksiklik daha sıktır(30).

2.5.1.2. Demir Emilimi ve Metabolizması:

Eritrosit yapımının ana düzenleyicisi böbreklerden salgılanan eritropoetindir, demirin emilimini artırıp vücudun büyüdüğe artan fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamayı sağlar. Demir vücutta oksijen transportu, protein sentezi, deoksiribonükleik asit (DNA) ve RNA üretimi, oksidasyon, redüksiyon, enerji üretimi gibi birçok işlevde rol alır(31).

Beslenme ile vücuda hem yapıda (organik) ve nonhem yapıda (inorganik) iki farklı yapıda demir alınır. Vücuda alınan nonhem demir ferrik (+3) şekilde ve hem demir ferröz (+2) şekildedir. Diyetle alınan ferröz demir fizyolojik sınırdaki pH aralığında, çözünmeyen ferrik demir formuna döner. Alınan demirin sadece %10'luk kısmı hayvansal gıdalar tarafından karşılanan organik hem demiri yani ferröz demirdir, gastrointestinal sistemde daha iyi emilir(32). Mide yüzeyindeki asit duodenumdaki pH değerini düşürerek demirin emilimini kolaylaştırır. Emilimin çoğu duodenumdan, kalanı da jejunum veya mideden olmaktadır. Diğer %90 kısım inorganik ferrik demirdir, lümeden barsak epiteline gelir, epitelin fırçamsı hücreli kenarlarındaki ferrik redüktaz enzimi tarafından, duodenal sitokrom b ve askorbik asit (Vitamin C) aracılığıyla Fe+3, Fe+2'ye indirgenir(32). Sonrasında nonhem demir divalent demir taşıyıcı 1 (DMT1) ile lümeden enterosite alınır(33). Bazı maddeler, örneğin; proton pompa inhibitörü, tetrasiklinler, mide koruyucu antiasit tedavisi, kalsiyum içeren yiyecekler, yüksek lifli diyet, fenolik bileşik içeren maddelerin (kahve, çay) kullanımı nonhem demirin emilimini azaltabilirler. Emilimden sonra transferrin ile depo

edileceği veya kullanılacağı hücrelere taşınır. Transferrin demirin taşınmasını sağlar ve karaciğerde sentezlenir. Fe⁺³'e affinitesi Fe⁺²'den daha yüksek olduğu için, bazolateral kısımda bakır bağımlı bir enzim olan hefastin ile Fe⁺², Fe⁺³'e dönüşür. Fe⁺³ formuna dönüşen demir, ferroportin ile transferrine bağlanıp taşınır(34). Öncelikle karaciğerde ferritin şeklinde depolanır ve buradan da retiküloendotelyal sistem (RES) makrofajları tarafından tekrardan kullanılması için dolaşıma geçer. Vücudumuzdaki demirin %60-70 kadarı hemoglobinde, %20-30'u karaciğer ve retiküloendotelyal sistem makrofajlarında ve %10'u miyoglobinde ve diğer demir içeren bileşiklerde bulunur(35).

Eritrositlerin parçalanması yani intravasküler hemoliz sonucu oluşan hemoglobin demir ve bilirubine ayrılır. Oluşan demir makrofajların içinde ferritin olarak depolanmaya veya hücrelerde eritrosit yapımına ve enzim üretimine katılmak üzere vücuda dağıtılır(36).

Demirin metabolizmasında rol oynayan diğer protein, demirin arttığı durumlarda ve enflamasyon durumunda hepatositler tarafından sentezlenen peptid yapıdaki hepsidindir. Demirin kullanılmasında, depolanmasında negatif düzenleyici olarak rol oynar(37). Hepsidin karaciğerde üretilir, enterositlerde demir emiliminin azaltılmasını, yaşlı eritrositlerin parçalanması sonucu oluşan demirin makrofaj içinde kalmasını, karaciğerde depolanan demirin hepatositlerden salınmasını engeller(38). Hepsidin ve ferroportinin bağlanması, konağa giren patojenlerin membranında da gerçekleşir, bu patojene karşı savunma sistemine destek olur(39). Talasemi gibi hastalıklarda hepsidin yapımı azalınca demir emilimi artar, demir yüklenmesi olur ve bu durum da organ hasarına neden olur(40,41). Enfeksiyon veya inflamasyonda demir miktarı artar ve eritrosit üretim sürecinden bağımsız olarak hepsidinin sentezi de artar(31).

2.5.1.3. Demir Eksikliği Anemisi Risk Faktörleri ve Etyolojisi:

Diyet: En önemli sebep beslenme ile ilgili sorunlardır. Demir alımının yetersiz olması, diyetle biyoyararlanımı daha düşük olan demir kaynakları tüketimi, bebek 12 aylık olmadan önce kullanılan inek sütü, inek sütündeki proteine bağlı gelişen gizli kanama ve obezite demir metabolizmasında düzensizliğe ve anemiye yol açan başlıca sebeplerdir(42). Diyetteki hem demiri kaynakları olan kırmızı ve beyaz etin, hem

olmayan kaynaklar olan sebzelere göre biyoyararlanımları daha yüksektir. Et içermeyen diyetle beslenmek tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliğinin en yaygın sebebidir(7). Diyetle alınan C vitamini de eklemek, sebze, meyze ve tahıl gibi yiyeceklerden demirin emilimini artırmaktadır. Tanenler (çay gibi), fitatlar ve fosfattan zengin yiyecekler de demir emilimini engellemektedir.

Gastrointestinal Nedenler: Demirin en fazla emildiği yer duodenumdur. Kısa bağırsak sendromu olan bebekler, proksimal ince bağırsak cerrahi rezeksiyonu, Crohn hastalığı, Çölyak hastalığı, giardiasis enfeksiyonu gibi durumlarda demir emiliminde bozukluk meydana gelebilir(43). Midedeki paryetal hücrelerin fonksiyonlarının bozulması durumunda da demir eksikliği ve pernisiyöz anemi gelişebilir(44).

Kanama: Prenatal, natal ve postnatal dönemdeki ikizden ikize transfüzyon, plasental kanamalar, göbek kanamaları gibi kanamalar demir eksikliği anemisine (DEA) yol açabilir. Adölesanlarda fazla miktarda, uzun süreli veya düzensiz kanamalar olarak tanımlanan menometroraji olarak da isimlendirilen durum sık görülür. Siklusun 21 günden daha kısa sürmesi, kanama süresinin yedi günden uzun olması veya normalden birkaç gün daha uzun sürmesi, kanama miktarının 80 ml veya daha fazla olması, beş veya daha fazla pedin günlük kullanımı veya normalden daha fazla sayıda pedin kullanılması, siklus ortasında kanama olması normal dışı olarak değerlendirilmeli ve araştırılmalıdır(45). Disfonksiyonel uterin kanama ile polikliniklere başvuran hastaların yaklaşık beşte birinde Von Willebrand Hastalığı (vWh) neden olarak bulunmuştur(46). Bu hastalık, von willebrand faktöründe eksiklik veya fonksiyonlarında bozulma ile giden, otozomal geçen kalıtsal kanama hastalığıdır(47). vWh'nda burun kanamaları, diş eti kanamaları, deride ekimoz, menometroraji, yüzeysel kesilerden sonra oluşan kanamalar ve gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları sık görülür. Gastrointestinal sistemden kayıplar her yaşta demir eksikliği ve anemiye sebep olabilir. Özellikle okul çağındaki ve adölesan dönemdeki erkek çocuklarında GİS kayıpları ekarte edilmesi için, öncelikle gaitada gizli kan (GGK) bakılmalıdır.

Nadir Sebepler: Demir eksikliğine ek olarak açıklanamayan akciğer hastalıklarında idiyopatik pulmoner hemosiderozis gibi hastalıklar bronş ve alveol

içine kanama ile giden hastalık düşünölmelidir. Bronkoalveolar makrofaj sıvısında hemosiderin yüklü makrofajları görmek tipiktir(7).

2.5.1.4. Demir Eksikliği Anemisi Kliniği:

Demir eksikliği anemisinde semptomlar aneminin gelişme hızına bağılı olarak değışir. Hemoglobin düzeyine göre iştahsızlık, huzursuzluk ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar sık görülür. Anemi derinleştikçe dokuların oksijenlenmesi azalacağından deri ve mukozalarda soluklukta belirginleşme, egzersiz toleransında azalma, kardiyak disfonksiyonlar, immün sistemde disfonksiyon, nörolojik fonksiyonlarda gerileme gibi bozukluklar ortaya çıkabilir(48).

Anemi henüz gelişmeden önce demir eksikliğinin erken evrelerinde merkezi sinir sisteminde miyelinizasyonun yavaşlaması ve enerji metabolizmasının bozulması sebebiyle ilk olarak nörolojik sistem etkilenir. Nörolojik işlevlerde rol alan birçok enzim, görevini yapabilmek için vücutta demire ihtiyaç duyar(48,49). Demir eksikliği olan adölesanlarda bilişsel işlevlerde gerileme, bipolar bozukluklar, anksiyete, tik bozukluğu, otistik spektrum ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozuklukları da dahil olmak üzere çok sayıda psikiyatrik bozukluk olabileceği gösterilmiştir(50-52). Özellikle adölesan yaş grubunun etkilendiği nörolojik işlevlerde bozulma geri dönüşsüz de olabilir ve bu durum toplum sağlığı açısından çok önemlidir(50). Katılma nöbeti ile de DEA arasında ilişki olduğu ve oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği de bilinmektedir(51). Demir eksikliğinde, bacaklarda istemsiz hareketlerle karakterize olan huzursuz bacak sendromu da olabilir(7).

Demir eksikliği olan hastalarda normalde yenmeyen maddelerin tüketilmesi olarak tanımlanan pika diye isimlendirilen yeme bozukluğunun sıklığı artmıştır. Bu çocuklar toprak, kil, kireç gibi maddeleri yerler ve patofizyolojisi henüz net değildir(30).

Anemi ilerledikçe kalpte taşikardi, üfürüm, kardiyak hipertrofi, dilde atrofik glossit, anguler stomatit, büyüme ve gelişme geriliği, anoreksi, saç ve tırnaklarda kolay kırılma, kaşık tırnak, dil papillalarında düzleşme, ciltte hipersensitivite artışı, mavi sklera, eksüdatif enteropati gibi çeşitli klinik durumlar görülebilir(52). Daha ileri dönemlerinde senkop, ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi de tabloya eklenebilir(52).

Plummer-Vinson sendromu nadir görülen ve DEA'na bağlı gelişen bir komplikasyon olan yutma güçlüğü ile klinik bulgu verir(7).

Demir eksikliği anemisi serebral ven trombozu ve buna bağlı inme ile de ilişkili bulunmuştur(53). Mekanizması net olmamakla birlikte, trombositozu sebep olması ile ilgili olabileceği üzerinde durulmaktadır.

2.5.1.5. Demir Eksikliği Anemisinde Laboratuvar:

Demir eksikliği anemisi oluşum sırası şu şekildedir; öncelikle ferritin yani depo demiri azalır, ikinci olarak serum demiri azalır, bu aşamada henüz hemoglobin seviyeleri normaldir ve son basamakta demirin yetersiz olmasına bağlı olarak eritrosit üretimi ve hemoglobin sayısı azalır. Serum demiri azaldığı için yeni üretilen eritrositlerin sahip olduğu retikülosit sayısı da azdır. DEA geliştiği zaman; ferritin, serum demiri, MCV ve MCHC'de azalma, periferik yaymada eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi, RDW'de artış yani anizositoz tespit edilir(48). MCV'nin düşük olması hem DEA hem talasemi taşıyıcılığında görülebilir; ancak demir eksikliği anemisinde eritrosit miktarı düşerken talasemi taşıyıcılığında yükselmektedir. Bu noktada ayırıcı tanıda MCV/eritrosit sayısı oranı yani Mentzer İndeksi olarak adlandırılan parametre kullanılır. Bu oran 13'ten büyükse DEA, 13'ten küçükse talasemi lehine yorumlanır.

Hemogramda bakılan trombosit sayısında da artış görülür; bu da vücutta eritropoetin artışının megakaryositlerde bulunan trombopoetin reseptörleri ile çapraz reaksiyon vermesi ve bu şekilde trombosit üretimini artırması yoluyla olur. Trombositopeni daha nadirdir(54).

Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar süreçlerde artma eğilimindedir. Akut enfeksiyon veya ek hastalık öyküsü olan hastalarda demir eksikliği olsa bile ferritin değeri normal olabilmektedir. Ferritinin düşük olması her durumda demir eksikliği olarak yorumlanır. Ferritin düzeyi ile ilgili farklı kaynaklarda net bir görüş olmasa da 12 mcg/L düzeyinin altında olması demir eksikliği olarak değerlendirilmektedir(55). Serum ferritin değerleri yaşa göre tablodaki gibidir(1)(Tablo 4).

Tablo 4: Yaş Grubuna Göre Serum Ferritin Değerleri

Yaş	ng/mL
Yenidoğan	25-200
1 ay	200-600
2-5 ay	50-200
6 ay-15 yıl	7-140
Yetişkin	
Erkek	15-200
Kadın	12-150

Demir eksikliği tanısı koyarken demir parametrelerine de bakılır. Serum demirinin 30 mcg/dL altında olması ve total demir bağlama kapasitesinin (TDBK) 480 mcg/dL üzerinde olması tanıyı destekler niteliktedir. Transferrin satürasyonu da serum demirinin total demir bağlama kapasitesi değerine bölünüp, sonucun 100 ile çarpılması ile elde edilir. Transferrin satürasyonu yüzde olarak değer 16'nın altında olması DEA açısından anlamlıdır.

Esas olarak demir eksikliği tanısında altın standart kemik iliği aspirasyonudur; çünkü ilk olarak demir buradan azalır. Rutin tanı sırasında kullanımı yoktur.

Ayırıcı tanıda mikrositer anemi yapan diğer durumlar ve kombine nütrisyonel anemiler düşünülmelidir. DEA'nın ayırıcı tanısı tabloda gösterilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Mikrositer Anemilerde Ayırıcı Tanı

Parametre	Demir Eksikliği Anemisi	Beta Talasemi	Kronik Hastalık Anemisi
Hemoglobin	Düşük	Düşük	Düşük
MCV	Düşük	Düşük	Normal/Düşük
RDW	Yüksek	Normal	Normal/Yüksek
Ferritin	Düşük	Normal	Yüksek
Transferrin Satürasyonu	Düşük	Normal	Normal/Düşük
Hb A2	Normal/Düşük	Yüksek	Normal

2.5.1.6. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi ve Profilaksi:

İlk olarak tedavide, demir eksikliğine sebep olan durum ortadan kaldırılmalıdır. Demir tedavisinde; ferro (+2) formundaki demir preparatları tercih edilir. Eğer hasta

tolere edemiyorsa ferri (+3) formundaki demir kullanılabilir. Oral demir tedavisi önceliklidir. Hastada uyumsuzluk veya intolerans varsa, kan kaybı devam ediyorsa parenteral demir tedavisine geçiş yapılır. İlacın dozunu ayarlarken, aneminin şiddetine bağlı olarak 3-6 mg/kg/gün elementer demir olacak şekilde planlanır. İlacın aç karnına alınması emilimini artırmak açısından önemlidir. İlacın bulantı, kusma, ishal, dışkı ve dişleri siyah renge boyama, kabızlık gibi yan etkileri bulunmaktadır, bu konuda aileye bilgi verilmelidir. Demir ilacına intolerans çok sık görülür, bu durumda ilacı birkaç gün kesip daha düşük dozdan tekrardan başlamak gerekir. Bazı ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, antiasitler, H₂ reseptör antagonistleri, magnezyum, alüminyum, çinko ve kalsiyum) demir emilimini azaltır. Demir de bazı ilaçların (tetrasiklin, levodopa, metildopa, penisilamin, bifosfonat, tetrasiklin ve kinolon) emilimini azaltır. Demir ilacı ile etkileşimi olan ilaçların alımı arasında iki saat fark olmalıdır.

Aneminin takibi hemogram kontrolü ile yapılır. Anemi geçtikten sonra, birkaç ay daha demir depolarını doldurmak amacıyla tedaviye devam edilir, toplam tedavi süresi 3 aydır. Anemi çok semptomatikse (kalp yetmezliği yapacak kadar) eritrosit süpsansiyonu da verilebilir. Tedaviye başlangıçtan sonraki 7-10.günlerde retikülosit sayısında artış olmalıdır, aynı zamanda hemogloblin değerindeki 1 gr/dL artış tanıyı doğrular. Birinci ay sonunda hemoglobinde 2 gr/dl artış beklenir. Tedavi süresi ortalama 3 ay, maksimum 5 ay olmalıdır.

Demir eksikliğinin gelişmesini önlemek amacıyla diyetin tüm besin çeşitlerini ve özellikle demir içeren besinleri içerecek şekilde düzenlenmesi, C vitamini tüketiminin artırılması, demir emilimini azaltacak besinlerin tüketiminin azaltılması, tarama programlarını geliştirmek ve bu amaçla sağlık politikalarını düzenlemek gereklidir (7,56).

Anne sütü ile beslenen term doğan bebeklere 6 aylık, prematüre doğan bebeklere 4 aylık olduklarında 1-2 mg/kg/gün, formüla ile beslenenlere aynı aylarda 0.6-1.2 mg/kg/gün demir takviyesi başlanmalıdır(42,57). Adölesanlarda ise kırmızı et çeşitleri, karaciğer, yumurta sarısı, mercimek-nohut gibi bakliyatların ve üzüm pekmezi gibi besinlerin uygun porsiyonlarda ve haftada 3-4 kez tüketilmesi ile yeterli beslenme sağlanmalıdır.

2.5.2. Talasemi Sendromları

Dünya genelinde en fazla tanı alan tek gen bozukluğudur(58). Talasemi hemoglobini oluşturan α veya β -globin zincirlerinde üretim bozukluğu sonucu meydana gelen otozomal resesif geçişli herediter bir hastalıktır. Tanısından şüphelenildiği zaman, hemoglobin elektroforezi ile doğrulanabilir(2).

Alfa talasemi hastalığında 16.kromozomdaki alfa globin gen delesyon sayısına göre klinik değişir. Sadece bir gende mutasyon varsa sessiz taşıyıcı olarak isimlendirilir ve kliniği sessiz seyrederek. Bir veya iki gende delesyon varsa talasemi trait olarak isimlendirilir ve asemptomatik seyrederek. Üç gende delesyon varsa hemoglobin H hastalığı olarak isimlendirilir ve orta veya ağır şiddette anemiye sebep olur ve beta globin zincir sentezinde artış olur(59). Dört gende delesyon olan hastalar ise hemoglobin bart olarak adlandırılır ve yenidoğan döneminde ölüm gerçekleşir(60).

Beta talasemi hastalığı ise 11.kromozomdaki beta globin zincirindeki mutasyonlara göre minör (trait), majör ve intermedia olarak sınıflandırılabilir(59). Taşıyıcılarda tek gende mutasyon mevcuttur, tesadüfen saptanırlar, herhangi bir bulguları yoktur. DSÖ'nün yaptığı bir çalışmada dünya nüfusun %1,5 kadarı beta talasemi taşıyıcısıdır(59).

Talasemi minörde (trait), tek gende heterozigot mutasyon vardır ve kliniği sessizdir. HbA2 normal sınırdadır, HbF %10 civarındadır(7). Beta zincir az sayıda sentezlenir ve hafif mikrositer anemi görülür. MCV değerleri düşüktür; fakat demir eksikliğinde olması gereken değerden daha düşüktür, tedaviye gerek yoktur(61).

Talasemi majörde homozigot mutasyon vardır, bu hastaların ciddi anemileri vardır, beta zincir sentezlenmez, alfa zincir sentezlenir, hemoglobin üretiminde bozulma olur. Bu durumda da eritrositlerin membranında hasar ve hemoliz oluşur. Sık eritrosit süspansiyonu ihtiyacı, hepatomegali, splenomegali, kalp yetmezliğine giden klinik tablo, demir birikimi ve kemiklerde şekil bozuklukları meydana gelebilir(62). Aralıklı eritrosit transfüzyonu yapılarak Hb 13-14 gr/dL civarında tutulmaya çalışılır(61). Düzenli transfüzyon yapmak demir birikimi, karaciğerde fibrozis, endokrin bozukluklara neden olur ve demir şelatörleri de ileriki yıllarda tedavilerine eklenir(61).

Talasemi intermediada periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, bazofilik noktalanma, eliptositoz görülür. İnefektif eritropoez vardır, üretilen eritrositlerin de

yaşam süresi normalden kısadır. Hemoglobin elektroforezinde HbA2 ve HbF artışı vardır, demir düzeyleri belli aralıklarla ölçülerek gerekiyorsa demir şelasyonu yapılmalıdır. Tromboembolik hastalık geçirmeye yatkındırlar(61).

2.5.3. Kronik Hastalık ve Enflamasyon Anemileri

Kronik hastalık anemisi (KHA) demir eksikliğinden sonra ikinci en sık görülen ve enfeksiyon, inflamasyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, kalp yetersizliği, diabetes mellitus, akut veya kronik immun aktivasyon sırasında görülen anemi durumudur(63). KHA sıklığını net bir şekilde belirlemek, diğer bütün anemi nedenlerini ekarte etmek zorunluluğu ve DEA birlikteliği nedeniyle zordur(64). KHA'nde hepsidin artışı sonucu demirin emilimi ve eritrosit yapımında kullanımı engellenir. Buna bağlı olarak sitokin aracılı eritropoez baskılanır, eritrosit yaşam süresi kısalar, eritropoetin üretimi ve yanıtı azalarak anemi meydana gelir.

Hastalığın tanısında enflamatuvar hastalık varlığına ek olarak hafif veya orta derece bir anemi ve eritrosit üretiminin yeterli olmadığını gösteren retikülosit değerinin düşüklüğü vardır(65). Tanıyı en çok düşündüren bulgular serum demirinin ve transferrin düzeyinin azalması, demir eksikliği tanısı olmayan hastada serum ferritin düzeyinin normal veya yüksek olmasıdır. KHA'nde ferritinde artış olması demirin retiküloendotelyal sistemde birikimi ve immün aktivasyona bağlı yine ferritin salınımının artmasına bağlıdır. Ferritinin 30 ng/mL altında olması demir eksikliğinin bir belirteci olabileceken, enflamasyon sırasında 100-200 ng/mL aralığında olması demir eksikliğini ekarte etmek için yetersizdir(66).

Kronik hastalık anemisinin tedavisinde öncelikli tercih altta yatan hastalığın tedavisi iken; eritrosit transfüzyonu, eritrosit yapımını uyaracak ajanlar ve intravenöz demir replasmanı uygun tedavi tercihlerindedir(64,65). Hepsidinler ve sitokinler üzerinde etki edecek hedefe yönelik tedavi çalışmaları devam etmektedir(67).

2.5.4. Sideroblastik Anemiler

Eritroid serideki hem sentezinde kusurların olması sideroblastik anemiye sebep olur. Anormal porfirin sentezi sonucu oluşan anemilerdir(68). Kemik iliğinde bulunan eritroblastlar anormal görünümündedirler. Kalıtsal ve edinsel olarak iki farklı formda görülebilirler(69). Kalıtsal yani X'e bağlı olan, eritroid serideki hücrelere özel

aminolevulinik asit sentetaz mutasyonu nedeniyle olur, mikrositoz sıktır(69). Edinsel form ise yaşlılarda sık görülen ve makrositozun daha sık olduğu formdur(68,69). Mitokondride ve makrofajlarda demir birikimi ve bu birikimden dolayı kemik iliğinde halkalı yani ring sideroblastlar görülür(68). İnefektif eritropoez artmıştır ve demir yüklenmesi ile sonuçlanır. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz ve bazofilik noktalanma görülebilir. Tedavisinde toksin maruziyeti azaltılmalıdır, bazı hastalarda piridoksine yanıt alınabilir fakat; çoğu hasta kan transfüzyonu ihtiyacı duyar(70).

2.5.5. Bakır Eksikliği ve Çinko Eksikliği ile Gelişen Anemiler

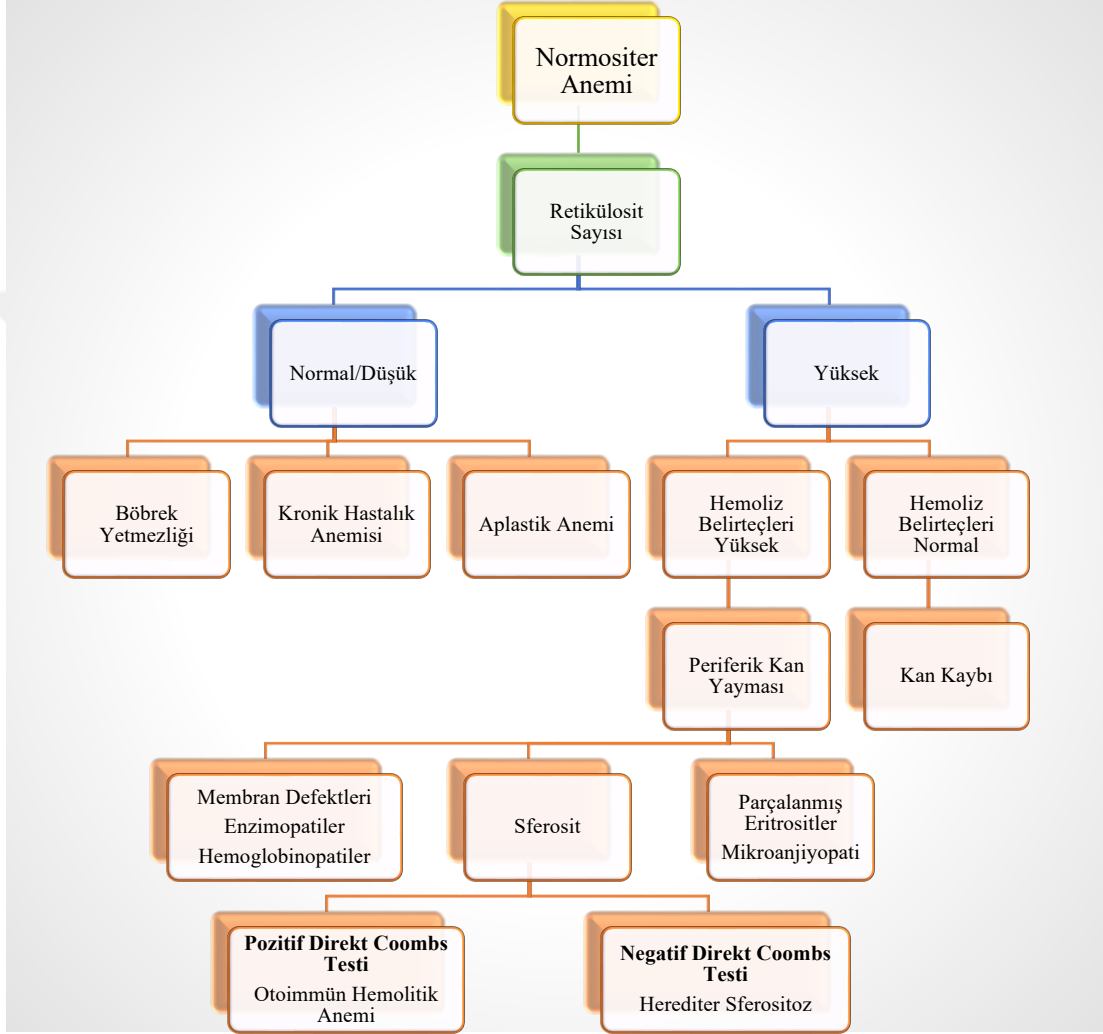
Bakır hematopoezde ve sinir sistemi fonksiyonlarında esansiyel rol oynar ve çeşitli enzimler için koenzim olarak görev yapar(71). Bakır diyetle dışarıdan alınır, sonrasında organ, hücre ve proteinlere taşınır(72). Bakır eksikliği; depoların yetersiz oluşu, diyetle alımın veya emilimin yetersiz olması, vücut ihtiyaçlarında artış olması veya iatrojenik sebeplerle oluşabilir(73). Bakırın eksikliğinde immünolojik, kardiyolojik, dermatolojik, iskelet anormallikleri ile özellikle hematolojik ve nörolojik belirti ve bulgular görülür(71). Hematolojik olarak en sık bulgu anemi, nörolojik olarak da beyin gelişimi etkilenmesi olacağından çeşitli anormallikler görülebilir(73). Nörolojik belirtiler geri dönüşümsüzdür ve erken tanı ve tedavi önemlidir(73). Tedavide oral ve intravenöz yerine koyma tedavisi verilir.

Çinko vücudumuz için esansiyel bir mineraldir. En sık diyetle alımda azlık, emilim bozukluğu nedeniyle oluşur(74). Çinko nükleik asit sentezi, protein sentezi ve eritropoezde görevli olduğu için, eksikliğinde birçok sistemde bozukluk meydana gelebilir. Demir eksikliği anemisine genel olarak çinko eksikliği de eşlik etmektedir(75). Tedavisinde elementer çinko takviyesi ile diyetle eksik alıma bağlı olanlar tedavi edilir. Altta yatan bir hastalığa bağlı olanlarda ise çinko replasmanı yine yapılmalı ve altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

Dünyada özellikle sanayileşmiş ülkelerde kurşun maruziyeti de çocukların sağlığı için tehditler(76). Önceden zararsız olduğu düşünülen kurşunun büyüme ve nörodavranışsal gelişme üzerine zararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Kurşunun tamamına yakını eritrositlere bağlı olarak bulunur ve anemiye sebep olmaktadır(76). Yine kobalt ve kurşun gibi maddeler demir ile aynı mekanizma üzerinden emildiği için demir eksikliğine neden olabilir(44).

2.6. NORMOSİTER ANEMİLER

Çocuklarda normositer anemi tanısını koyarken, retikülosit sayısı ayırıcı tanıda önemlidir, eritrosit yapımında artma veya eritrosit yıkımında artma şeklinde sınıflandırılabilir(2). Retikülosit sayısına göre normositer anemi ayırıcı tanısı Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2: Normositer Anemi Ayırıcı Tanısı

Retikülosit sayısının yüksek olduğu hastalıkları değerlendirirken ilk akla gelecek olan akut kanamadır(77). Ani geliştiği için anemiye kardiyovasküler bulgular eşlik eder, hematokrit düşüşü gözlemlenir. Dokulara yeterince oksijen taşınmayacağı için eritropoetin yükselir, bunun sonucu olarak eritropoez artar ve retikülosit artışı olur(7).

Retikülosit sayısının yüksek olduğu diğer bir hastalık grubu hemolitik anemilerdir. Hemoliz durumunda eritrositin yaşam süresi kısalmır, bu durum da anemiye ve eritrosit hacminde azalmaya neden olur. İmmün mekanizmalarla, eritrosit membran defektleriyle, enzim eksiklikleriyle, mekanik hasarlarla meydana gelebilir(78). İmmün mekanizmalarla oluşan hemolitik anemilerde, bazı eritrositlere bağlanan IgG tipindeki antikorların retiküloendotelyal sistemde parçalanması ile genellikle idiyopatik olarak oluşurlar. En sık olarak otoimmün hemolitik anemiler görülür; lenfoma, malignite, sistemik lupus eritematozus gibi sistemik hastalıklara eşlik eder, direkt coombs pozitifliği vardır, periferik yaymada polikromazi, makrositoz ve mikrosferositler görülebilir(79). Enfeksiyöz mononükleoz ve mikoplazma enfeksiyonlarından sonra görülen immün hemolitik anemiler ise IgM aracılıdır(79). Seftriakson, piperasilin etken maddeli ilaçlar da immün hemolitik anemiye sebep olabilirler(78). Herediter sferositoz, herediter eliptositoz gibi kalıtsal eritrosit membran bozukluklarında, PNH gibi edinsel membran bozukluklarında da hemolitik anemi gelişir(80). Eritrositleri, oksidatif hasara karşı koruyan mekanizmada görevli enzim olan G6PD eksikliğinde, eritrositler de enfeksiyon, toksin, bazı ilaçlar ve bakla gibi besinler sonucu ortaya çıkan oksidatif hasar nedeniyle yıkılırlar ve bu durum hemolitik anemiye yol açar(81). G6PD eksikliği yenidoğanda sarılık ve kronik hemolize neden olabilir. Piruvat kinaz eksikliği de kalıtsal geçişli hemolitik anemi nedenidir, periferik yaymada eritrositlerde şekil bozuklukları ile giden bir hastalıktır, enzim düzeyi bakmak tanıda gereklidir(81). Sarılık öyküsü, fizik muayenede Splenomegali olması ve laboratuvar bulgularından LDH ve indirekt bilirubin artışı, haptoglobulin azalması, hemoglobinüri ve hemosiderinüri hemoliz tanısını kesinleştirir(77).

Hemoglobinopatiler kronik hemolitik anemiye en sık yol açan nedenlerdendir(82). En sık görülen hemoglobinopatiler, talasemi sendromları ve orak hücreli anemidir. Talasemi sendromlarından daha önce bahsedilmiştir. Orak hücreli anemi eritrositin beta globin zincirinde 6.sıradaki glutamik asitin yerine valin gelmesi sonucu oluşan hemoglobin S isimli hemoglobinle karakterizedir(7). Bu yeni oluşan orak şeklindeki hücreler dolaşıma çıktığında mikrovasküler derecede tıkanıklık yaparlar. Bu durum hastalarda akut göğüs ağrısı, sekestrasyon, organ hasarı, vazooklüziv kriz, hemolitik ve aplastik kriz, pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon şeklinde kendini gösterir(83). Tanısında; periferik yaymada oraklaşmış

eritrositler, Howell Jolly cisimcikleri görülebilir. Kesin tanıda hemoglobin ve protein elektroforezi, DNA analizi yapılmalıdır(83). Kan transfüzyonu tedavide yapılmaktadır, kök hücre transplantasyonu da bazı hastalarda faydalı bulunmuştur(83).

Eritrosit dışı nedenlere bağlı olarak gelişen mikroanjiyopatik hemoliz nedenleri arasında; TTP, HÜS ile giden yaygın damar içi pıhtılaşmasına neden olan hastalıklar, siklosporin ve mitomisin gibi ilaçlar ve vasküler hemolize neden olan hastalıklar sayılır(7).

Retikülosit sayısının düşük saptandığı durumlarda, kemik iliğinde eritrosit yapımını azaltan enfeksiyonlar (sepsis, meningokoksemi, atipik pnömoni), konjenital hipoplastik anemi, kronik hastalıklar (böbrek, karaciğer vs) ve maligniteler akla gelmelidir(84). Lösemi, aplastik anemi, konjenital aplastik anemi ve edinsel aplastik anemi total kemik iliği yetersizliği ile seyreder. Lösemi, hemoliz ve pansitopeninin eşlik ettiği, blast isimli hematopoetik hücrelerde kontrolsüz çoğalma olan multifaktöriyel bir hastalıktır(85). Aplastik anemiler; kanda ve kemik iliğinde pansitopeni ile seyreder, gerçek bir kemik iliği yetersizliğidir(86). Konjenital (fanconi tipi) aplastik anemi, en sık görülen kalıtsal (otozomal resesif) kemik iliği yetersizliğidir(86). İskelet anormallikleri (radial kemik ve parmaklarda defekt, boy kısalığı, mikrosefali), hiperpigmentasyon, genitoüriner sistemde defekt ile birliktelik gösterebilir. Kemik iliği hiposelülerdir, yağlıdır, eritroid seride artış vardır ve inefektif eritropoez de görülebilir(87). Kan transfüzyonu ve androjenler tedavide kullanılsa da asıl tedavi kemik iliği transplantasyonudur(87). Edinsel aplastik anemide, kemik iliğinde İnfiltrasyon, yağlanma ve retikülünde artış görülür. Altta İmmün bir sebep yatar. Tanısı, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılarak konur. Tedavisinde; immün supresyon, siklofosfamid ve kemik iliği transplantasyonu düşünülebilir(87).

2.7. MAKROSİTER ANEMİLER

Makrositer anemiler, MCV değerinin yaşa göre belirlenmiş olan değer 2 SD üzerinde olmasıdır. Eritrositler büyüktür. Vitamin B12 (kobalamin) ve folik asit eksikliği eritrositlerde makrositoza yol açan anemilerin megaloblastik alt grubunda yer alan önemli nütrisyonel anemi sebeplerindendir(88). Megaloblastik anemilerde, DNA sentezinde bozulma vardır ve bu sebeple eritrosit öncüller büyük boyutlardadır. Çekirdeğin olgunlaşması yavaşlamıştır, RNA sentezinde herhangi bir sorun olmadığı

için sitoplazma tam olarak olgunlaşmıştır. Çekirdek ve sitoplazma uyumsuzluğu vardır.

Vücudumuzdaki sürekli yenilenen hücrelerden olan gastrointestinal sistemdeki epitel hücreleri, epidermis hücreleri, serviks ve vajen hücreleri, testisin germinal hücreleri ve hematopoetik hücreler DNA sentezinden etkilendiği için, vitamin B12 ve folik asit eksikliğinden de etkilenirler.

2.7.1. Vitamin B12 Eksikliği Anemisi

Vitamin B12, ortasında kobalt olan korrin halkasından oluşan metaloproteindir. İnsanlarda sentezlenmez ve diyetle özellikle hayvansal gıdalarla alınması gereklidir. Hayvanlar da bağırsaklarında bulunan bakterilerle veya diğer hayvansal gıdalarla beslenerek ve bir de vitamin B12 üretebilen bakterileri içeren bitkilerle beslendiklerinde B12 vitamini almış olurlar(89).

B12 vücutta karaciğerde depolanır, suda eriyebilme özelliğine sahiptir ve depolanabilen tek B vitamini çeşididir. Diyetle günlük olarak 5-30 µg B12 vitamini alınır ve 1-5 µg emilim sağlanır. 1-5 mg arası depolanan B12 vitamini eksikliğinin ortaya çıkması birkaç yıl sürebilir(90).

Vitamin B12, homosisteinin metiyonine dönüşümü ve metilmalonil CoA'dan süksinil CoA oluşumunda kofaktör olarak rol oynar. Bu mekanizmalar sonucunda oluşan ürünler DNA, RNA ve protein sentezinde önemlidir(91). B12 eksikliği durumunda, mekanizmaların başındaki maddeler birikeceği için, homosistein ve matilmalonik asit ölçümü B12 eksikliği tanısında önemlidir(92).

B12 vitamini eksikliğinin nedenleri gruplara ayrılır; diyetle yetersiz alınması, emiliminin yetersiz olması, taşınmasında kusur olması ve metabolizmasında bozukluk olması olarak sınıflandırılabilir.

B12 eksikliği en sık olarak 6-18 aylar arasında klinik bulgu vermektedir; kilo kaybı, tartı alamama, kusma, iştahsızlık, solukluk, kronik ishal gibi nonspesifik şikayetler vardır. Hastaya öyküde anne sütünü ne kadar süre aldığı, annenin beslenmesi, hastanın beslenmesinde kırmızı et, süt, yumurta ve deniz ürünleri tüketimi ilk sorulması gerekenlerdendir. Daha büyük çocuklarda hafif sarılık, kronik ishal veya kabızlık, unutkanlık, dilde yanma hissi, mental durumda bozulma, okul başarısında azalma gibi şikayetler görülebilmektedir(93). Ek olarak; gastrik cerrahi işlem öyküsü,

malabsorpsiyon varlığı, uzun süreli histamin 2 reseptör blokörü ve proton pompa inhibitörü kullanımını da sorgulamak gereklidir. Fizik muayenede büyüme-gelişme geriliği, solukluk, atrofik glossit, hipotoni, kaslarda güçsüzlük, ciltte hiperpigmentasyon, konvülziyon, ataksi, sarılık, sistolik üfürüm görülebilir(7). Çocukların B12 vitamini depolarının daha az olması, sinir sisteminin gelişmeye devam etmesi sebebiyle daha duyarlı olması sebebiyle nörolojik bulgular daha erken ortaya çıkmaktadır(94).

B12 eksikliğinde görülen en önemli laboratuvar bulgusu MCV artışıdır. Tabloya eşlik eden demir eksikliği anemisi, talasemi ve kronik hastalık anemisi durumunda MCV normal veya düşük de olabilmektedir(95). Tabloya nötropeni ve trombositopeni eşlik edebilir, pansitopeni de görülebilir ve bu durum aplastik anemiyi taklit edebilir(7). Periferik yaymada makrositoz, poikilositoz, anizositoz, hipersegmente nötrofil ve daha az sıklıkta megaloblastik özellikteki çekirdekli eritrositler görülebilmektedir(7). Kemik iliği incelemesi yapmak gerekli değildir. Yapılırsa, hiperselüler bir kemik iliği, megaloblastik değişimler, eritroid serinin hiperplazisi, dev metamyelositler ve bandlar görülebilir(7). İnefektif eritropoez sebebiyle LDH, serum demiri ve bilirubin değerleri yüksek, haptoglobulin ise düşüktür. Serumda homosisteinin, serum ve idrarda metil malonik asidin düzeyi yüksek olabilir(96).

Anamnez, klinik ve laboratuvar sonuçları ile hastada B12 eksikliği düşünüyorsak, B12 düzeyi ölçülerek tanı konulmalıdır. B12 düzeyi <200 pg/mL altında bir değerdeyse eksiklik olarak değerlendirilir. 200-300 pg/mL arası sınırdaki bir eksiklik ve 300 pg/mL üzeri normal değer olarak kabul edilmektedir. Bazı vakalarda eksiklik olarak değerlendirilse bile B12 düzeyi normalken, bazen eksiklik olarak değerlendirilmeyen durumlarda serum düzeyi düşük görülebilir(7).

Çocuklarda günlük alınması gereken B12 miktarı, genç erişkin yaşa ilerledikçe büyüme ve gelişme ile artar. Özellikle adolesan, gebelik ve emzirme dönemlerinde daha fazladır(93). Hafif B12 vitamini eksikliği durumunda, içerik olarak B12 vitamininden zengin besinlere diyetle daha fazla yer verilmesi yeterlidir(97).

B12 eksikliğinde standart bir tedavi algoritması yoktur. Eskiden parenteral tedavi daha çok tercih edilirken, enteral tedavi artık daha sık kullanılmaktadır. Parenteral tedavide intramuskuler veya subkutan enjeksiyon, enteral tedavide tablet

veya sprey formlar bulunmaktadır. İki tedavi şeklinin birbirine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Fakat; pernisiyöz anemi, Immerslund Grasbeck sendromu, emilim bozuklukları, intrensek faktör eksikliği, terminal ileum yokluğu gibi bazı durumlarda parenteral yol tercih edilmektedir(7). B12 eksikliğine ek olarak nörolojik bulgu yoksa, oral tedavi ilk tercih olmalıdır(98). Hafif veya orta düzeyde B12 eksikliği anemisi görülen çocuklarda ve yaşlı hastalarda enteral formlar tercih edilmektedir(99). Parenteral formda siyanokobalamin ve hidroskobalamin, enteral formda metilkobalamin ve siyanokobalamin bulunmaktadır. Oral tedavi için doz çocuklarda günlük olarak 10-30 µg/kg/gün olarak önerilmektedir(93). Oral tedaviye alternatif görülen intranasal sprey formlar haftada bir defa, bir burun deliğine 1 kez puff (500 µg) olarak uygulanmaktadır. Türk Hematoloji Derneği (THD) tedavi kılavuzlarında; vitamin B12 tedavisi 250-1000 µg/gün olarak ilk hafta her gün, takip eden iki haftada, haftalık iki gün, sonrasında takip eden iki hafta da haftada bir gün olarak verilir. Son olarak aylık tedavi planına geçilir ve bu da altı ay kadar devam eder. Daha küçük olan çocuklarda doz 50-100 µg olarak, adölesan ve erişkin yaşta 1000 µg olarak tedavi başlanır. Özellikle küçük çocuk ve bebeklerde tedavinin başında ortaya çıkma ihtimali olan ağır hipokalemi ve ani ölüm riskinden dolayı ilk dozların düşük verilmesi daha uygundur(100).

Tedaviye başlandığı zaman, ilk gün inefektif eritropoez düzelir, kemik iliğindeki depo demir seruma geçer. 2.günde retikülosit düzeyi artmaya başlar, normoblastik eritropoez meydana gelir. 5.güne gelince, retikülositoz görülür, eritrosit sayısı yükselir ve MCV değeri düşer, metilmalonik asit ve homosistein seviyeleri azalmaya başlar. 2.haftada nörolojik bulgular gerilemeye başlar, nötrofil hipersegmentasyonu artık görülmez. 6-8.hafta civarlarında hemogram parametreleri başka bir hastalık eşlik etmiyorsa düzelir(7).

2.7.2. Folik Asit Eksikliği Anemisi

Folat (B9 vitamini) suda çözünebilen esansiyel bir vitamindir. Bu vitaminin diyetle alınan ve kararsız yapıdaki formuna folat, biyoyararlanımı yüksek olan ve kararlı yapıdaki sentetik formuna folik asit denilmektedir(101).

Folat; yeşil yapraklı sebzeler, karaciğer, böbrek, fasulye, yumurta sarısı, tahıllar, fındık, fıstık, mantarlar ve çilek, kivi gibi gıdalarla vücuda alınmaktadır.

Besinlerin fazla ısınması ve kaynatılması folik asit miktarını azaltmaktadır. Anne sütündeki folik asit miktarı yeterlidir. Hem insanlar hem de hayvanlar paraaminobenzoik asit (PABA) sentezleyemedikleri ve glutamatu pteroiik asitle birleştiremedikleri için folatı dışarıdan almak zorundadırlar(101).

Çocuklarda günlük dışarıdan alınması gereken miktar, ergenliğe doğru yaş ilerledikçe artmaktadır ve 80-400 µg arasındadır. Prematüreler, düşük doğum ağırlıklı bebekler, gebeler ve emziren kadınlarda ihtiyaç daha fazladır. Büyüme hızının arttığı dönemlerde ve hemolitik anemi hastalarında kemik iliğinde eritrosit yapımında artma olmasından dolayı ihtiyaç da artacaktır. Folik asit alımı biterse, eksiklik aylar içinde ortaya çıkar ve birkaç ay içinde de megaloblastik anemi gelişir(102).

Folat; tek karbon metabolizması, DNA ve RNA sentezi, DNA metilasyonu, pürin sentezi, amino asit metabolizması, hücre bölünmesi ve homosistein metabolizması gibi çeşitli metabolik süreçlerde tek karbon vericisi olarak rol oynamaktadır(103). Folat hem yapısında da önemli rol oynar. Eksikliğinde, anemi görülür. Folatın metabolizmasında yer alan en önemli basamaklardan biri homosisteinden metiyonin oluşumudur. Bu reaksiyonda metiyonin sentez enzimi katalizör olarak rol alır ve kofaktörü B12 vitamini dir. Folat ve B12 vitamini eksikliği durumunda hücre içinde ve kanda homosistein seviyeleri artar. Dokularda birikmiş olan homosistein arterioloskleroz riskini artırır(104). Bu sebeple folik asit tedavisi ile homosisteinin azaltılması sonucu inme riskinde azalma olur ve kardiyak kötü durumlardan korumuş olur(105).

Folat eksikliği oluşmasına sebep olan en büyük neden besinlerle alımın yetersiz olmasıdır. Bununla beraber gastrointestinal sistemden absorpsiyonun tam olmaması, folik aside ihtiyacın artması, folatın metabolizmasındaki ve taşınmasındaki bozukluklar da folat eksikliğine sebep olmaktadır(7). Bebeklerde özellikle folat depolarının az olması, adölesanlarda da hızlı büyüme nedeniyle ihtiyacın artmış olması sebebiyle eksiklik oluşma ihtimali daha fazladır.

Vitamin B12 eksikliğinde birkaç yıl içinde gelişen megaloblastik anemi, folik asit eksikliği birlikteliği olduğu zaman birkaç ay içinde ortaya çıkar(91). Gebelikte de folik asit takviyesi yapmak nöral tüp defekti gelişmesini, otizm spektrum bozukluklarını ve lösemi gelişme riskini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(106).

Folat ve B12 vitamini metabolizması birbiriyle ilişkilidir. B12 eksikliğinde oluşan megaloblastik anemi folik asit takviyesi ile tedavi edilebilir; ancak vitamin B12 eksikliğinde oluşan nörolojik hasar metilasyon döngüsünün devamlılığının sağlanamaması nedeniyle ağırlaşarak devam eder. Aneminin folik asitle maskelenmesi, vitamin B12 eksikliği anemisi tanısının zorlaşmasına ve nörolojik hasarın ilerlemesine neden olur(107,108).

Folat eksikliğinin klinik özellikleri anemi ile ilişkilidir. Folatın eksikliğine bağlı oluşan megaloblastik anemi en fazla hızlı büyüme dönemlerinde, yani 4-6.ay civarında ve hızlı büyüyen hücrelerde görülür. Şikayetlerin başında solukluk, güçsüzlük, uykusuzluk, egzersiz intoleransında azalma, taşikardi, iştahsızlık ve tartı alamama gibi nonspesifik semptomlar gözlenebilir. Daha büyük çocuklarda ishal veya kabızlık, okul başarısında düşme, unutkanlık görülebilir. Öncelikle hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Beslenme özellikleri, yeşil yapraklı sebze tüketip tüketmemesi, keçi sütü alıp almaması sorgulanmalıdır(109).

Folat eksikliğinin klinik belirtileri arasında ateroskleroz, myeloid seri elemanlarının fonksiyonlarında azalma sonucu bağışıklık azalması, periferik nöropati, derin tendon reflekslerinde azalma, malignitelerin görülme sıklığında artış gibi özellikler de görülebilir(109).

Fizik muayenede büyüme gelişmede gerilik, solukluk görülebilir. Ağız içinde ülserler görülebilir. B12 vitamini eksikliğinde görüldüğü gibi nörolojik bulgular da görülmekle beraber sıklığı daha azdır(110).

Folik asit eksikliğinde laboratuarda görülen en önemli hematolojik bulgu makrositik anemi olmasıdır(111). Normal ve makrositik hücreler birarada bulunduğu için, hemogramda RDW değeri de artmış olarak görülür. MCV değerinin normal olması folik asit eksikliği anemisini dışlamaz, mikrositoza yol açan durumlarla beraber görülmesi makrositozun görülmesini engelleyebilir. Periferik kan yaymasında makrositoz, poikilositoz, anizositoz ve hipersegmente nötrofiller görülebilir(109,111). Kemik iliği incelenirse; eritroid serinin hiperplazisi, megaloblastik değişiklikler, dev metamyelositler ve band nötrofiller, Howell-Jolly cisimcikleri görülebilir(1).

Folat vücutta depolanmadığından 8 saatlik açlık sonrası kanda folik asit düzeyine bakmak doğru bilgi vermektedir. Serum folik asit seviyesi sağlıklı bireylerde 5-20 ng/mL olmalıdır. Serumdaki değeri 3 ng/mL altında olması eksiklik, 3-5 ng/mL

arasında olması sınır değer kabul edilmektedir(1). Tanı şüpheliyse eritrosit folat düzeyine bakılmalıdır; çünkü kronik eksikliği göstermede daha etkindir. 150 ng/mL altı eksikliği gösterir. Yine folik asit eksikliğinden şüphelenildiğinde hemogram ile vitamin B12 ve homosistein düzeyine beraber bakılmalıdır(109,111). Hastada B12 vitamini eksikliği yoksa, homosistein düzeyinin yüksek olması folat eksikliği konusunda özgülüğü yüksektir.

Folik asit eksikliğini önleme ve sebep olduğu durumlardan koruma amaçlı, Sağlık Bakanlığı 2002 yılından itibaren prekonsepsiyonel dönemden başlayarak postkonsepsiyonel 3.ayın bitimine dek normal beslenmeye ek olarak 400 µg folik asit alımını önermektedir(112). Öncelikle, hastanın diyeti düzenlenmelidir.

Yetersiz diyet alımı, hemolitik anemi, antiepileptik ilaç kullanımı, hemodiyalize bağlı gelişen durumlarda günde 5 mg folik asidin 4 ay kullanılması önerilmektedir(113). Genel olarak 1-5 mg/gün dozunda folik asit tedavisi önerilmektedir(1,113).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

1 Ocak 2020 ve 1 Ekim 2022 tarihleri arasında İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi Polikliniği'ne başvuran adölesan yaş grubundaki anemi tanısı olan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 23.02.2023 tarih ve B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/44 sayılı onayı alındı (Bkz. Ek 1).

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematolojisi Polikliniği'ne 1 Ocak 2020-1 Ekim 2022 tarihleri arasında başvuran ve anemi tanısı alan adölesan hastalar çalışmaya dahil edildi.

* 9-18 yaş aralığı dışında olanlar

* Anemi tanısı olmayanlar çalışmadan dışlandı.

Bu kriterlere göre incelenen hastalardan 548 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız tek merkezli, kesitsel, retrospektif olarak tasarlanmıştır.

Hastaların ilk başvurularındaki hemogram parametreleri tek tek incelendi ve yaşına göre anemik hastalar değerlendirmeye alındı. Seçilen hastaların yaşı, yaş grubu, başvuru şikayetleri, WBC, RBC, HGB, HCT düzeyleri, MCV, MCH, MCHC, RDW indeksleri, serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, mentzer indeksi ve hemoglobin elektroforezi, folik asit, vitamin B12, ferritin, çinko, retikülosit, G6PD düzeyi, PK düzeyi, direkt coombs ve anemi etyoloji bilgileri SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) programına girildi.

Hastalar yaş grubuna göre 9-12 yaş erken adölesan dönem olarak ve 12-18 yaş geç adölesan dönem olarak adlandırıldı. Yine hastalar hemoglobin <7 g/dL olanlar ağır anemik, hemoglobin 7-9 g/dL aralığında olanlar orta derece anemik ve hemoglobin >9 g/dL olanlar ise hafif derece anemik olarak gruplandı. Hastalar anemi etyolojisine göre eritrosit yapımında bozulma, kanama ve hemolitik anemi olarak gruplandırıldı. Eritrosit morfolojisine göre MCV <77 fL mikrositer anemi, 77-85 fL aralığını normositer anemi ve MCV >85 fL makrositer anemi olarak sınıflandırıldı(1).

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22 paket programı kullanıldı. Niteliksel veriler sayı ve yüzde olarak, nicel veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. Niteliksel veriler Ki-kare ve Fisher's Exact Test ile değerlendirildi. Süreklilik gösteren

verilerin korelasyonu Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Süreklilik gösteren verilerin normallik testi Kolmogorov-Smirnov ile yapıldı. Dağılımı normal olan değişkenlerin karşılaştırması Student T-test ile, dağılımı normal olmayan değişkenlerin karşılaştırılması için Man Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Hastanemiz Çocuk Hematoloji Polikliniği'ne başvuran 9-18 yaş arası adölesan anemi tanılı 548 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 379'u (%69,2) kız, 169'u (%30,8) erkektir. Hastaların yaş ortalaması 13.8 ± 2.5 idi. Hastaların 113'ü (%20,6) erken adölesan dönem, 435'i (%79,4) geç adölesan dönem yaş grubundaydı. Çalışmaya katılan tüm hastalar hemoglobin değerine göre sınıflandırıldığında; Hb<7 g/dL olan 48 hasta (%8,8) ağır anemik, Hb 7-9 g/dL arası olan 99 hasta (%18,1) orta derece anemik ve Hb>9 g/dL olanlar 401 hasta (%73,2) hafif derece anemik saptanmıştır. Hastalar anemi etyolojisine göre değerlendirildiğinde; 443'ünde (%80,8) eritrosit yapım bozukluğu, 37'sinde (%6,8) kanama ve kanama bozuklukları ve 68'inde (%12,4) hemoliz saptandı(Tablo 6).

Anemi etyolojilerinin detaylı olarak incelenmesinde; hastaların çoğunluğunu nutrisyonel eksikliklere bağlı olarak gelişen anemiler oluşturmaktaydı. 301'inde (%54,9) demir eksikliği anemisi, 120'sinde (%21,9) vitamin B12 eksikliği anemisi, 94'ünde (%17,2) folat eksikliği anemisi, 8'inde (%1,5) çinko eksikliğine bağlı anemi saptandı. Diğer nedenler daha nadir görüldü; 33 hastada (%6) akut lösemi, 23'ünde (%4,2) solid tümöre bağlı malignite, 11'inde (%2) fanconi aplastik anemisi, 9'unda (%1,6) lenfoma ve 7 hastada (%1,3) kronik hastalık anemisi görüldü. Hemolitik anemilerin sıklığı daha azdı; 43'ü (%7,8) talasemi taşıyıcısı, 7'si (%1,3) talasemi majör, 6'sı (%1,1) orak hücreli anemi, 4'ü (%0,7) G6PD eksikliği, 3'ü (%0,5) talasemi intermedia, 3'ü (%0,5) herediter sferositoz, 2'si (%0,4) otoimmün hemolitik anemi, 1'i (%0,2) pirüvat kinaz eksikliği ve 1'i de (%0,2) Evans sendromu tanısı almıştır. Kanama bozukluğu saptanan hastalar nedensel olarak değerlendirildiğinde; 13'ünde (%2,4) immün trombositopenik purpura, 12'sinde (%2,2) von willebrand hastalığı ve 12'sinde (%2,2) faktör eksikliği olduğu görüldü. Tablo 6'da hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 6: Tüm Hastaların Demografik Verileri

	Tüm hastalar n=548, %
Yaş (yıl)	13.8 ± 2.5
Erken Adölesan	113 (20.6)
Geç Adölesan	435 (79.4)
Cinsiyet	
Kız	379 (69.2)
Erkek	169 (30.8)
Hemoglobin, g/dL	
<7	48 (8.8)
7-9	99 (18.1)
>9	401 (73.2)
Etyolojik sınıflama	
Eritrosit yapımında bozulma	443 (80.8)
Demir eksikliği anemisi	301 (54.9)
Vitamin B12 eksikliği anemisi	120 (21.9)
Folat eksikliği anemisi	94 (17.2)
Çinko eksikliği anemisi	8 (1.5)
Fanconi Anemisi	11 (2.0)
Lösemiler	33 (6.0)
Lenfomalar	9 (1.6)
Solid tümörler	23 (4.2)
Kronik hastalık anemisi	7 (1.3)
Kanama Bozuklukları	37 (6.8)
İmmün trombositopenik purpura	13 (2.4)
Von Willebrand hastalığı	12 (2.2)
Faktör eksikliği	12 (2.2)
Hemolitik anemiler	68 (12.4)
Talasemi taşıyıcılığı	43 (7.8)
Talasemi intermedia	3 (0.5)
Talasemi major	7 (1.3)
G6PD eksikliği	4 (0.7)
Pirüvat kinaz eksikliği	1 (0.2)
Orak hücreli anemi	6 (1.1)
Hereditör sferositoz	3 (0.5)
Evans Sendromu	1 (0.2)
Otoimmün hemolitik anemi	2 (0.4)

Hastaların polikliniğe başvuru şikayetlerine bakıldığında; 128 hastanın (%23,4) anemi ile ilgili şikâyet veya bulguları olmayıp başka bir nedenle alınan tetkiklerinde anemisi saptanarak tarafımıza yönlendirilmişti. Diğer hastalara bakıldığında 73 hastada (%13,3) halsizlik, 70 hastada (%12,8) uzun süren menstrüel kanama ve 37 hastada (%6,8) iştahsızlık saptanmıştı. Bunlar tüm hastaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır(Tablo 7).

Tablo 7: Hastaların Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Şikâyet	n (548)	%
Yönlendirme	128	23,4
Halsizlik, yorgunluk	73	13,3
Uzun süren menstrüel kanama	70	12,8
İştahsızlık	37	6,8
Saç dökülmesi	26	4,7
Kas ağrısı	22	4,0
Boyunda şişlik	21	3,8
Unutkanlık	21	3,8
Üşüme	20	3,6
Bayılma	20	3,6
Döküntü	20	3,6
Burun Kanaması	14	2,6
Bulantı-kusma	12	2,2
Kilo alamama / Kilo kaybı	11	2,0
Ateş-öksürük	11	2,0
Sarılık	11	2,0
Karın ağrısı	9	1,6
Solukluk	9	1,6
Baş ağrısı	7	1,3
Çarpıntı	5	0,9
Toprak yeme	1	0,2

Anemik hastalarımızı adölesan dönem ve cinsiyetlerine göre değerlendirdiğimizde; erken adölesan dönemdeki hastaların 61'i (%54) kız cinsiyette, 52'si (%46) erkek cinsiyetteydi. Geç adölesan dönemdeki hastaların 318'i (%73,1) kız cinsiyette, 117'si (%26,9) erkek cinsiyette idi. Geç adölesan dönemde kız hastaların sayısı daha fazla idi. Erken ve geç adölesan dönem, cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$)(Tablo 8).

Hastalar yaş gruplarına göre sık görülen anemi etyolojileri açısından karşılaştırıldı. Erken adölesan dönemdeki hastaların 80'inde (%70,8) eritrosit yapımında bozulma, 9'unda (%8) kanama bozukluğu ve 24'ünde (%21,2) hemolitik anemi saptandı. Geç adölesan dönemdeki hastaların ise 363'ünde (%83,4) eritrosit yapımında bozulma, 28'inde (%6,4) kanama bozukluğu ve 44'ünde (%10,1) hemolitik anemi saptandı. Erken ve geç adölesan dönem arasında anemi etyolojilerine göre yapılan karşılaştırmada; geç adölesan dönemde eritrosit yapımında bozulma, erken adölesan döneme göre daha yüksek oranda saptanmış olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Hemolize bağlı olarak gelişen anemiler ise erken adölesan dönemdeki hastalarda daha yüksek oranda saptanmış olup; aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Erken ve geç adölesan dönemdeki hastalar anemi derinliğine göre ve anemi etyolojilerinden kanama bozukluğuna göre karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,575$; $p=0,564$ sırasıyla)(Tablo 8).

Erken ve geç adölesan dönemdeki hastalar, eritrosit yapımında bozulmaya bağlı anemiler açısından karşılaştırıldığında; demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği anemisi, folat eksikliği anemisi geç adölesan dönemde daha yüksek oranda saptanmış olup, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=<0,001$; $p=0,048$; $p=0,001$ sırasıyla)(Tablo 8).

Tablo 8: Yaş Grubuna Göre Hasta Verileri

	Geç Adölesan, % n=435	Erken Adölesan, % n=113	p değeri
Cinsiyet			
Kız	318 (73.1)	61 (54.0)	<0.001*
Erkek	117 (26.9)	52 (46.0)	
Hemoglobin, g/dL			
<7	39 (9.0)	9 (8.0)	0.575
7-9	82 (18.9)	17 (15.0)	
>9	314 (72.2)	87 (77.0)	
Etyolojik sınıflama			
Eritrosit yapımında bozulma	363 (83.4)	80 (70.8)	0.004*
Kanama Bozuklukları	28 (6.4)	9 (8.0)	
Hemolitik anemiler	44 (10.1)	24 (21.2)	
Eritrosit yapımında bozulma	363 (83.4)	80 (70.8)	0.002*
Demir eksikliği anemisi	258 (59.3)	43 (38.1)	<0.001*
Vitamin B12 eksikliği anemisi	103 (23.7)	17 (15.0)	0.048*
Folat eksikliği anemisi	87 (20.0)	7 (6.2)	0.001*
Çinko eksikliği anemisi	7 (1.6)	1 (0.9)	0.484
Kronik hastalık anemisi	5 (1.1)	2 (1.8)	0.441
Lenfomalar	6 (1.4)	3 (2.7)	0.277
Lösemiler	21 (4.8)	12 (10.6)	0.022*
Solid tümörler	17 (3.9)	6 (5.3)	0.508
Fanconi Anemisi	8 (1.8)	3 (2.7)	0.403
Kanama Bozuklukları	28 (6.4)	9 (8.0)	0.564
İmmün trombositopenik purpura	9 (2.1)	4 (3.5)	0.270
Von Willebrand hastalığı	11 (2.5)	1 (0.9)	0.255
Faktör eksikliği	8 (1.8)	4 (3.5)	0.220
Hemolitik anemiler	44 (10.1)	24 (21.2)	0.001*
Talasemi taşıyıcılığı	29 (6.7)	14 (12.4)	0.044
Talasemi intermedia	3 (0.7)	0 (0.0)	0.499
Talasemi major	4 (0.9)	3 (2.7)	0.158
G6PD eksikliği	0 (0)	4 (3.5)	0.002*
Pirüvat kinaz eksikliği	0 (0)	1 (0.9)	0.206
Orak hücreli anemi	5 (1.1)	1 (0.9)	0.640
Hereditör sferositoz	2 (0.5)	1 (0.9)	0.501
Evans Sendromu	1 (0.2)	0 (0)	0.794
Otoimmün hemolitik anemi	1 (0.2)	1 (0.9)	0.370

Hastaların dosyasındaki öykü ve fizik muayene bulgularından edinilen bilgilere göre; et ve et ürünleri tüketimi az olan 34 (%6,2) hasta, menorajisi olan 111 hasta (%29,2) saptanmıştır. Geç adölesan dönemde et ve et ürünleri tüketimi azlığına bağlı gelişen anemiler ve mens kanaması bozukluğuna bağlı gelişen anemiler daha fazla görüldü. Aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p=0,008; p=0,003 sırasıyla)(Tablo 9).

Tablo 9: Yaş Grubuna Göre Etyoloji Verileri

	Geç Adölesan,% n=435	Erken Adölesan,% n=113	p değeri
Et ve et ürünleri tüketimi azlığı	33 (7.6)	1 (0.9)	0.008*
Menoraji	103 (32.3)	8 (13.1)	0.003*

Erken ve geç adölesan yaş grupları nütrisyonel anemiler ve birliktelikleri açısından incelendiğinde; nütrisyonel anemilerden kombine demir eksikliği ve folik asit eksikliği anemisi erken adölesan dönemde 1 (%0,9) hastada, geç adölesan dönemde 37 (%8,5) hastada görülmüş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,004). Diğer nutrisyonel anemiler arasında gruplar birbirine benzer olarak saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Yaş grubuna Göre Nutrisyonel Anemilerin Dağılımı

	Geç Adölesan,% n=303	Erken Adölesan,% n=53	P Değeri
Yalnız Demir eksikliği	150 (34,5)	32 (28,3)	0.215
Yalnız B12 eksikliği	18 (4.1)	6 (5.3)	0.588
Demir eksikliği+B12 Eksikliği	46 (10.6)	8 (7.1)	0.267
Yalnız Folat eksikliği	13 (3)	4 (3.5)	0.763
Demir eksikliği+ Folat Eksikliği	37 (8,5)	1 (0,9)	0.004*
Demir eksikliği+ Çinko Eksikliği	2 (0.5)	0	1
B12 +Folat Eksikliği	16 (3.7)	1 (0.9)	0.127
Folat+Çinko Eksikliği	1 (0.2)	0 (0)	1
Demir +B12 + Folat Eksikliği	19 (4.4)	1 (0.9)	0.079
Demir + B12 + Folat + Çinko Eksikliği	1 (0.2)	0	1

Demir eksikliği anemisi tanısı alan hastaların ortalama demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin ve transferrin saturasyonu değerleri tablodaki gibidir (Tablo 11).

Tablo 11: Demir Eksikliği Anemisi Olan Hastaların Biyokimya Değerleri

Demir Eksikliği Anemisi n=301	
Ortalama±SD Dağılımı	
TDBK, ug/dL	418 ± 65
Ferritin, ng/mL	8.6 ± 6.5
Ortanca Değer	
Transferrin, %	29 [19-52]
Demir, ug/dL	6 [3.8-11.5]

Vitamin B12 eksikliği anemisi tanısı alan hastaların laboratuvarındaki ortalama B12 değeri 196 ± 56 pg/mL olarak bulunmuştur. Folik asit eksikliği tanısı alan hastaların, folat ortalama laboratuvar değeri 3,7±1,1 ng/mL olarak bulunmuştur.

Erken ve geç adölesan dönemdeki hastalar hemogram parametreleri açısından karşılaştırıldığında; MCHC, MPV ve RDW değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=<0,001; p=0,007; p=0,015 sırasıyla). Hb, Hct, Rbc, MCV, MCH, trombosit değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,427; p=0,607; p=0,631; p=0,640; p=0,077; p=0,176 sırasıyla)(Tablo 12).

Tablo 12: Yaş Grubuna Göre Hemogram Verileri

	Geç Adolesan,% n=435	Erken Adolesan,% n=113	p değeri
Ortalama±SD Dağılımı			
HB, g/dL	10.4 ± 2.3	10.5 ± 2.1	0.427
RBC, 10 ⁶ /uL	4.4 ± 0.8	4.3 ± 0.9	0.631
HCT, %	32.8 ± 6.4	32.5 ± 5.7	0.607
MCV, fL	75.2 ± 11.9	75.7 ± 11.3	0.640
MCH, pg	23.8 ± 4.9	24.7 ± 4.4	0.077
MCHC, g/dL	31.4 ± 2.3	32.3 ± 1.8	<0.001*
MPV, fL	9.3 ± 1.0	8.9 ± 1.9	0.007*
PLT, 10 ³ /uL	307 ± 116	289 ± 140	0.176
RDW, 10 ³ /uL	17.1 ± 7.1	15.5 ± 2.7	0.015*
MPV, fL	9.3 ± 1.1	8.9 ± 1.3	0.007
Ortanca Değer			
MON, 10 ³ /uL	440 (370-590)	410 (330-565)	0.311
EOS, 10 ³ /uL	100 (50-180)	150 (60-475)	0.174

Erken ve geç adölesan dönemdeki hastalar biyokimya değerleri açısından karşılaştırıldığında; demir, transferrin saturasyonu, ferritin, folik asit değerleri geç adölesan dönemde daha düşük saptanmış olup, her iki adölesan dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,017; p=0,015; p<0,001; p=<0,001 sırasıyla). TDBK ise geç adölesan dönemde daha yüksek saptanmış olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,012)(Tablo 13).

Tablo 13: Yaş Grubuna Göre Biyokimya Verileri

	Geç Adolesan,% n=435	Erken Adolesan,% n=113	p değeri
Ortalama±SD Dağılımı			
Mentzer İndeksi	18.4 ± 9.5	19.0 ± 7.8	0.557
TDBK, ug/dL	401 ± 77	370 ± 83	0.012*
Ortanca Değer			
Demir, ug/dL	29 (22-62)	34 (22-54)	0.017*
Transferrin, %	6.7 (5.3-19.4)	9.4 (5.6-17.2)	0.015*
Ferritin, ng/mL	7.8 (4.3-26.0)	14 (6.1-103)	<0.001*
Retikülosit, %	1.1 (0.9-1.6)	1.4 (0.8-1.9)	0.140
CRP, mg/L	0.3 (0.2-1.1)	0.4 (0.2-2.0)	0.944
Folik Asit, ng/mL	5.8 (4.5-8.3)	11.2 (8.7-12.5)	<0.001*
B12 Vitamini, pg/mL	320 (234-505)	395 (281-470)	0.930

Demir eksikliği anemisi ve talasemi taşıyıcısı tanısı almış hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında; her iki tanı grubu arasında literatüre uygun olarak hemoglobin, demir, HbA2 ve ferritin parametrelerinin demir eksikliği anemisinde daha düşük saptanmıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p=0,004; p<0,001; p<0,001; p<0,001 sırasıyla). Yine MCV, mentzer indeksi, TDBK değerlerinin talasemi taşıyıcısı tanısı alanlarda daha yüksek saptanması, literatürle uyumludur ve bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0,001; p<0,001; p<0,001

sırasıyla). RDW değeri açısından, her iki tanı grubundaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,400). Laboratuvar değerleri aşağıdaki Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14: Demir Eksikliği Anemisi ve Talasemi Taşıyıcılığı Olan Hasta Grubunun Laboratuvar Değerlerinin Kıyaslaması

	Demir Eksikliği Anemisi	Talasemi Taşıyıcılığı	p
	n=301	n=43	Değeri
Ortalama±SD Dağılımı			
Hemoglobin, g/dL	10.1 ± 2.2	11.1 ± 1.2	0.004*
MCV, fL	72.8 ± 10.5	62.3 ± 6.5	<0.001*
RDW, 10³/uL	17.6 ± 8.0	16.5 ± 2.2	0.400
Mentzer İndeksi	16.9 ± 5.3	11.3 ± 1.9	<0.001*
TDBK, ug/dL	418 ± 65	344 ± 49	<0.001*
HbA2	1.0 ± 0.1	1.7 ± 0.4	<0.001*
Ortanca Değer			
Demir, ug/dL	28 [19-52]	80 [57-109]	<0.001*
Ferritin, ng/mL	6 [3.8-11]	35 [21-55]	<0.001*

Demir eksikliği anemisinde Mentzer indeksinin>13 olması ve HbA2’nin <3,5 olması anlamlıdır (p<0,001). Talasemi taşıyıcılığında Mentzer indeksinin<13 olması ve HbA2’nin >3,5 olması anlamlıdır (p<0,001). Talasemi taşıyıcılığı ile HbA2’nin 3,5’ten büyük olması ileri derece korele olarak sonuçlanmıştır (r=0,725). Tüm bu sonuçlar literatüre uygundur ve Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15: Talasemi ve Demir Eksikliği Anemisinde Meitzner İndeksi ve HbA2 Korelasyonu

TANI		Mentzer İndeksi	HbA2
Demir Eksikliği Anemisi	r	0,194	0,451
	p	<0.001*	<0.001*
Talasemi Taşıyıcılığı	r	0,229	0,725
	p	<0.001*	<0.001*

Mentzer İndeksi>13, elektroforezde HbA2<3,5 demir eksikliği anemisi.
Mentzer İndeksi<13, elektroforezde HbA2>3,5 talasemi taşıyıcısı

MCV değerine göre hastalar değerlendirildi; mikrositer anemi grubunda hastaların 174'ü (%79,5) eritrosit yapımında bozulmaya bağlı anemi 30'u (%13,7) hemolitik anemi, 15'i (%6,8) kanama bozukluğuna bağlı anemi olarak saptandı. Normositer anemi grubunda hastaların 176'sı (%80) eritrosit yapımında bozulmaya bağlı anemi, 25'i (%11,4) hemolitik anemi, 19'u (%8,6) kanama bozukluğuna bağlı anemi olarak saptandı. Makrositer anemi grubunda hastaların 93'ü (%85,3) eritrosit yapımında bozulmaya bağlı anemi, 13'ü (%11,9) hemolitik anemi, 3'ü (%2,8) kanama bozukluğuna bağlı anemi olarak saptandı. MCV'ye göre hastaların anemi tanıları dağılımı Tablo 16'da gösterilmektedir. Çalışmamızdaki hastaların 219'u (%39,9) mikrositer anemi, 220'si (%40) normositer anemi, 109'u (%19,8) makrositer anemi tanılıdır. MCV'ye göre anemi etyolojileri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: MCV'ye Göre Anemi Etiyolojilerinin Dağılımı

Anemi etyolojileri	MCV						p
	Mikrositer anemi (<77 fL)		Normositer anemi (77-85 fL)		Makrositer anemi (>85 fL)		
	n (219)	%(40)	n (220)	%(40,1)	n (109)	%(19,9)	
Yapımda Bozulma	174	79.5	176	80.0	93	85.3	0.332
Hemolitik Anemi	30	13.7	25	11.4	13	11.9	
Kanama bozukluğu	15	6.8	19	8.6	3	2.8	

Hemoglobin değerine göre hastalar $Hb < 7$ g/dL ağır derece anemik, $Hb 7-9$ g/dL arası orta derece anemik ve $Hb > 9$ g/dL hafif derece anemik olarak gruplandırılıp demografik veriler ve tanı grupları incelendiğinde; hafif anemisi olan hastaların 261'i (%65,1) kız, 140'ı (%34,9) erkek; orta derece anemisi olan hastaların 81'i (%81,8) kız, 18'i (%18,2) erkek; ağır anemisi olan hastaların ise 37'si (%77,1) kız, 11'i (%22,9) erkekti; tüm anemi gruplarında kız hastalar çoğunlukta saptanmış olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,003$). Hafif anemisi olan hastaların 312'si (%77,8) eritrosit yapımında bozulmaya bağlı, 32'si (%8) kanama bozukluklarına bağlı ve 57'si (%14,2) hemolitik anemiydi; orta derece anemisi olan hastaların 88'i (%88,9) eritrosit yapımında bozulmaya bağlı, 2'si (%2) kanama bozukluklarına bağlı ve 9'u (%9,1) hemolitik anemiydi; ağır anemisi olan hastaların 43' (%89,6) eritrosit yapımında bozulmaya bağlı, 3' (%6,3) kanama bozukluklarına bağlı ve 2'si (%4,2) hemolitik anemiydi; tüm anemi grupları içinde aneminin şiddetinden bağımsız olarak eritrosit yapım bozuklukları yüksek oranda saptandı. Diğer etyolojik gruplarla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,033$). Hemoglobin düzeyleri arasında, erken ve geç adölesan dönem açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,575$). Hemoglobin düzeyleri arasında kıyaslandığında; demir eksikliği anemisi tanısı daha sıklıkla hafif anemiye neden olması ve lösemi tanısı daha çok ağır anemiye yol aması nedeniyle, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$; $p < 0,001$ sırasıyla). Talasemi taşıyıcılığı hafif anemiye yol aması sebebiyle, anemi derinliği grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmuştur ($p < 0,001$; $p=0,005$ sırasıyla). Anemi derinliğine göre hastaların zellikleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Anemi Derinliğine Göre Hasta Verileri

	Hgb<7 n=48	Hgb7-9 n=99	Hgb>9 n=401	p değeri
Cinsiyet				
Kız	37 (77.1)	81 (81.8)	261 (65.1)	0.003*
Erkek	11 (22.9)	18 (18.2)	140 (34.9)	
Yaş				
Erken adölesan	9 (18.8)	17 (17.2)	87 (21.7)	0.575
Geç adölesan	39 (81.3)	82 (82.8)	314 (78.3)	
Etyolojik sınıflama				
Yapımda bozulma	43 (89.6)	88 (88.9)	312 (77.8)	0.033*
Kanama Bozuklukları	3 (6.3)	2 (2.0)	32 (8.0)	
Hemolitik anemiler	2 (4.2)	9 (9.1)	57 (14.2)	
Yapımda bozulma	43 (89.6)	88 (88.9)	312 (77.8)	0.012*
Demir eksikliği anemisi	32 (66.7)	66 (66.7)	203 (50.6)	0.004*
B12 eksikliği anemisi	8 (16.7)	20 (20.2)	92 (22.9)	0.551
Folat eksikliği anemisi	3 (6.3)	16 (16.2)	75 (18.7)	0.092
Çinko eksikliği anemisi	0 (0.0)	3 (3.0)	5 (1.2)	0.282
Kronik hastalık anemisi	0 (0.0)	2 (2.0)	5 (1.2)	0.589
Lenfomalar	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.2)	0.187
Lösemiler	8 (16.7)	15 (15.2)	10 (2.5)	<0.001*
Solid tümörler	1 (2.1)	2 (2.0)	20 (5.0)	0.313
Fanconi Anemisi	1 (2.1)	2 (2.0)	8 (2.0)	0.999
Kanama Bozuklukları	3 (6.3)	2 (2.0)	32 (8.0)	0.105
İTP	1 (2.1)	0 (0.0)	12 (3.0)	0.213
Von Willebrand hastalığı	1 (2.1)	1 (1.0)	10 (2.5)	0.664
Faktör eksikliği	1 (2.1)	1 (1.0)	10 (2.5)	0.664
Hemolitik anemiler	2 (4.2)	9 (9.1)	57 (14.2)	0.074
Talasemi taşıyıcılığı	0 (0.0)	1 (1.0)	42 (10.5)	<0.001*
Talasemi İntermedia	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (0.2)	0.088
Talasemi Major	1 (2.1)	2 (2.0)	4 (1.0)	0.628
G6PD eksikliği	0 (0)	0 (0.0)	4 (1.0)	0.478
Pirüvat kinaz eksikliği	0 (0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.832
Orak hücreli anemi	0 (0)	2 (2.0)	4 (1.0)	0.509
Hereditör sferositoz	0 (0)	1 (1.0)	2 (0.5)	0.715
Evans Sendromu	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)	0.005*
Otoimmün hemolitik anemi	0 (0)	1 (1.0)	1 (0.2)	0.483

Hastalar anemi etyolojisine göre eritrosit yapımında bozulma, kanama bozuklukları ve hemolitik anemi olarak gruplandırıldığında; anemi etyolojileri arasında her tanı grubunun kız cinsiyette daha sık görülmesi nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,002). Anemi etyolojileri arasında erken adölesan ve geç adölesan dönem yaş grupları açısından, geç adölesan dönemde tüm tanıların daha sık görülmesi nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,004). Anemi etyolojileri arasında, anemi derinliği açısından hafif anemilerin daha sık görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (p=0,033). Tanı gruplarına göre demografik veriler Tablo 18’de görülmektedir.

Tablo 18: Etyolojiye Göre Demografik Verilerin ve Anemi Derinliğinin Dağılımı

	Yapımda Bozulma n=443	Kanama Bozuklukları N=37	Hemolitik anemiler n=68	p Değeri
Cinsiyet				
Kız	315 (71.1)	29 (7.7)	35 (51.5)	0.002*
Erkek	128 (28.9)	8 (21.6)	33 (48.5)	
Yaş				
Geç adölesan	363 (81.9)	28 (75.7)	44 (64.7)	0.004*
Erken adölesan	80 (18.1)	9 (24.3)	24 (35.3)	
Hb, g/dL				
Hgb<7	43 (9.7)	3 (8.1)	2 (2.9)	0.033*
Hgb7-9	88 (19.9)	2 (5.4)	9 (13.2)	
Hgb>9	312 (70.4)	32 (86.5)	57 (83.8)	

5.TARTIŞMA

Anemi, çocuklar daha sık olmakla beraber her yaş grubundaki insanın etkilendiği küresel bir halk sağlığı sorunudur. Ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile anemi prevalansı doğru orantılıdır. Türkiye'deki anemi düzeyi %40 ile halk sağlığı üzerinde ciddi bir sorun teşkil etmektedir(114). Beş yaşın altındaki ve adölesan dönemdeki çocuklar büyüme ve gelişmenin hızlı olması nedeniyle özellikle risk altındadır(115). Anemilerin etyolojisinde nütrisyonel anemilerin daha sık görüldüğü bilinmektedir(116). Demir eksikliği ise küresel çapta aneminin en sık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm anemilerin yaklaşık %62.6'sını demir eksikliğinin oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir(115).

Etiyopya'da 2018 yılında yayınlanan okul çağındaki tüm çocukları içeren bir sistematik derlemede, aneminin artan yaşla beraber azaldığı gösterilmiştir(117). Bangladeş'te 2023 yılında yapılan çocuk ve adölesanların dahil edildiği bir sistematik derlemede ise artan yaşla beraber anemi sıklığının arttığı belirtilmiştir(118). Çolak ve arkadaşları tarafından ülkemizde 2008-2016 yılları arasında yapılan çalışmada çocuklarda yaş grupları değerlendirildiğinde anemi en sık 12-18 yaş arası çocuklarda görülmüştür. Bu yaş grubundaki çocuklarda demir, vitamin B12 ve folat eksikliklerinin görülme oranı da diğer yaş gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır(119). Çalışmamızda da geç adölesan dönem olarak sınıflandırdığımız 12-18 yaş arasında anemi sıklığı benzer şekilde daha fazladır, anemi sıklığı artan yaşla beraber artmıştır.

Thomas ve arkadaşları tarafından Hindistan'da yapılan bir çalışmada adölesanlarda nütrisyonel anemi sıklığı ve nedenleri araştırılmış, olguların %30,5'inde DEA, %79,5'inde folat eksikliği anemisi, %50'sinde vitamin B12 eksikliği anemisi ve %12'sinde kombine demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği anemisi saptandığı görülmüştür(120). Türkiye'de Denizli'de Balcı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 12-16 yaş arasında 1120 adölesan incelenmiş, anemi tespit edilen hastalardan %59'u DEA, %41'i kombine demir ve B12 vitamini eksikliği anemisi tanısı almıştır(121). Ankara'da Çetin ve arkadaşlarının 12-17 yaş arası 515 adölesanla yaptığı çalışmada DEA %15,1, vitamin B12 eksikliği anemisi %28,9 olarak bulunmuştur(122). Pektaş ve arkadaşlarının Aydın'da adölesanlarda yaptığı çalışmada

DEA sıklığı %38,7, vitamin B12 eksikliği anemisi sıklığı %9,1 olarak tespit edilmiştir(123). Diğer çalışmalara benzer olarak, çalışmamızda anemi saptadığımız adölesan hastalarımızda sıklık sırasına göre %62,8'inde (n=182) DEA, %17,7'sinde (n=54) kombine demir ve vitamin B12 eksikliği anemisi, %9,4'ünde (n=38) kombine demir ve folik asit eksikliği anemisi saptanmıştır. Özellikle beslenme ve yaşam koşullarının kötü olduğu sosyoekonomik olarak orta-düşük seviye olan toplumlar kombine anemiler açısından da büyük risk altındadır. Bu sebeple Türkiye gibi nütrisyonel anemilere sık rastlanan ülkelerde anemi saptanan çocuklarda demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri ile mutlaka B12 vitamini, folik asit düzeyleri de değerlendirmelidir.

Çin'de 4-17 yaş grubu hastaları içeren nütrisyonel vitamin eksikliklerini inceleyen bir çalışmada, çinko eksikliğinin yaşla beraber arttığını, 11-17 yaş arasında %38-42 arasında bir orana sahip olduğu belirtilmiştir(124). Ülkemizde Bolu ilinde 6-15 yaş arası çocuklarda çinko eksikliği ve anemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren vaka-kontrol çalışmasında 349 çocuğun 38'inde (%10,9) serum çinko konsantrasyonu düşük, 21'i (%6,0) anemik saptanmıştır(75). Çalışmamızda az sayıdaki hastamızda çinko değerine bakılmıştı, benzer yaş grubundaki çinko eksikliğine bağlı anemi gelişen hastalar %1,6 oranında saptandı. Bu farklılığın çinko değerine bakılan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Etiyopya'da 9669 adölesan kızla yapılan bir meta analizde anemi sıklığı %19,1 olarak bulunmuş, risk faktörleri arasında menarşın başlaması ve uzun sürmesi ile beslenmeye bağlı özellikle DEA'nin daha sık olduğu görülmüştür(125). Amerika'da yapılan bir çalışmada; menoraji kliniği ile başvuran 1183 adölesan kız retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olguların %67'sinin ağır anemik olduğunu ve ciddi DEA'sinin morbidite üzerinde önemli bir payı olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada, APA önerisiyle DEA taramasının 0-3 yaş arası çocuklarda sağlam çocuk poliklinik takiplerinde uygulanmakta olduğunu, fakat adölesan dönemde DEA taramasının ACOG (American Congress of Obstetrician and Gynecologists) ve aile hekimlerinin önerisine rağmen rutinde uygulanmadığı belirtilmiştir(126,127). Bizim çalışmamızda da anemiyle tarafımıza başvuran hastaların yaş grubu olarak en büyük kısmını 435 (%79,4) hasta ile 12-18 yaş grubu geç adölesan dönem hastalar oluşturmaktaydı ve bu hastaların 318'i (%73,1) kız cinsiyette idi. Çalışmamızda geç

adölesan yaş grubunda olmak ve kız cinsiyette olmak anemi görülme sıklığı açısından anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu yaş grubunda en sık görülen anemi 258 hasta (%59,3) ile demir eksikliği anemisi idi. Bu durum demir eksikliği anemisinin özellikle geç adölesan dönemde hızlı büyüme nedeniyle artan demir ihtiyacının sonucu olabileceğini göstermektedir. Fakat; bu yaş grubunda anemi sıklığında artmaya sebep olan en önemli nedenlerden biri de kızlarda menorajinin görülmesidir. Çalışmamızda geç adölesan dönemde, erken adölesan döneme göre menorajinin sıklığı anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlar bize menorajinin bu yaş grubu adölesan kızlarda özellikle demir eksikliği anemisi açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Demir eksikliği anemisi, gelişmekte olan ülkelerde özellikle de çocukluk döneminde sık görülen hematolojik bir hastalıktır(128). Diyetle demirden fakir olan inek sütü tüketimi, et ve et ürünlerinin yeterli miktarda tüketilmemesi, Türkiye’de özellikle siyah çay tüketiminin fazlalığı ve parazitözlerin görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle demir eksikliği anemisi sıklığı tüm yaş grubu çocuklarda fazladır(129). Çalışmamızda da et ve et ürünlerinin tüketiminin azlığı anemi açısından risk oluşturduğu saptanmıştır.

Ceylan ve arkadaşları tarafından (130) 2018 yılında yapılan 437 anemili hastanın incelendiği çalışmada 208 (%47,6) hasta DEA, 61 (%14) hasta megaloblastik anemi, 44 (%10) hasta da beta talasemi tanısı almıştır. Hastaneye başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre; 91’inde solukluk, 32’sinde iştahsızlık, 24’ünde çabuk yorulma olarak belirlenmiştir. Yıldırım ve arkadaşları tarafından mikrositik anemi ile seyreden kombine nutrisyonel anemilerle ilgili yapılan çalışmalarında hastalarda en sık görülen semptom 57 (%71,3) hasta ile iştahsızlık olurken bunu 36 (%45) hasta ile halsizlik takip etmiş ve pika öyküsü olan hasta sayısı 21 (%36,3) olarak saptanmıştır(131). Bizim çalışmamızda hastalarda sıklık sırasına göre 301’inde (%54,9) DEA, 120’inde (%21,9) vitamin B12 eksikliği anemisi, 94’ünde (%17,2) folat eksikliği anemisi saptanmıştır. Anemi saptanan hastalarımızın 128’i (%23,4) herhangi bir şikâyet veya semptom olmayıp, başka bir nedenle hastaneye başvuru sırasında anemisi saptanmıştı. Polikliniğimize başvuran hastalarımızın şikâyetleri sıklık sırasına göre %13,3’ünde halsizlik, %12,8’inde yoğun âdet kanaması ve %6,8’inde iştahsızlık olarak saptanmıştır.

Aygüneş ve arkadaşlarının bir çalışmasında demir eksikliği anemisinin koku duyusunun bozulmasına neden olarak iştah azalmasına yol açtığı bildirilmiştir(132). Bizim çalışmamızda aneminin en sık sebebi nütrisyonel anemiler ve bunların içinde de demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir, başvuru şikayetlerine bakıldığında da 3.sırada iştahsızlık görülmüştür.

Derin anemi; DSÖ tarafından çocuklarda Hb değerinin <7gr/dl 'nin altında olması olarak tanımlanır. Ağır şiddette anemi yüksek debili kalp yetmezliğine ve ölüme neden olabilmektedir. DSÖ tarafından 2013 yılında tüm dünyada, 950 milyon hafif anemi, 906 milyon orta şiddette anemi ve 75,6 milyon ağır şiddette anemi vakası bildirilmiştir. Türkiye de ise 9 milyon hafif, 8.5 milyon orta, 669 bin ağır şiddette anemi vakası saptanmıştır(115). Çalışmamızda da benzer şekilde hafif anemi oranı %73 oranla yüksek, ağır anemi oranı %8,7 oranla daha düşük saptanmıştır.

Tekin ve arkadaşları tarafından 2016 yılında 34 derin anemili olgunun değerlendirildiği çalışmada; 20 hasta (%58,8) DEA, 9 hasta (%26,5) megaloblastik anemi, 3 hasta (%8,8) hemolitik anemi, 1 hasta (%2,9) herediter sferositoz ve 1 hasta (%2,9) talasemi majör tanısı almıştır(133). Muoneke ve arkadaşları tarafından Nijerya'da yapılan derin anemili 140 hastanın incelendiği bir çalışmada; malarya tanılı 77 hasta (%55), sepsis tanılı 19 hasta (%13,6), orak hücreli anemi tanılı 13 hasta (%9,3), malnütrisyon veya demir eksikliği anemisi olan 13 hasta (%9,3) tespit edilmiştir(134). Çalışmamızda derin anemili hastalara bakıldığında ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde; DEA olan 32 hasta (%66,7), vitamin B12 eksikliği anemisi olan 8 hasta (%16,7), folik asit eksikliği anemisi olan 3 hasta (%6,3), lösemi tanısı alan 8 hasta (%16,7), hemolitik anemi tanısı olan 2 hasta (%4,2) saptanmıştır. Yapılan çalışmalara bakıldığında derin anemili hastalarda nütrisyonel anemiler daha sık görülse de anemi etyolojisi yaşanan ülkeye göre, çalışmanın yapıldığı bölgede sıklıkla görülen hastalıklara göre ve toplumun sosyoekonomik düzeyine göre farklılık gösterebilmektedir.

Ülkemiz, dünya üzerinde talasemi taşıyıcılığının ve hastalığının sık görüldüğü bir konumda bulunmaktadır. Beta talasemi sıklığı ülkemizde %2,1, güney bölgelerde %4,3 sıklıkta olduğu belirtilerek özellikle Akdeniz bölgesi, Ege ve Marmara bölgelerinde talasemi taşıyıcılığı ve diğer hemoglobinopatilerin yoğunluğunun oldukça fazla olduğu gösterilmiştir(135). Çalışmamızda da talasemi taşıyıcısı 43 hasta

(%7,8), beta talasemi tanılı 10 hasta (%1,8) saptanmıştır. Çalışmamızın yapıldığı Marmara Bölgesi yoğun göç alması ve buna bağlı sosyokültürel çeşitliliğin daha fazla görülmesi, hastanemizin 3.basamak merkez olması, çalışmanın çocuk hematoloji polikliniğine başvuran hastalarla yapılması çalışmamızdaki oranların yüksek olmasına neden olduğu düşünülmüştür. Son yıllarda yapılan önleme programları ile hemoglobinopati tanılı bebek doğumu çok büyük oranda azaltılmaya çalışılmaktadır(136).

Mentzer indeksinin 13'ten düşük olması talasemi minör düşündürülen bir laboratuvar bulgusudur (62). RDW değeri DEA'sinde talasemiye göre daha yüksek değerlerdedir(137). Bizim çalışmamızda da talasemi taşıyıcı tanısı alanlarda Mentzer indeksinin 13'ten düşük olması anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Bu paralellikte DEA olan hastaların MCV, RDW ve demir bağlama kapasitesi seviyeleri talasemi minör tanılı hastalardan yüksek; hb, demir ve ferritin seviyeleri literatüre uygun olarak düşük bulundu.

Tüm yaş grupları için, çocukluk çağında görülen anemi önemli bir halk sağlığı problemidir. Özellikle nütrisyonel anemilerin, tüm anemi grupları içinde ve tüm yaş gruplarında en sık rastlanan anemi türü olması, beslenme düzenlemeleri ve etkin ilaç tedavileriyle önlenbilir/tedavi edilebilir olması nedeniyle, erken dönemde tanı konulması ve müdahale edilmesi önemlidir. Sağlık Bakanlığı tarafından 2018 yılında düzenlenmiş olan Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri rehberinde 10-21 yaş aralığında çocuklara her yıl izlem yapılması önerilmiştir(138). Bunun yanında bu dönemde Hb/Htc ölçümünün belirtilen yaş gruplarında (10-14, 15-18, 19-21 yaşlar) 1'er kez yapılmasının yeterli olduğu belirtilmiştir. Hastaların çoğunluğunun erken dönemde semptomunun olmayıp rastlantısal olarak tespit edilmesi, geç adölesan dönemde anemi sıklığının daha fazla olması, aneminin erken teşhisinin ergenlerde ortaya çıkabilecek birçok sorunun erken dönemde geri döndürülebilir olması fakat; geç kalındığında önemli toplumsal sorunlara yol açabilecek olması okul öncesi dönemdeki çocuklarda uygulandığı gibi, ergenlik dönemindeki çocukların da nütrisyonel eksiklikler ve anemi açısından yakın tarama ve takiplerinin yapılması ile ilgili ulusal programların uygulanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

Çalışmamızda hastalar geriye dönük olarak tarandığı için, poliklinik şartlarında hasta dosyalarına hasta ile ilgili yeterli bilginin her zaman yazılamamış olması nedeniyle, beslenme ve diğer sosyal anamnezler yeterli değildir. Bölgemiz sosyokültürel olarak düşük seviyede olmasına rağmen yeterli bilgi olmadığı için, bu konuda verilerimiz kısıtlıdır.



6. SONUÇLAR

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde verilerin geriye dönük olarak incelendiği çalışmamızda 2 yıllık zaman diliminde toplam 548 hasta dosyası incelenmiştir.

- Anemi, 12-18 yaş arası geç dönem adölesanlarda ve tüm adölesan yaş grubunda kızlarda daha sık görülmektedir. Tüm hastaların yaş ortalaması 13.8 ± 2.5 idi.
- Her iki adölesan dönemde de anemi etyolojilerinden en sık eritrosit yapımında bozulmaya bağlı anemi görülmüştür.
- Hastalarımız arasında hafif anemisi olan hasta sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir.
- Anemi saptanan hastaların poliklinik başvuruları sıklıkla başka şikayetleri nedeniyle olmuş, anemi rastlantısal olarak saptanmıştır; anemi çoğu zaman rutin tarama sırasında saptanmaktadır.
- Tüm çocuklarda özellikle adölesanlarda en sık nütrisyonel anemi ve en çok da demir eksikliği anemisi görülmektedir. Kombine nütrisyonel anemiler de sıklıkla görülmektedir.
- Hemolitik anemi tanılı hastalardan en sık talasemi taşıyıcılığı görülmüştür.
- Erken ve geç adölesan dönem hastalarda nütrisyonel anemilerden, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği anemisi ve folat eksikliği anemisi geç adölesan dönem yaş grubunda daha sık olarak saptanmıştır.
- Kızlarda menoraji daha çok geç adölesan dönemde yüksek oranda saptanmıştır.
- Vitamin B12 eksikliği anemisi tanısı alan hastaların laboratuvarındaki ortalama B12 değeri 196 ± 56 pg/mL olarak bulunmuştur. Folik asit eksikliği tanısı alan hastaların, ortalama laboratuvar değeri $3,7 \pm 1,1$ ng/mL olarak bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi tanılı hastaların ortanca demir değeri 6 (3,8-11,5) ug/dL ve ferritin değeri ortalaması $8,6 \pm 6,5$ ng/mL olarak bulunmuştur.
- Hastalar hemoglobin değerine göre gruplandırıldığında; hafif-orta-ağır tüm anemi gruplarında kız hastalar çoğunlukta saptanmıştır.

- Anemi etyolojileri arasında kız cinsiyette tüm tanı grupları daha sık saptanmıştır.
- Tüm anemi etyolojileri, geç adölesan dönem yaş grubunda daha sık görülmüştür.



7. KAYNAKLAR

1. Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. Seventh edition. London: Academic Press; 2022.
2. Irwin JJ, Kirchner JT. Anemia in Children. *afp*. 15 Ekim 2001;64(8):1379-87.
3. Shaka MF, Wondimagegne YA. Anemia, a moderate public health concern among adolescents in South Ethiopia. *PLoS One*. 2018;13(7):e0191467.
4. Srivastava S, Kumar P, Paul R, Debnath P. Effect of change in individual and household level characteristics on anemia prevalence among adolescent boys and girls in India. *BMC Public Health*. 03 Ağustos 2022;22(1):1478.
5. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. Aralık 2006;84(6):1261-76.
6. Van Zutphen KG, Kraemer K, Melse-Boonstra A. Knowledge Gaps in Understanding the Etiology of Anemia in Indonesian Adolescents. *Food Nutr Bull*. Haziran 2021;42(1_suppl):S39-58.
7. Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, editörler. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood [Internet]. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015 [a.yer 24 Mart 2023]. 1 s. (ClinicalKey). Erişim adresi: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1167448>
8. Shaban L, Al-Taiar A, Rahman A, Al-Sabah R, Mojiminiyi O. Anemia and its associated factors among Adolescents in Kuwait. *Sci Rep*. 03 Nisan 2020;10 (1):5857.
9. Vives-Corróns JL, Krishnevskaya E. Rare anemias in adolescents. *Acta Biomed*. 18 Şubat 2021;92(1):e2021169.
10. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Ozaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 17 Aralık 2011;378(9809):2123-35.
11. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *PHN*. Nisan 2009;12(04):444.
12. Celkan T, Apak H, Özkan A, Ballı Ş, Ercan TE, Çelik M, vd. Demir Eksikliği Anemisinde Önlem ve Tedavi. *Türk Pediatri Arşivi*. 01 Aralık 2000;35(4).
13. 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*. 01 Haziran 2001;107(6):1381-6.
14. Wang M. Iron Deficiency and Other Types of Anemia in Infants and Children. *afp*. 15 Şubat 2016;93(4):270-8.
15. Albayrak MT. Nutrisyonel Anemiler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2014;10(3):86-94.
16. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, van't Hof MA, Haschke F, vd. Prevalence of iron deficiency in 12-month-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron

- status (Euro-Growth study). *Acta Paediatr.* Mayıs 2001;90(5):492-8.
17. Lanzkowsky P. Classification and Diagnosis of Anemia in Children. İçinde: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology [Internet]. Elsevier; 2016 [a.yer 23 Mart 2023]. s. 32-41. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012801368700003X>
 18. Cotoraci C, Ciceu A, Sasu A, Hermenean A. Natural Antioxidants in Anemia Treatment. *IJMS.* 13 Şubat 2021;22(4):1883.
 19. Kline NE. A practical approach to the child with anemia. *J Pediatr Health Care.* 1996;10(3):99-105.
 20. Philip Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Fourth Edition [İnternet]. Amsterdam - Boston - Heidelberg: Academic Press; 2005 [a.yer 24 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://www.biblio.com/book/manual-pediatric-hematology-oncology-fourth-edition/d/685604437>
 21. Thomas AE. Investigation of anaemia. *Current Paediatrics.* 01 Şubat 2005;15(1):44-9.
 22. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere.* 17 Nisan 2018;2(3):e40.
 23. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults. *Mayo Clinic Proceedings.* 01 Temmuz 2005;80(7):923-36.
 24. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book. Elsevier Health Sciences; 2021. 1960 s.
 25. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, vd. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 15 Aralık 2012;380(9859):2224-60.
 26. De Andrade Cairo M MSc, Romilda Castro. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN ADOLESCENTES; UNA REVISIÓN DE LA. NUTRICION HOSPITALARIA. 01 Haziran 2014;(6):1240-9.
 27. Prentice AM, Doherty CP, Abrams SA, Cox SE, Atkinson SH, Verhoef H, vd. Hcpidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood.* 23 Şubat 2012;119(8):1922-8.
 28. Rocha ÉMB, Lopes AF, Pereira SM, Leone C, Abreu LC de, Vieira PD, vd. IRON DEFICIENCY ANEMIA AND ITS RELATIONSHIP WITH SOCIOECONOMIC VULNERABILITY. *Rev paul pediatr.* 21 Mayıs 2020; 38:e2019031.
 29. Lisbôa MBM de C, Oliveira EO, Lamounier JA, Silva CAM, Freitas RN. Prevalence of iron-deficiency anemia in children aged less than 60 months: A population-based study from the state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Nutr.* Nisan 2015;28:121-31.
 30. Themes UFO. Disorders of Iron and Copper Metabolism, the Sideroblastic Anemias, and Lead Toxicity [Internet]. Oncohem Key. 2019 [a.yer 26 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://oncohemakey.com/disorders-of-iron-and-copper-metabolism-the-sideroblastic-anemias-and-lead-toxicity/>
 31. Ganz T. Hcpidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc*

- Hematol Educ Program. 2006;29-35, 507.
32. Friel J, Qasem W, Cai C. Iron and the Breastfed Infant. *Antioxidants (Basel)*. 06 Nisan 2018;7(4):54.
 33. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *The Lancet*. Ağustos 2007;370(9586):511-20.
 34. Muñoz M, Villar I, García-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 07 Ekim 2009;15(37):4617-26.
 35. Perçinel İ, Yazıcı KU. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Patofizyolojisinde Demir Eksikliği. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 01 Mart 2015;7(1):41-55.
 36. Osterholm EA, Georgieff MK. Chronic Inflammation and Iron Metabolism. *J Pediatr*. Haziran 2015;166(6):1351-1357.e1.
 37. Baytan B, Güneş AM, Evim MS. Demir ve Demir Metabolizması. *Güncel Pediatri*. 2012;10(2):65-9.
 38. Feret W, Safranow K, Ciechanowski K, Kwiatkowska E. How Is Body Composition and Nutrition Status Associated with Erythropoietin Response in Hemodialyzed Patients? A Single-Center Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 26 Nisan 2022;11(9):2426.
 39. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver*. *Journal of Biological Chemistry*. 01 Mart 2001;276(11):7806-10.
 40. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 01 Ağustos 2003;102(3):783-8.
 41. Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32(1):131-8.
 42. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics*. Kasım 2010;126(5):1040-50.
 43. De Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Ocak 1992;14(1):21-6.
 44. Powers JM, Buchanan GR. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. Haziran 2019;33(3):393-408.
 45. Palep-Singh M, Prentice A. Epidemiology of abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Aralık 2007;21(6):887-90.
 46. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet*. 14 Şubat 1998;351(9101):485-9.
 47. Gill J. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Hematology/oncology clinics of North America*. 01 Aralık 2004;18:1277-99, viii.
 48. Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Mayıs 2007;10(3):329-35.
 49. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child*. Haziran 1997;76(6):549-53; discussion 553-554.

50. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr.* Ekim 2004;93(10):1391-6.
51. Papageorgiou V, Vargiami E, Kontopoulos E, Kardaras P, Economou M, Athanassiou-Mataxa M, vd. Association between iron deficiency and febrile seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* Eylül 2015;19(5):591-6.
52. Özkan DEA. Çocuklarda Anemiye Yaklaşım. *Pediatrici.* 21 Ocak 2018;10(1):17-21.
53. Benedict SL, Bonkowsky JL, Thompson JA, Van Orman CB, Boyer RS, Bale JF, vd. Cerebral sinovenous thrombosis in children: another reason to treat iron deficiency anemia. *J Child Neurol.* Temmuz 2004;19(7):526-31.
54. Özdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated with iron deficiency anemia and iron therapy: A report of two cases. *Turk J Haematol.* 05 Eylül 2011;28(3):243-4.
55. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatrici Ars.* 01 Mart 2015;50(1):11-9.
56. Kazal LA. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician.* 01 Ekim 2002;66(7):1217-24.
57. Topal S, Çınar N, Altinkaynak S. Süt Çocukluğu Döneminde Beslenme. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg.* 21 Şubat 2016;6(1):63-70.
58. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in southeast Asia. *Indian J Med Res.* Ekim 2011;134(4):498-506.
59. Chiruka S, Darbyshire P. Management of thalassaemia. *Paediatrics and Child Health.* 01 Ağustos 2011;21(8):353-6.
60. Muncie HL, Campbell J. Alpha and beta thalassaemia. *Am Fam Physician.* 15 Ağustos 2009;80(4):339-44.
61. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet.* 28 Ocak 2012;379(9813):373-83.
62. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet.* 13 Ocak 2018;391(10116):155-67.
63. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am.* Ağustos 2014;28(4):671-81, vi.
64. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol.* Temmuz 2013;50(3):232-8.
65. Madu AJ, Ughasoro MD. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):1-9.
66. Greer JP. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1358 s.
67. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 10 Mart 2005;352(10):1011-23.
68. Chiabrando D, Mercurio S, Tolosano E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica.* Haziran 2014;99(6):973-83.
69. Dubey A, Dey AK, Nandy K, Garg A, Kadakia M. Congenital Sideroblastic Anaemia- Classic

- Presentation. *J Clin Diagn Res.* Eylül 2016;10(9):OJ01-2.
70. Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic anaemias. *Br J Haematol.* Mart 2002;116(4):733-43.
 71. Kumar P, Hamza N, Madhok B, De Alwis N, Sharma M, Miras AD, vd. Copper Deficiency after Gastric Bypass for Morbid Obesity: a Systematic Review. *Obes Surg.* Haziran 2016;26(6):1335-42.
 72. Bisaglia M, Bubacco L. Copper Ions and Parkinson's Disease: Why Is Homeostasis So Relevant? *Biomolecules.* 29 Ocak 2020;10(2):195.
 73. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol.* Eylül 2018;97(9):1527-34.
 74. Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:22-33.
 75. Atasoy HI, Bugdayci G. Zinc deficiency and its predictive capacity for anemia: Unique model in school children. *Pediatr Int.* Ağustos 2018;60(8):703-9.
 76. Yapici G, Can G. ÇOCUKLARDA ASEPTOMATİK KURŞUN ZEHİRLENMESİ. 2002;
 77. Sarbay H, Ay Y. Evaluation of children with macrocytosis: clinical study. *Pan Afr Med J.* 25 Eylül 2018;31:54.
 78. Arora S, Dua S, Radhakrishnan N, Singh S, Madan J, Nath D. Autoimmune hemolytic anemia in children: Clinical presentation and treatment outcome. *Asian J Transfus Sci.* 2021;15(2):160-5.
 79. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* Nisan 2002;69(4):258-71.
 80. J D. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood reviews* [Internet]. Ocak 2007 [a.yer 25 Nisan 2023];21(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16730867/>
 81. Kim M, Lee J, Wu C, Cho S, Lee K. Defective erythropoiesis in bone marrow is a mechanism of anemia in children with cancer. *J Korean Med Sci.* Haziran 2002;17(3):337-40.
 82. Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Chiarelli LR, Valentini G. Pyruvate kinase deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev.* Temmuz 2007;21(4):217-31.
 83. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 11 Aralık 2010;376(9757):2018-31.
 84. Janus J, Moerschel SK. Evaluation of anemia in children. *Am Fam Physician.* 15 Haziran 2010;81(12):1462-71.
 85. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 25 Kasım 2006;368(9550):1894-907.
 86. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet.* 07 Mayıs 2005;365(9471):1647-56.
 87. Sieff CA. Introduction to Acquired and Inherited Bone Marrow Failure. *Hematol Oncol Clin North Am.* Ağustos 2018;32(4):569-80.
 88. Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. *Pediatric Hematology: Third Edition* [Internet]. John Wiley and Sons; 2007 [a.yer 09 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://pure.johnshopkins.edu/en/publications/pediatric-hematology-third-edition-3>
 89. Murray RK, Rodwell VW, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ. *Harper's Illustrated*

- Biochemistry, 28th Edition. McGraw Hill Professional; 2009. 705 s.
90. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 04 Eylül 2014;349:g5226.
 91. MD RMK, MD JWSGI. Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set. 21st edition. Philadelphia, MO: Elsevier; 2019. 4264 s.
 92. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics*. 01 Ocak 2001;138(1):10-7.
 93. Van Vlaenderen J, Christiaens J, Van Winckel M, De Bruyne R, Vande Velde S, Van Biervliet S. Vitamine B12 deficiency in children: a diagnostic challenge. *Acta Gastroenterol Belg*. 2021;84(1):121-4.
 94. Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *J Child Neurol*. Kasım 2015;30(13):1831-7.
 95. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 10 Ocak 2013;368(2):149-60.
 96. Feraco P, Incandela F, Franceschi R, Gagliardo C, Bellizzi M. Clinical and Brain Imaging Findings in a Child with Vitamin B12 Deficiency. *Pediatr Rep*. 25 Ekim 2021;13(4):583-8.
 97. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 01 Mart 2003;67(5):979-86.
 98. Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother*. Şubat 2010;11(2):249-56.
 99. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol*. Aralık 2003;56(6):635-8.
 100. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. Aralık 2003;25(12):3124-34.
 101. Lb B, Pj S, H M, Mf F, Jf G, Jl M, vd. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review. *The Journal of nutrition* [Internet]. Temmuz 2015 [a.yer 12 Mayıs 2023];145(7). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26451605/>
 102. World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition [Internet]. World Health Organization; 2004 [a.yer 12 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
 103. Menezo Y, Elder K, Clement A, Clement P. Folic Acid, Folinic Acid, 5 Methyl TetraHydroFolate Supplementation for Mutations That Affect Epigenesis through the Folate and One-Carbon Cycles. *Biomolecules*. 24 Ocak 2022;12(2):197.
 104. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. Mart 2017;101(2):297-317.
 105. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 Ağustos 2017;2017(8):CD006612.
 106. Zhong C, Tessing J, Lee BK, Lyall K. Maternal Dietary Factors and The Risk of Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Existing Evidence. *Autism Res*. Ekim 2020;13(10):1634-58.

107. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12 , folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. Temmuz 2019;42(4):673-85.
108. Lucock M, Yates Z. Folic acid fortification: a double-edged sword. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Kasım 2009;12(6):555-64.
109. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. Mart 2020;87(3):153-64.
110. Rempel J, Grover K, El-Matary W. Micronutrient Deficiencies and Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 15 Ocak 2021;13(1):236.
111. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol*. Temmuz 2006;134(2):125-36.
112. Başlı M, Aksu H. Kadınların Folik Asit Kullanımı ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Prenkonsepsiyonel Dönemde Folik Asit Kullanımları. *akt*. 30 Eylül 2019;28(3):220-6.
113. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. Ağustos 2014;166(4):496-513.
114. Akca SO, Bostancı MÖ. The impact of anemia and body mass index (BMI) on neuromotor development of preschool children. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. Eylül 2017;63(9):779-86.
115. Kassebaum NJ, GBD 2013 Anemia Collaborators. The Global Burden of Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. Nisan 2016;30(2):247-308.
116. In Brief to The State of Food Security and Nutrition in the World 2021 [Internet]. FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO; 2021 [a.yer 25 Haziran 2023]. Erişim adresi: <http://www.fao.org/documents/card/en/c/cb5409en>
117. Tezera R, Sahile Z, Yilma D, Misganaw E, Mulu E. Prevalence of anemia among school-age children in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 24 Mayıs 2018;7(1):80.
118. Kundu S, Alam SS, Mia MAT, Hossan T, Hider P, Khalil MI, vd. Prevalence of Anemia among Children and Adolescents of Bangladesh: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Ocak 2023;20(3):1786.
119. Colak A, Zeytinli Aksit M, Şimşek N, Bilgi P, Anıl M. Iron, Folate and Vitamin B12 Status of Children and Adolescents: Single Center Study in the Aegean Region. *Journal of Dr Behcet Uz Children s Hospital*. 01 Ocak 2019;
120. Thomas D, Chandra J, Sharma S, Jain A, Pemde HK. Determinants of Nutritional Anemia in Adolescents. *Indian Pediatr*. Ekim 2015;52(10):867-9.
121. Işık Balcı Y, Karabulut A, Gürses D, Ethem Çövtü I. Prevalence and Risk Factors of Anemia among Adolescents in Denizli, Turkey. *Iran J Pediatr*. Mart 2012;22(1):77-81.
122. Çetin F, Yalaki Z, Alioglu B. Adolesanlarda Anemi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*. 31 Ağustos 2021;54(2):224-31.
123. Pektaş E, Aral YZ, Yenisey Ç. The Prevalance of Anemia and Nutritional Anemia in Primary School Children in the City of Aydın. *Meandros Medical And Dental Journal*. 01 Aralık 2015;16(3):97-107.

124. Wang H, Wang D, Ouyang Y, Huang F, Ding G, Zhang B. Do Chinese Children Get Enough Micronutrients? *Nutrients*. 18 Nisan 2017;9(4):397.
125. Berhe K, Gebrearegay F, Gebreegziabher H, Weldegerima L, Kahsay A, Hadush H, vd. Magnitude and associated factors of anemia among adolescent girls in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health*. 11 Ağustos 2022;80(1):189.
126. Akman AÖ, Taş D. "Ağır anovulatuvar uterin kanama" tanısıyla izlenen kız ergenlerin değerlendirilmesi: pediatrist gözüyle 'aşırı menstrual kanamalar'. *JGON*. 30 Eylül 2020;17(3):420-4.
127. Del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabrò P, Wiegerinck ET, vd. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 2009;94(12):5102-7.
128. Ertitrosit-Tani-ve-tedavi-Kilavuzu-2019.pdf [Internet]. [a.yer 26 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Ertitrosit-Tani-ve-tedavi-Kilavuzu-2019.pdf>
129. Mantadakis E. IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CHILDREN RESIDING IN HIGH AND LOW-INCOME COUNTRIES: RISK FACTORS, PREVENTION, DIAGNOSIS AND THERAPY. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 28 Haziran 2020;12(1):e2020041-e2020041.
130. Ceylan M. 2012 - 2017 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesinde yatırılarak takip edilen derin anemili olguların retrospektif değerlendirilmesi [Internet] [doctoralThesis]. Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi; 2018 [a.yer 25 Haziran 2023]. Erişim adresi: <http://acikerisim.dicle.edu.tr/xmlui/handle/11468/4657>
131. Türedi A, Demirbilek H, Saygı S, Aliosmanoğlu Ç, Söker M. Combined nutritional anemia coexisting with microcytic anemia. 3(1):44-8.
132. Aygüneş U, Çiçek AU. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisinde İştahsızlık Ve Koku Duyusu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*. 01 Ağustos 2020;18(2):194-207.
133. İşleyen F, Tekin M, Konca Ç. Derin Anemi Nedeniyle Hastanede Yatan İnfant Hastaların Etiyolojik Açından İncelenmesi. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg*. 15 Aralık 2016;2(3):334-47.
134. Muoneke VU, Ibekwe RC, Nebe-Agumadu HU, Ibe BC. Factors associated with mortality in under-five children with severe anemia in Ebonyi, Nigeria. *Indian Pediatr*. Şubat 2012;49(2):119-23.
135. Ünal Cangül Ş, Gümrük F. The Hematological and Molecular Spectrum of α -Thalassemias in Turkey: The Hacettepe Experience. *Turkish Journal of Hematology*. 2015;32(2):136-43.
136. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet*. 2006;9(2):124-6.
137. Hagve TA, Lilleholt K, Svendsen M. [Iron deficiency anaemia--interpretation of biochemical and haematological findings]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 22 Ocak 2013;133(2):161-4.
138. Bebek_Cocuk_Ergen_Izlem_Protokolleri_2018.pdf [Internet]. [a.yer 20 Temmuz 2023]. Erişim adresi: https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Bebek_Cocuk_Ergen_Izlem_Protokolleri_2018.pdf