

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ  
B<sub>12</sub>VİTAMİNİ, DEMİR, KALSİYUM VE  
MAGNEZYUM EMİLİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. SEDA KANMAZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. LEYLA TÜMER**

**ANKARA  
ARALIK 2014**

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ  
B<sub>12</sub>VİTAMİNİ, DEMİR, KALSİYUM VE  
MAGNEZYUM EMİLİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. SEDA KANMAZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. LEYLA TÜMER**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2014-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA  
ARALIK 2014**

## ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime katkıda bulunan; başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aynur OĞUZ, tezimi hazırlarken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Leyla TÜMER olmak üzere tüm hocalarıma, çalışma hastalarının seçimine ve tetkiklerinin yapılmasına yardımcı olan Prof. Dr. Gürsel BİBEROĞLU başkanlığında pediatrik metabolizma laboratuvarı çalışanlarına, başta Prof. Dr. Buket DALGIÇ olmak üzere çocuk gastroenteroloji polikliniği doktorları ve hemşiresine, her zaman olduğu gibi asistanlık eğitimim süresince de yanımda olan başta eşim A. Göksel KANMAZ olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Seda KANMAZ

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİLLER .....	v
TABLolar.....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Proton Pompa İnhibitörü.....	3
2.1.1. Proton Pompa İnhibitörü Endikasyonları .....	5
2.1.2. Proton Pompa İnhibitör Kullanımının Güvenilirliği ve Yan Etkileri.....	6
2.2. B <sub>12</sub> Vitamini .....	8
2.2.1. B <sub>12</sub> Vitamini Emilimi .....	11
2.2.3. B <sub>12</sub> Vitamini Eksikliği.....	14
2.2.3.1. B <sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Nedenleri .....	14
2.2.3.2. B <sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Semptom ve Bulguları .....	16
2.2.3.3. B <sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Tanısı.....	17
2.2.3.4. B <sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Tedavisi .....	20
2.3. Demir .....	21
2.3.1 Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ile Demir Emilimi Arasındaki İlişki.....	26
2.4. Kalsiyum ve Kemik Metabolizması.....	27
2.4.1. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ile Kalsiyum Emilimi ve Osteoporoz Arasındaki İlişki .....	28
2.5. Magnezyum.....	30
2.5.1. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ile Magnezyum Emilimi Arasındaki İlişki .....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	34
3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi .....	35

3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması ve Çalışılması .....	35
3.3. Etik Kurul Onayı.....	37
3.4. Proje Desteği.....	37
3.5. Elde Edilen Verilerin İstatistik Analizi.....	38
4. BULGULAR .....	39
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇLAR.....	62
7. ÖZET .....	65
8. SUMMARY .....	67
10. EKLER .....	80
11. ÖZGEÇMİŞ.....	89

## KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfotaz
Ca	:Kalsiyum
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GC-MS	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÖR	: Gastroözefagial Reflü
GÖRH	: Gastroözefagial Reflü Hastalığı
Hb	: Hemoglobin
IF	: İntrensek Faktör
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin ağırlığı
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MMA	: Metilmalonik Asit
Mg	: Magnezyum
P	: Fosfor
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
TRPM	: Transient Reseptör Potansiyel Melastatin
TS	: Transferrin Saturasyonu
ZES	: Zollinger-Ellison Sendromu

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b>	Proton pompa inhibitörü etki mekanizması.....	4
<b>Şekil 2:</b>	PPİ kullanımı ile B <sub>12</sub> vitamini emiliminin azalması.....	8
<b>Şekil 3:</b>	B <sub>12</sub> vitamini emilimi .....	12
<b>Şekil 4:</b>	Şüpheli B <sub>12</sub> Vitamini Eksikliğine Yaklaşım.....	20

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1:</b>	Proton pompa inhibitörü endikasyonları .....	5
<b>Tablo 2:</b>	Besinlerin B <sub>12</sub> vitamini içerikleri .....	9
<b>Tablo 3:</b>	Yaş ve fizyolojik duruma göre günlük B <sub>12</sub> vitamini gereksinimi .....	10
<b>Tablo 4:</b>	Çocuklarda B <sub>12</sub> vitamini eksikliği nedenleri .....	15
<b>Tablo 5:</b>	B <sub>12</sub> vitamini eksikliğinin çocuklardaki klinik semptom ve bulguları .....	17
<b>Tablo 6:</b>	Çocuklarda demir eksikliği nedenleri .....	23
<b>Tablo 7:</b>	Demir eksikliği Anemisinde Kullanılacak Biyokimyasal Testler .....	25
<b>Tablo 8:</b>	Günlük alınması önerilen Mg miktarı .....	31
<b>Tablo 9:</b>	Çalışmaya katılan olguların demografik bilgileri.....	39
<b>Tablo 10:</b>	İlaç Kullanım Sürelerine Göre Olguların Demografik Bilgileri.....	39
<b>Tablo 11:</b>	Uzun Süreli İlaç Kullanan ve Kısa Süreli İlaç Kullanan Gruplarda Çalışılan Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 12:</b>	Olguların Vitamin B <sub>12</sub> , MMA, Homosistein Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	41
<b>Tablo 13:</b>	B <sub>12</sub> Vitamini Eksikliğinin Farklı Tanımlamalara Göre Değerlendirilmesi .....	43
<b>Tablo 14:</b>	Demir Parametreleri .....	44
<b>Tablo 15:</b>	Kemik Metabolizması Parametreleri.....	45
<b>Tablo 16:</b>	Çalışma Grubunun Haftalık Beslenmesi .....	45
<b>Tablo 17:</b>	B <sub>12</sub> vitamini İçeren Besin Alımı İle B <sub>12</sub> vitamini Eksikliği İlişkisi .....	46
<b>Tablo 18:</b>	Uzun Süreli İlaç Kullanan Grupta; B <sub>12</sub> vitamini İçeren Besin Alımı İle B <sub>12</sub> vitamini Eksikliği İlişkisi .....	47
<b>Tablo 19:</b>	Demir İçeren Besin Alımı ile Demir Parametrelerinin İlişkisi .....	47

## 1. GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri, dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Çocuklarda ve erişkinlerde mide asidiyle ilişkili hastalıkların tedavisinde en etkili ilaçtır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından bir yaş altı onayı olmamasına rağmen, son yıllarda bir yaş altı çocuklarda proton pompa inhibitörlerinin kullanımı artmıştır (1).

Proton pompa inhibitörlerinin uzun süre kullanımlarında, sık olmamakla birlikte sistemik yan etkilerin ortaya çıkabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu yan etkiler arasında; B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, kalsiyum emiliminde azalmanın neden olduğu kemik kırıkları riskinde artış, demir emiliminde azalma, interstisyel nefrit, toplumdan kazanılmış pnömoni, Clostridium difficile'ye bağlı kolit ve fundik bez polipi görülme sıklığında artış sayılabilir(2).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, proton pompa inhibitörü kullanımının B<sub>12</sub> vitamini ve minerallerin emilimine etkilerine dair farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çocuklarda proton pompa inhibitörü kullanımının yan etkileriyle ilgili yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır; bu çalışmalar gelişmiş ve besleme düzeyi gelişmekte olan ülkelere göre daha iyi olan ülkelerde yapılmıştır (3-5).

Ülkemizde çocukların beslenmelerinin yeterli olmadığı, vitamin ve mineral eksikliklerinin gelişmiş ülkeler göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bizim ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde, çocukluk çağında proton pompa inhibitörü kullanımı ile ilgili yapılan çalışma yoktur.

Proton pompa inhibitörü kullanan, B<sub>12</sub> vitamini ve mineral eksikliği oluşmuş olan hastalarda erken tanı konulması çocukların gelişimi ve kognitif fonksiyonlarının korunması için önemlidir. B<sub>12</sub> vitamini ve demirin, myelinizasyon ve zeka üzerine etkilerine dair bir çok yayın mevcuttur(6-8).

Çalışmamızın amacı; gastroözefagial reflü ve dispepsi tanısıyla proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda, B<sub>12</sub> vitamini, demir, kalsiyum ve magnezyum eksikliği olup olmadığı ve ilacın kısa yada uzun süre kullanımı arasında farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızın başka bir amacı, son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılan proton pompa inhibitörlerinin yan etkilerini saptayarak, bu konuya farkındalık oluşturmak ve gereksiz ilaç kullanımını önlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Proton Pompa İnhibitörü

Proton pompa inhibitörleri (PPI) çocukluk çağında gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH), peptik ülser ve ilişkili komplikasyonlar, eroziv özefajit tedavisinde ve Helicobakter pylori eradikasyonunda yaygın şekilde kullanılan etkili ilaçtır(1, 9). PPI'ler paryetal hücredeki proton pompasında bulunan  $H^+-K^+$  ATPaz'a geri dönüşümsüz bağlanarak mide asidi salınımı baskılamaktadırlar(10).

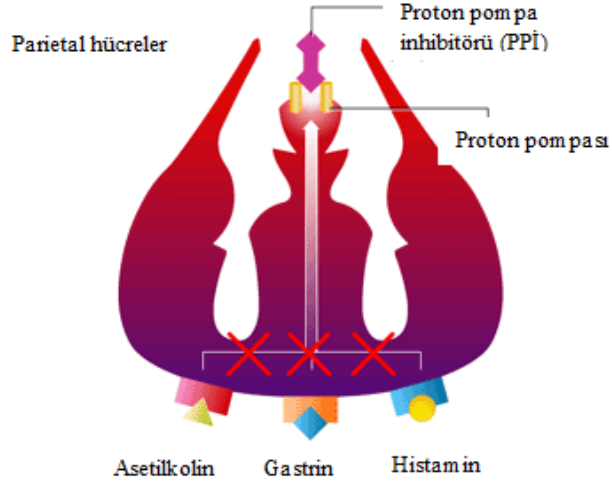
Türkiye'de 2012 yılında bir yılda toplam 31.342.307 adet, bir ayda 2.576.080 adet, bir günde 85.869 adet PPI reçetesi yazılmıştır (11).

Son yıllarda erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da özellikle yenidoğan ve süt çocuklarında PPI kullanımı oldukça artmıştır. Barron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 1999 ila 2004 yılları arasında süt çocuklarında PPI kullanımında 7,5 kat artış olmuştur (1).

Gastrik asit; paryetal hücrelerin bazolateral yüzeyindeki asetilkolin, gastrin ve histaminlerin, kendi spesifik reseptörlerine bağlanması sonucu nörokrin, parakrin ve endokrin uyarıyı takiben salınır.

Asit sekresyonundaki temel olay proton pompasının ( $H^+-K^+$  ATPaz) uyarılmasıdır.  $H^+-K^+$  ATPaz gastrik lümene  $H^+$  iyonları salarken lümendeki  $K^+$  iyonlarını hücre içine alır. Enzim dinlenme durumunda sitoplazmik tübüler membrandır, paryetal hücrelerin uyarısı ile genişlemiş sekretuar kanaliküllerin mikrovilluslarında görülür. Enzimin kanalikülün içine hareket etmesi ile ekstra sellüler  $K^+$  ile sitoplazmik  $H^+$  yer değiştirir ve lümene asit salınımı gerçekleşmiş

olur (12). PPI'ler  $H^+-K^+$  ATPaz'a geri dönüşümsüz bağlanarak mide asidi kullanımını baskılamaktadırlar (10) (Şekil 1).



**Şekil 1:** Proton pompa inhibitörü etki mekanizması

Ülkemizde PPI ilaçların süspansiyon formu bulunmamaktadır. Küçük çocuklarda ilaç kullanılacağı zaman; kapsül açılır, içindeki granüller verilme istenen dozlara ayrılır, yoğurt, su ve asidik meyve sularına karıştırılarak verilebilir. Yemek sonrası gastrin salınımı ile  $H^+-K^+$  ATPaz'ın aktive olması ve ilaçların biyoyararlanımının yiyecekler ile %50 azalması nedeni ile ilaçlar aç karnına alınmalı ve proton pompası aktive olmadan elimine edilmemelidir. Asit baskılayıcı etkisi ilaç dolaşımından elimine edilene kadar devam etmektedir. PPI'lerin yarılanma ömrü yaklaşık 54 saattir(10).

Proton pompa inhibitörleri, değişik derecelerde karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimi ile özellikle de CYP2C19 tarafından metabolize edilir. CYP2C19 enzim ekspresyonu genetik kontrol altındadır. CYP2C19 genotipine göre kişiler; hızlı metabolize edenler, orta metabolize edenler ve zayıf metabolize edenler

olmak üzere 3 gruba ayrılır. Dolayısıyla, PPI ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamisi CYP2C19 genotipine bağlıdır. CYP2C19 enzimi, hızlı metabolize fenotipine sahip kişiler, zayıf metabolize fenotipine sahip olanlara kıyaslandığında terapötik dozdan daha yüksek PPI'ye maruz kalırlar. Preterm ve yeni doğanlarda CYP2C19 ve CYP3A4 enzim yolunun immatür olması nedeniyle büyük çocuklara oranla daha yüksek PPI maruziyeti olduğu gösterilmiştir (13).

#### 2.1.1. Proton Pompa İnhibitörü Endikasyonları

Proton pompa inhibitörü kullanım endikasyonları Tablo 1'de sıralanmıştır.

**Tablo 1:** Proton pompa inhibitörü endikasyonları (14)

- 
- Gastroözefajial reflü hastalığı
  - Peptik ülser
  - Eroziv özefajit
  - Helicobakter pylori eradikasyonu
  - Ülser dışı dispepsi
  - Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara bağlı gastrik ülser riskinin azaltılması
  - Yoğun bakımda, gastrointestinal sistem kanama riskinin azaltılması
  - Zollinger-Ellison Sendromu (ZES)
- 

Proton pompa inhibitörleri, gastroözefajial reflü (GÖR) ve gastroözefajial reflü hastalıklarının (GÖRH) tedavisinde en etkili ilaçlardır. Süt çocukluğu reflüsü birinci ayda başlar, dördüncü ayda görülme sıklığı doruk noktasına ulaşır; çoğu bir yaşında, tamamına yakını ise iki yaşında düzeler. İki yaşından büyük

çocuklarda gastroözefagial reflü kronikleşme eğilimindedir ve erişkinlere benzer klinik seyir gösterir. Ağlama, büyüme geriliği, apne, beslenirken başı geriye atma gibi semptomlar süt çocuklarında reflüyü düşündürür, ancak aynı semptomların kolik, kabızlık, enfeksiyon ve gıda intoleransında da görüldüğü unutulmamalıdır (9). Süt çocuklarında sadece klinik olarak GÖRH tanısı konulan hastaların çoğunluğu zaman içerisinde kendiliğinden düzelmektedir(15);ancak sık regürjitasyon, ebeveynler tarafından ciddi problem olarak görülmekte ve hekime sık başvuru nedeni oluşturmaktadır.

Klinik olarak GÖRH (ağlama, regürjitasyon, kusma başını geriye atma) düşünülen hastalarda öncelikle yatakta baş pozisyonunun düzeltilmesi, kıvamlı mama, sık ve az besleme, diyet gibi konservatif tedaviler uygulanmalıdır. Eğer konservatif tedaviye yanıt alınmaz ise, anatomik anomaliler ve inek sütü protein alerjisi düşünülebilir. Altta yatan başka bir neden bulunamaz ise H<sub>2</sub> reseptör bloker veya PPI tedaviye eklenmelidir. Moore ve ark. GÖRH ile ilişkili huzursuzluğu olan çocuklarda omeprazol ve plasebo ile yapılan çift kör çalışmalarında, PPI alan grupta ağlama skorunda belirgin azalma saptamıştır(16).

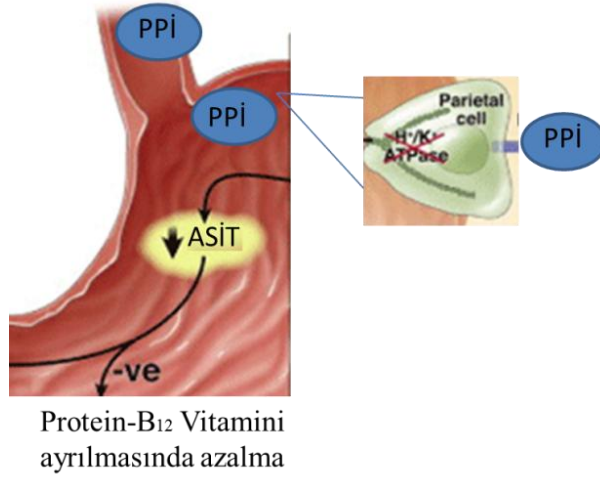
#### 2.1.2. Proton Pompa İnhibitör Kullanımının Güvenilirliği ve Yan Etkileri

Dört, sekiz hafta gibi kısa süreli PPI kullanımında en sık görülen yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonu, ateş, öksürük ve ishal olarak tespit edilmiştir (17). Kısa ve uzun süreli kullanımda yan etkiler farklılık göstermektedir. Bu konuda erişkinlere göre çocuklarda yapılan çalışmalar kısıtlıdır.

PPİ'lerin bir yıl ve üzerinde sürekli kullanımında ciddi sistemik yan etkilerin çıkabileceği son dönem çalışmalarında bildirilmiştir (5). Paryetal hücrelerde ve enterokomofin benzeri hücrelerde hiperplazi ve mide fundusunda polip görülebilir. Mide asit inhibisyonu ile artan gastrin hormonu trofiktir; gastrik kanser, gastrik karsinoid tümör ve kolorektal kanser riskini artırır(5).

Gastrik asit, ağız yolu ile vücuda alınan bakterilerde bakterisidal etkiye sahiptir. PPİ etkisi ile gastrik pH yükselmekte olup, Clostridium difficile ve diğer enterik bakterilere bağlı enfeksiyon riski artmıştır. İntragastrik pH artışının bakteriyel aşırı çoğalmaya neden olarak toplum kökenli pnömoni riskini arttırabileceği de iddia edilmektedir (18-20).

Diyetle alınan B<sub>12</sub> vitamini (kobalamin) proteinlere sıkıca bağlıdır ve yeterli seviyede emilebilmesi için gastrik asit tarafından proteinlerden ayrılması gerekir (Şekil 2). Tüm iyonik moleküllerin ince barsaktan emilebilmesi için çözünmeleri, asidik ortamda bağlı buldukları aminoasitlerden ayrılarak serbest hale geçmeleri gerekmektedir. Bu nedenle PPİ kullanılması sonucu gastrik asit baskılanması ile B<sub>12</sub> vitamini, demir eksikliği, hipomagnezemi, hipokalsemi ve osteoporoz görülebilir (21). Nekrotizan enterokolit ve akut interstisyel nefrit PPİ kullanımında görülebilen diğer yan etkilerdir.



**Şekil 2:** PPI kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamini emiliminin azalması

## 2.2. B<sub>12</sub> Vitamini

B<sub>12</sub> vitamini suda eriyen, 1355,42 dalton molekül ağırlığında, yapısında kobalt bulunan, mikroorganizmalar tarafından sentezlenen, kırmızı renkli kompleks bir koenzimdir.

B<sub>12</sub> vitamini, merkezde yer alan kobalt atomunu çevreleyen tetrapireol halkalarından ve kobalt atomuna bağlı yan zincirlerden oluşmaktadır (22). Korrin, kobalt ve diğer yan zincirler olmadan tetrapireol halkasına verilen isimdir. Korrin halkasının beta bağında bulunan kobalta değişik R gruplarının bağlanması ile farklı B<sub>12</sub> vitamini formları oluşmaktadır. Metil (-CH<sub>3</sub>) grubu bağlanırsa metilkobalamin, 5'deoksiadenozin grubu bağlanırsa deoksiadenozilkobalamin, siyanid (-CN) grubu bağlanırsa siyanokobalamin olarak adlandırılır. Kimyasal olarak B<sub>12</sub> vitamini siyanokobalamin anlamına gelir. Siyanokobalamin en dayanıklı formudur ve genellikle ticari olarak satılan B<sub>12</sub> vitamini preparatları bu

bileşigi içerir. Hematolojik bir terim olarak da kobalamin ve B<sub>12</sub> vitamini birbirlerinin yerine kullanılabilir (23).

B<sub>12</sub> vitamini, insan ince bağırsağındaki bakteriler tarafından birmiktar sentez edilir ve emilir. Ancak insan kalın bağırsağındaki bakteriler tarafından sentezlenen B<sub>12</sub> vitaminin emilimi çok az ve yetersizdir. En önemli B<sub>12</sub> vitamini kaynakları karaciğer, kırmızı et, yumurta, peynir ve süt gibi hayvansal gıdalar ve deniz ürünleridir. Tablo 2’de besinlerin B<sub>12</sub> vitamini içerdiği belirtilmiştir.

**Tablo 2:** Besinlerin B<sub>12</sub> vitamini içerikleri

Besin	Vitamin içeriği (mcg)
Karaciğer	50-30
Böbrek	20-50
Yürek	15-30
Et-Balık	2-8
Süt	0.1-0.6
Peynir	1.2-3.6
Yumurta sarısı	1-1.2

Yaş gruplarına göre günlük alınması gereken B<sub>12</sub> vitamini miktarı değişmektedir (Tablo 3).

**Tablo 3:** Yaş ve fizyolojik duruma göre günlük B<sub>12</sub> vitamini gereksinimi

Yaş	Gereksinim (mcg/gün)	
0-6 ay	0.4	
7-12 ay	0.5	
1-3 yaş	0.9	
4-8 yaş	1.2	
9-13 yaş	1.8	
14-18 yaş	2.4	
19-30 yaş	2.4	
31-50 yaş	2.4	
51-70 yaş	2.4	
>70 yaş	2.4	
Gebeler	14-18 yaş	2.6
	19-30 yaş	2.6
	31-50 yaş	2.8
Emzikli anneler	14-18 yaş	2.8
	19-30 yaş	2.8
	31-50 yaş	2.0

B<sub>12</sub> vitamini, hücre içinde iki temel enzimatik reaksiyon için gereklidir. Bunlardan birisi metilmalonik asitin süksinil coA dönüşümüdür ve adenzil kobalamin kofaktör olarak kullanılır. Diğer B<sub>12</sub> vitamini bağımlı reaksiyon; homosisteinden metiyonin sentezi olup, bu reaksiyonda metil kobalamin kofaktör olarak kullanılır. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği hücre içinde ve dolaşımda bu iki metabolitin, metilmalonik asit (MMA) ve homosisteinin artışına neden olur(24).

B<sub>12</sub> vitamini, folik asit ile birlikte deoksiribo nükleik asit(DNA) sentezi üzerinden hücre bölünmesi ve s-adenozil metiyonin sentezi üzerinden sinir sistemi

myelinizasyonunda önemli rol oynamaktadır. B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine en duyarlı sistemler hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hemapoetik ve gastrointestinal sistemlerdir(25).

### 2.2.1. B<sub>12</sub> Vitamini Emilimi

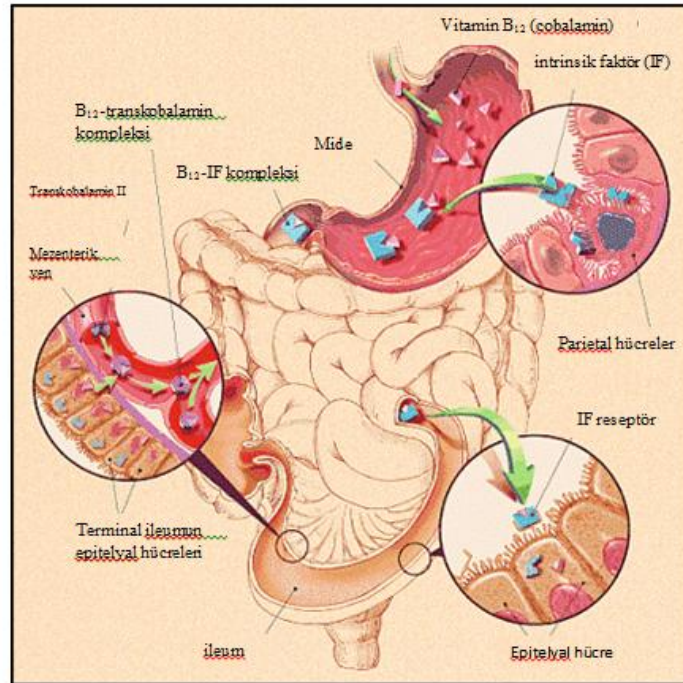
Hayvansal gıdalarda bulunan B<sub>12</sub> vitamininin proteinlere bağlı olarak mideye alınması ile B<sub>12</sub> vitamini emilimi başlar. B<sub>12</sub> vitamini, midedeki hipoklorik asit ve pepsin ile protein kısmından ayrılarak midede serbest hale geçer. Serbest hale geçen B<sub>12</sub> vitamininin büyük kısmı tükürük ve midenin paryetal hücrelerinden salgılanan R-proteinine bağlanır, böylece B<sub>12</sub> vitamininin intestinal bakteriler tarafından kullanımı engellenmiş olur. B<sub>12</sub> vitamini pankreatik proteazların yardımıyla intestinal lümende serbest hale geçer. Serbest haldeki B<sub>12</sub> vitamini, pankreatik sıvıda bulunan bikarbonatın pH değerini değiştirmesi ile intrinsek faktöre (IF) bağlanır (Şekil 3). Duodenal pH'da IF, R proteininden daha yüksek afinitede B<sub>12</sub> vitamini bağlar. Bu nedenle pankreatik sıvıdaki bikarbonat seviyesini etkileyen durumlar, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine neden olabilir(26). Oluşan IF-B<sub>12</sub> vitamini kompleksiproteolitik sindirime dirençlidir, ileumun distal

80 cm'lik kısmına kadar parçalanmadan gelir. Terminal ileumda spesifik ileal reseptörlere bağlanır. Bureseptöre bağlanma sürecinde 6,4-8,4 arasında pH ve divalent katyonlar (kalsiyum) gereklidir.

Enterosit içine giren B<sub>12</sub> vitamini, burada kompleksten ayrılarak portal dolaşıma geçer ve portal dolaşımda kendisini dokulara transfer edecek olan transkobalamin II'ye bağlanır (Şekil 3). B<sub>12</sub> vitamini-transkobalamin

İkkompleksine holotranskobalamin adı verilir. Bu form B<sub>12</sub> vitamininin dokularca alınıp kullanılabilen aktif formudur(27).

B<sub>12</sub> vitamini safra ile itrah edilir ve bunun %65-75i terminal ileumdan geri emilir. Çok az bir kısmı gaita ile atılır. Fizyolojik dozlarda idrarla atılan miktar da çok düşüktür. Farmakolojik dozlarda alındığında ise idrarla atılan miktarı artar.



**Şekil 3:** B<sub>12</sub> vitamini emilimi

### 2.2.2 Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamini Emilimi Arasındaki İlişki

Diyet ile alınan B<sub>12</sub> vitamininin bağlı olduğu proteinden ayrılarak emilebilmesi için gastrik asidite şarttır.

1982 yılında yapılan farmakolojik bir çalışmada; 1000 mg simetidinın bölünmüş dozlarda alınmasının, protein bağlı B<sub>12</sub> vitamininin emilmesini

%3.16'dan %1.05'e düşürdüğü gösterilmiştir (28). Başka bir çalışmada, 300 mg simetidin alımı sonrası 30. ve 90. dakikada protein bağlı B<sub>12</sub> vitamini emiliminin azaldığı gösterilmiştir (29-31).

1990'lı yıllardan sonra erişkinlerde yapılan çalışmalarda; PPI kullanımının B<sub>12</sub> vitamini emilimini azaltarak, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine neden olduğuna dair anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (32-36).

2004 yılında Valuck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, uzun süreli PPI kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki bulunurken kısa süreli ilaç kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ilişkilendirilememiştir(37).

PPI kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamini eksikliğini ilişkilendirilemediği çalışmalar da bulunmaktadır(3, 5, 38, 39). 2008 yılında Hirschowitz ve arkadaşları ZES tanılı 61 hastada ilk prospektif çalışmayı yapmıştır. B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ile birlikte MMA ve homosistein düzeylerini de çalıştıkları için B<sub>12</sub> vitamini eksikliğini sıklığını artmış olarak bulmuşlar ancak asit supresyonunun B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine yol açtığı yönde anlamlı sonuç elde edememişlerdir (39). Aynı yıl Termanini ve arkadaşları tarafından yayınlanan çalışmada 131 ZES tanılı ortalama 4,5 yıl PPI kullanan hastaların takiplerinde B<sub>12</sub> vitamini düzeyinde anlamlı düşüş saptanmıştır (38).

Çocuklarda PPI kullanıma bağlı B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ile ilgili iki çalışma vardır. İlki 2001 yılında Heide ve arkadaşları tarafından Hollanda'da 20 kistik fibrozis (11'i PPI kullanan, 9'u PPI kullanmayan) ve 10 hasta kontrol grubu alınarak yapılmıştır. En az 2 yıldır PPI kullanan grup ile kullanmayan grup arasında anlamlı bir B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ilişkisi saptanmamıştır (3).

Tolia ve arkadaşlarının Amerika'da yaptıkları, en az bir yıl süre ile PPI kullanan 113 hastadan ilaç kullanım öncesi ve bir yıllık ilaç kullanım sonrası B<sub>12</sub> vitamini düzeylerini karşılaştırmış; hiçbir hastada B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine rastlanmamıştır(5).

### 2.2.3. B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliği

Dünyada sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde yapılan çalışmalarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %22-65 arasında bulunmuştur (40). B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; Meksika'da 1-6 yaş arasındaki 11695 çocukta %3,2iken, Nijerya'da 12-16 yaş arasındaki 162 çocukta %9 olarak rapor edilmiştir (41).

Ülkemizde Diyarbakır'da 12-22 yaş arasında 889 olguda yapılan taramada B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %2,2'dir (42). Şanlıurfa'da B<sub>12</sub> vitamini eksikliği hamile annelerde %72, bebeklerin kord kanında %41 olarak çok yüksek oranlarda rapor edilmiştir(43). 1992 yılında Wetherilt ve arkadaşlarının 960 okul çağı çocuğunda yaptığı taramada ise B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %5,9 olarak saptanmıştır (44).

#### 2.2.3.1. B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Nedenleri

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği nedenleri üç başlık altında toplanabilir (Tablo 4).

**Tablo 4:** Çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği nedenleri

---

**Alım azlığı**

---

- Katı vejetaryen diyet
  - B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olan annelerin sütüyle beslenen bebekler
  - Kötü diyet uygulamaları (iyi yönlendirilmemiş fenilketonüri diyeti gibi)
- 

**Absorpsiyon bozukluğu**

---

1. İntrinsik faktör yokluğu ve fonksiyon bozukluğu;  
Mide rezeksiyonu, otoimmün pernisiyöz anemi, intrinsik faktör yokluğu/anormal intrinsik faktör (otozomal resesif)
  2. **Mide asit salgısının azalması;**  
**Mide asit salgısını azaltan ilaçların uzun süreli kullanılması**
  3. Pankreas yetmezliği
  4. Barsaklarda B<sub>12</sub> vitamini kullanımı için yarış;  
Parazitler, bakterilerin aşırı çoğalması
  5. İleumdan absorpsiyonun bozulması;  
Chron hastalığı, çölyak hastalığı, ileumu ilgilendiren cerrahi girişimler, ileal reseptörlerde anormallik (Imerslund-Grösbeck hastalığı)
- 

**B<sub>12</sub> vitamini taşınması ve metabolizmasındaki kalıtsal hastalıklar**

---

1. Anormal transport;  
Transkobalamin 2 eksikliği, R bağlayıcı protein eksikliği
  2. Anormal metabolizma;  
Adenozilkobalamin eksikliği                      cbIA ve cbIB hastalığı  
Metilkobalamin eksikliği                      cbIE ve cbIG hastalığı  
Adenozilkobalamin ve                      cbIC, cbID ve cbIF hastalığı  
metilkobalaminin kombine  
eksikliği
- 

B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin sık görülen sebepleri, katı vejetaryenlik ve yetersiz beslenmedir. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde; hem doğum öncesinde plasenta yoluyla hem de doğum sonrası anne sütü ile B<sub>12</sub> vitamini alımı yetersiz olduğundan, bebeklerde erken dönemde B<sub>12</sub> vitamini eksikliği görülür. Anne sütündeki B<sub>12</sub> vitamini miktarı, annedeki serum B<sub>12</sub>

vitamini ile doğru orantılıdır. Yeterli B<sub>12</sub> vitaminideposu ile doğan sağlıklı süt çocuklarında serum B<sub>12</sub> vitaminiseviyeleri 6. aya doğru azalır ve ek gıda almaya başladıktan sonra tekrar artar. Fakat ek gıda alımı gecikirse veya başlanmaz ise 6. aydan sonra B<sub>12</sub> vitaminieksikliği riski artar.

#### 2.2.3.2. B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Semptom ve Bulguları

B<sub>12</sub> vitamini, folik asit ile birlikte DNA sentezi üzerinden hücre bölünmesi ve s-adenozil metiyonin sentezi üzerinden sinir sistemi myelinizasyonunda önemli rol oynamaktadır. B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine en duyarlı sistemler, hücre çoğalma hızının en yüksek olduğu hemapoetik ve gastrointestinal sistemlerdir (GİS)(25).

Çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği yorgunluk, halsizlik, stomatit, gelişme geriliği ve irritabilite gibi nonspesifik bulgular ile kendini gösterebilir (Tablo 5).

Başlangıcı gizli ve yavaş seyirli makrositik anemi oluşur; halsizlik, zayıflama ve iştahsızlık gibi şikayetler olabilir. Metionin sentaz aktivitesi azaldığından tetrahidrofolat rejenerasyonu inhibe olur ve folat kullanıma elverişli olmayan bir şekilde tutulur. Folat yeterli olduğu halde kullanılamaz ve DNA sentezi yapılamaz. Büyük ve hemoglobin konsantrasyonu düşük eritrositler ile megaloblastik anemi oluşur. Bu hastalığa pernisiyöz anemi denilir(45).

Bazı hastalarda ana semptomlar gastrointestinal bulgulardır. Bu semptomlar iştahsızlık (% 14-65),hafif kilo kaybı (% 5-10), bulantı, kabızlık, periyodik ishal (% 7-50), glossit ve pamukçuktan oluşur(46).

Sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinazasyon nedeni ile nörolojik semptomlar oluşur. Süt çocuklarında diffüz serebral atrofi görülür. Beyinde

myelinizasyonun en hızlı olduğu dönem son trimester ve yaşamın ilk bir yılıdır; bu dönem aynı zamanda beyin volüm ve ağırlığının hızlı artma zamanıdır. Nörolojik belirtiler yavaş ilerlerse de uzun süren vakalarda B<sub>12</sub> vitamini tedavisi ile semptom ve bulgular gerilemeyebilir. Vakaların %25'inde sadece nörolojik semptom ve bulgular vardır.

**Tablo 5:** B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin çocuklardaki klinik semptom ve bulguları

Sistem	Semptom-Bulgular
Genel	Yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, büyüme geriliği, iritabilite
Nörolojik / psikiyatrik	Gelişme geriliği, parestezi, vibrasyon ve propriosepsiyon duyu bozulması, hipotoni, konvülsiyon, ataksi, demans, paraliz, anormal hareketler, bellek kaybı, kişilik değişiklikleri, okul başarısının düşmesi, depresyon
Hematolojik	Makrositoz, anemi, nötrofillerde hipersegmentasyon, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni
Diğer	Glossit, deride hiperpigmentasyon, kusma, ishal, sarılık, sistolik üfürüm

#### 2.2.3.3. B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Tanısı

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği tanısı için yapılan tam kan sayımında, makrositik anemi görülür; MCV ve MCH artmıştır. Makrositik anemiye nötropeni ve trombositopeni eşlik edebilir. B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine demir eksikliği anemisi, kronik inflamatuvar hastalık anemisi veya talasemi hastalığı eşlik ediyorsa MCV'deki artma maskelenebilir.

Periferik yaymada; anizositoz, poikilositoz ve fragmantasyonlu oval makrositik eritrositler ve hipersegmente nötrofiller görülür. Howell-jolly cisimcikleri ve normoblastlar görülebilir.

Kemik iliği incelemesinde; hipersellüerite ve genellikle her üç seri elemanlarında megaloblastik değişiklikler görülür.

Biyokimya tetkiklerinde; nonefektif eritropoez nedeniyle laktat dehidrojenaz, bilirubin, demir ve transferrin saturasyonu artmış olabilir. Serum kolesterol, lipit, alkalen fosfat, potasyum ve immunglobulin seviyeleri azalmış olabilir. Bu bulgular B<sub>12</sub> vitamini eksikliği için spesifik değildir; ancak B<sub>12</sub> vitamini tedavisi ile düzelmeleri kobalamin yetersizliğine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Normalserum B<sub>12</sub> vitamini seviyesi genellikle 200-900 pg/ml arasındadır ve 80pg/ml'nin altındaki değerler daima B<sub>12</sub> vitamini eksikliğini gösterir.

Holo-transkobalamin II düzeyi B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin erken belirleyicilerinden biridir fakat B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine spesifik değildir.

Deoksiuridin süpresyon testi, DNA sentezinde metilkobalamin gerektiren yolu ölçen sensitif bir methodur. Ancak, yalnızca özel laboratuvarlarda yapılabilen ve kemik iliği aspiratı gerektiren zor bir testtir.

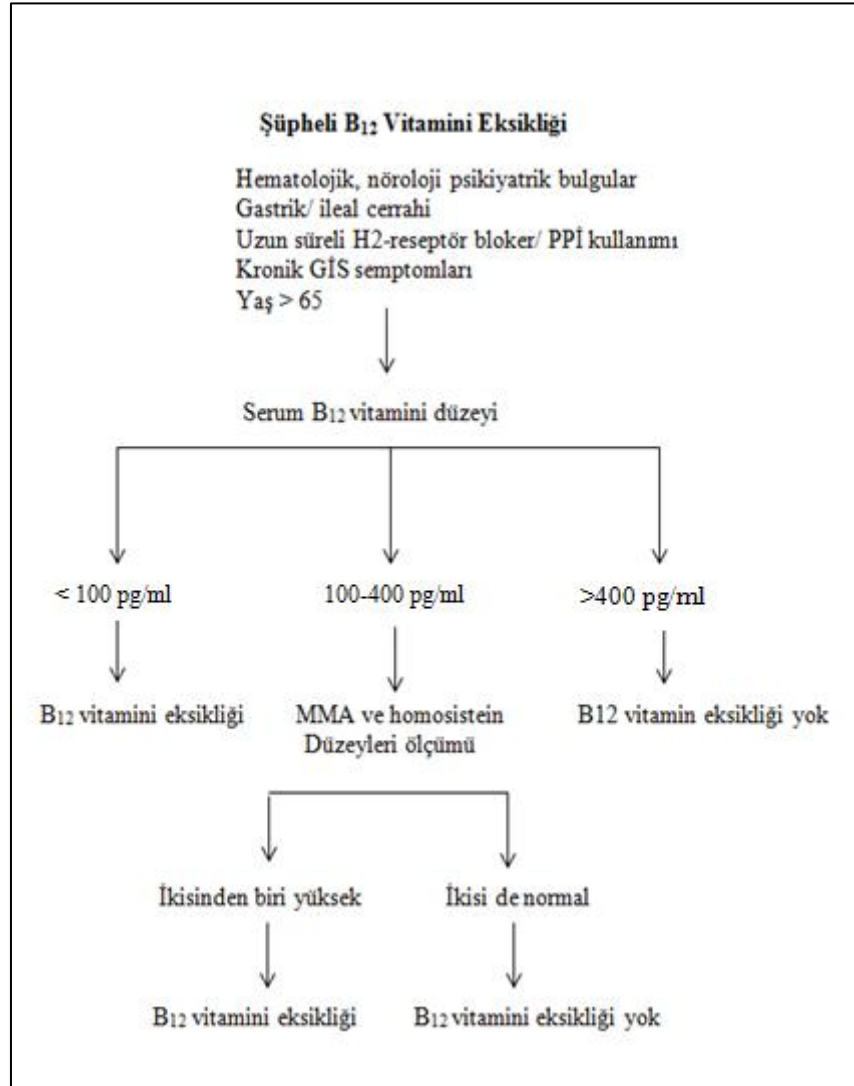
B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde serum homosistein ve MMA düzeyleri artar. 1994 yılında B<sub>12</sub> vitamin eksikliği tanılı 406 hastada, MMA ve homosistein düzeyleri çalışılmış; olguların %98.4'ünde MMA yüksekliği, %95.9'unda homosistein yüksekliği saptanmıştır. Sadece bir hastada MMA ve homosistein düzeyi normal

bulunmuştur, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde MMA ve homosistein düzeylerinin birlikte kullanılmasının sensitivitesi %99.8 olarak saptanmıştır(47).

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği tanısında, sadece serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi kullanıldığında, hücre düzeyindeki subklinik eksikliklere tanı konulamamaktadır.65-90 yaş arası 150 olguda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği taranmış; sadece serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi ile tanı konulduğunda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı %27 iken, MMA ve homosistein düzeyleri de bakıldığında B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığının %14.5 daha arttığı görülmüştür(48). Şekil 3'te şüpheli B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine yaklaşım özetlenmiştir.

Homosistein metabolizması, vitamin B<sub>6</sub> ve folik asit seviyelerinden de etkilenmekte iken MMA seviyelerinde artış, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğine spesifiktir. Bu nedenle MMA ve total homosisteinin her ikisinin de değerlendirilmesi folat ve B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin ayırt edilmesinde faydalıdır(49).

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği saptandıktan sonra nedenini ortaya çıkarmak için daha ileri araştırmalar yapılmalıdır. Bunlar; diyet değerlendirmesi, parazitik enfeksiyonların araştırılması, Schilling testi, modifiye Schilling testi, aminoasit analizleri, transkobalamin II seviyesi tespiti, genetik çalışmalar ve paryetal hücreler ve intrinsek faktöre karşı antikorların araştırılmasını içermektedir(50).



**Şekil 4:** Şüpheli B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliğine Yaklaşım(51)

#### 2.2.3.4. B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliği Tedavisi

B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin tedavisi asıl olarak nedeninin tedavisidir. Hafif ve asemptomatik vakalarda diyetle düzenleme yapılması yeterlidir. B<sub>12</sub> vitamini kullanılması gerektiğinde çocuklar için dozlar çok iyi belirlenmemiştir. Ciddi anemisiolan çocuklarda kan transfüzyonu yapılmalı, iki gün süre0.2 µg/kg dozunda siyanokobalamin subkutan yapılmalıdır.

Hipopotasemik etkisinde kaçınmak için başlanan düşük doz tedaviyi 3-7. günlerde 1000 µg/gün ve sonrasında 100 µg/hafta dozunda bir aylık tedavi takip eder. Malabsorpsiyonlu hastalarda aylık 100 µg idame tedavisine devam edilmelidir. B<sub>12</sub> vitamininin dozu ve verilme sıklığı hastanın yanıtı ve laboratuvar parametrelerdeki düzelmeye göre düzenlenmelidir.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde prognoz eksikliğin şiddetine ve süresine bağlıdır. Bu nedenle olabildiğince erken tanı konulup tedaviye başlanmalıdır (52).

### **2.3. Demir**

Demir bir çok metabolik olayda görev alan, tüm hücreler için gerekli esansiyel bir elementtir. Organizmanın yapıtaşı olan DNA sentezinden, hemoglobinin (Hb) dokulara gerekli olan oksijenin taşınmasına kadar bir dizi yaşamsal fonksiyonda önemli rol oynamaktadır(53).

Demir yer kabuğunda çok bulunan bir metal olmasına karşın genellikle çözünmez tuzlar halindedir ve emilimi güçtür. Hayvan dokularındaki hem yapısındaki demir en iyi emilen şeklidir ve emilim mide pH'sından etkilenmez. Ancak dünya nüfusunun çoğu az et yiyebilmektedir ve bitkilerin demirden daha fakir olması, demir eksikliğinin dünyada en yaygın bulunan kansızlık türü olmasında neden olmaktadır(54).

Organizmada demir dengesi, bağırsaktan emilimin azalması ve artması ile sağlanır. Besinlerdeki demirin yaklaşık %10'u emildiğinden günlük besinde en az 8-10 gr demir bulunmalıdır. Hem demiri doğrudan özgün reseptörlerine bağlanarak bağırsaktan emilir, lümen içi faktörlerden etkilenmez. Diyetteki

demirin %10'unu oluşturmakla birlikte demir gereksiniminin %25'i hem demirinden sağlanır. Hem dışı demir ise çözünmez ferrik tuzlar halindedir. Duodenumdaki fizyolojik pH'da ferröz demir hızla çözülür ve ferrik (+3) formuna dönüşür. Mideden gelen asit duodenum pH'sını düşürür ve ferröz demirin çözünürlüğünü ve emilimini artırır.

Duodenumdan emilen demir plazmada transferine bağlanarak dokulara dağılır. Tüm hücreler demire ihtiyaç duymakla birlikte demir en çok eritrositlerde bulunur, başlıca karaciğerde depolanır.

.Dünya sağlık örgütünün (DSÖ) 2002 yılı verilerine göre, iki milyar kişi demir eksikliği anemisinden etkilenmiştir. En önemli neden fakirliktir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda demir eksikliği anemisi sıklığı Kocaeli'nde adolesan kızlarda %8,62, erkeklerde %2,4; Adana'da bebeklerde %48, çocuklarda %19,6, adolesanlarda %14,7; Şanlıurfa'da 6-16 yaş grubunda %3,78 olarak bildirilmiştir (55, 56).

Demir eksikliği anemisinin etyolojisinde erişkinde daha çok kan kayıpları söz konusu iken çocukta özellikle diyetle alınan miktar ön plandadır. Erişkinde günlük demir gereksiniminin %95'i yaşlanan eritrositlerden açığa çıkan demir ile karşılanırken bu oran çocuklarda %70'tir. Günlük demir ihtiyacı 6 ay ve erişkin yaşı sınırlarında 6-20 mg arasında değişmektedir. Çocuklarda demir eksikliğinin ikinci en sık nedeni hızlı büyümedir. Vücut ağılığında her 1 kg artış için 35-40 mg demire ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle demir eksikliği anemisi en sık büyümenin hızlı olduğu infant ve puberte döneminde görülür. Çocuklarda demir eksikliğinin nedenleri Tablo 6'da sıralanmıştır(57).

**Tablo 6:** Çocuklarda demir eksikliği nedenleri

---

**Yetersiz Absorbsiyon**

---

- Zayıf biyoyaralanım (absorbsiyonlar; hem  $Fe^{+2}$   $Fe^{+3}$ )
  - Antiasit tedavisi / yüksek gastrik Ph
  - Tanin, fitat
  - Diğer metaller (Co, Pb)
  - Absorbif epitelin kaybı/disfonksiyonu
- 

**Demir Depolarının Yetersizliği**

---

- Gastrointestinal kan kayıpları;  
Gastrit, ülser, meckel divertikülü, süt ile indüklenen enteropati, parazitoz, varisler, tümör, polip, inflamatuvar barsak hastalığı, arteriovenöz malformasyon, kolonik divertikül, hemoroid
  - Vajinal kan kayıpları;  
Artmış menstruel kayıp, tümör
  - Üriner kan kayıpları;  
Kronik enfeksiyonlar, tümör
  - Pulmoner kan kayıpları;  
Pulmoner hemosiderozis, tüberküloz, bronşiektazi
  - İnflamasyon / enfeksiyon
  - İntestinal demir uptake defektleri (TMPRSS6 mutasyonları v.s...)
- 

**Eritrosit prekürsörlerinin yetersiz prezentasyonu**

---

- Atransferrinemi
  - Anti-transferrin reseptör antikorları
- 

**Demir taşınması ve metabolizmasındaki kalıtsal hastalıklar**

---

- Eritrosit demir taşınım defektleri (DMT1 mutasyonları v.s...)
  - Hem biosentez defektleri
-

Demir eksikliği anemisinin erken dönemlerinde halsizlik, huzursuzluk, iştahsızlık gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Aneminin artması ile kalpte üfürüm, taşikardi, kardiyomegali, dispne, tırnaklarda kolay kırılma, stomatit, tat duyusunda bozulma, yutma güçlüğü, poliüri, polidipsi, aşırı uyuma, kulak çınlaması, davranış bozuklukları, öğrenme güçlüğü, çabuk yorulma, oturma, emekleme ve yürümede gecikme görülebilir.

Kronik demir eksikliği anemisinde hastaların %30'unda mavi sklera, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, olguların %10-15'inde hepatomegali görülebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; zekanın, demir eksikliği anemisinde olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Demir eksikliği olan çocukların kognitif skorları demir eksikliği olmayan çocukların kognitif skorlarından düşük bulunmuştur(6).

9-12 aylık süt çocuklarında dikkat ve hafıza değerlendirmesi demir eksikliği olan grupta demir eksikliği olmayan gruba göre yetersiz saptanmıştır. Demirin nöronal gelişim üzerindeki etkileri erken yaş gruplarında da kanıtlanmıştır. Bu nedenlerle çocuklara demir profilaksisi önerilmektedir.

Türk Hematoloji Derneği'nin, ulusal tanı ve tedavi kılavuzunda yer alan demir eksikliği anemisinin laboratuvar verileri şu şekildedir(58);

1. Tam kan sayımı:

- a. Çocuklarda yaş gruplarına uygun Hb değerlerinin -2SD altı anemi olarak kabul edilir.

- b. Anemiye eşlik eden mikrositoz, hipokromi ve anizositoz varsa demir eksikliği anemisi olma olasılığı yükselir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez.
- c. Trombosit sayısı genellikle artmış (trombositoz) veya daha nadiren azalmış (trombositopeni) olabilir.
2. Periferik yayma: Tam kan sayımını destekler şekilde, hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz görülür.
3. Retikülosit sayısı: Genellikle normal veya düşük, bazen de hafif artmış bulunabilir.
4. Serbest eritrosit protoporfirin düzeyi yükselir.
5. Biyokimyasal tetkikler (Tablo 7).

**Tablo 7:** Demir eksikliği Anemisinde Kullanılacak Biyokimyasal Testler

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Ferritin	*Düşüklüğü demir eksikliği için tanısal bir testtir. *Çocuklarda, serum ferritin düzeyinin 12 mikrogram/l'nin altında olması demir eksikliği olarak kabul edilir.	*Enfeksiyon, yangı, kanser ve karaciğer hastalıklarında yüksek bulunur. Bu durumlarda CRP ve/veya ESH bakılması önerilir *Ferritin, yukarıda belirtilen durumların varlığında, demir eksikliği tanısı için güvenilmeyen bir tetkik olarak kabul edilir.
Serum demir Serum demir bağlama kapasitesi	*Düşük serum demiri *Yüksek serum demir bağlama kapasitesi	*Enfeksiyöz ve yangısal hastalıklarda bu test sonuçları güvenilir değildir. * Serum demiri için, tercihen sabah aç karına alınan kan örneklerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesi önerilir.
Transferrin saturasyonu (TS) yüzdesi	*Düşük TS (<%15)	*TS=serum demiri/demir bağlama kapasitesi x100 formülü ile hesaplanır
Demir tedavisine cevabın takibi	Demir tedavisine iyi hematolojik yanıtın gösterilmesi ile de tanı konulabilir.	*Devam eden kan kaybı ve Demir emilim bozukluklarında tanısal değildir

Demir eksikliği anemisinin tedavisinde öncelikle demir eksikliğinin nedeni bulunmalı ve ortadan kaldırılmalıdır. Demir'in +2 (ferro) değerlikli formu demir eksikliğinin şiddetine göre belirlenmek üzere 3-6 mg/kg/gün dozda uygulanır. Günlük doz iki veya üçe bölünerek verilebilir. Yararlanımın yüksek olması için aç karnına verilmesi önerilir. +2 değerlikli formu oral tolere edilemezse +3 değerlikli (ferrik) formu da oral olarak kullanılabilir.

### 2.3.1. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ile Demir Emilimi Arasındaki İlişki

Organizmada demir dengesi bağırsaktan emilimin azalması ve artması ile sağlanır. Besinlerle alınan non- demir duodenumda emilir. Duodenumdaki fizyolojik pH'da ferröz demir hızla çözülür ve ferrik (+3) şekle dönüşür. Mideden gelen asit dudenum pH'sını düşürür ve ferröz demirin çözünürlüğünü ve emilimini arttırır.

Miret ve arkadaşları, farelerde PPI tedavisinin diyet ile alınan demir emilimini azalttığını kanıtlamışlardır (59). Sharma ve arkadaşları PPI tedavisi alırken demir eksikliği anemisi olan ve oral demir replasman tedavisine yanıt vermeyen iki olguda, PPI tedavisinin kesimi sonrası replasman tedavisine hızla yanıt verdiklerini sunmuşlardır. Bir olguda tekrar PPI başlanmış ve demir parametrelerinde tekrar bozulma olduğu gözlenmiştir (31). Karşıt olarak, 109 ZES tanılı en az 6 yıl süre ile PPI kullanan hastalar 4 yıl süre ile izlenmiş, demir parametrelerinde bozulma olmadığı görülmüştür (38).

2007 yılında Hutchinson ve arkadaşları hemokromatozis tanılı yedi hastaya bir haftalık PPI tedavisi vermişler; diyetle alınan non-hem demirin emiliminde azalma olduğunu ve flebotomi yapılması gereken kan volümünde azalma olduğunu göstermişlerdir (60).

#### **2.4. Kalsiyum ve Kemik Metabolizması**

Ekstraselüler sıvı kalsiyum konsantrasyonu çok hassas bir şekilde düzenlenir; yaklaşık 9,4 mg/dL (2,4 mmol/l) olan normal değerden çok az azalma veya artma gösterir. Kalsiyum iskelet kası, kalp kası ve düz kasların kasılması, pıhtılaşma ve sinir uyarılarının iletilmesi gibi pek çok fizyolojik olayda önemli rol oynadığı için kalsiyum konsantrasyonunun hassas bir şekilde dengelenmesi çok önemlidir.

Vücudun toplam kalsiyumunun sadece %0,1'i ekstraselüler sıvıda, yaklaşık olarak %1'i hücrelerde geri kalanı da kemik dokuda bulunur. Bu nedenle, kemikler ekstraselüler kalsiyum düzeyi düştüğünde kalsiyum salarak, kalsiyum düzeyi arttığında da fazla kalsiyumu depolayarak geniş bir rezervuar görevi yapar.

Kalsiyum homeostazı; barsaktan emilimi ve salgılanması, böbrekten emilimi ve salgılanması, kemikten rezorpsiyonu ve kemiğe reabsorpsiyonu ile devam ettirilir. İskelet sürekli olarak kalsiyumu çevre ortamı ile değiştirir. Kalsiyum giriş ve çıkışı arasında ki net denge çocuklarda pozitif, genç erişkinlerde sıfır, yaşlılıkta ise negatiftir. Böbrekler, kalsiyum homeostazının dakikalar içinde düzenlenmesinde rol alırken, barsak ve iskeletler, orta ve uzun dönemde kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde önemlidir.

Diyet ile alınan kalsiyumun emiliminin çoğu duodenum ve proksimal jejunumda olur. Enterositlere aktif kalsiyum taşınması; lüminal kısımda olan kalsiyum kanalları (örn; TPRV6) ile kalsiyumun hücre içine alınması ile başlar, calbindin-9K (1,25 dehidroksi vitamin-D indükler) molekülü ile intrasellüler alanda bazolateral tarafa taşınır. İntrasellüler Ca, bazolateral membranda bulunan Ca-ATPaz kanalı ile ekstrasellüler kompartmana salınır. Kalsiyum emilimi kalsitonin ve 1,25 dehidroksi vitamin-D tarafından düzenlenir(61).

Kalsiyum emiliminin azalması sekonder hiperparatiroidizm gibi fizyolojik olayları tetikler. Paratiroid hormonunun (PTH) artması, azalan kalsiyumu yerine koymak için kemikteki osteoklastik aktiviteyi tetikler. Osteoklastik aktivitenin tetiklenmesi kemik dönüşümünü artırır, kemik mineral dansitesi azalır ve kemik kırıkları riski artar(62).

#### 2.4.1. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ile Kalsiyum Emilimi ve Osteoporoz Arasındaki İlişki

Kalsiyum da dahil olmak üzere tüm iyonik moleküllerin ince barsaktan emilebilmesi için çözünmeleri gerekmektedir. Çoğu kalsiyum tuzu özellikle kalsiyum karbonat nötral solüsyonlarda çözünmemiş haldedir, ancak asidik solüsyonlarda kolayca çözünürler. Asidik bir ortamda kalsiyum iyonları bağlı oldukları aminoasitlerden ayrılarak serbest hale geçerler. Dolayısıyla midedeki asidik ortamı bozacak şekilde pH'yı yükselten durumlarda relatif kalsiyum malabsorpsiyonu olabilecektir.

Ivanovich ve Recker aklorhidri varlığında kalsiyum karbonat emiliminin azalabileceğini göstermişlerdir(63, 64). İn vitro çalışmalarda; pH:1 iken kalsiyum karbonatın parçalanması ve çözünmesi %96 iken, pH:6,1 olduğunda bu oranın %23'e düştüğü gösterilmiştir(65). Üç günden iki aya kadar değişen sürelerde omeprazol kullanımı ile intestinal kalsiyum emilimi ilişkisini araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. O'connel ve arkadaşlarının 23 sağlıklı erişkin hastada yaptıkları çalışmada, yedi gün omeprazol kullanımının intestinal kalsiyum emilimini azalttığı gösterilirken (66), diğer çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (67-70).

İN vitro çalışmalarda; midedeki proton pompası ( $H^+-K^+-ATPaz$ ) osteoklastlardaki majör proton pompasından (vakuolar tip  $H^+-ATPaz$ ) farklı olsada omeprazolün kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (71). 1993 yılında Mizunashi ve arkadaşları erişkinlerde PPI kullanmanın kemik metabolizmasındaki parametreleri değiştirdiğini göstermişlerdir (72).

2001 yılında Kocsis ve arkadaşları 34 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, iki haftalık 20 mg/gün omeprazol tedavisinin, kemik metabolizmasının biyokimyasal parametrelerini etkilemediğini göstermişlerdir. Çocuklarda ve adolesanlarda kemik çevrimleri erişkinlere göre daha yoğun olduğu için omeprazolün etkisinin yaş gruplarında farklı olabileceği hipotezi öne sürülmüştür(4).

Erişkinlerde yapılan kalça kırığı riski ve PPI kullanımı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. 2006 yılında Yang ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı geniş çaplı vaka-kontrol çalışmasında bir yıldan

uzun süre PPI kullanımının kalça kırığı riskini 1,44 kat arttırdığı bulunmuştur(73). Targownik ve arkadaşlarının retrospektif vaka-kontrol çalışmalarında 50 yaş üstü hastalarda osteoporotik kalça, bilek ve omurga kırıkları ile PPI kullanımını karşılaştırmış; yedi yıl ve üzerinde PPI kullanımının kırık riskini arttırdığı gösterilmiştir(74).Kalça kırığı riski ile PPI kullanım kullanımı arasında ilişki kurulamayan çalışmalar da mevcuttur(75). Yine Targownik ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada son beş yıl içinde 1500'den fazla doz PPI kullanımı ile kemik mineral dansitesi azalması arasında ilişki bulunamamıştır(76).

## **2.5. Magnezyum**

İlk olarak 1808 yılında Sir Humphrey Davy tarafından keşfedilmiş olan magnezyum (Mg) insan hayatı açısından önem taşıyan esansiyel 11 mineralden birisidir. Magnezyum, vücutta katyonlar arasında dördüncü, intrasellüler ortamda ise en fazla bulunan ikinci iyondur.

İnsan vücudundaki Mg %60'ı kemik ve dişlerdedir. Kalan %40'ı kan, doku ve diğer vücut sıvılarında yer alır. Beyin ve kalpte diğer dokulardan daha fazla bulunur. Hücre içinde nükleus, mitokondri ve endoplazmik retikulum organellerinde homojen olarak dağılmıştır. Sitoldeki Mg'un çok büyük kısmı ATP ile kompleks yapmış, çok az bir kısmı ise (%5) serbest formda bulunmaktadır.

Mg başlıca deniz ürünleri, fındık, tahıl, yeşil lifli sebzeler ve ette bulunur. Yaşa göre günlük alınması gereken Mg miktarı değişmektedir (Tablo 8).

**Tablo 8:** Günlük alınması önerilen Mg miktarı

Yaş	Mg Gereksinimi (mg/gün)
0-6 ay	30
7-12 ay	75
1-3 yaş	80
4-8 yaş	130
9-13 yaş	240
14-18 yaş	Erkekler 410
	Kızlar 360

Magnezyum vücut ağırlığının %0,05'i kadar bulunmasına rağmen vücutta 300'den fazla enzim için kofaktördür. Magnezyum fosfatın transfer edildiği tüm reaksiyonlarda söz konusu olan enzimlerin kofaktörüdür (kinaz, siklaz, ATPaz, GTPaz). Fosfofruktokinaz, kreatinkinaz, Na-K ATPaz gibi enzimlerin aktivasyonunda direk etkisi vardır. Nükleik asitlerin stabilizasyonunda da rol oynamaktadır (77).

Magnezyumun regülasyonundatemel olan organ böbrek olmakla beraber gastrointestinal sistem ve kemik dokusudur. Magnezyum esas olarak bağırsaklarda ileum ve kolondan emilir. Geri emilimi ya da atılımı böbrekler tarafından gerçekleştirilir (77).

Bağırsaklardan magnezyum emilimi iki yol ile olmaktadır. İlk olarak Mg'un %90'ı enterositler arasında pasif komşu hücreler arasında taşınması ile olur. Pasif emilim; epiteller arasivoltaj farklılığına, iyonik Mg farklılığına ve bağımsız Mg'un komşu hücreler arasında direk taşınmasına bağlıdır. Komşu hücreler arası yolaktaki geçirgenlik sıkı bağlantı bölgelerine bağlanan proteinlerin

hormonal ve non-hormonal yollar ile kontrolüne bağlı olarak değişmektedir. İkinci olarak; aktif hücreler arası taşınma mekanizması düşük magnezyum seviyesine adaptasyon için fraksiyonel Mg emilimini arttırmaya yarar. TRPM<sub>6</sub> (transient reseptör potansiyel melastatin6) ve TRPM<sub>7</sub>'nin keşfi ile aktif hücreler arası taşınım yolu daha anlaşılır hale gelmiştir. TRPM<sub>6</sub>'daki bir mutasyonun ikincil hiperkalsemi ile seyreden birincil hipomagnezimiye yol açtığı gösterilmiştir (78).

Hipomagnezemi serum Mg konsantrasyonunun 1,6 mEq/L'nin (<1,9 mg/dl) altında olmasıdır. Toplumda hipomagnezemi sıklığı hakkında kesin veriler olmamakla beraber hastaneye yatan hastalarda yapılan taramalarda %6,9-11 hastada magnezyum seviyesi düşük bulunmuştur(79).

Hipomagnezeminin klinik belirtileri; anoreksi, bulantı, kusma, letarji, zayıflık, kişilik değişimi, tetani (örneğin, pozitif Chvostek veya Trousseau belirtisi veya spontan karpopedal spazm), tremor ve kas fasikülasyonlarıdır.

#### 2.5.1. Proton Pompa İnhibitörü Kullanımı ile Magnezyum Emilimi Arasındaki İlişki

Son yıllarda yapılan olgu sunumları sayesinde; uzun dönem PPI kullanımının yorgunluk, parastezi, tetani gibi semptomlar ile belirti veren ciddi hipomagnezimiye yol açabileceği yönünde artmış kanıtlar vardır. Fakat PPI'in yan etkisi olarak henüz ulusal ilaç veri tabanlarına (FDA) hipomagnezemi yansımamıştır(20).

Bugüne kadar 30'dan az PPI kullanımının nedeni olduğu hipomagnezemik olgu sunumu yapılmış. İlk kez 2006 yılında Epstein ve arkadaşları bir yılı aşkın süre ile PPI kullanan iki hipoparatiroidik hipomagnezemi vakası bildirmiş; vakalarını PPI kullanımının neden olduğu hipomagnezemik vakalar için buz dağının görünen kısmı olarak değerlendirmişler(80).

Olgu sunumlarında hipomagnezemiye neden olabilecek; üriner Mg atılımının normal olması ile renal kaynaklı nedenler, malabsorbsiyon yaratabilecek gastrointestinal hastalıklar ekarte edilmiş ve hastaların paratiroid hormonları düşük ya da normal bulunmuştur. PPI kesimi sonrası hastaların hipomagnezemi düzelmiş, gastrointestinal yakınmalarından dolayı tekrar PPI başlanınca hipomagnezeminin tekrarladığı görülmüştür(20, 69, 80-82).

PPI kullanımının hangi mekanizma ile hipomagnezemiye yol açtığı anlaşılamamıştır. Düşük gastrik pH minerallerin emilimi için önemlidir. Midede bulunan yüksek konsantrasyondaki H<sup>+</sup> iyonları yiyeceklere bağlanmak için metal iyonları ile yarışır ve metal iyonlarını serbestleştirirler. PPI'lerin barsaklardaki parasellüler transport sistemindeki sıkı bağlantı fonksiyonlarını direk olarak ya da intestinal pH'yı değiştirerek etkileyebileceği, aktif transport sistemindeki TRPM6 kanal fonksiyonlarının etkilenebileceği iddia edilmiştir(20).

Hipokalsemik nöbet ile başvuran ciddi hipomagnezemi olan uzun süreli PPI kullanan iki hastaya intravenöz Mg replasman tedavisi vermiş, ancak renal Mg retansiyonu olmasına rağmen hastaların hipomagnezemi düzelmemiştir. PPI tedavisi kesildikten sonra oral yüksek doz Mg replasmanı ile hastaların hipomagnezemi düzelmiş, PPI tedavisinin intestinal Mg emilimini azaltarak

hipomagnezimiye yol açtığı belirtilmiştir. Hastalar oral yüksek doz Mg replasmanından fayda gördükleri için PPI kullanımı ile pasif magnezyum transportunun etkilenmediği, aktif transport yolunun etkilendiği önerilmiştir(81).

Sağlıklı gönüllülerde kısa süreli ilaç kullanımıyla yapılan çalışmada, PPI kullanımının Mg emilimini etkilemediği gösterilmiştir; ancak bunun karşısında bulguları olan çalışmalarda yayınlanmıştır. PPI kullanımının Mg emilimini etkilemesi konulu çalışmalarda farklı sonuçların bulunmasında TRPM6 mutasyonunun etkili olabileceği sunulmuştur (69).

Bizim çalışmamızda da; gastroözefagial reflü tanısı almış ve en az üç aydır proton pompa inhibitörü kullanan hastaların, B<sub>12</sub> vitamini, demir, kalsiyum ve magnezyum eksikliği açısından taranması, vitamin ve mineral eksiliği ile ilacın kısa ve uzun süre kullanımı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Vaka Grubunun Belirlenmesi**

Mart 2013 – Haziran 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran, gastroözefagial reflü ve dispepsi tanılı olup en az 3 ay süre ile proton pompa inhibitörü kullanan toplam 100 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Hastalar, ilaç kullanım sürelerine göre iki farklı gruba ayrılmış; 3-6 ay süre ile PPI kullanan hastalar kısa süreli ilaç kullanımı, 6 aydan uzun süre PPI kullanan hastalar uzun süreli ilaç kullanımı olarak gruplandırılmıştır. Vitamin ve mineral eksikliği yapabilecek ek hastalığı (kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, malnutrisyonu olan, uzun dönem kemoterapi ve steroid kullanan hastalar) olanlar ve vitamin desteği alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan veya yasal vasilerinden onam formu (Ek-1,2) alınmasını takiben, hastalara sosyodemografik bilgilerine ve beslenme durumlarına yönelik anket (Ek-3) uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan çocukların kilo ve boyları ölçülerek, antropometrik değerlendirme yapılmıştır. Kilo ve boy ölçümü, her çocuk için düzenli kalibre edilmiş aynı ölçü malzemeleri kullanılarak aynı kişi tarafından yapılmıştır.

#### **3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Alınması ve Çalışılması**

Çalışmaya katılan çocuklardan serum B<sub>12</sub> vitamini, homosistein, demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat (ALP),

magnezyum değerleri için düz tüplere antekübital venden tek kullanımlık steril enjektör ile kan alınmıştır. Alınan kan örnekleri laboratuvarında 3800 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra mikropipet yardımı ile serumu ayrılarak, ependof saklama tüpüne konulmuş ve -80°C'de analiz gününe kadar saklanmıştır. İdrar metil malonik asit incelemesi için hastalardan spot idrar örneği alınmış ve -80°C'de analiz gününe kadar saklanmıştır.

İdrar metil malonik asit incelemesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Metabolizma Laboratuvarı'nda gaz kromatografisi– kütle spektrometrisi (GC-MS) yöntemi ile çalışılmış, sonuçlar mmol/molkr olarak değerlendirilmiştir (83).

Serum B<sub>12</sub> vitamini, homosistein, demir, demir bağlama kapasitesi, kalsiyum, fosfor, alkale fosfotaz, magnezyum incelemesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Serum B<sub>12</sub> vitamini, Cobas 6000 (Roche) cihazında çalışılmıştır. B<sub>12</sub> vitamini düzeyi için normal referans değerleri 191-663 pg/ml arasında olup, B<sub>12</sub> vitamini düzeyinin <191 pg/ml olması eksiklik olarak kabul edilmiştir(83).

Serum homosistein analizi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile İmmochrome kitlerinde Shimadzu marka HPLC cihazında çalışılmıştır. Homosistein düzeyi için normal referans değerleri 5-14 umol/ml arasında olup, homosistein düzeyinin >14 umol/ml olması artış olarak kabul edilmiştir (84).

Serum ferritin analizi, Cobas 6000 (Roche) cihazında çalışılmıştır. Ferritin düzeyi için normal referans değerler 14-124 ng/ml arasında olup, ferritin düzeyinin <14 ng/ml olması eksiklik olarak kabul edilmiştir(85).

Serum demir ve demir bağlama kapasitesi, Olympus AU2700 cihazında çalışılmıştır. Serum demir / Serum demir bağlama kapasitesi X 100 formülü ile transferrin saturasyonu hesaplanmıştır. Transferrin saturasyonu < %15 olan hastalar demir eksikliği olarak kabul edilmiştir(54).

Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve magnezyum analizleri, Olympus AU2700 cihazında çalışılmıştır. Kalsiyum için <8,8 mg/dl, fosfor için <3,2 mg/dl, magnezyum için <3,2 mEq/L olması eksiklik, alkalen fosfataz için > 315 U/L olması artış olarak kabul edilmiştir(86).

### **3.3. Etik Kurul Onayı**

Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.06.2013 tarih ve 17/2013 karar no'su ile yürütülmüştür. (Ek-4)

### **3.4. Proje Desteği**

Çalışmamız, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2014-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

### **3.5. Elde Edilen Verilerin İstatistik Analizi**

Elde edilen verilerin analizi SPSS for Windows 16.0 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasındaki ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's T testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise bağımsız iki grup arasında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir.

$P < 0.05$  olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hastanın, 55'i erkek, 45'i kız olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşı  $10,1 \pm 3,9$  (4-17) olarak bulunmuştur. Hastaların 50'si kısa süreli (3-6 ay) ilaç kullanırken, 50'si uzun süreli (>6 ay) ilaç kullanmıştır. Hastaların ortalama ilaç kullanım süresi  $13,7 \pm 13,2$  (3-60) ay olarak bulunmuştur (Tablo 9).

**Tablo 9:** Çalışmaya katılan olguların demografik bilgileri

Özellikler	Ortalama(en düşük-en yüksek), n:100
Yaş (yıl)	10.1± 3,9 (4-17)
İlaç kullanım süresi (ay)	13.7±13,2 (3-60)
Cinsiyet	
Erkek	55
Kız	45

Hasta seçim kriterleri arasında uzun ve kısa süreli ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Tablo 10).

**Tablo 10:** İlaç Kullanım Sürelerine Göre Olguların Demografik Bilgileri

İlaç Kullanım Süresi	Kısa (n=50)	Uzun (n=50)	P*
Yaş (yıl-ortalama)	9,86	10,16	0,644
Cinsiyet			0.546
Erkek	29	26	
Kız	21	24	

\*: Pearson'un Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Kısa süreli ilaç kullanan ve uzun süreli ilaç kullanan gruplarda çalışılan laboratuvar parametrelerinin ortalamalarını karşılaştırıldığında; B<sub>12</sub> vitamini düzeyi uzun süreli ilaç kullanan grupta daha düşük, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,284). İdrar MMA düzeyi ortalaması, uzun süreli ilaç kullanan grupta daha yüksek iken, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0.702). Homosistein düzeyi ortalaması, uzun süreli ilaç kullanan grupta daha yüksek bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0.01). Ferritin ve magnezyum düzeyi ortalamaları, her iki grupta eşit bulunmuştur. Kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyi ortalamaları uzun süreli ilaç kullanan grupta daha düşük bulunmuş olup, kalsiyum ve fosfor ortalamalarındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p:0,001 ve 0,029) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Uzun Süreli İlaç Kullanan ve Kısa Süreli İlaç Kullanan Gruplarda Çalışılan Parametrelerin Ortalamalarının Karşılaştırılması

	<b>Kısa süreli ilaç kullanımı (n=50)</b>	<b>Uzun süreli ilaç kullanımı (n=50)</b>	<b>P*</b>
	<b>Ortalama düzey</b>	<b>ortalama düzey</b>	
<b>B<sub>12</sub> Vitamini (pg/mL)</b>	382 ±171,4	346±153,6	0,284
<b>MMA (mmol/mkr)</b>	1,6 ±1,1	2,1±2,1	0,702
<b>Homosistein (umol/L)</b>	12,1±5,8	16,9±9,4	0,003
<b>Ferritin (ng/mL)</b>	29,1±25,5	29,3±26,7	0,831
<b>TS (%)</b>	21,9±14,4	19,02±13,8	0,298
<b>Ca (mg/dL)</b>	10,0±0,42	9,6±0,55	0,001
<b>P (mg/dL)</b>	5,5±4,2	4,5±0,74	0,029
<b>ALP (U/L)</b>	209±76,3	183±74,5	0,087
<b>Mg (mEq/L)</b>	1,72±0,21	1.72±0,24	0,583

\*: Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi 191 pg/ml altında olan olgular, B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük olarak kabul edilmiştir. Tüm hasta grubunda B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşüklüğü, %12 olarak saptanmıştır. B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük olan hastaların 6'sı kısa süreli ilaç kullanan grupta 6'sı ise uzun süreli ilaç kullanan grupta olup, iki grup arasındaki B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşüklüğünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p:1,0). B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin tanısal diğer parametreleri; idrar MMA, 5mmol/molkr'in üstünde yüksek, serum homosisteini ise 14 umol/L'ün üstünde yüksek olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların hepsinde; B<sub>12</sub> vitamin düzeyi normal iken, idrar MMA düzeyi kısa süreli ilaç kullanan bir olguda, uzun süreli ilaç kullanan beş olguda yüksek saptanmıştır (Tablo12). Uzun süreli ilaç kullanan MMA düzeyi yüksek beş olguda, homosistein düzeyi de yüksek saptanmıştır. Hastaların tümünde, B<sub>12</sub> vitaminive MMA düzeyi normal iken sadece homosistein düzeyi yüksekliği, kısa süreli ilaç kullanan grupta altı olguda, uzun süreli ilaç kullanan grupta 18olguda yüksek saptanmıştır (Tablo 12).

**Tablo 12:** Olguların Vitamin B<sub>12</sub>, MMA, Homosistein Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Kısa süreli ilaç kullanımı (n=50)	Uzun süreli ilaç kullanımı (n=50)	P*
<b>B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük</b>	6	6	1.00
<b>B<sub>12</sub> vitamini düzeyi normal</b>			
<b>MMA ve Homosistein yüksek</b>	0	5	
<b>Sadece MMA yüksek</b>	1	0	
<b>Sadece Homosistein yüksek</b>	6	18	0,02

\*: Pearson'un Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük ve hem idrar MMA düzeyi hem de homosistein düzeyi yüksek olan hastalar olarak kabul edildiğinde, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı %17 olarak saptanmıştır. Uzun süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği 11 olguda, kısa süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği 6 olguda bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,183) (Tablo 13).

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük ve idrar MMA düzeyi yüksek olan hastalar olarak kabul edildiğinde, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı %18 olarak saptanmıştır. Uzun süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği 11 olguda, kısa süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği 7 olguda bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,298) (Tablo 13).

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük, idrar MMA ve/veya homosistein düzeyi yüksek olan hastalar olarak kabul edildiğinde, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı %37 olarak saptanmıştır. Uzun süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği 26 olguda, kısa süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği 11 olguda bulunmuş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,020) (Tablo 13).

**Tablo 13:** B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliğinin Farklı Tanımlamalara Göre Değerlendirilmesi

	<b>Tüm hasta grubu (n=100) %</b>	<b>Kısa süreli ilaç kullanımı (n=50)</b>	<b>Uzun süreli ilaç kullanımı (n=50)</b>	<b>P*</b>
<b>B<sub>12</sub> vitamini düşük, MMA ve Homosistein yüksek</b>	17	6	11	0,183
<b>B<sub>12</sub> vitamini düşük, MMA yüksek</b>	18	7	11	0,298
<b>B<sub>12</sub> vitamini düşük, MMA ve/veya Homosistein yüksek</b>	37	11	26	0,020

\* Pearson'un Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

Demir depolarını değerlendirmek için ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu parametreleri kullanılmıştır. Ferritin düzeyi 14 ng/dL'nin altında olan ve demir/demir bağlama kapasitesix100 formülü ile hesaplanan, transferrin saturasyonu %15'in altında olan olgular demir deposu düşük olarak kabul edilmiştir. Tüm hasta grubunda ferritin düzeyi düşüklüğü %29 olarak saptanmıştır. Ferritin düzeyi, kısa süreli ilaç kullanan grupta 13 olguda, uzun süreli ilaç kullanan grupta 16 olguda düşük saptanmış, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,550). Tüm hasta grubunda transferrin saturasyonu düşüklüğü, %47 olarak saptanmıştır. Transferrin saturasyonu; kısa süreli ilaç kullanan grupta 23 olguda, uzun süreli ilaç kullanan grupta 24 olguda düşük saptanmış, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,841) (Tablo 14).

**Tablo 14:** Demir Parametreleri

	Tüm hasta grubu (n=100) %	Kısa süreli ilaç kullanımı (n=50)	Uzun süreli ilaç kullanımı (n=50)	P*
Ferritin düzeyi düşüklüğü	29	13	16	0,550
TS düzeyi düşüklüğü	47	23	24	0,841

\*: Pearson'un Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

Kemik metabolizması için kalsiyum, fosfor, alkaleen fosfataz parametreleri değerlendirilmiştir. Kalsiyum için 8,8 mg/dl altı eksiklik olarak kabul edilmiş, 1'i kısa süreli ilaç kullanan, 2'si uzun süreli ilaç kullanan 3 olguda eksiklik saptanmıştır; ancak eksik olan hastaların kalsiyum değerleri, normal sınıra çok yakın olarak bulunmuştur (minimum 8,1 mg/dl). Fosfor için 3,2 mg/dl altı eksiklik olarak kabul edilmiş, uzun süreli ilaç kullanan gruptaki bir hastada eksiklik saptanmıştır. Fosfor düzeyi düşük olan olgunun değeri, 3 mg/dl olup normal sınıra çok yakın bir değerde bulunmuştur. Alkaleen fosfataz için 315U/L üstü anormal değer olarak kabul edilmiştir. Alkaleen fosfatazı yüksek olan olguların 4'ü uzun süreli ilaç kullanan grupta, 3'ü kısa süreli ilaç olan grupta yüksek saptanmış; istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:1,00) (Tablo 15).

**Tablo 15:** Kemik Metabolizması Parametreleri

	Kısa süreli ilaç kullanımı (n=50)	Uzun süreli ilaç kullanımı (n=50)	P*
<b>Kalsiyum eksikliği</b>	1	2	
<b>Fosfor eksikliği</b>	1	0	
<b>Alkale fosfataz fazlalığı</b>	3	4	1,00

\*: Fisher Kesin Olasılık Testi kullanılmıştır.

Magnezyum için 1,2 mEq/L'nin altı eksiklik olarak kabul edilmiştir. Tüm çalışma grubunun magnezyum düzeyi normal olarak bulunmuştur.

Hastaların vitamin ve mineral alımlarını değerlendirmek için tüm çalışma grubuna beslenme anketi uygulanmıştır. Beslenme anketinde sorgulanan yeşil yapraklı sebze, kuru bakliyat, kuru yemiş, yumurta, süt, yoğurt, peynir, et, balık alımları sorgulanmış; tabloda haftalık ortalama porsiyon alımları hesaplanmıştır (Tablo16).

**Tablo 16:** Çalışma Grubunun Haftalık Beslenmesi

	Haftalık porsiyon ortalaması (minimum-maksimum)
<b>Yeşil yapraklı sebze</b>	3,2 (0-7)
<b>Kuru bakliyat</b>	3,03 (0-10)
<b>Kuru yemiş</b>	2,2 (0-7)
<b>Yumurta</b>	5,1 (0-14)
<b>Süt / Yoğurt</b>	7,2 (0-21)
<b>Peynir</b>	6,01 (0-21)
<b>Et</b>	2,9 (0-7)
<b>Balık</b>	0,76 (0-3)

Hastaların haftalık beslenme anketine göre günlük B<sub>12</sub> vitamini alımları hesaplanıp, yaşlarına göre yeterli olup olmadığı değerlendirilmiştir. Tüm çalışma grubunun %19'unda yetersiz B<sub>12</sub> vitamini alımı olduğu görülmüştür. B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük saptanan hasta grubunun B<sub>12</sub> vitamini içeren besinleri yeterli alıp almadığı değerlendirildiğinde; B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük olan grup ve normal olan grup ile B<sub>12</sub> vitamini içeren besin alımı yeterliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p:0,033). B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, serum B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ve idrar MMA yüksekliği olarak kabul edildiğinde; B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olan ve olmayan grup ile B<sub>12</sub> vitamini içeren besinleri yeterli alım arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p:0.087) (Tablo 17).

**Tablo 17:** B<sub>12</sub> vitamini İçeren Besin Alımı İle B<sub>12</sub> vitamini Eksikliği İlişkisi

	B <sub>12</sub> vitamini alımı yeterli	B <sub>12</sub> vitamini alımı yetersiz	P*
<b>B<sub>12</sub> Vitamini Düzeyi Düşük</b>	7	5	0,033
<b>B<sub>12</sub> Vitamini Eksikliği**</b>	12	6	0,870

\*: Pearson'un Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

\*\* : B<sub>12</sub> vitamini düşük veya MMA yüksek

Uzun süreli ilaç kullanan grupta, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ile beslenmenin yetersizliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (p:0,975)(Tablo 18).

**Tablo 18:** Uzun Süreli İlaç Kullanan Grupta; B<sub>12</sub> vitamini İçeren Besin Alımı İle B<sub>12</sub> vitamini Eksikliği İlişkisi

	B <sub>12</sub> vitamini alımı yeterli	B <sub>12</sub> vitamini alımı yetersiz	P*
B <sub>12</sub> vitamini eksikliği	8	3	0,248
B <sub>12</sub> vitamini normal	34	5	

\*: Pearson'un Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

Hastaların haftalık beslenme anketine göre günlük demir alımı hesaplanıp, yaşlarına göre yeterli olup olmadığı değerlendirilmiştir. Tüm çalışma grubunun %64'ünde yetersiz demir alımı olduğu görülmüştür. Ferritin ve transferrin düşüklüğü ile yetersiz demir alımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır (p: 0,802 ve 0,973) (Tablo 19).

**Tablo 19:** Demir İçeren Besin Alımı ile Demir Parametrelerinin İlişkisi

	Demir alımı yeterli	Demir alımı yetersiz	p
Ferritin Düzeyi	10	19	0,802
TS Düşüklüğü	17	30	0,973

\*: Pearson'un Ki-Kare Testi kullanılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

PPİ'ler dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Bir yaş altı için henüz FDA onayı almamış bir ilaç olmasına rağmen, bir yaş altı çocuklarda kullanım sıklığı son yıllarda artmıştır (1). Çocuklarda uzun süreli PPİ tedavisi; biyokimyasal, endoskopik ve histolojik değişiklikler oluşturmalarına rağmen etkili ve güvenli olarak kabul edilmekte, iyi tolere edilebilmektedir. Günümüzde yan etkisi yüzünden PPİ kullanımının sonlandırılması alışlagelmiş bir durum değildir. Ancak bu ilaçların çok fazla ve uzun süreli kullanımı, yan etkilerinin artmasına ve güvenilirliği ile ilgili soru işaretleri oluşmasına yol açmıştır.

PPİ'ler mide asiditesini azaltarak, B<sub>12</sub> vitamini ve minerallerin emilimini azaltır. Bu vitamin ve minerallerin eksiklikleri ciddi klinik bulgulara yol açmasa bile insan sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. Klinik bulgu vermeyen vitamin ve mineral yetersizlikleri çok yaygın görülmektedir. Bu yetersizlikler kognitif fonksiyonları bozmakta, günlük yaşam kalitesini azaltmakta, insan sağlığı ve gelişmesini olumsuz yönde etkilemektedir.

PPİ kullanılması halinde hangi vitamin ve minerallerin eksikliği ile karşılaşabileceğimizi bilmek, uzun süreli ilaç kullanan hastaları bu yönde tetkik etmek, eğer vitamin ve mineral eksikliği oluştu ise bulgu vermeden subklinik fazda yakalayıp tedavi edebilmek çocuklarımızın büyüme ve gelişmesini olumlu yönde etkileyecektir.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, tüm dünyada önemli bir problemdir. Gelişmiş ülkelerde daha ileri yaşlarda görülürken, gelişmekte olan ülkelerde tüm yaş gruplarında görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ki çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini

eksikliği sıklığı, %40 ila %80 arası bildirilmiş iken(62, 87, 88); İspanya'da diyetleri gelişmekte olan ülkelere göre 4 kat fazla kobalamin içeren 2-6 yaş arası çocuklarda sıklığı, %2,9 olarak bildirilmiştir (89). Ülkemizde yapılan çalışmalarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; Diyarbakır'da 12-22 yaş arasında %2,2 (42), Şanlıurfa'da bebeklerin kord kanında %41, Türkiye genelinde %5,9 olarak bulunmuştur (43). Çalışmamızda da B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşüklüğü %12 olarak saptanmıştır.

B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ile ilgili tanımlamalar farklılık göstermektedir. Bazı Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da B<sub>12</sub> vitamini seviyesi 500 pg/mL olduğunda nörolojik bulgular ortaya çıkabileceği için, 500 pg/mL normal seviyenin alt limiti olarak kabul edilmiştir (90).

Bazı çalışmalarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliğini tanımlarken B<sub>12</sub> vitamini düzeyini, düşük (<130 pg/mL) ve düşük-normal (130-406 pg/mL) olarak gruplandırmışlardır(37, 91). Bu gruplandırmanın nedeni; B<sub>12</sub> vitamini seviyesi düşük ise B<sub>12</sub> vitamini eksikliği semptom ve bulgularının olması, düşük-normal ise semptom ve bulgular olmadan laboratuvar değeri olarak B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olmasıdır. B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük-normal olan grupların serum MMA ve homosistein düzeylerine bakılmış; yükseklik saptandığında hastalar B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olarak kabul edilmiştir (4,36).

B<sub>12</sub> vitamininin metabolik görevi hücre içinde oluşu için doku düzeyindeki B<sub>12</sub> vitamininin serumda ölçülmesinin sensitivite ve spesivitesinde kısıtlamalar vardır(37). Serum ve idrar MMA'sı B<sub>12</sub> vitamini dengesinde negatif

bir metabolik belirteçtir; MMA,B<sub>12</sub> vitamini eksikliği için serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyinden daha sensitif bir testtir(49).

Valuck ve arkadaşları çalışmalarında; serum B<sub>12</sub> vitamini, serum MMA ve homosistein düzeyini birlikte kullanmışlar, 12 aydan uzun süre mide asit baskılayıcı ilaç kullanımını B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ile ilişkili bulmuşlardır(37). Heide ve arkadaşları uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanan çocuklarda yaptıkları çalışmada, serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ile birlikte homosistein düzeyini değerlendirmişlerdir(3).

Çalışmamızda; serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi laboratuvarımızın referans aralığına uygun olarak 191-663 pg/dl arası normal kabul edilmiştir. B<sub>12</sub> vitamini düzeyinin <191 pg/dL olması eksiklik olarak kabul edildiğinde B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %12 oranında olup, B<sub>12</sub> vitamini düzeyi >191 pg/dL iken idrar MMA düzeyi yükselmiş hastaları da dahil ettiğimizde B<sub>12</sub> vitamini eksikliği oranı %18'e, MMA ve/veya homosistein düzeyi yükselmiş hastaları da dahil ettiğimizde B<sub>12</sub> vitamini eksikliği oranı %37'ye yükselmiştir (Tablo 13).

Çalışmamızda, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olarak serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük ve idrarda MMA düzeyi yüksek olan hastalar kabul edilmiştir. Homosistein düzeyini yükselten diğer nedenler; B<sub>6</sub> vitamini ve folik asit eksikliği, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, antiepileptik ve metotreksat kullanımı, kalıtsal sebeplerdir(92). Çalışmamızda homosisteini yükseltecek diğer nedenler ekarte edilmemiş olduğu için sadece homosistein düzeyi yüksek olan hastalar B<sub>12</sub> vitamini eksikliği olarak kabul edilmemiştir. Ancak kısa ve uzun süre ilaç

kullanan gruplar arasında homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında bulunan istatistiksel anlamlı farklılık dikkat çekicidir.

B<sub>12</sub> vitaminieksikliği; megaloblastik anemi, atrofik glossit, nöropati ve santral sinir sistemi demiyelinizasyonuna neden olur. İnfantlarda halsizlik, gelişme geriliği, huzursuzluk gibi nonspesifik bulgular olabilir. Nörolojik belirtiler yavaş ilerlerse de B<sub>12</sub> vitamini eksikliği uzun süren vakalarda tedavi ile semptom ve bulgular gerilemeyebilir. B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde prognoz eksikliğin şiddetine ve süresine bağlıdır. Bu nedenle olabildiğince erken tanı konulup tedaviye başlanmalıdır(52). B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin tanısında MMA ve homosistein düzeylerini kullanmak, subklinik evrede tanı konulmasına yardımcı olmaktadır.

Diyet ile alınan B<sub>12</sub> vitamininin bağlı olduğu proteinden ayrılarak emilebilmesi için gastrik asidite şarttır. Mide asidinin baskılanması ile B<sub>12</sub> vitamininin emiliminin azaldığını kanıtlayan ilk çalışmalar 1980'li yıllarda yapılmıştır (28-30, 33).

Uzun süreli PPI kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki özellikle yaşlı hastalarda bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğu retrospektif ve olgu raporu şeklindedir(32, 34, 35, 93). Dharmarajan ve ark. Yaptığı prospektif çalışmada B<sub>12</sub> vitamini serum düzeyleri normal aralıkta saptanmış, ancak ortalama değerler düşük olarak bulunmuştur(36).

Koop ve ark. Yaptıkları çalışmada, dört yıllık düzenli PPI kullanımı sonrası B<sub>12</sub> vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır (94). Schenk ve ark. çalışmalarında; gastroözefagial reflü nedeniyle 3-7 yıl süreyle omeprazol kullanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri arasında

istatistiksel anlamlı fark bulamamışlardır. B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ile omeprazol dozu ve süresi arasında da korelasyonsaptanmamıştır(34)

PPİ kullanımı ve B<sub>12</sub> vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki bulunmayan çalışmalarda, PPİ kullanımının protein bağlı B<sub>12</sub> vitamini emilim yolunu tamamen inhibe etmediği ve intrinsek faktör etkilenmediği için enterohepatik sirkülasyonun devam ettiği görüşü savunulmuştur. Bundan dolayı PPİ kullananlarda rutin B<sub>12</sub> vitamini taraması önerilmemiştir. Ancak yaşlı, malnütrisyonu olan, vücut depoları yetersiz hastalarda bakılması önerilmiştir. Çocuklarda yapılan çalışmalar kısıtlı olduğu için, PPİ kullanan çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliği taramasına yönelik öneri yapılmamıştır.

Çocukluk çağında ise literatürde bu konuda yapılmış sadece iki çalışma vardır. Heide ve ark. çalışmalarında 11'i iki yıldır PPİ kullanan, 9'u PPİ kullanmayan 20 kistik fibrozis (CF) hastasını ve ilaç kullanmayan, sağlıklı yaşları CF grubu yaşları uyumlu kontrol gruplarını karşılaştırmışlardır (3). B<sub>12</sub> vitamini eksikliği için homosistein ve B<sub>12</sub> vitamini düzeylerini değerlendirmişler; B<sub>12</sub> vitamini seviyeleri her iki CF gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. İlaç kullanımlarına göre ayrılan CF gruplarında B<sub>12</sub> vitamini seviyeleri arasında fark olmayıp, bütün gruplarda homosistein seviyeleri eşit ve normal seviyede bulunmuştur. Sonuç olarak, iki yıllık PPİ kullanımı ile B<sub>12</sub> vitamini eksikliği arasında ilişki bulunamamıştır.

Tolia ve ark. İse GÖRH nedeni ile endoskopi yapılmış sonrasında PPİ başlanmış ve en az bir yıl süre ile PPİ kullanan, yaşlarının ortalaması 7.2 (0.1-17)olan 113 hastada prospektif bir çalışma yapmış; hasta veri tabanından

kullanmakta oldukları ilaç, ilaç alım sıklığı ve dozu, ilaç kullanım öncesi ve sonrası endoskopi bulguları, en az bir yıllık ilaç kullanım sonrası B<sub>12</sub> vitamini düzeylerini karşılaştırmışlardır. Toplam 113 hastanın 87'sinin B<sub>12</sub> vitamini düzeyine ulaşılmış ve bütün çalışma grubunda B<sub>12</sub> vitamini seviyesi normal (>200 pg/mL) saptanmıştır(5).

Çalışmamızda; B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %18 saptanmıştır. Hastaların 7'si kısa, 11' uzun süreli ilaç kullanan grupta olup iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmamıştır. Uzun süreli ilaç kullanan grubun ortalama vitamin B<sub>12</sub> düzeyi daha düşük, ortalama homosistein düzeyi daha yüksek saptanmıştır(Tablo 11,13).

Çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin önemli bir nedeni de yüksek fizyolojik ihtiyaçlarına rağmen diyet ile yetersiz alımıdır. Diğer nedenler ise, pernisiyöz anemi ve besinlerde proteinlere bağlı halde bulunan B<sub>12</sub> vitamininin emilim bozukluğudur.

Çocuklarda daha önce yapılmış iki çalışmada da hastaların beslenmesi ile ilgili bilgi verilmemiştir. Ancak iki çalışmada, gelişmiş ve kişi başına gelir düzeyi daha yüksek olan ülkelerde yapıldığı için hastaların beslenmelerinin bizim ülkemize göre daha yüksek seviyede kobalamin içerdiği düşünülebilir.

Çalışmamızda hastalara haftalık beslenme anketi uygulanmıştır. B<sub>12</sub> vitamini alımlarına yönelik yumurta, süt, yoğurt, peynir, et, balık tüketimleri sorgulanmıştır. Hastaların % 19'unda yetersiz B<sub>12</sub> vitamini alımı olup, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bunun nedeni olarak olguların B<sub>12</sub>

vitaminin emilimini azaltan PPI kullanmaları ya da beslenme anketinin subjektif olması düşünülebilir.

Çocuklarda yapılan çalışmaların kısıtlı olması nedeniyle, yaşlılarda olduğu gibi kabul görmüş bir B<sub>12</sub> vitamini tarama önerisi yoktur. Bizim çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da uzun süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği daha sık görüldüğü ve uzun süreli ilaç kullanan grupta ortalama B<sub>12</sub> vitamini seviyesi düştüğü için bir yıldan uzun süre ile PPI kullanan çocuk hastalarda B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin değerlendirilmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

Demir eksikliği, ülkemizde ve tüm dünyada en sık görülen besinsel eksiklik olup demir eksikliği anemisi de en sık görülen anemidir(54). DSÖ 2002 yılı verilerine göre, iki milyar kişi demir eksikliği anemisinden etkilenmiştir ve en önemli neden fakirliktir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda; demir eksikliği anemisi sıklığı %2,4 ten %48'e kadar çok geniş aralıklarda bulunmuştur, bunun nedeninin coğrafi bölge farklılığı olması muhtemeldir (55, 56). Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi sıklığı %47 olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Demir eksikliği anemisinin en sık nedeni, demir alımının yetersiz olmasıdır. Bunun dışında demir emilim bozuklukları, demirin aşırı tüketimi ve vücuttan demir kaybı demir eksikliği anemisinin diğer nedenleridir.

Çalışmamızda, beslenme anketi ile hastaların günlük demir alımları değerlendirilmiştir. Hastaların %64'ünün demir alımının yetersiz olduğu saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi olanlar ile demir içeren beslenme yetersizliği olanlar arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Tablo 17). Bunun

nedeni olarak PPI kullanımının non-hem demir emilimini azaltması, beslenme anketinin subjektif olması ve demir eksikliği yapabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmemiş olunması düşünülebilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; kognitif fonksiyonların ve zekanın, demir eksikliği anemisinde olumsuz yönde etkilendiğini göstermektedir(6, 7).

9-12 aylık süt çocuklarında demir eksikliği anemisi olan ve olmayan iki grup arasında yapılan dikkat ve hafıza değerlendirmesinde, demir eksikliği anemisi olan grubun daha yetersiz olduğu saptanmıştır(95). Demirin nöronal gelişim üzerindeki etkilerini göz önüne alındığında; diyetle yetersiz alınan bu mineralin emilimini azaltan ilaçların kullanılması durumunda, çocukların aralıklı olarak demir parametreleri kontrol edilmeli ve eksikliğinde tedavisi başlanmalıdır.

Mideden gelen asit; dudenum pH'sını düşürür, ferröz demirin çözünürlüğünü ve emilimini artırır. Bu nedenle PPI kullanımıyla mide asiditesinin azalmasının non-hem demirin emilimini azalttığı düşünülmektedir. Aklorhidrik hastalarda, gastrik rezeksiyonu olanlarda ve atrofik gastritlerde demir emiliminin azaldığı gösterilmiştir(26).

Miret ve ark.farelerde yaptıkları çalışmalarında; omeprazol ile tedavi edilen farelerin, demirden fakir diyetle beslendiklerinde demir emilimi azalırken, normal diyetle beslendiklerinde demir emiliminde anlamlı farklılık olmadığını saptamışlardır (59). Sharma ve arkadaşlarının olgu sunumlarında; PPI alan iki olgu demir tedavisine yanıt vermemiş, PPI bırakılınca demir replasman tedavisine yanıt vermiştir (31). Karşıt olarak, 109 ZES tanılı en az 6 yıl süre ile PPI kullanan

hastalar 4 yıl süre ile izlenmiş, demir parametrelerinde bozulma olmadığı görülmüştür (38).

2007 yılında Hutchinson ve arkadaşları; hemokromatozis olan bireylere uzun süreli PPI verildiğinde, demir emiliminin azaldığını, bunun da flebotomi miktarını azalttığını göstermişlerdir (60).

Bu bilgilere rağmen; PPI kullanımına bağlı demir eksikliği geliştiği, ilaç veri tabanlarına henüz yansımamıştır. Bu nedenle; PPI kullanan erişkinlerde, rutin demir eksikliği taraması önerilmemektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalar da çok kısıtlılığı olduğu için çocuklara yönelik demir taraması ile ilgili öneri sunulmamıştır.

Çalışmamızda; demir parametreleri, transferrin saturasyonu ve ferritin ile değerlendirilmiştir. Hastaların %26'sında ferritin düşüklüğü, %47'sinde transferrin saturasyonu düşüklüğü saptanmış, kısa süreli ve uzun süreli ilaç kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 12). Türkiye gibi diyetle alınan non-hem demirin az olduğu ülkelerde, aynı zamanda PPI kullanımından non-hem demirin daha az emilebileceğine dair çalışmaların olması nedeniyle PPI kullanan çocuklarda demir eksikliği parametrelerinin taranması uygun olacaktır.

Kalsiyum, vücuttaki mineraller içinde en fazla bulunandır; büyük bir kısmı dişlerde ve kemiklerde depolanmıştır. Kalsiyum seviyesinin düşmesi; osteoporoz, osteomalazi ve rikets gibi hastalıklara neden olmaktadır. Bağırsaklarda fosfor (P) emilimi, Ca emilimini takip etmekte; dolayısıyla PPI'lerin Ca emilimini bozması, P emiliminde de değişiklikler oluşmasına neden olmaktadır. Midedeki asidik

ortam, protein-bağlı kalsiyum ve kalsiyum tuzlarından iyonize kalsiyum salınımını kolaylaştırır (61).

Ivanovich ve Recker aklorhidri varlığında kalsiyum karbonat emiliminin azalabileceğini göstermişlerdir (55, 56, 63, 64). Omeprazol kullanım sürelerinin farklı olduğu (üç gün- iki ay) çalışmalarda, PPI kullanımı ve kalsiyum emiliminin etkilenmesi ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. O'connel ve arkadaşlarının yaptığı 23 sağlıklı erişkin hastada 7 gün omeprazol kullanımının intestinal kalsiyum emilimini azalttığı gösterilirken(66), diğer çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir(67-70).

Çalışmamızda; serumda Ca, P, ALP düzeyleri çalışılmıştır. İki grup arasındaki ortalama değerlere bakıldığında; uzun süreli ilaç kullanan grupta Ca, P ortalama değerleri kısa süreli ilaç kullananlara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır (Tablo 11).Biri kısa süreli ilaç kullanan, ikisi uzun süreli ilaç kullanan üç olguda Ca eksikliği, uzun süreli ilaç kullanan grupta birinde fosfor eksikliği saptanmıştır ve PPI kullanımının kalsiyum emilimini, klinik olarak anlamlı ölçüde bozmadığı sonucuna varılmıştır. Benzer olarak, Joshaghani ve arkadaşları, erişkinlerde iki aylık PPI kullanımı öncesi ve sonrası Ca, Fe, Cu ve P değerlerini karşılaştırmış, Ca düzeyinde değişiklik saptamamışlardır(96).

Kemik metabolizmasına yönelik in vitro ve in vivo çalışmalarda; omeprazolün kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(71, 72). Kocsis ve arkadaşlarının 2001 yılında 34 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, iki haftalık 20 mg/gün omeprazol tedavisinin, kemik metabolizmasının biyokimyasal parametrelerini (ALP, Ca, P,  $\beta$ -crosslaps, osteokalsin, üriner Ca atılımı)

etkilemediğini göstermişlerdir. Çocukların ve ergenlerin kemik döngüleri, erişkinlere göre daha yoğun olduğu için omeprazolün etkisinin yaş gruplarında farklı olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (4).

Yang ve arkadaşlarının 2006 yılında İngiltere’de yaptığı geniş çaplı vaka-kontrol çalışmasında, bir yıldan uzun süre PPI kullanımının kalça kırığı riskini 1,44 kat arttırdığı bulunmuştur (73). Targownik ve arkadaşlarının retrospektif vaka-kontrol çalışmalarında; 50 yaş üstü hastalarda, osteoporotik kalça, bilek ve omurga kırıkları ile PPI kullanımını karşılaştırılmıştır. Yedi yıl ve üzerinde PPI kullanımının kırık riskini arttırdığı göstermişlerdir (74). Yine Targownik ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada, son beş yıl içinde 1500’den fazla doz PPI kullanımı ile kemik mineral dansitesi (KMD) azalması arasında ilişki bulunamamıştır (76).

Özet olarak; PPI kullanımı ile kalsiyum absorpsiyonu, KMD ve kırık riski artışı arasındaki ilişkiler açıklığa kavuşmuş değildir. Mayıs 2010’da FDA; ilacın prospektüs bilgisine, “kalça ve omurga kırık riskini artırması muhtemeldir” cümlesini eklemiştir. Çocuklar ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olduğundan, PPI kullanan çocuklarda kalsiyum ve kemik metabolizmasına yönelik tarama planı yapılmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlı yönlerinden biri de, kemik metabolizmasını değerlendirmek için KMD taramasının yapılmamış olmasıdır. Çocuklarda tedavi öncesinde ve tedavi sırasında KMD taramalarının yapıldığı geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

PPİ kullanımından etkilenen diğerk bir mineral de magnezyumdur. Son yıllarda yapılan olgu sunumlarında; uzun dönem PPİ kullanımının, semptomatik hipomagnezemiye yol açabileceğı belirtilmiştir. İlk olgu sunumu, 2006 yılında Epstein ve ark. tarafından yapılmış ve hastalarını 'buz dağının görünen kısmı' olarak tanımlamışlardır(80).

Hipoparatiroidik hipomagnezemik olgu sunumlarında; üriner Mg atılımı normal saptanmış, endoskopi ve kolonoskopiyle alınan çoklu biyopsiler ile malabsorbsiyon yapabilecek nedenler ekarte edilmiştir. PPİ kullanımının sonlandırılmasıyla, hastaların hipomagnezemi düzelmiş; gastrointestinal yakınmalarından dolayı tekrar PPİ başlanınca, hipomagnezeminin tekrarladığı saptanmıştır(20, 67, 80-82).

Serfaty-Lacrosniere ve ark. sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, iki haftalık PPİ tedavisinin Mg emilimini etkilemediğini göstermiştir(69).

PPİ'lerin Mg emilimi üzerine etkisinin; bağırsaklarda pasif emilimde görevli sıkı bağlantı fonksiyonlarını direk etkileyerek, intestinal pH'yı değiştirerek ve aktif transport sistemindeki TRPM6 kanal fonksiyonlarını etkileyerek olabileceğı belirtilmiştir(20).

Çalışmamızda kısa süreli ve uzun süreli ilaç kullanan grupların ortalama Mg düzeyleri eşit bulunup, tüm çalışma grubunda Mg düzeyi normal sınırlarda bulunmuştur.

Son yıllarda yapılan olgu sunumlarının ışığında, semptomatik hipomagnezemi ile başvuran ve tedaviye yanıt vermeyen hastaların ilaç

kullanımları sorgulanmalı; PPI kullanımının, metal iyonların emilimini bozabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; çalışmamız, literatürde PPI kullananlarda B<sub>12</sub> vitamini ve mineral eksikliğine yönelik çocuklarda yapılmış az sayıda çalışmadan biridir. Çalışmamızda, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %18 olarak saptanmıştır. Uzun süreli ilaç kullanımlarında matematiksel olarak daha çok B<sub>12</sub> vitamin eksikliği görülse de ilaç kullanım süresi ile anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmemiştir. Demir eksikliği de %47 oranında bulunmuş olup, ilaç kullanım süresi ve beslenme ile ilişkilendirilememiştir. Diğer mineraller olan Ca, P ve Mg düzeylerinde klinik olarak anlamlı eksiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızda; uzun süreli ilaç kullanan grupta, kısa süreli ilaç kullanan gruba göre ortalama B<sub>12</sub> vitamini düzeyin düşük, homosistein düzeyi yüksek, kalsiyum ve fosfor düzeyleri düşük olduğu için; çocuklarda PPI tedavisi öncesi ve uzun süre kullanımı sırasında B<sub>12</sub> vitamini, demir, kemik metabolizması parametrelerinin taranması uygun olabilir.

Uzun süreli PPI kullanımında B<sub>12</sub> vitamini, demir parametreleri taranarak subklinik fazda eksikliklerine tanı konulabilmektedir. Böylece PPI kullanan çocukların gelişimleri ve kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilenmeyecektir. Semptomatik, tedaviye yanıt vermeyen ve etyolojisi aydınlatılamamış mineral eksikliklerinde; hastaların ilaç kullanımları sorgulanmalı, eğer PPI kullanıyorlar ise PPI kesilerek replasman tedavisi tekrar denenmelidir.

Çocuklarda PPI'lerin kullanım sıklığı yıldan yıla artmaktadır, ancak yan etkilerine dair kesin kabul görmüş kanıtlar yoktur. Çocuklarda daha geniş çaplı,

tedavi öncesi ve sonrası vitamin ve mineral düzeylerinin değerlendirildiği, objektif ve daha ayrıntılı beslenme anketlerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Mart 2013- Haziran 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, gastroözefagial reflü ve dispepsi tanısı almış, en az 3 ay süre ile proton pompa inhibitörü kullanan hastalar dahil edildi.
2. Çalışmaya 55'i erkek, 45'i kız toplam 100 hasta alındı.
3. Vitamin ve mineral eksikliği yapabilecek ek hastalığı olanlar ve vitamin desteği alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.
4. Anket formu ile sosyodemografik özellikler ve B<sub>12</sub> vitamini, demir, kalsiyum, magnezyum içeren besinlerin diyetle alımı sorgulandı.
5. Çalışmaya katılan hastalar, ilaç kullanım sürelerine göre; 3-6 ay kısa süreli ilaç kullanan, >6 ay uzun süreli ilaç kullanan olmak üzere iki gruba ayrıldı.
6. Çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşı 10,1± 3.9 (4-17) yıl idi.
7. Çalışmaya katılan çocukların ortalama ilaç kullanım süresi 13,7±13.2 (3-60) ay idi.
8. B<sub>12</sub> vitamini eksikliğini değerlendirmek için serum B<sub>12</sub> vitamini, homosistein ve idrar metilmalonik asit düzeyleri kullanıldı. Bu parametrelerin ortalama değerleri uzun süreli ilaç kullanan grupta; B<sub>12</sub> vitamini için daha düşük, homosistein için daha yüksek bulundu. Homosistein düzeyindeki ortalama yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 11).

9. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük ve hem idrar MMA düzeyi hem de homosistein düzeyi yüksek olan hastalar olarak kabul edildiğinde, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı %17 olarak saptandı. Uzun süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %11, kısa süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %6 bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
10. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük ve idrar MMA düzeyi yüksek olan hastalar olarak kabul edildiğinde, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı %18 olarak saptandı. Uzun süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %11, kısa süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %7 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
11. B<sub>12</sub> vitamini eksikliği; serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi düşük, idrar MMA ve/veya homosistein düzeyi yüksek olan hastalar olarak kabul edilirse, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı %37 olarak saptandı. Uzun süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %26, kısa süreli ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği %11 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.
12. Hastaların %19'unda diyetle yetersiz B<sub>12</sub> vitamini alımı olduğu saptandı, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

13. Demir eksikliğini değerlendirmek için ferritin düzeyi ve transferrin saturasyonu kullanıldı. İki grup arasında bu parametrelerin ortalama değerlerinde farklılık saptanmadı.
14. Demir eksikliği tüm çalışma grubunda %47 olup, iki grup arasında demir eksikliği için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
15. Hastaların %64'ünde diyetle yetersiz demir alımı olduğu saptandı, demir eksikliği ile arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.
16. Kemik metabolizmasını değerlendirmek için kalsiyum, fosfor ve alkalem fosfataz parametreleri kullanıldı. Bu parametrelerin ortalama değerleri uzun süreli ilaç kullanan grupta daha düşük bulundu. kalsiyum ve fosfor düzeyleri ortalamasındaki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,001 ve p:0,029).
17. Tüm alışma grubunda kalsiyum, fosfor ve magnezyum düşüklüğü klinik olarak anlamlı saptanmadı.

## 7. ÖZET

### **PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ B<sub>12</sub> VİTAMİNİ, DEMİR, KALSİYUM VE MAGNEZYUM EMİLİMİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Proton pompa inhibitörleri, dünyada en sık kullanılan ilaç gruplarından birisidir. Çocuklarda ve erişkinlerde mide asidiyle ilişkili hastalıkların tedavisinde en etkili ilaçtır. Kullanım sıklığının yıldan yıla artması ile sistemik yan etkilerinin olabileceği gündeme gelmiştir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, proton pompa inhibitörü kullanımının B<sub>12</sub> vitamini ve minerallerin emilimine etkilerine dair farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çocuklarda PPI kullanımının yan etkisi ile yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada, proton pompa inhibitörü kullanan çocuklarda B<sub>12</sub> vitamini, demir, kalsiyum ve magnezyum eksikliğini saptamak ve ilaç kullanım süresi ile B<sub>12</sub> vitamini, mineral eksikliği ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Çalışma; Mart 2013- Haziran 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, yaşları 4-18 yıl arası, gastroözefagial reflü ve dispepsi tanılı olup en az 3 ay süre ile proton pompa inhibitörü kullanan 100 hastada yapılmıştır. Hastalar, ilaç kullanım sürelerine göre; kısa süreli ilaç kullanımı (3-6ay) ve uzun süreli ilaç kullanımı (>6 ay) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların serum B<sub>12</sub> vitamini, homosistein, demir, demir bağlama kapasitesi, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfotaz, magnezyum ve idrar metilmalonik asit düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastalara diyet ile vitamin ve mineral alımlarını değerlendirmek için beslenme anketi yapılmıştır.

Hastaların serum vitamin B<sub>12</sub> düzeyi eksikliği %12 olup, ilaç kullanımı süresi ile anlamlı korelasyon yoktur. Serum B<sub>12</sub> vitamin düzeyi normal iken; MMA ve homosistein düzeyi yükselen hastalar da B<sub>12</sub> vitamini eksikliği kabul edildiğinde, B<sub>12</sub> vitamini eksikliği sıklığı artmaktadır ve uzun süre ilaç kullanan grupta B<sub>12</sub> vitamini eksikliği daha sık görülmektedir. Demir eksikliği sıklığı %47 olup, ilaç kullanım süresi ile anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Çalışma grubunda klinik olarak anlamlı kalsiyum, fosfor ve magnezyum eksikliği saptanmamıştır.

Çalışmamızda; uzun süreli ilaç kullanan grupta, kısa süreli ilaç kullanan gruba göre ortalama B<sub>12</sub> vitamini düzeyin düşük, homosistein düzeyi yüksek, kalsiyum ve fosfor düzeyleri düşük olduğu için; çocuklarda PPI tedavisi öncesi ve uzun süre kullanımı sırasında B<sub>12</sub> vitamini, demir, kemik metabolizması parametrelerinin taranmasının uygun olabileceğini düşünmekteyiz.

Çocuklarda daha geniş çaplı, tedavi öncesi ve sonrası vitamin ve mineral düzeylerinin değerlendirildiği, objektif ve daha ayrıntılı beslenme anketlerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Proton pompa inhibitörü, B<sub>12</sub> vitamini, Eser elementler

## **8. SUMMARY**

### **EFFECT OF PROTON PUMP INHIBITORS ON VITAMIN B<sub>12</sub>, IRON, CALCIUM AND MAGNESIUM ABSORPTION**

Proton pump inhibitors (PPI) are now one of the most widely used drugs and one of the most potent medications available to reduce gastric acid secretions in children and adults. Widespread use of PPI brought out questions about systemic adverse and side effects. Studies on adult population showed various effects of PPI, on the absorption of vitamin B<sub>12</sub> and minerals. However, there are limited studies on the effects of PPI in children. The purpose of this study is, to investigate whether PPI use is associated with vitamin B<sub>12</sub>, iron, calcium and magnesium deficiency, and to determine the relationship between duration of drug use and vitamin B<sub>12</sub> and mineral deficiency.

A total of 100 children, who used PPI for at least 3 months due to dyspepsia or gastroesophageal reflux disease were included in the study. Patients were aged between 4 and 18 years. Patients were divided into two groups regarding the duration of PPI treatment. Patients who had PPI treatment for 3-6 months were placed in short-term group and the ones who had PPI treatment for more than six months were placed in long-term group. Serum vitamin B<sub>12</sub>, homosistein, iron, calcium, phosphorus, magnesium levels, total iron binding capacity, and urine methylmalonic acid (MMA) levels of all patients were measured. A questionnaire was developed to determine the approximate dietary vitamin and mineral intake.

Serum levels of vitamin B<sub>12</sub> deficiency was detected in 12% of all children, however, there was no significant correlation with duration of drug use. When the patients, who had normal serum vitamin B<sub>12</sub> levels with elevated MMA and homosistein levels, are considered as vitamin B<sub>12</sub> deficient, vitamin B<sub>12</sub> deficiency was found to be significantly more common in long-term group. 47% of patients had iron deficiency, but there was no correlation between iron deficiency and the duration of PPI treatment. In the study group, no patient was found to have clinically significant calcium, phosphorus and magnesium deficiency.

In conclusion, our results show that long-term PPI treatment is associated with decreased average vitamin B<sub>12</sub>, calcium and phosphor levels, and elevated homocysteine levels in serum. Therefore, we think that, screening of vitamin B<sub>12</sub>, iron and bone metabolism parameters before and during long-term PPI treatment in children may be logical. Cohort studies with greater sample sizes, which evaluate serum vitamin and mineral levels before and during PPI treatment, are needed to reveal all possible effects of PPI treatment on vitamin and mineral absorption. Moreover, future studies should be supported with more detailed examination of dietary intake.

**Key Words:** Vitamin B<sub>12</sub>deficiency, Proton pump inhibitors, Trace elements

## 9. KAYNAKLAR

1. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(4):421-7.
2. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med.* 2009;122(10):896-903.
3. Heide H, Hendriks HJ, Heijmans H, Menheere PP, Spaapen LJ, Bakker JA, et al. Are children with cystic fibrosis who are treated with a proton-pump inhibitor at risk for vitamin B<sub>12</sub> deficiency? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(3):342-5.
4. Kocsis I, Arato A, Bodanszky H, Szonyi L, Szabo A, Tulassay T, et al. Short-term omeprazole treatment does not influence biochemical parameters of bone turnover in children. *Calcif Tissue Int.* 2002;71(2):129-32.
5. Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci.* 2008;53(2):385-93.
6. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):649S-66S.
7. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(3):158-65.
8. Glaser K, Girschick HJ, Schropp C, Speer CP. Psychomotor development following early treatment of severe infantile vitamin B<sub>12</sub> deficiency and West syndrome - Is everything fine? A case report and review of literature. *Brain Dev.* 2014 Jun 14. PubMed PMID: 24938481.

9. Romano C, Chiaro A, Comito D, Ferrau V. Proton pump inhibitors in pediatrics: evaluation of efficacy in GERD therapy. *Curr Clin Pharmacol.* 2011;6(1):41-7.
10. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs.* 2013;15(2):119-31.
11. Özkale Y, Canan O. Çocuklarda Proton Pompa İnhibitör Kullanımına Güncel Bakış. *Güncel gastroenteroloji.* 2014;18(2):212-218.
12. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1842-60.
13. Zhang W, Kukulka M, Witt G, Sutkowski-Markmann D, North J, Atkinson S. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants. *Paediatr Drugs.* 2008;10(4):265-74.
14. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician.* 2002;66(2):273-80.
15. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics.* 2002;109(6):1061-7.
16. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2003;143(2):219-23.
17. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, Niak A, Troiani J, Korvick J, et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):8-14.

18. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292(16):1955-60.
19. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006;117(5):e817-20.
20. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM*. 2010;103(6):387-95.
21. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B<sub>12</sub>, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12(6):448-57.
22. Krautler B. Vitamin B<sub>12</sub>: chemistry and biochemistry. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 4):806-10.
23. Brown L. Chemistry and Enzymology of Vitamin B<sub>12</sub>. *Chem. Rev*. 2005;105, 2075–2149.
24. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) and folate deficiency. *FASEB J*. 1993;7(14):1344-53.
25. Hall CA. Function of vitamin B<sub>12</sub> in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol*. 1990;34(2):121-7.
26. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:S5-S9.
27. Adkins Y, Lönnerdal B. Mechanisms of vitamin B<sub>12</sub> absorption in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(2):192-8.

28. Streeter AM, Goulston KJ, Bathur FA, Hilmer RS, Crane GG, Pheils MT. Cimetidine and malabsorption of cobalamin. *Dig Dis Sci.*1982;27(1):13-6.
29. Steinberg WM, King CE, Toskes PP. Malabsorption of protein-bound cobalamin but not unbound cobalamin during cimetidine administration. *Dig Dis Sci.*1980;25(3):188-91.
30. Salom IL, Silvis SE, Doscherholmen A. Effect of cimetidine on the absorption of vitamin B<sub>12</sub>. *Scand J Gastroenterol.*1982;17(1):129-31.
31. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med j.* 2004;97(9):887-9.
32. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B<sub>12</sub>). *Ann Intern Med.*1994;120(3):211-5.
33. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B<sub>12</sub> absorption. *J Am Coll Nutr.* 1994;13(6):584-91.
34. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(4):541-5.
35. Force RW, Meeker AD, Cady PS, Culbertson VL, Force WS, Kelley CM. Ambulatory care increased vitamin B<sub>12</sub> requirement associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother.* 2003;37(4):490-3.
36. Dharmarajan T, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B<sub>12</sub> status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.*2008;9(3):162-7.

37. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H<sub>2</sub> blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.*2004;57(4):422-8.
38. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of Long-Term Gastric Acid Suppressive Therapy on Serum Vitamin B<sub>12</sub> Levels in Patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *Am J Med.*1998;104(5):422-30.
39. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.*2008;27(11):1110-21.
40. Baytan B, Özdemir Ö, Erdemir G, Güneş AM. Çocukluk çağında Vitamin B<sub>12</sub> eksikliği klinik bulgular ve tedavi. *Uludağ Tıp Der.* 2007;33(2):61-4.
41. VanderJagt DJ, Spelman K, Ambe J, Datta P, Blackwell W, Crossey M, et al. Folate and vitamin B<sub>12</sub> status of adolescent girls in northern Nigeria. *J Natl Med Assoc.* 2000;92(7):334.
42. Öncel K, Özbek MN, Onur H, Söker M, Ceylan M. Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B<sub>12</sub> Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. *Dicle Tıp Der.* 2006;33(3):163-9.
43. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O, et al. High frequency of maternal vitamin B<sub>12</sub> deficiency as an important cause of infantile vitamin B<sub>12</sub> deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr.*2006;45(5):291-7.
44. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *J Vitam Nutr Res.* 1992;62(1):21-9.
45. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency in children and adolescents. *J Pediatr.* 2001;138(1):10-7.

46. Davis JR, Goldenring J, Lubin BH. Nutritional vitamin B<sub>12</sub> deficiency in infants. *Am J Dis Child*. 1981;135(6):566-7.
47. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994;96(3):239-46.
48. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(12):1197-204.
49. Aparicio-Ugarriza R, Palacios G, Alder M, Gonzalez-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the general population. *Clin Chem Lab Med*. 2014. PubMed PMID: 25470607.
50. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol*. 1999;36(1):35-46.
51. Oh R, Brown DL. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67(5):979-86.
52. Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B<sub>12</sub> deficiency in infancy. *Arch Dis Child*. 1997;77(2):137-9.
53. Kalayoğlu-Beşışık S. Demir eksikliği anemisi. *Turkiye Klinikleri J Hematol*. 2004;2(2):96-102.
54. Sarper N. Demir Eksikliği Anemisi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr*. 2009;5(1):6-14.
55. Koçak R, Alparslan ZN, Ağrıdağ G, Başlamışlı F, Aksungur PD, Koltaş S. The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. *Eur J Epidemiol*. 1995;11(2):181-4.

56. Kara B, Cal S, Aydogan A, Sarper N. The prevalence of anemia in adolescents: a study from Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(5):316-21.
57. Wilson DB. Disorders of Iron Metabolism and Sideroblastic Anemia. In: Nathan D.G, Orkin S.H, Gingsburg D, Look T.A., eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 6.th edit. W.B Saunders Company, Philadelphia, 2009; 522-542.
58. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011.
59. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annu Rev Nutr.* 2003;23:283-301.
60. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* 2007;56(9):1291-5.
61. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas.* 2009;20;64(1):9-13.
62. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr. Rev.* 2008;66(2):103-8.
63. Ivanovich P, Fellows H, Rich C. The absorption of calcium carbonate. *Ann Intern Med.*1967;66(5):917-23.
64. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med.*1985;313(2):70-3.

65. Carr CJ, Shangraw RF. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. *Am Pharm.* 1987;NS 27(2):49-50, 54-7.
66. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118(7):778-81.
67. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest.* 1984;73(3):640-7.
68. Graziani G, Como G, Badalamenti S, Finazzi S, Malesci A, Gallieni M, et al. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(8):1376-80.
69. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr.* 1995;14(4):364-8.
70. Hardy P, Sechet A, Hottelart C, Oprisiu R, Abighanem O, Said S, et al. Inhibition of gastric secretion by omeprazole and efficiency of calcium carbonate on the control of hyperphosphatemia in patients on chronic hemodialysis. *Artif Organs.* 1998;22(7):569-73.
71. Tuukkanen J, Vaananen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1986;38(2):123-5.
72. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993;53(1):21-5.

73. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296(24):2947-53.
74. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179(4):319-26.
75. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy*. 2008;28(8):951-9.
76. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology*. 2010;138(3):896-904.
77. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*. 2000;294(1-2):1-26.
78. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24(2):230-5.
79. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST, Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol*. 1983;79(3):348-52.
80. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1834-6.
81. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol*. 2008;69(2):338-41.
82. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors-a review. *Neth J Med*. 2009;67(5):169-72.

83. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency-an update. *Haematologica*. 2006;91(11):1506-12.
84. Aksoy Ş, Geyikli İ, Saygılı E. Sağlıklı kişilerde plazma homosistein düzeyinin belirleyicileri. *Türk Biyokimya Der*. 2006;31:175-81.
85. Herbert V. Everyone should be tested for iron disorders. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(12):1502-9.
86. Atabek ME, Pirgon Ö. Çocuklarda Hipokalsemiye Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2006;2(10):91-100.
87. Allen LH. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr. Rev*. 2004;62(6 Pt 2):S29-33; discussion S34.
88. Taneja S, Bhandari N, Strand TA, Sommerfelt H, Refsum H, Ueland PM, et al. Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1302-9.
89. Requejo AM, Ortega RM, Navia B, Gaspar MJ, Quintas E, Lopez-Sobaler A. Folate and vitamin B12 status in a group of preschool children. *Int J Vitam Nutr Res*. 1997;67(3):171-5.
90. Goodman M, Chen XH, Darwish D. Are U.S. lower normal B<sub>12</sub> limits too low? *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(10):1274-5.
91. Solomon LR. Oral vitamin B<sub>12</sub> therapy: a cautionary note. *Blood*. 2004;103(7):2863.
92. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993;270(22):2693-8.
93. Rozgonyi NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older

adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder*. 2010;29(1):87-99.

94. Koop H. Review article: metabolic consequences of long-term inhibition of acid secretion by omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*.1992;6(4):399-406.
95. Burden MJ, Westerlund AJ, Armony-Sivan R, Nelson CA, Jacobson SW, Lozoff B, et al. An event-related potential study of attention and recognition memory in infants with iron-deficiency anemia. *Pediatrics*. 2007;120(2):e336-45.
96. Joshaghani H, Amiriani T, Vaghari G, Besharat S, Molana A, Badeleh M, et al. Effects of omeprazole consumption on serum levels of trace elements. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(4):234-7.

## 10. EKLER

### Ek- 1

#### EBEVEYN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan “Proton pompa inhibitörü kullanmının vitamin B12, demir, kalsiyum ve magnezyum emilimi üzerine etkisi ” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda yemeklerin mideden yemek borusuna geri kaçış veya hazımsızlık hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında çocuğunuza herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; ona ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izniniz almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Çocuğunuza ait bu bilgilerin, kimliği açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımı onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

#### **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Gastroözefagial reflü hastalığı yemeklerin mideden yemek borusuna geri kaçması demektir. Bu hastalıkta mide asidi ile etkileşen besinler yemek borusuna geçtiği için yemek borusu zarar görmektedir. Dispepsi ise hazımsızlık demektir. Bu hastalıkların tedavisinde mide asidini azaltıcı ilaçlar kullanılmaktadır. Mide asidini azaltan ilaçlar kullanıldığı zaman besinlerden vücudumuz için gerekli olan vitamin ve minerallerin emilimi azalabilmektedir. Bu çalışma ile mide asidini azaltan ilaç kullanmının çocuğunuzda vitamin B12, kalsiyum, demir, magnezyum eksikliğine neden olup olmadığı araştırılacaktır. Çalışmaya gastroözefagial reflü ve dispepsi tanısı alıp mide asit baskılayıcı ilaç kullanan 100 hasta çocuk dahil edilecektir.

#### **Çocuğum bu çalışmaya katılırsa ne yapması gerekiyor?**

Bu araştırma kapsamında çocuğunuza, tedavisi için yapılan rutin işlemlerin dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktır. Çalışma yalnızca, tedavisi sırasında zaten ondan alınacak olan kandan Vitamin B12, kalsiyum, demir ve magnezyum düzeylerine bakılarak yürütülecektir.

#### **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

Çocuğunuza rutin takip ve tedavisi dışında herhangi başka bir girişim yapılmayacağı için bir risk oluşmayacağını düşünüyoruz ancak; araştırmadan dolayı göreceği olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır.

#### **Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?**

Bu çalışma ile çocuklarda çok sık kullanılan mide asit baskılayıcı ilaçların güvenilirliği ölçülecektir.

#### **Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayımlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır.

### **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Dr. Seda KANMAZ GÖREVİ: Araştırma görevlisi TELEFON: 2026065

### ***(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı)***

GÜTF Pediatri Anabilim dalında, Dr. Seda Kanmaz tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr. Seda Kanmaz' ı, GÜTF Pediatri Anabilim dalı, 0312 202 6065 'ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdımın bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, unvanı Dr. Seda Kanmaz

Adres: GÜTF Pediatri ABD Tel: 0312 202 6065

İmza:

Ek-2

**ÇOCUKLAR İÇİN  
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Sevgili...

Benim adım Dr. Seda Kanmaz senin şu andaki hastalığın olan, yemeklerin mideden yemek borusuna doğru geri kaçması veya hazımsızlık konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilacın güvenilirliğini belirlemek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr. Seda Kanmaz ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavi için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavi sırasında zaten senden alınacak olan kandan vitamin ve mineraller düzeyi ölçülerek bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzayı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı-soyadı, unvanı: Dr. Seda KANMAZ  
Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Ana Bilim Dalı  
Tel: 0 312 202 60 65  
İmza:

### Ek 3.

#### PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ KULLANIMININ VİTAMİN B12, DEMİR, KALSİYUM VE MAGNEZYUM EMİLİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Adı, soyadı: Tarih:  
Doğum Tarihi (gün/ay/yıl): Sağlık Güvencesi: a)SGK  
Yaş: b)Özel sağlık sigortası  
Cinsiyet: 1) Kız 2) Erkek c)Yeşil Kart  
Boy: ( p) Kilo: ( p) d) Yok  
Telefon: Dosya no:

#### Ebeveyne yönelik sorular

1. Çocuklar dahil evdeki birey sayısı:
2. Bu çocuk ailenin kaçınıcı çocuğuz:
3. Bu çocuktan başka çocuğunuz var mı? 1) yok 2) ....tane
4. Evdeki 5 yaş altı çocuk sayısı:
5. Anne ve baba yaş-eğitim

Anne: ...yaş a)Eğitim yok 1)okur yazar 2)okur yazar değil

b)ilkokul mezunu c)Orta okul mezunu d)Lise mezunu e)Üniversite mezunu

Baba: .....yaş a)Eğitim yok 1)okur yazar 2)okur yazar değil

b)ilkokul mezunu c)Orta okul mezunu d)Lise mezunu e)Üniversite mezunu

6. Meslek (serbest çalışıyorsa ne işle meşgul olduğunu açık olarak belirtiniz)

Anne a)Ev hanımı b)işçi c)Memur d)Emekli

e)Serbest..... 1)iş veren 2)serbest (avukat, doktor...) 2) yövmiyeli

Baba a)işçi b)Memur c)Emekli

d)Serbest..... 1)iş veren 2)serbest (avukat, doktor...) 2) yövmiyeli

7. Ailenin ortalama aylık geliri

a) Hiç gelir yok b)1-999 ytl c)1000-1999 ytl d)2000-4000 ytl e)4000 ytl ve üzeri

8. Otuduğunuz ev kendinizin mi?

a) Evet b)Hayır,kira c)Hayır,lojman

9.Son bir yıl içinde yaşadığınız yer?

a) il merkezi b) ilçe merkezi c)kasaba d)köy(kırsal kesim)

### Çocuğa yönelik sorular

1. Doğum ağırlığı: Doğum boyu:
2. Anne sütünü aldı mı? a) ilk 6 ay sadece anne sütünü  
b) ilk 6 ay anne sütünü + mama +ek gıda  
c) hiç almadı
3. Aldığı vitamin desteği için uygun seçeneği belirleyiniz

Vitamin desteği aldı mı?	Kullanım düzeni	Süresi
a) aldı -D vitamin -Multivitamin b) almadı	a) düzenli (en az haftada 4-5 kez) b) düzensiz	a) bir yıl ve üzeri b) bir yıldan az

3. Çocuğunuz aşağıdaki besinleri ne sıklıkta tüketiyor? (ölçüleri adet olarak yazınız)

Yeşil yapraklı sebze	... Yemek kaşığı	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez d)hiç
Kuru bakliyat	... yemek kaşığı	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez d)hiç
Kuru yemiş	...yemek kaşığı	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez d)hiç
Yumurta	...adet	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez d)hiç
Süt / Yoğurt	...su bardağı/kase	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez d)hiç
Peynir	...kibrit kutusu	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez d)hiç
Et	...köfte büyüklüğünde	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez d)hiç
Balık	.....yumurta büyüklüğünde	a)her gün b) haftada 2-3 kez c)haftada 4-5 kez e)hiç

**Bu bölüm doktor tarafından doldurulacaktır**

Klinik Bilgi:

İlaç kullanımı ve süresi:

Vitamin B12	
Homosistein	
Metil malonik asit	
Demir	
Demir bağlama kapasitesi	
Ferritin	
Kalsiyum	
Fosfor	
Alkalen fosfataz	
Magnezyum	

#### Ek 4.

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUNUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
TELEFON	0 312 306 5685
FAKS	0 312 312 5069
E-POSTA	etik_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Proton pompa inhibitörü kullanımının vitamin B12, demir, kalsiyum ve magnezyum emilimi üzerine etkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aynur OĞUZ Dr. Leyla TÜMER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	ARAŞTIRMA FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
	FAZ 4	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni bir endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise Belirtiniz	<input checked="" type="checkbox"/>	Prospektif Kohort Çalışması		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 17/2013	Karar Tarihi: 13.06.2013
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurusu dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Doç.Dr.Sema ZERGEROĞLU	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti		İlişki (*)		Katılım (**)		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anestezioloji	Zekai Tahir Burak EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Fırat HARDALAC	Biomedikal	Gazi Üniv. Elek. Elektronik Müh.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metallerji Y. Müh.	Sanayi Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Ali BUMİN	Halk Sağlığı	Gazi Üni. Tip Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Ece GÜL TUNCER	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Pelin ZORLU	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Sami Ulus Çocuk Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Uğur DİLMEN	Çocuk Hast. (Neonatoloji)	Zekai Tahir Burak EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tip Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zehra AYCAN	Çocuk Sağ. Ve Hast.	Sami Ulus Çocuk Hast.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Seda

**Soyadı** : Kanmaz

**Doğum Yeri ve Tarihi** :Kırşehir / 17.02.1986

**Eğitim Durumu** :

2010-: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı  
Ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Eğitimi,  
Ankara

2003-2009: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

1999-2003: Ankara Atatürk Anadolu Lisesi, Ankara

**Yabancı Dili** : İngilizce

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:** Milli Pediatri Derneği

**Bilimsel Etkinlikleri** :

- 1- Kanmaz S., Polat M., Kara S.S., Kalkan G., Tapısız A., Tezer H. (Mayıs 2013) Fatal Seyirli Bir Grup A Streptokok Pnömoni Olgusu [Poster]. 8. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya
- 2- Çapraz B., Kanmaz S., Kızılkaya M., Isıyel E., Buyan N. (Kasım 2013) Nefrotik Sendrom ile Takipli Çocukta Tromboembolik Komplikasyon [Poster]. 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya
- 3- Kızılkaya M., Kanmaz S., Yılmaz Ö., Çapraz B., Derinöz O (Kasım 2013) Suçiçeği ile Tetiklenen Henoch-Schölein Purpurası: Olgu Sunumu [Poster]. 57. Türkiye Milli Pediatri Kongresi, Antalya

**Email** : drsedakanmaz@gmail.com