

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

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA EŞZAMANLI
DEMİR PARAMETRELERİ VE B12 TEDAVİSİNİN
BU PARAMETRELERE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ELİF NUR KÖSE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. DENİZ ASLAN

ANKARA
HAZİRAN 2026

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

VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA EŞZAMANLI
DEMİR PARAMETRELERİ VE B12 TEDAVİSİNİN
BU PARAMETRELERE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. ELİF NUR KÖSE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. DENİZ ASLAN

ANKARA
HAZİRAN 2026

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca akademik deneyimi ve yol göstericiliği ile bana her aşamada destek olan; araştırma disiplini, bilimsel düşünme ve eleştirel değerlendirme konularında akademik bakış açımın gelişmesine büyük katkı sağlayan; kendisinin öğrencisi olmayı ve rehberliğinde çalışma fırsatı bulmayı kendim için büyük bir şans olarak gördüğüm çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Deniz ASLAN'a,

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yetişmemize katkı sağlayan; iyi birer hekim olmamız için emek veren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aysun BİDECİ başta olmak üzere, üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Hayatım boyunca sevgilerini, emeklerini ve her türlü desteklerini daima yanımda hissettiğim; bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan canım annem Selma KÖSE'ye ve canım babam Şuayip KÖSE'ye; birlikte büyümenin ve kardeş olmanın kıymetini bana her zaman hissettiren, varlıklarıyla hayatıma değer katan sevgili kardeşim Yakup KÖSE'ye ve ağabeyim Salih KÖSE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu ve yorucu süreci birlikte tamamladığım, en yoğun günlerde dayanışmanın, paylaşmanın ve ekip olmanın kıymetini bana hissettiren tüm eş kıdemlilerime; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, yol arkadaşlıklarıyla bu süreci benim için daha değerli kılan kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın veri toplama sürecinde desteğini esirgemeyen Biyokimya
Asistanı Sena TÜRKMEN'e sonsuz teŖekkrlerimi sunarım.

Dr. Elif Nur KÖSE



SİMGELER VE KISALTMALAR

µg/dL	: Mikrogram/desilitre
µg/gün	: Mikrogram/gün
µg/L	: Mikrogram/litre
5-MeTHF	: 5-metiltetrahidrofolat
AdoCbl	: 5'-deoksiadenozilkobalamin
AGP	: Asit glikoprotein
BasoEB	: Bazofilik eritroblast
BFU-E	: Burst-forming unit–erythroid; erken eritroid öncü hücre
CFU-E	: Colony-forming unit–erythroid; eritroid koloni oluşturan öncü hücre
CoA	: Koenzim A
Cp	: Seruloplazmin
CRP	: C-reaktif protein
DCYTB	: Duodenal sitokrom b
DMT1	: İki değerlikli metal taşıyıcı 1
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EPO	: Eritropoetin
FPN	: Ferroportin
g	: Gram
g/dL	: Gram/desilitre

HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HC	: Haptokorrin
HCP1	: Heme taşıyıcı protein 1
Heph	: Hephaestin
IF	: İntrinsik faktör
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MCH	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MeCbl	: Metilkobalamin
MetH	: Metiyonin sentaz
MMA	: Metilmalonik asit
MMACHC	: Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C proteini
MMADHC	: Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip D proteini
MMCA	: Metilmalonil koenzim A mutaz
ng/mL	: Nanogram/mililitre
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey; Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması
OrthoEB	: Ortokromatik eritroblast
pg/mL	: Pikogram/mililitre
PolyEB	: Polikromatofilik eritroblast
ProEB	: Proeritroblast
RBC	: Red blood cell; kırmızı kan hücresi/eritrosit
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği

RES	: Retikuloendotelyal sistem
Retic	: Retikülosit
SLC39A14	: Çözünen taşıyıcı ailesi 39 üye 14
TCA	: Trikarboksilik asit döngüsü; Krebs döngüsü
TC-II	: Transkobalamin-II
TC-R	: Transkobalamin reseptörü
TDBK	: Toplam demir bağlama kapasitesi
Tf-Fe	: Transferrin-bağlı demir
TFR1	: Transferrin reseptör proteini 1
THF	: Tetrahidrofolat
TS	: Transferrin saturasyonu
UIBC	: Unsaturated iron binding capacity; doymamış demir bağlama kapasitesi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

SİMGELER VE KISALTMALAR

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLolar LİSTESİ

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vitamin B12	3
2.1.1. Genel özellikleri ve kaynakları	3
2.1.2. Vitamin B12 gereksinimi	3
2.1.3. Vitamin B12 emilimi, taşınması ve depolanması	4
2.1.4. Vitamin B12'nin metabolik fonksiyonları	5
2.1.5. Vitamin B12 eksikliğinde epidemiyoloji	6
2.1.6. Vitamin B12 eksikliği etiyolojisi	7
2.1.6.1. Yetersiz vitamin B12 alımı	8
2.1.6.2. Emilim bozukluğu	8
2.1.6.3. Taşıma ve metabolizma bozuklukları	9
2.1.7. Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları	10
2.1.7.1. Hematolojik bulgular	10
2.1.7.2. Nörolojik bulgular	10
2.1.7.3. Diğer bulgular	11
2.1.8. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı	11
2.1.9. Vitamin B12 eksikliği tedavisi	13
2.2. Demir	14
2.2.1. Genel özellikleri ve fonksiyonları	14
2.2.2. Demir kaynakları ve günlük gereksinim	15
2.2.3. Demir metabolizması	15
2.2.4. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi	17

2.2.5. Demir eksikliğinin epidemiyolojisi	17
2.2.6. Demir eksikliği etiyolojisi	17
2.2.6.1. Artmış gereksinim	17
2.2.6.2. Yetersiz alım veya emilim bozukluğu	18
2.2.6.3. Kronik kan kaybı	18
2.2.7. Demir eksikliğinin klinik bulguları	18
2.2.8. Demir eksikliği tanısı	19
2.2.9. Demir eksikliği tedavisi ve korunma	20
2.3. Vitamin B12 ve Demir Arasındaki İlişki	20
2.3.1. Eritropoezde vitamin B12 ve demirin rolü	20
2.3.2. Vitamin B12 eksikliğinde demir metabolizmasındaki değişiklikler	21
2.3.3. Vitamin B12 tedavisi sonrası demir metabolizmasındaki değişiklikler	23
2.3.4. Vitamin B12 ve demir eksikliğinin birlikteliği	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Tanımlar	26
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	28
3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	28
3.4. Etik Kurul Onayı	29
3.5. Verilerin Analizi	29
4. BULGULAR	30
4.1. Demografik Bulgular ve Temel Laboratuvar Bulguları	30
5. TARTIŞMA	55
5.1. Vitamin B12 Eksikliği Sıklığının Literatür Bulgularıyla Karşılaştırılması	56
5.2. Demir Eksikliği Sıklığının Literatür Bulgularıyla Karşılaştırılması	61
5.3. Vitamin B12 Eksikliği ile Demir Eksikliği Birlikteliğinin Literatür Bulgularıyla Karşılaştırılması	67
5.4. Vitamin B12 tedavisi alan olguların genel değerlendirilmesi	73
5.5. Vitamin B12 Tedavisine Biyokimyasal Yanıt	74

5.6. Vitamin B12 Tedavisi Sonrasında Demir Parametrelerindeki Değişim	75
5.7. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları	82
6. SONUÇ	86
7. KAYNAKLAR	89
8. ÖZET	97
9. SUMMARY	101
10. EKLER	105
Ek-1. Veri Toplama Formunda Yer Alan Değişkenler	105
Ek-2. Etik Komisyon Onayı	106
11. ÖZGEÇMİŞ	107

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Vitamin B12'nin emilimi, taşınması, enterohepatik dolaşımı ve hücre içi metabolizması 5
- Şekil 2.** Demir metabolizmasının genel görünümü: intestinal emilim, transferrin aracılı taşınma, depolanma, geri dönüşüm ve hepsidin ile düzenlenmesi 16
- Şekil 3.** Eritropoez sürecinde vitamin B12 ve demirin görev aldığı başlıca basamakların şematik gösterimi 21
- Şekil 4.** Vitamin B12 eksikliğinde inefektif eritropoez gelişimi ve tedavi sonrasında eritropoezin normale dönmesinin şematik gösterimi 23
- Şekil 5.** Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası demir parametrelerinin karşılaştırılması 40
- Şekil 6.** Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının. 41

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri.	8
Tablo 2. Çocuklarda vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, demir eksikliği ve anemi için kullanılan tanısal eşik değerler.	12
Tablo 3. Çalışma grubunun demografik özellikleri.	31
Tablo 4. Çalışma grubunun temel laboratuvar bulguları.	31
Tablo 5. Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan hasta grupları arasında demir parametreleri açısından farklılığın incelenmesi.	32
Tablo 6. Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.	33
Tablo 7. Vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre demir parametrelerinin karşılaştırılması.	35
Tablo 8. Vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre ferritin ve TS kriterleri kullanılarak belirlenen demir eksikliği sıklıkları.	36
Tablo 9. Vitamin B12 tedavisi alan hastaların tanımlayıcı özellikleri.	37
Tablo 10. Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 11. Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.	41
Tablo 12. Tedavi alan hastalarda başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 13. Başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre tedavi öncesi ve sonrası demir parametrelerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 14. Başlangıç vitamin B12 Eksikliği düzeylerine göre tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.	47
Tablo 15. Başlangıç ferritin düzeyine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.	49

Tablo 16. Başlangıç ferritin düzeyine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.	50
Tablo 17. Tedavi öncesi ve sonrası dönemde TS kriterine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerine ilişkin karşılaştırmalar.	52
Tablo 18. Başlangıç TS düzeyine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.	54

1. GİRİŞ

Mikrobesin öğelerinin eksikliği, özellikle büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu çocukluk çağında, küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Bu eksiklikler arasında demir ve vitamin B12 (kobalamin) eksiklikleri, hematolojik, nörolojik ve bilişsel sistemler üzerindeki derin etkileri nedeniyle pediatri pratiğinde en sık karşılaşılan ve klinikte en önlenebilir morbidite nedenlerindendir (2).

Geleneksel olarak, benzer sosyoekonomik yetersizlikler, beslenme uygunsuzlukları (özellikle hayvansal gıda alımının yetersiz olması) ve benzer gastrointestinal emilim yüzeylerinin kullanımı nedeniyle, vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda eşzamanlı olarak demir parametrelerinin de belirgin şekilde düşük olması beklenir (3). Ancak klinik gözlemlerimiz, B12 eksikliği saptanan olgularda demir parametrelerinin (özellikle serum demiri, ferritin ve transferrin satürasyonu [TS]) her zaman beklenen oranda düşük olmadığını, hatta bazen paradoksal bir şekilde normal veya yüksek sınırlarda seyredebileceğini göstermektedir. Literatürde benzer gözlemi olan oldukça sınırlı sayıda çalışma vardır.

Vitamin B12 eksikliği olan çocuk hastalarda eşzamanlı demir parametrelerinin gerçek dağılımını, bu parametrelerin B12 eksikliğinin derinliği ile ilişkisini ve en önemlisi vitamin B12 tedavisi başladıktan sonra demir depolarında yaşanan değişimi kapsamlı bir şekilde inceleyen pediatrik çalışma literatürde yoktur. B12 tedavisi sonrası eritroid serinin hızla uyarılması, gizli bir demir eksikliğini maskeleyen "yalancı normal" demir parametrelerini aniden düşürebilir

ve klinisyeni tedavi sürecinde eşzamanlı demir desteği verme ihtiyacıyla karşı karşıya bırakabilir.

Bu çalışmanın temel amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri polikliniklerine başvurarak vitamin B12 eksikliği tanısı alan çocuk hastalarda, tanı anındaki eşzamanlı demir parametrelerinin durumunu netleştirmek ve vitamin B12 tedavisi sonrasında bu parametrelerde meydana gelen dinamik değışimleri ortaya koymaktır.

Bu çalışma, çocukluk çağında sık görülen bu iki mikrobesein ögesinin eksikliğinin patofizyolojik etkileşimini anlamak, klinik pratikteki "beklenmeyen normal demir seviyeleri" gözlemini aydınlatmak ve vitamin B12 eksikliği tedavisinde daha etkili, birleşik veya ardışık tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin B12

2.1.1. Genel özellikleri ve kaynakları

Vitamin B12 (kobalamin), suda çözünen ve yapısında kobalt iyonu bulunan bir vitamindir (4). İnsan vücudunda sentezlenemediğinden dışarıdan besinlerle alınması gereklidir (5). DNA (Deoksiribonükleik Asit) sentezi, eritropoez, nörolojik fonksiyonlar ve hücrel enerji metabolizmasında önemli görevleri bulunmaktadır. Vitamin B12 yalnızca bazı bakteriler ve arkeler tarafından sentezlenebilmekte olup ökaryotlar tarafından üretilmemektedir. Çeşitli mikroorganizmalarda sentezlenen B12 vitamini hayvanların bağırsaklarından emilerek karaciğer ve kaslarında depolanır veya süte salgılanır. Bu nedenle insanlarda temel kaynakları et, karaciğer, balık, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi hayvansal gıdalardır (6, 7).

Vitamin B12'nin biyolojik olarak aktif iki formu bulunmaktadır. Bunlar metilkobalamin ve adenzilkobalamindir. Metilkobalamin sitoplazmada gerçekleşen homosisteinin metiyonine dönüşümünde görev alırken, adenzilkobalamin mitokondride metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümünde koenzim olarak görev yapmaktadır (8).

2.1.2. Vitamin B12 gereksinimi

Vitamin B12 gereksinimi yaşa göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğan döneminde günlük gereksinim düşük olmakla birlikte büyüme ve gelişmenin

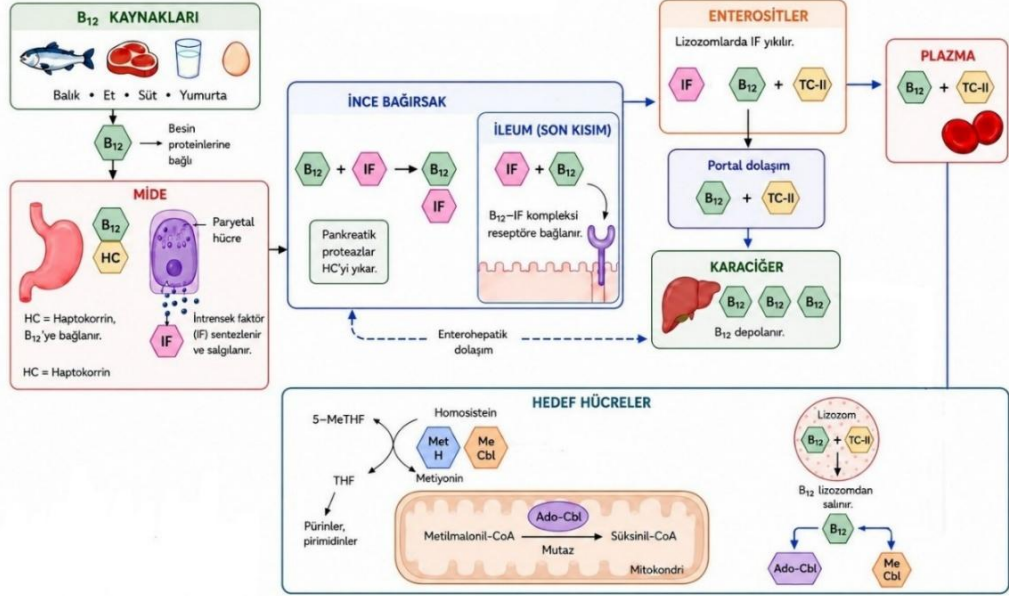
hızlandığı çocukluk ve adölesan dönemlerinde gereksinim artmaktadır. Günlük önerilen alım miktarları yaş gruplarına göre değişmekte olup çocuklarda yaklaşık 0,4–2,4 µg/gün arasında, erişkinlerde ise 2,4 µg/gün düzeyindedir (9).

2.1.3. Vitamin B12 emilimi, taşınması ve depolanması

Vitamin B12 emilimi diğer vitaminlere göre daha karmaşık bir süreçtir ve birçok protein ile reseptörün koordineli çalışmasını gerektirir. Besinlerle alınan vitamin B12 mide asidi ve pepsin etkisiyle besin proteinlerinden ayrılır. Serbestleşen vitamin B12 mide ve tükürük bezlerinden salgılanan haptokorrin ile bağlanarak mide asidinden korunur.

Duodenumda pankreatik enzimlerin etkisiyle haptokorrin parçalanır ve vitamin B12 serbestleşir. Serbest kalan vitamin B12, mide paryetal hücrelerinden salgılanan intrinsik faktör ile birleşerek kompleks oluşturur. Bu kompleks terminal ileumda bulunan reseptörler aracılığıyla enterositler tarafından emilir.

Emilim sonrasında vitamin B12 dolaşımında başlıca transkobalamin II'ye bağlanarak taşınır. Transkobalamin II'ye bağlı olan kısım hücreler tarafından kullanılabilen aktif formu oluşturmaktadır. Vitamin B12'nin yaklaşık yarısı karaciğerde depolanır ve vücuttaki toplam depolar 2–5 mg arasındadır. Ayrıca enterohepatik dolaşım sayesinde safra ile bağırsaklara salgılanan vitamin B12 tekrar emilerek depolara geri kazandırılır. Bu nedenle vitamin B12 depoları uzun süre korunabilmekte ve eksiklik bulguları genellikle yıllar içerisinde ortaya çıkmaktadır (10). Vitamin B12'nin emilimini, taşınmasını, enterohepatik dolaşımı ve hücre içi metabolizmasını düzenleyen mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Vitamin B12'nin emilimi, taşınması, enterohepatik dolaşımı ve hücre içi metabolizması [(11) numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır].

Kısaltmalar: HC, Haptokorrin; IF, İntrinsik faktör; TC-II, Transkobalamin-II; TC-R, Transkobalamin reseptörü; MMACHC, Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip C proteini; MMADHC, Metilmalonik asidüri ve homosistinüri tip D proteini; MeCbl, Metilkobalamin; MetH, Metiyonin sentaz; 5-MeTHF, 5-metiltetrahidrofolat; THF, Tetrahidrofolat; AdoCbl, 5'-deoksiadenozilkobalamin; MMCA, Metilmalonil koenzim A mutaz; CoA, Koenzim; TCA, Trikarboksilat asit döngüsü (Krebs döngüsü).

2.1.4. Vitamin B12'nin metabolik fonksiyonları

Vitamin B12 insan metabolizmasında iki temel enzimatik reaksiyonda koenzim olarak görev yapmaktadır.

Birinci reaksiyon, sitoplazmada gerçekleşen homosisteinin metiyonine dönüşümüdür. Bu reaksiyon metiyonin sentaz enzimi tarafından katalize edilir ve kofaktör olarak metilkobalamin gerektirir. Reaksiyon sonucunda oluşan tetrahidrofolat, pürin ve pirimidin sentezinde kullanılarak DNA sentezinin sürdürülmesini sağlar. Vitamin B12 eksikliğinde bu reaksiyon yavaşlar, DNA

sentezi bozulur ve hızlı bölünen hematopoetik hücrelerde megaloblastik değişiklikler gelişir (12, 13).

İkinci reaksiyon ise mitokondride gerçekleşen metilmalonil-CoA'nın süksinil-CoA'ya dönüşümüdür. Bu reaksiyon adenzilkobalamin bağımlı metilmalonil-CoA mutaz enzimi tarafından yürütülür. Süksinil-CoA sitrik asit döngüsüne katılarak enerji metabolizmasına katkı sağlar. Vitamin B12 eksikliğinde metilmalonik asit (MMA) birikimi meydana gelir ve bu durum özellikle sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (14, 15).

Vitamin B12'nin bu iki temel reaksiyondaki görevi nedeniyle eritropoez, nörolojik fonksiyonlar ve hücrel enerji metabolizmasının sürdürülmesinde kritik öneme sahip olduğu kabul edilmektedir.

2.1.5. Vitamin B12 eksikliğinde epidemiyoloji

Vitamin B12 eksikliği dünya genelinde yaygın görülen bir mikrobese ögesi eksikliği olup prevalansı yaş, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik düzey ve coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Özellikle çocuklar, gebeler, yaşlılar ve hayvansal gıda tüketiminin kısıtlı olduğu toplumlar risk altındaki gruplar arasında yer almaktadır.

Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği sıklığını araştıran çalışmaların sonuçları bölgelere göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş ölçekli çalışmalarda düşük vitamin B12 düzeyleri %2,9–10,6 arasında bildirilirken, gelişmekte olan ülkelerde bu oranların daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16-19).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda da benzer şekilde bölgesel farklılıklar mevcuttur. İstanbul’da gerçekleştirilen bir çalışmada çocuklarda vitamin B12 eksikliği sıklığı %11,2 olarak bildirilirken (20), Şırnak’ta yapılan bir çalışmada bu oran %10,2 olarak saptanmıştır (21). İzmir’de okul öncesi çocuklarda yapılan başka bir çalışmada ise prevalans %23,3 olarak bulunmuştur (22).

Bu farklılıklar beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik koşullar ve yaş gruplarındaki değişkenliklerle ilişkilendirilmektedir.

2.1.6. Vitamin B12 eksikliği etiyolojisi

Vitamin B12 eksikliği temel olarak yetersiz alım, emilim bozukluğu ve daha nadir olarak taşıma veya hücre içi metabolizma bozuklukları sonucunda gelişmektedir (23). Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliğinin temel nedenleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Vitamin B12 eksikliğinin nedenleri (23).

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA B12 EKSİKLİĞİ NEDENLERİ			
1. YETERSİZ ALIM	2. EMİLİM BOZUKLUKLARI	3. TRANSPORT BOZUKLUKLARI	4. METABOLİZMA BOZUKLUKLARI
a) Diyetle yetersiz alım • Diyetle yetersiz alım (<2 µg/gün) • Vejeteryan – vegan beslenme • Düşük hayvansal gıda tüketimi • Malnütrisyon • Kontrolsüz fenilketonüri diyeti b) Maternal nedenler • Anne sütünde vitamin B12 eksikliğine bağlı nedenler • Vegan beslenme • Kısa bağırsak sendromu • Tanı konulmamış pernisiyöz anemi	a) Konjenital intrinsik faktör eksikliği (mide mukozası normal) b) Juvenil pernisiyöz anemi (otoimmün) c) Gastrik mukozal hastalıklar, gastrit, gastrik atrofi (<i>Helicobacter pylori</i>), gastrektomi d) İnce barsakta emilim bozukluğu e) Spesifik B12 malabsorpsiyonu f) Enterositlerde kobalamin taşıma bozukluğu (Imerslund-Gräsbeck sendromu) g) Barsak yetmezliği/rezeksiyonu; generalize emilim bozukluğuna neden olan barsak hastalığı h) Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi), tropikal sprue i) Enfeksiyonlar: HIV enfeksiyonu, parazit enfeksiyonlar (<i>Giardia lamblia</i>, <i>Diphyllobothrium latum</i>, <i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Strongyloides stercoralis</i>) j) İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma: divertikül, fistül, kör loop, striktür, skleroderma, aklorhidri, gastrik trikobezoz	a) Konjenital Transkobalamin (TC) II eksikliği b) Geçici TC II eksikliği c) Kısmi TC I (haptocorrin eksikliği)	Konjenital nedenler a) Adenosilkobalamin eksikliği (CblA ve CblB hastalıkları) b) Metilmalonil-CoA mutaz eksikliği (mut, mut-2) c) Metilkobalamin eksikliği (CblE ve CblG hastalıkları) d) Kombine adenosilkobalamin ve metilkobalamin eksiklikleri (CblC, CblD, CblF hastalıkları) Edinsel (akkiz) nedenler a) Karaciğer hastalığı b) Protein malnütrisyonu (kwashiorkor, marasmus) c) Vitamin B12 emilimi ve/veya kullanımında bozulma ile ilişkili ilaçlar: Aminosalisilik asit, kolşisin, neomisin, etanol, oral kontraseptif ilaçlar, proton pompa inhibitörleri, H2-reseptör antagonistleri ve metformin

2.1.6.1. Yetersiz vitamin B12 alımı

Vitamin B12 yalnızca hayvansal kaynaklı besinlerde bulunduğundan, uzun süreli vegan veya vejeteryan diyet uygulayan bireylerde eksiklik gelişebilmektedir. Ayrıca malnütrisyon, kısıtlayıcı diyetler ve bazı metabolik hastalıklarda kullanılan özel diyetler de yetersiz alıma neden olabilmektedir (24).

Bebeklerde vitamin B12 eksikliğinin önemli nedenlerinden biri maternal eksikliktir. Gebelik ve emzirme döneminde annede bulunan vitamin B12 eksikliği fetüse ve anne sütüne geçen vitamin miktarını azaltarak bebekte eksikliğe yol açabilmektedir (25, 26).

2.1.6.2. Emilim bozukluğu

Vitamin B12 eksikliğinin en önemli nedenlerinden biri emilim bozukluğudur. Emilim sürecinde IF, mide asidi, pankreatik enzimler ve terminal

ileum bütünlüğü kritik öneme sahiptir. Bu mekanizmalardan herhangi birinin bozulması vitamin B12 eksikliğine neden olabilir.

Pernisiyöz anemi, IF eksikliği ile karakterize otoimmün bir hastalık olup vitamin B12 eksikliğinin klasik nedenlerinden biridir. Otoimmün gastrit sonucu gelişen paryetal hücre hasarı IF üretimini azaltır ve vitamin B12 emilemez hale gelir (27).

Çölyak hastalığı ve Crohn hastalığı gibi ince bağırsak mukozasını etkileyen hastalıklarda da emilim bozukluğu gelişebilmektedir. Bunun yanında terminal ileum rezeksiyonu, bariatrik cerrahi veya geniş bağırsak rezeksiyonları sonrasında da vitamin B12 eksikliği görülebilmektedir (5).

Uzun süreli proton pompa inhibitörü ve H2 reseptör antagonisti kullanımı mide asiditesini azaltarak, metformin kullanımı ise terminal ileumdaki emilim mekanizmalarını etkileyerek vitamin B12 eksikliği gelişimine katkıda bulunabilmektedir (5, 28).

2.1.6.3. Taşıma ve metabolizma bozuklukları

Vitamin B12'nin dolaşımında taşınması ve hücre içinde aktif formlarına dönüştürülmesi için çeşitli proteinler ve enzimler gereklidir. Bu mekanizmalardaki kalıtsal bozukluklar nadir görülmekle birlikte ağır vitamin B12 eksikliği bulgularına neden olabilirler.

Bu hastalıklar genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkar ve megaloblastik anemi, gelişme geriliği, nörolojik ve metabolik bozukluklarla karakterizedir. Ancak çocukluk çağındaki vitamin B12

eksikliklerinin büyük çoğunluğu yetersiz alım veya emilim bozukluğuna bağlı olduğundan, kalıtsal metabolik nedenler nadir etiyolojik faktörler olarak kabul edilmektedir (29-31).

2.1.7. Vitamin B12 eksikliğinin klinik bulguları

Vitamin B12 eksikliği hematolojik, nörolojik ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere birçok sistemi etkileyebilir. Klinik bulgular eksikliğin süresine, şiddetine ve hastanın yaşına göre değişiklik göstermektedir.

2.1.7.1. Hematolojik bulgular

Vitamin B12 eksikliğinin en sık görülen hematolojik bulgusu megaloblastik anemidir. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, çabuk yorulma ve solukluk görülebilir. İleri olgularda lökopeni ve trombositopeni gelişerek pansitopeni tablosu ortaya çıkabilir (32).

Vitamin B12 eksikliğinde DNA sentezinin bozulmasına bağlı olarak inefektif eritropoez gelişir. Bu durum kemik iliğinde hücre yıkımına yol açarak laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği ve indirekt hiperbilirubinemi ile sonuçlanabilir (32-34).

2.1.7.2. Nörolojik bulgular

Vitamin B12 merkezi sinir sisteminin gelişimi ve miyelinizasyonu için gereklidir. Bu nedenle eksiklik özellikle süt çocukluğu döneminde nörogelişimsel sorunlara yol açabilmektedir (35).

Bebeklerde hipotoni, gelişimsel gecikme, irritabilite, beslenme güçlüğü, nöbet ve gelişim basamaklarında gerileme görülebilir. Daha büyük çocuklarda parestezi, duyu kusurları, yürüme bozukluğu, ataksi ve bilişsel etkilenme gelişebilmektedir (5, 23).

Nörolojik bulguların hematolojik bulgular olmaksızın da ortaya çıkabilmesi nedeniyle erken tanı önem taşımaktadır (35).

2.1.7.3. Diğer bulgular

Vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda büyüme geriliği, iştahsızlık, kilo alamama ve boy kısılgı görülebilir. Ayrıca glossit, ağız mukozasında değişiklikler ve cilt hiperpigmentasyonu tanımlanmış diğer klinik bulgular arasındadır (22, 36, 37)

2.1.8. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı

Vitamin B12 eksikliği tanısı klinik bulguların ve laboratuvar parametrelerinin birlikte yorumlanmasıyla konulur.

Tanıda en sık kullanılan yöntem serum vitamin B12 düzeyinin ölçülmesidir. Serum vitamin B12 düzeyinin 200 pg/mL altında olması eksiklik lehine kabul edilirken, 350 pg/mL üzerindeki değerler genellikle eksikliği dışlamaktadır. Bu iki değer arasında kalan olgular tanısız açıdan gri bölge olarak değerlendirilmektedir (38, 39). Tablo 2, çocuklarda hematinik eksikliği tanısı için sınır değerleri göstermektedir.

Tablo 2. Çocuklarda vitamin B12 eksikliği, folat eksikliği, demir eksikliği ve anemi için kullanılan tanısal eşik değerler (39-42).

Parametre	Değer	Yorum
Vitamin B12	<200 pg/mL	Eksiklik
	200–350 pg/mL	Gri zon (şüpheli eksiklik)
	>350 pg/mL	Yeterli düzey
Serum Folat	<3,0 ng/mL	Belirgin eksiklik (megaloblastik anemi riski)
	3,0–5,9 ng/mL	Gelişmekte olan eksiklik (sınırdaki düzey)
	≥6,0 ng/mL	Yeterli düzey
Hemoglobin	6–23 ay: <10,5 g/dL	Anemi
	24–59 ay: <11,0 g/dL	Anemi
	5–11 yaş: <11,5 g/dL	Anemi
	12–14 yaş: <12,0 g/dL	Anemi
Ferritin	<5 yaş: <12 µg/L	Demir eksikliği
	≥5 yaş: <15 µg/L	Demir eksikliği
Ferritin (inflamasyon varlığında)	0–59 ay: <30 µg/L	Demir eksikliği
	≥5 yaş: <70 µg/L	Demir eksikliği

Şüpheli durumlarda MMA ve homosistein düzeyleri yardımcı tanısal belirteçlerdir. Vitamin B12 eksikliğinde her iki metabolit düzeyi yükselmektedir. Ayrıca holotranskobalamin ölçümü de hücresel düzeydeki vitamin B12 durumunu değerlendirmede kullanılabilir (43).

Tam kan sayımında makrositoz, anemi, lökopeni veya trombositopeni görülebilir. Periferik yaymada makroovalositler ve hipersegmentli nötrofiller saptanabilir. İnfektif eritropoeze bağlı olarak LDH ve indirekt bilirubin düzeylerinde artış görülebilmektedir (44).

2.1.9. Vitamin B12 eksikliği tedavisi

Vitamin B12 eksikliği tedavisinin amacı eksikliğin düzeltilmesi, klinik bulguların geriletilmesi ve nüksün önlenmesidir. Tedavi şekli altta yatan nedene, hastanın yaşına ve klinik bulguların şiddetine göre belirlenir (45).

Diyete bağlı eksikliklerde oral vitamin B12 tedavisi etkili ve güvenli bir seçenektir. Emilim bozukluğu bulunan hastalarda, pernisiyöz anemide veya ciddi nörolojik bulguların varlığında parenteral tedavi tercih edilmektedir (43, 45).

Diyete bağlı gelişen eksikliklerde oral vitamin B12 tedavisi etkili bir seçenek olup, süt çocuklarında genellikle 500 µg/gün, daha büyük çocuklarda ise 1000 µg/gün dozlarında uygulanmaktadır (45). Oral tedavi bir hafta boyunca her gün, sonraki hafta gün aşırı, ardından haftada 2 kez, haftada bir, bir ay boyunca 15 günde bir ve sonrasında ayda bir kez verilerek toplamda en az 3 aylık bir tedavi süresi tamamlanabilir. Alternatif olarak, günlük oral vitamin B12 tedavisi (süt çocuklarında 500 µg, daha büyük çocuklarda 1000 µg) 3 ay boyunca verilebilir. Paranteral tedaviye, ilk 2-3 gün boyunca günlük 25 µg vitamin B12'nin kas içi, cilt altı veya damar içi yoluyla verilerek başlanabilir. Bunu takiben, sonraki 7 gün boyunca (nörolojik bulguları olan çocuklarda 3 haftaya kadar) günlük 100 µg (süt çocuklarında 50 µg) parenteral vitamin B12 verilir. Daha sonraki 7 gün boyunca gün aşırı 100 µg vitamin B12, sonrasındaki 1 ay boyunca her hafta 1000 µg vitamin B12 kas içi, cilt altı veya damar içi uygulanmalıdır. Küçük çocuklarda, özellikle yetersiz beslenen veya ağır anemisi olanlarda, başlangıç dozu daha düşük (25-50 µg) olmalıdır (45).

Çocuklarda oral ve parenteral vitamin B12 uygulamalarının serum vitamin B12 düzeylerini düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir (46, 47). Tedavi sonrasında hematolojik yanıt genellikle birkaç hafta içinde başlamakta, nörolojik bulguların düzelmesi ise daha uzun sürebilmektedir (45).

Tedavi süresi hastanın klinik özelliklerine göre değişmektedir. Hematolojik bulguları olan çocuklarda tedavinin en az 3 ay, nörolojik bulguları olanlarda ise en az 6 ay sürdürülmesi önerilmektedir. Kalıcı emilim bozukluğu bulunan hastalarda veya kalıtsal vitamin B12 metabolizma hastalıklarında yaşam boyu tedavi gerekebilir (45). Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik düzelmenin yanı sıra serum vitamin B12 düzeyleri ve hematolojik parametreler izlenmelidir (48).

2.2. Demir

2.2.1. Genel özellikleri ve fonksiyonları

Demir, organizmada çok sayıda biyolojik süreçte görev alan temel bir eser elementtir. Çocukluk çağında büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, hemoglobin sentezi, oksijen taşınması, enerji metabolizması, nörogelişim ve bağışıklık sistemi fonksiyonları için gereklidir (49-52).

İnsan vücudunda toplam 3–4 g demir bulunur. Bunun büyük kısmı hemoglobin yapısında yer alırken, geri kalanı ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanmakta veya çeşitli enzim sistemlerinde kullanılmaktadır (53). Çocukluk çağında demir eksikliği yalnızca anemiye değil, aynı zamanda büyüme geriliği, nörobilişsel etkilenme ve davranışsal bozukluklara da yol açabilmektedir (54).

2.2.2. Demir kaynakları ve günlük gereksinim

Diyetle alınan demir hem demiri ve hem olmayan demir olmak üzere iki formda bulunur (51).

Hem demiri et, balık, tavuk ve diğer hayvansal gıdalarda bulunur ve bağırsaklardan daha etkin emilir. Hem olmayan demir ise tahıllar, kuru baklagiller, sebzeler ve meyvelerde bulunur. Emilimi hem demirine göre daha düşüktür ve çeşitli diyet faktörlerinden etkilenebilir (51).

Demir gereksinimi yaşa göre değişiklik göstermektedir. Özellikle süt çocukluğu, erken çocukluk dönemi ve adölesan dönemde hızlı büyümeye bağlı olarak ihtiyaç artmaktadır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler demir eksikliği açısından daha yüksek risk taşımaktadırlar (51).

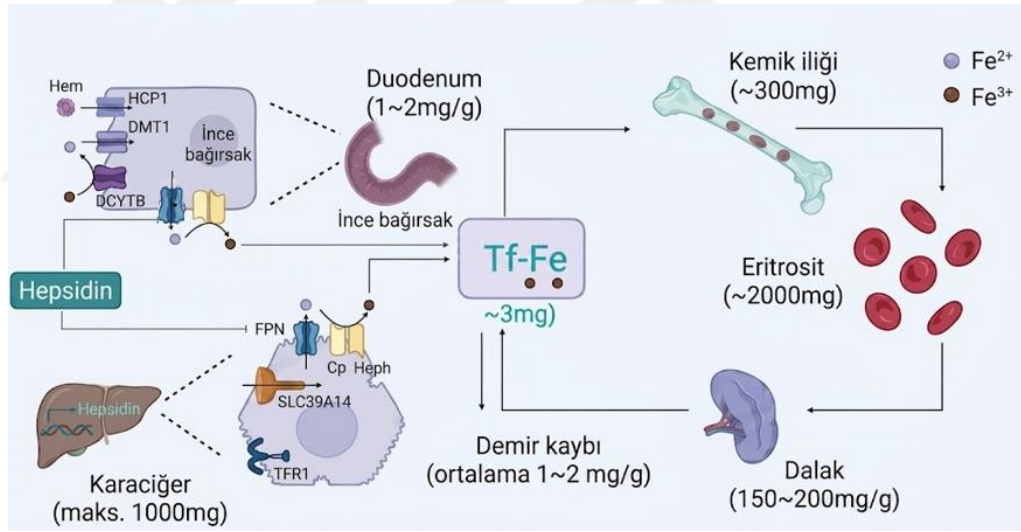
2.2.3. Demir metabolizması

Demir homeostazı; emilim, taşınma, depolanma ve geri dönüşüm mekanizmaları ile düzenlenmektedir.

Demir emilimi temel olarak duodenum ve proksimal jejunumda gerçekleşir. Diyetle alınan demir enterositler tarafından emildikten sonra dolaşıma verilir ve plazmada transferrine bağlanarak dokulara taşınır. Transferrin aracılığıyla taşınan demir özellikle kemik iliğinde eritropoez sırasında kullanılır (55-58).

Demirin büyük bölümü karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ferritin şeklinde depolanmaktadır. Organizmada demirin aktif bir atılım mekanizması bulunmadığından sistemik demir dengesi esas olarak bağırsak emiliminin düzenlenmesi ile sağlanmaktadır (55, 59).

Demir metabolizmasının temel düzenleyicisi hepsidindir. Karaciğerde sentezlenen hepsidin, ferroportin aracılığıyla demirin bağırsaktan emilimini ve depolardan salınımını kontrol eder. Demir depoları arttığında hepsidin düzeyi yükselir ve demir emilimi azalır. Demir eksikliğinde ise hepsidin düzeyi düşerek demir emilimi artar. Eritropoezin arttığı durumlarda hepsidin baskılanır ve organizmanın demir ihtiyacını karşılamak amacıyla bağırsaklardan daha fazla demir emilir (60-62). Şekil 2’de demir metabolizmasının temel bileşenleri gösterilmektedir.



Şekil 2. Demir metabolizmasının genel görünümü: intestinal emilim, transferrin aracılı taşınma, depolanma, geri dönüşüm ve hepsidin ile düzenlenmesi [(55) numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır].

Kısaltmalar: Cp: Seruloplazmin; DCYTB: Duodenal sitokrom b; DMT1: İki değerlikli metal taşıyıcı 1; FPN: Ferroportin; HCP1: Heme taşıyıcı protein 1; Heph: Hephaestin; SLC39A14: Çözünen taşıyıcı ailesi 39 üye 14; TFR1: Transferrin reseptör proteini 1; Tf-Fe: Transferrin-bağlı demir

2.2.4. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi

Demir eksikliği, organizmada normal fizyolojik işlevlerin sürdürülebilmesi için gerekli demirin yetersiz olması durumudur. Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliğine bağlı olarak hemoglobin sentezinin bozulması ve anemi gelişmesi ile karakterizedir (40).

Demir eksikliği çocukluk çağında en sık görülen mikrobesein eksikliğidir ve demir eksikliği anemisi dünya genelinde en yaygın anemi nedenidir (40).

2.2.5. Demir eksikliğinin epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre anemi, özellikle çocuklar ve üreme çağındaki kadınlar arasında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Beş yaş altı çocukların yaklaşık %40'ında anemi bulunduğu bildirilmektedir ve bu vakaların büyük kısmından demir eksikliği sorumludur (40, 63).

Türkiye'de yapılan çalışmalarda çocukluk çağında demir eksikliği sıklığının bölgelere göre değişmekle birlikte %6–30 arasında değiştiği bildirilmiştir (64, 65).

2.2.6. Demir eksikliği etiyolojisi

Demir eksikliği temel olarak üç mekanizma sonucu gelişmektedir (66).

2.2.6.1. Artmış gereksinim

Demir gereksinimi özellikle:

- Prematüre bebeklerde
- Hızlı büyümenin olduğu süt çocukluğu döneminde
- Adölesan dönemde

- Gebelik sırasında artmaktadır (54, 67-69).

2.2.6.2. Yetersiz alım veya emilim bozukluğu

Yetersiz demir içeren beslenme, aşırı inek sütü tüketimi ve malnütrisyon demir eksikliğinin sık nedenleri arasındadır (54, 64).

Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı demir emilimini bozabilmektedir (64, 70).

2.2.6.3. Kronik kan kaybı

Gastrointestinal sistem kanamaları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, paraziter enfestasyonlar ve adölesan kızlarda yoğun menstruel kanamalar demir kaybına bağlı eksiklik gelişimine neden olabilmektedir (64, 71).

2.2.7. Demir eksikliğinin klinik bulguları

Demir eksikliğinin klinik bulguları eksikliğin derecesine göre değişkenlik göstermektedir.

En sık görülen bulgular:

- Solukluk
- Halsizlik
- Yorgunluk
- İştahsızlık
- Çabuk yorulma şeklindedir (54).

Çocuklarda ayrıca büyüme geriliği, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü ve davranışsal değişiklikler görülebilmektedir. Demir eksikliği anemisi geliştiğinde bu bulgular daha belirgin hale gelmektedir (54).

2.2.8. Demir eksikliği tanısı

Demir eksikliği tanısı hematolojik parametreler ile demir metabolizmasını yansıtan biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır.

Tam kan sayımında:

- Düşük hemoglobin
- Düşük ortalama eritrosit hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV)
- Düşük ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH)
- Artmış eritrosit dağılım genişliği (Red Cell Distribution Width, RDW)(2).

Demir depolarını değerlendirmede en önemli laboratuvar göstergesi serum ferritin düzeyidir. Düşük ferritin değeri tükenmiş demir depolarını göstermektedir. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğundan enfeksiyon veya inflamasyon varlığında dikkatli yorumlanmalıdır (41) (Tablo 2).

Serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve TS demir metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametrelerdir (41)

Bu tez çalışmasında demir eksikliği değerlendirilirken ferritin ve TS temel parametreler olarak kullanılmıştır.

2.2.9. Demir eksikliği tedavisi ve korunma

Demir eksikliği tedavisinin temelini oral demir preparatları oluşturmaktadır. Tedavide amaç hemoglobin düzeylerini normale getirmek ve demir depolarını yeniden doldurmaktır (2, 41, 65, 72).

Tedaviye yanıt genellikle ilk haftalarda retikülosit artışı ve sonraki haftalarda hemoglobin yükselmesi ile izlenmektedir. Hemoglobin normal düzeye ulaştıktan sonra depoların doldurulabilmesi için tedaviye en az üç ay daha devam edilmesi önerilmektedir (72).

Demir eksikliğin önlenmesinde yeterli ve dengeli beslenme, uygun tamamlayıcı beslenme uygulamaları ve riskli gruplarda demir profilaksisi önem taşımaktadır. Türkiye’de yürütülen koruyucu demir destek programları sayesinde çocukluk çağında demir eksikliği sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır (73-75).

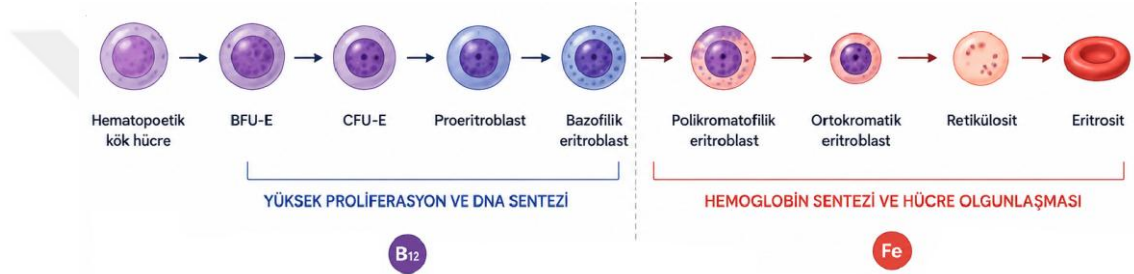
2.3. Vitamin B12 ve Demir Arasındaki İlişki

2.3.1. Eritropoezde vitamin B12 ve demirin rolü

Eritropoez, hematopoetik kök hücrelerden olgun eritrositlerin oluşumuna kadar devam eden proliferasyon ve farklılaşma sürecidir. Bu süreç boyunca vitamin B12 ve demir farklı basamaklarda görev almakla birlikte normal eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli iki temel hematinik faktördür (76).

Vitamin B12, özellikle BFU-E (*Burst-forming unit–erythroid*)(erken eritroid öncü hücre), CFU-E (*Colony-forming unit–erythroid*)(eritroid koloni oluşturan öncü hücre) ve erken eritroblast evrelerinde DNA sentezi ve hücre proliferasyonu için gereklidir. Demir ise eritroid maturasyonun ileri

basamaklarında hem sentezi ve hemoglobin üretiminde rol oynar. Bu nedenle vitamin B12 eksikliği eritroid öncü hücrelerin çoğalmasını ve olgunlaşmasını etkilerken, demir eksikliği esas olarak hemoglobin sentezini bozmaktadır (76). Eritropoez sürecinde vitamin B12 ve demirin görev aldığı basamaklar Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Eritropoez sürecinde vitamin B12 ve demirin görev aldığı başlıca basamakların şematik gösterimi [(76) numaralı kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır].

Kısaltmalar: BFU-E, Erken eritroid koloni oluşturan öncü hücre; RBC, olgun eritrosit; PolyEB, Polikromatofilik eritroblast; EPO, eritropoetin; CFU-E, koloni-uyarıcı birim-eritroid; ProEB, proeritroblast; BasoEB, bazofilik eritroblast; OrthoEB, ortokromatik eritroblast; ve Retic, retikülosit.

Normal eritropoezin sürdürülebilmesi için her iki mikrobesein ögesinin yeterli düzeyde bulunması gereklidir. Bu nedenle vitamin B12 ve demir metabolizması birbirinden bağımsız görünmekle birlikte eritrosit üretimi sırasında fonksiyonel olarak yakın ilişki içerisinde (76).

2.3.2. Vitamin B12 eksikliğinde demir metabolizmasındaki değişiklikler

Vitamin B12 eksikliğinde DNA sentezi bozulmakta ve eritroid öncü hücrelerde maturasyon kusuru gelişmektedir. Buna bağlı olarak kemik iliğinde

megaloblastik değişiklikler ortaya çıkmakta ve eritropoez büyük ölçüde inefektif hale gelmektedir (77).

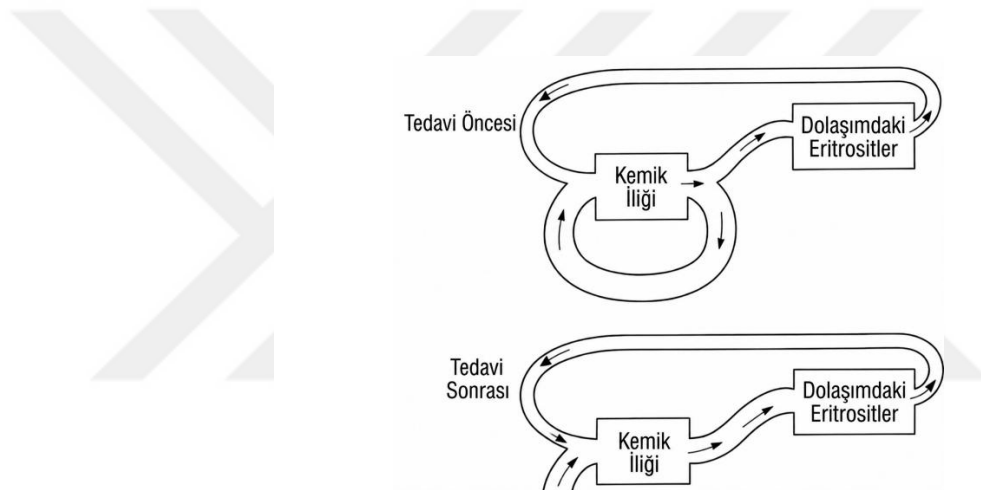
Anemiye yanıt olarak eritropoetin düzeyleri yükselmekte ve kemik iliğinde eritroid seri genişlemektedir. Ancak eritroid öncü hücrelerin önemli bir kısmı olgun eritrositlere dönüşmeden kemik iliğinde yıkıma uğradığından normal eritrosit üretimi sağlanamamaktadır. Bu durum, vitamin B12 eksikliğinin karakteristik özelliği olan inefektif eritropoez tablosuna yol açmaktadır (77).

Finch ve ark.nın pernisiyöz anemili hastalarda gerçekleştirdikleri eritrokinetik çalışmalarda, kemik iliğinde eritroid aktivitenin belirgin şekilde artmış olmasına rağmen radyoaktif demirin dolaşımdaki eritrositlere katılımının azaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde Hillman ve ark. kemik iliğinde eritroid üretimin normalin birkaç katına çıkmasına rağmen eritropoezin büyük ölçüde inefektif olduğunu bildirmiştir (77, 78).

İnefektif eritropoez sırasında eritroid hücreler tarafından alınan demirin önemli bir bölümü fonksiyonel hemoglobin sentezinde kullanılamamakta, hücre yıkımı sonrasında yeniden dolaşıma ve retiküloendotelyal sisteme (RES) geri dönmektedir (77).

Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinde demir metabolizması normal eritropoezden farklı özellik göstermekte ve demirin eritropoezde kullanımında fonksiyonel bir bozukluk ortaya çıkmaktadır.

Vitamin B12 tedavisi ile DNA sentezi düzelmekte ve inefektif eritropoez yerini normal eritropoeze bırakmaktadır. Eritroid öncü hücrelerin maturasyonu normale dönmekte, retikülosit yanıtı gelişmekte ve hemoglobin sentezi hızlanmaktadır (78). Şekil 4 , vitamin B12 eksikliğinde eritropoezdeki değişimleri göstermektedir.



Hillman ve ark.nın ferrokinetik çalışmalarında, vitamin B12 tedavisi sonrasında demirin hemoglobinizasyonda kullanımının belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir. Tedavi öncesinde düşük bulunan eritrosit demir kullanım oranları, tedavi sonrasında giderek yükselmekte ve normal değerlere yaklaşmaktadır. Aynı dönemde serum demir düzeylerinde düşüş meydana gelmesi, demirin yeniden etkinleşen eritropoez tarafından kullanılmaya başlandığını göstermektedir (78).

23

tedavi sonrasında serum demiri, ferritin ve TS değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Tedavi öncesinde %9,3 olan demir eksikliği oranının tedavi sonrasında %49,3'e yükseldiği bildirilmiştir (79).

Bu durum, vitamin B12 eksikliği sırasında inefektif eritropoez nedeniyle yeterince kullanılamayan demirin dolaşımında ve depolarda kalmasına, vitamin B12 tedavisi sonrasında ise yeniden normale dönen eritropoez ile birlikte demir kullanımının artmasına bağlanmaktadır (79).

Sonuç olarak, vitamin B12 eksikliği sırasında demir depolarının gerçek durumu maskelenebilir. Vitamin B12 tedavisi sonrasında artan eritropoetik aktivite ile birlikte daha önce fark edilmeyen demir eksikliği belirgin hale gelebilir. Bu nedenle vitamin B12 eksikliği nedeniyle tedavi edilen hastalarda demir parametrelerinin tedavi öncesi ve sonrasında birlikte değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

2.3.4. Vitamin B12 ve demir eksikliğin birlikteliği

Vitamin B12 ve demir eksikliği özellikle emilim bozukluğu ile seyreden gastrointestinal hastalıklarda birlikte görülebilmektedir. Pernisiyöz anemide IF eksikliğine ek olarak gastrik asiditenin azalması da demir emilimini bozmakta ve iki eksikliğin birlikte görülmesine zemin hazırlamaktadır. Rogez ve ark. yeni tanı pernisiyöz anemili hastaların %75'inde tanı anında veya takip sürecinde demir eksikliği saptandığını bildirmiştir (80).

Bu iki eksikliğin birlikteliği hematolojik değerlendirmeyi de güçleştirmektedir. Vitamin B12 eksikliği makrositoza, demir eksikliği ise

mikrositoza neden olduğundan birlikte bulunmaları durumunda ortalama eritrosit hacmi normal veya normale yakın bulunabilmektedir. Bu nedenle megaloblastik aneminin tipik hematolojik bulguları maskelenebilir (81).

Remacha ve ark. demir eksikliği olan hastaların yaklaşık %18'inde düşük vitamin B12 düzeyleri saptamış ve kombine eksikliklerin beklenenden daha sık görüldüğünü göstermiştir (81).

Çocuklarda yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Türedi Yıldırım ve ark. mikrositer anemili çocukların %43,8'inde eşlik eden vitamin B12 eksikliği bulunduğunu bildirirken, Çolak ve ark. 7310 çocuk ve adolesan kapsayan çalışmalarında kombine demir ve vitamin B12 eksikliği prevalansını %4,7 olarak saptamışlardır (3, 82).

Bu veriler, vitamin B12 ve demir eksikliğinin çocukluk çağında sanılandan daha sık birlikte görülebildiğini göstermektedir. Ayrıca eritrosit indekslerinin yanıltıcı olabilmesi nedeniyle, özellikle mikrositer veya normositik anemi ile başvuran çocuklarda yalnızca demir parametrelerinin değil vitamin B12 düzeylerinin de değerlendirilmesi önerilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2020 - Aralık 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvurmuş, vitamin B12 ve demir parametreleri (serum demiri, TDBK, TS, ferritin) eş zamanlı olarak çalışılmış 2-18 yaş aralığındaki çocuk olgular değerlendirilmiştir. Çalışmanın verileri, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden elektronik sağlık kayıtları geriye dönük (retrospektif) taranarak elde edilmiştir.

3.1.Tanımlar

Araştırma verilerinin standardizasyonu amacıyla, hastaların tanı ve gruplandırılmasında aşağıda belirtilen laboratuvar sınır değerleri temel alınmıştır:

- Vitamin B12 Eksikliği: Serum Vitamin B12 düzeyinin <200 pg/mL olması esasına dayanmaktadır. Olgular eksiklik derecesine göre şu şekilde alt gruplara ayrılmıştır:
 - Ağır Vitamin B12 Eksikliği: Serum düzeyi <150 pg/mL olan olgular.
 - Hafif Vitamin B12 Eksikliği: Serum düzeyi 150–199 pg/mL aralığında olan olgular.
- Demir Eksikliği: Serum ferritin düzeyinin <15 ng/mL olması ve/veya TS <%15 olarak bulunması durumu demir eksikliği olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamız 2 aşamadan oluşmaktadır:

Çalışmanın ilk aşamasında; vitamin B12 eksikliği olan olgularda demir parametrelerinin durumu ve demir eksikliği sıklığı araştırılmıştır. Bu amaçla, eş zamanlı vitamin B12 ve demir parametreleri ölçülen tüm olgular, serum vitamin

B12 düzeylerine göre gruplandırılmış (vitamin B12 eksikliği olanlar ve kontrol grubu olarak eksikliği olmayanlar) ve B12 eksikliği olan olguların verileri, eksikliği olmayan grubun değerleriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca, B12 eksikliğin derecesinin bu parametreler üzerindeki etkisini incelemek amacıyla eksiklik grubu kendi içinde ağır ve hafif eksiklik olarak alt gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir. Tüm olgularda demir eksikliği sıklığı, ferritin ve TS kriterleri temel alınarak belirlenmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında; vitamin B12 tedavisinin demir parametreleri ve demir eksikliği sıklığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, vitamin B12 eksikliği saptanan hastalar arasından; B12 tedavisi sonrasında en geç altı ay içinde kontrol başvurusu bulunan ve bu kontrolde serum vitamin B12 düzeyi ≥ 350 pg/mL olan olgular seçilmiştir.

Seçilen bu hasta grubunda, tedavi öncesi ve sonrası demir parametreleri ile demir eksikliği sıklığında meydana gelen değişiklikler geriye dönük olarak incelenmiştir. Tedavi öncesindeki vitamin B12 eksikliği şiddetinin tedavi sonuçlarına etkisini değerlendirmek amacıyla olgular, başlangıç B12 düzeylerine göre ağır B12 eksikliği (<150 pg/mL) ve hafif B12 eksikliği (150-199 pg/mL) olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

Ayrıca, tedavi başlangıcındaki demir durumunun tedavi yanıtı üzerindeki etkisini belirlemek üzere hastalar; ferritin ve TS kriterlerine göre başlangıçta demir eksikliği olanlar ve olmayanlar şeklinde alt gruplara ayrılarak analiz edilmiştir.

Çalışmanın geriye dönük tasarımı ve verilerin hastane kayıtlarından elde edilmesi nedeniyle, uygulanan vitamin B12 replasman tedavilerinin formları

(oral/intramusküler), dozları ve tedavi süreleri standart bir protokole bağlı olmayıp, tamamen takibi yapan klinisyenin tercihinine göre şekillenmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmanın Birinci Kısım (Kesitsel Değerlendirme) İçin:

- 2-18 yaş aralığında olmak,
- Serum vitamin B12 düzeyi ile eş zamanlı olarak demir parametrelerinin (serum demiri, TDBK, TS ve ferritin) ölçülmüş olması.

Çalışmanın İkinci Kısım (Tedavi Etkisinin Değerlendirilmesi) İçin:

- Başlangıç serum vitamin B12 düzeyinin 200 pg/mL'nin altında saptanması,
- Vitamin B12 tedavisi başladıktan sonra en geç 6 ay içinde kontrol başvurusu bulunması ve bu başvuruda serum vitamin B12 düzeyinin 350 pg/mL ve üzeri değerlere ulaşmış olması.

3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri

- Serum demir düzeyinin 150 µg/dL'den yüksek olması,
- TS değerinin %45'in üzerinde olması,
- Serum vitamin B12 düzeyinin 700 pg/mL'den yüksek olması,
- Ferritin düzeyinin 300 ng/mL'den yüksek olması,
- Sağlık Bakanlığı ulusal izlem protokolleri gereği rutin demir profilaksisi alıyor olmaları ve bu durumun demir parametrelerini etkileme potansiyeli nedeniyle 2 yaşın altındaki çocuk olgular.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.11.2025 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülmüş olup , 2025 – 1996 araştırma kod no'su ile yürütülmüştür.

3.5. Verilerin Analizi

Verileri istatistiksel değerlendirmesi için “SPSS for Windows 20” (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ve görsel yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Sürekli veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, medyan Q1-Q3 değerleri ve kategorik veriler ise sayı ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan sayısal ikili grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile üçlü grup verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Gruplu verilerin karşılaştırmasında Ki Kare Testi kullanılmıştır. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05'ten küçük ise testler anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Ocak 2020–Aralık 2024 tarihleri arasında başvuran, vitamin B12 düzeyi ve demir parametreleri eş zamanlı olarak değerlendirilen 2–18 yaş aralığındaki toplam 8366 çocuk hasta dahil edildi.

4.1. Demografik Bulgular ve Temel Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 8366 hastanın 4364'ü (%52) kız, 4002'si (%48) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $10,6 \pm 4,7$ yıl, medyan yaşı 11,1 yıl olup yaş aralığı 2,0–17,9 yıl arasında değişmekteydi. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; hastaların 1429'u (%17) 5 yaş altında, 2270'i (%27) 5–10 yaş arasında, 2683'ü (%32) 11–15 yaş arasında ve 1984'ü (%24) 15 yaş üzerindeydi. Çalışma grubunda en yüksek oranı 11–15 yaş grubu oluşturdu.

Vitamin B12 düzeyi ortalaması $312,9 \pm 134,6$ pg/mL, ferritin düzeyi ortalaması $26,4 \pm 25,4$ ng/mL, serum demir düzeyi ortalaması $71,3 \pm 32,3$ µg/dL, TDBK ortalaması $382 \pm 52,2$ µg/dL ve TS ortalaması $19,1 \pm 9,1$ olarak bulundu.

Hastaların demografik ve temel laboratuvar özellikleri Tablo 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Çalışma grubunun demografik özellikleri.

	N	Ortalama	Ss	Medyan	Minimum	Maximum
Yaş	8366,00	10,6	4,7	11,1	2,0	17,9
		n	%			
Yaş	5 yaş altı	1429	17			
	5-10 yaş	2270	27			
	11-15 yaş	2683	32			
	15 yaş üstü	1984	24			
Cinsiyet	Erkek	4002	48			
	Kadın	4364	52			

Tablo 4. Çalışma grubunun temel laboratuvar bulguları.

	n	Ortalama	Ss	Medyan
B12	8366	312,9	134,6	290,0
Ferritin	8366	26,4	25,4	20,0
Demir	8366	71,3	32,3	69,0
TDBK	8366	382,0	52,2	378,2
TS	8366	19,1	9,1	18,4

Çalışma grubundaki 8366 hasta, serum vitamin B12 düzeylerine göre vitamin B12 eksikliği olanlar (B12 <200 pg/mL) ve vitamin B12 eksikliği olmayanlar (B12 ≥200 pg/mL) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Vitamin B12 eksikliği olan grupta 1854 (%22), vitamin B12 eksikliği olmayan grupta ise 6512 (%78) hasta yer almaktaydı. Grupların demir parametreleri karşılaştırıldığında, ferritin ve TDBK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0,019 ve p<0,001). Vitamin B12 eksikliği olan grupta ferritin düzeyi ortalaması $26,3 \pm 27,3$ ng/mL iken, vitamin B12 eksikliği olmayan grupta $26,5 \pm 24,9$ ng/mL idi. TDBK ortalaması ise vitamin B12 eksikliği olan grupta $388,9 \pm 54,9$ µg/dL, vitamin B12 eksikliği olmayan grupta $380,2 \pm 54,3$ µg/dL olarak saptandı. İki grubun laboratuvar parametrelerine ilişkin ayrıntılı karşılaştırmalar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan hasta grupları arasında demir parametreleri açısından farklılığın incelenmesi.

	B12 eksikliği olanlar (Vit B12<200)						B12 eksikliği olmayanlar (Vit B12>=200)						p
	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	
B12	1854	156,0	30,8	161,0	135,0	181,0	6512	357,67	118,5	331,0	262,0	428,0	0,000*
Ferritin	1854	26,3	27,3	20,0	11,0	32,0	6512	26,5	24,9	20,1	12,0	32,1	0,019*
Demir	1854	72,1	33,3	70,0	47,0	96,0	6512	71,1	32,1	69,0	47,0	94,0	0,288
TDBK	1854	388,9	54,9	385,3	354,7	420,9	6512	380,2	51,3	376,2	348,0	409,8	0,000*
TS	1854	19,0	9,3	18,3	11,9	25,4	6512	19,1	9,1	18,4	12,2	25,5	0,662

Mann Whitney U Testi p*<0,05

Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan hasta gruplarında demir eksikliği sıklığı, ferritin düzeyi <15 ng/mL ve TS <%15 kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Ferritin düzeyi esas alınarak yapılan değerlendirmede, vitamin B12 eksikliği olan 1854 hastanın 655'inde (%35,3), vitamin B12 eksikliği olmayan 6512 hastanın ise 2138'inde (%32,8) demir eksikliği saptandı. Ferritin kriterine göre belirlenen demir eksikliği sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0,045$).

Transferrin saturasyon indeksi esas alınarak yapılan değerlendirmede ise vitamin B12 eksikliği olan hastaların 670'inde (%36,1), vitamin B12 eksikliği olmayan hastaların 2370'inde (%36,4) demir eksikliği saptandı. TSI kriterine göre belirlenen demir eksikliği sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,848$).

Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda ferritin ve TS kriterlerine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.

		B12 eksikliği olanlar (Vit B12<200)		B12 eksikliği olmayanlar (Vit B12>=200)		p
		n	%	n	%	
Demir Eksikliği/Ferritin	Ferritin<15	655	35,3	2138	32,8	0,045*
Demir Eksikliği/TS	TS<15	670	36,1	2370	36,4	0,848
Ki Kare testi $p^*<0,05$						

Çalışma grubundaki 8366 hasta, vitamin B12 düzeylerine göre ağır vitamin B12 eksikliği olanlar ($B12 < 150 \text{ pg/mL}$), hafif vitamin B12 eksikliği olanlar ($B12 150\text{--}199 \text{ pg/mL}$) ve vitamin B12 eksikliği olmayanlar ($B12 \geq 200 \text{ pg/mL}$) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Ağır vitamin B12 eksikliği grubunda 682 (%8,2), hafif vitamin B12 eksikliği grubunda 1172 (%14,0) ve vitamin B12 eksikliği olmayan grupta 6512 (%77,8) hasta yer almaktaydı.

Gruplar demir parametreleri açısından karşılaştırıldığında, ferritin ve TDBK düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,048$ ve $p<0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda, ferritin düzeyleri açısından saptanan farklılığın ağır vitamin B12 eksikliği olan grup ile vitamin B12 eksikliği olmayan grup arasındaki farktan kaynaklandığı belirlendi. TDBK düzeyleri açısından ise hem ağır vitamin B12 eksikliği olan grup ile vitamin B12 eksikliği olmayan grup arasında hem de hafif vitamin B12 eksikliği olan grup ile vitamin B12 eksikliği olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Buna karşın, serum demiri ve TS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla $p=0,154$ ve $p=0,122$). Vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre demir parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre demir parametrelerinin karşılaştırılması.

	B12 grup												
	B12 ağır eksikliği olanlar				B12 hafif eksikliği olanlar				B12 eksikliği olmayanlar				p
	N	Ortalama	Ss	Medyan	n	Ortalama	Ss	Medyan	n	Ortalama	Ss	Medyan	
B12	682	122,3	20,4	126,0	1172	175,7	14,45	176,0	6512	357,6	118,5	331,0	0,000*
Ferritin	682	26,4	28,8	19,0	1172	26,3	26,4	20,0	6512	26,5	24,9	20,1	0,048*
Demir	682	70,6	34,4	68,0	1172	73,0	32,65	72,0	6512	71,1	32,1	69,0	0,154
TDBK	682	391,9	58,3	389,7	1172	387,1	52,7	383,4	6512	380,2	51,3	376,2	0,000*
TS	682	18,5	9,5	17,9	1172	19,3	9,2	18,6	6512	19,1	9,1	18,4	0,122

Kruskal Wallis Testi $p^* < 0,05$

Vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre oluşturulan gruplarda demir eksikliği sıklığı, ferritin düzeyi <15 ng/mL ve TS<%15 kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Ferritin düzeyi esas alınarak yapılan değerlendirmede demir eksikliği sıklığı; ağır vitamin B12 eksikliği grubunda %35,9 (n=245), hafif vitamin B12 eksikliği grubunda %35,0 (n=410) ve vitamin B12 eksikliği olmayan grupta %32,8 (n=2138) olarak saptandı. Ferritin kriterine göre belirlenen demir eksikliği sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,121).

TS esas alınarak yapılan değerlendirmede ise demir eksikliği sıklığı; ağır vitamin B12 eksikliği grubunda %40,2 (n=274), hafif vitamin B12 eksikliği grubunda %33,8 (n=396) ve vitamin B12 eksikliği olmayan grupta %36,4 (n=2370) olarak bulundu. TS kriterine göre belirlenen demir eksikliği sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,022).

Vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre ferritin ve TS kriterleri kullanılarak belirlenen demir eksikliği sıklıkları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre ferritin ve TS kriterleri kullanılarak belirlenen demir eksikliği sıklıkları.

		B12 Grupları						p
		B12 ağır eksikliği olanlar		B12 hafif eksikliği olanlar		B12 eksikliği olmayanlar		
		n	%	n	%	n	%	
Demir Eksikliği/Ferritin	Ferritin<15	245	35,9	410	35.0	2138	32,8	0,121
Demir Eksikliği/TS	TS<15	274	40,2	396	33,8	2370	36,4	0,022*
Ki Kare Testi p*<0,05								

Ki Kare Testi p*<0,05

Vitamin B12 tedavisinin demir parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla, vitamin B12 eksikliği saptanan 1854 hasta içerisinde vitamin B12 tedavisi alan, tedavi sonrası ilk 6 ay içinde kontrol ölçümü bulunan ve kontrol vitamin B12 düzeyi ≥ 350 pg/mL olan 61 hasta çalışmanın ikinci aşamasına dahil edildi. Bu grubun 36'sı (%59) kız, 25'i (%41) erkek olup yaş ortalaması $11,5 \pm 4,7$ yıl idi. Tedavi alan hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9. Vitamin B12 tedavisi alan hastaların tanımlayıcı özellikleri.

	n	%	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3
Cinsiyet	Kadın	36	59				
	Erkek	25	41				
Yaş	61		11,5	4,7	12,0	8,0	15,0

Tedavi alan 61 hastanın vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında serum vitamin B12 düzeyinin $162,5 \pm 28,4$ pg/mL'den $698,2 \pm 303,1$ pg/mL'ye yükseldiği ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$).

Demir parametreleri incelendiğinde, serum demiri düzeyinin tedavi öncesi $61,0 \pm 32,4$ µg/dL iken tedavi sonrasında $74,3 \pm 32,6$ µg/dL'ye yükseldiği görüldü. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,012$). Benzer şekilde, TS ortalaması tedavi öncesinde $16,2 \pm 9,1$ iken tedavi sonrasında $20,0 \pm 8,7$ 'e yükseldi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,007$).

Buna karşın, ferritin düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($31,6 \pm 49,6$ ng/mL ve $33,2 \pm 42,2$ ng/mL; $p = 0,413$). TDBK düzeylerinde de tedavi sonrasında azalma izlenmekle

birlikte bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($389,8 \pm 67,0 \mu\text{g/dL}$ ve $378,5 \pm 60,5 \mu\text{g/dL}$; $p=0,066$).

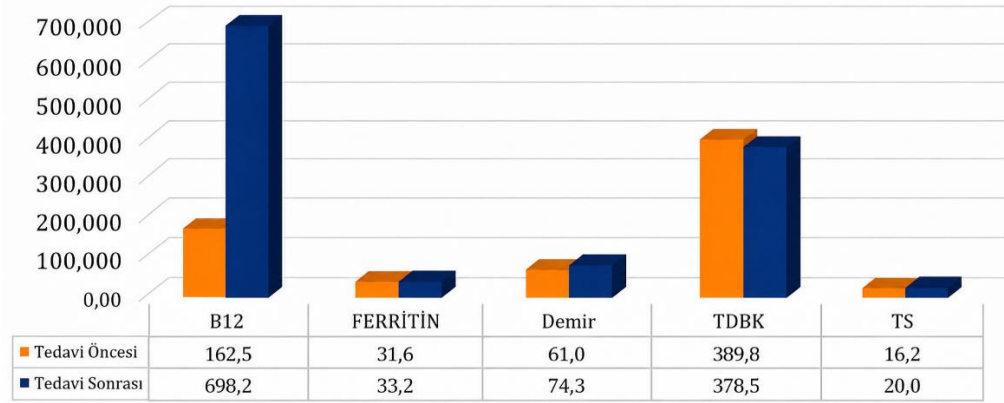
Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 10’da ve Şekil 5’te gösterilmiştir.



Tablo 10. Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi							Tedavi Sonrası					
	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	N	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	p
B12	61	162,5	28,4	170,0	139,0	186,0	61	698,2	303,1	607,0	521,0	754,0	0,000*
Ferritin	61	31,6	49,6	19,0	10,0	29,0	61	33,2	42,2	19,0	13,0	34,0	0,413
Demir	61	61,0	32,4	63,0	37,0	79,0	61	74,3	32,6	74,0	48,0	98,0	0,012*
TDBK	61	389,8	67,0	389,0	362,0	430,0	61	378,5	60,5	373,0	355,0	407,0	0,066
TS	61	16,2	9,1	16,0	9,0	22,0	61	20,0	8,7	19,0	12,0	26,0	0,007*

Wilcoxon Signed Ranks Test $p^* < 0,05$



Şekil 5. Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası demir parametrelerinin karşılaştırılması

Vitamin B12 tedavisi alan 61 hastada, tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığı ferritin düzeyi <15 ng/mL ve $TS < \%15$ kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi.

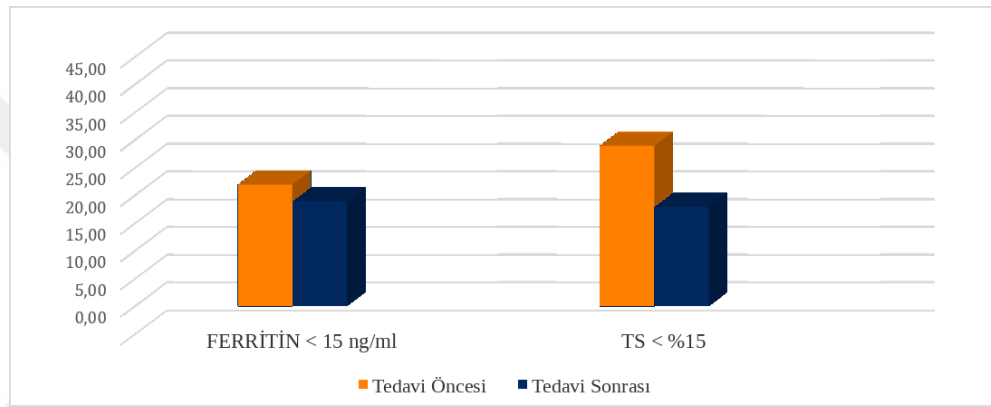
Ferritin düzeyi esas alınarak yapılan değerlendirmede, tedavi öncesinde 22 hastada (%36,1) demir eksikliği saptanırken, tedavi sonrasında bu sayı 19 hastaya (%31,2) geriledi. Tedavi öncesi ve sonrası ferritin kriterine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,702$).

TS esas alınarak yapılan değerlendirmede ise tedavi öncesinde 29 hastada (%47,5) demir eksikliği saptanırken, tedavi sonrasında bu sayı 18 hastaya (%29,5) azaldı. Bununla birlikte, tedavi öncesi ve sonrası TS kriterine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı ($p=0,062$).

Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası ferritin ve TS kriterlerine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları Tablo 11’de, dağılımları ise Şekil 6’da gösterilmiştir.

Tablo 11. Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.

		Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P
		n	%	n	%	
Demir Eksikliği Sıklığı (Ferritin <15)	< 15 mg/ml	22,00	36,07	19,00	31,15	0,702
	>=15	39,00	63,93	42,00	68,85	
Demir Eksikliği Sıklığı (TS <15)	TS< %15	29,00	47,54	18,00	29,51	0,062
	TS>= %15	32,00	52,46	43,00	70,49	
Ki Kare Testi						



Şekil 6. Vitamin B12 tedavisi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının.

Tedavi alan 61 hasta, başlangıç serum vitamin B12 düzeylerine göre ağır vitamin B12 eksikliği olanlar (B12 <150 pg/mL) ve hafif vitamin B12 eksikliği olanlar (B12 150–199 pg/mL) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ağır vitamin B12 eksikliği grubunda 19 (%31), hafif vitamin B12 eksikliği grubunda ise 42 (%69) hasta yer almaktaydı.

Grupların laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, serum vitamin B12 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$). Ortalama vitamin B12 düzeyi ağır vitamin B12 eksikliği grubunda $125,4 \pm 15,8$ pg/mL, hafif vitamin B12 eksikliği grubunda ise $179,3 \pm 11,9$ pg/mL olarak bulundu.

Ferritin, serum demiri, TDBK ve TS değerleri açısından ağır ve hafif vitamin B12 eksikliği grupları arasında farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte ağır vitamin B12 eksikliği grubunda ferritin, serum demiri düzeyi ve TS ortalaması hafif vitamin B12 eksikliği grubuna göre daha yüksek; TDBK ortalaması ise daha düşük bulundu. Ağır ve hafif vitamin B12 eksikliği gruplarında sırasıyla ferritin ortalamaları $39,5 \pm 66,1$ ng/mL ve $28,0 \pm 40,6$ ng/mL ($p=0,815$), serum demiri ortalamaları $67,6 \pm 38,6$ µg/dL ve $57,9 \pm 29,2$ µg/dL ($p=0,464$), TDBK ortalamaları $383,7 \pm 72,2$ µg/dL ve $392,6 \pm 65,2$ µg/dL ($p=0,709$), TS ortalamaları ise $\%18,2 \pm 10,2$ ve $\%15,2 \pm 8,5$ olarak saptandı ($p=0,248$). Başlangıç serum vitamin B12 düzeylerine göre oluşturulan grupların laboratuvar parametrelerine ilişkin karşılaştırmaları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tedavi alan hastalarda başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Başlangıçtaki B12 Düzeyi													
	B12 Ağır Eksikliği (<150 pmol/l)						B12 Hafif Eksikliği (150-199 pmol/l)						p
	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	
B12	19	125,4	15,8	130,0	109,0	137,0	42	179,3	11,9	178,5	170,0	190,0	0,000*
Ferritin	19	39,5	66,1	18,0	10,0	35,0	42	28,0	40,6	19,0	9,0	26,0	0,815
Demir	19	67,6	38,6	58,0	43,0	97,0	42	57,9	29,2	64,0	33,0	77,0	0,464
TDBK	19	383,7	72,2	382,0	360,0	430,0	42	392,6	65,2	389,5	367,0	432,0	0,709
TS	19	18,2	10,2	20,0	10,0	25,0	42	15,2	8,5	16,0	9,0	20,0	0,248

Mann Whitney U Testi *p<0,05

Başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre oluşturulan ağır ve hafif eksiklik gruplarında, tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

Ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda, tedavi sonrasında ferritin, serum demiri ve TS değerlerinde artış; TDBK düzeyinde ise azalma izlendi. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı (tüm parametreler için $p>0,05$).

Hafif vitamin B12 eksikliği olan hastalarda da tedavi sonrasında ferritin, serum demiri ve TS değerlerinde artış; TDBK düzeyinde ise azalma görüldü. Bu grupta serum demiri düzeyinin $57,9 \pm 29,2 \mu\text{g/dL}$ 'den $74,0 \pm 32,9 \mu\text{g/dL}$ 'ye yükseldiği ($p=0,007$) ve TSI ortalamasının $\%15,2 \pm 8,5$ 'den $\%20,0 \pm 9,3$ 'e yükseldiği saptandı ($p=0,005$). Ferritin ve TDBK düzeylerinde gözlenen değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,261$ ve $p=0,123$).

Başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre tedavi öncesi ve sonrası demir parametrelerinde meydana gelen değişiklikler Tablo 13'da gösterilmiştir.

Tablo 13. Başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre tedavi öncesi ve sonrası demir parametrelerinin karşılaştırılması.

		Tedavi Öncesi						Tedavi Sonrası						p
		n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	
B12 Ağır Eksikliği (<150 pmol/l)	B12	19	125,4	15,8	130,0	109,0	137,0	19	678,5	206,8	599,0	542,0	734,0	0,000*
	Ferritin	19	39,5	66,1	18,0	10,0	35,0	19	41,5	63,5	16,0	13,0	31,0	0,717
	Demir	19	67,6	38,6	58,0	43,0	97,0	19	75,0	33,0	72,0	50,0	104,0	0,573
													342,0	0,778
	TDBK	19	383,7	72,2	382,0	360,0	430,0	19	375,1	67,9	383,0	360,0	407,0	0,235
	TS	19	18,2	10,2	20,0	10,0	25,0	19	20,0	7,4	19,0	16,0	26,0	0,619
B12 Hafif Eksikliği (150-199 pmol/l)	B12	42	179,3	11,9	178,5	170,0	190,0	42	707,17	339,7	611,0	495,0	766,0	0,000*
	Ferritin	42	28,0	40,6	19,0	9,0	26,0	42	29,4	28,0	21,0	13,0	35,0	0,261
	Demir	42	57,9	29,2	64,0	33,0	77,0	42	74,0	32,9	75,0	46,0	98,0	0,007*
													333,0	0,018*
	TDBK	42	392,6	65,2	389,5	367,0	432,0	42	380,1	57,7	371,5	350,0	409,0	0,123
	TS	42	15,2	8,5	16,0	9,0	20,0	42	20,0	9,3	20,0	11,0	27,0	0,005*

Wilcoxon Signed Ranks Test p*<0,05

Başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre oluşturulan ağır ve hafif eksiklik gruplarında, tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklıkları karşılaştırıldı. Demir eksikliği, ferritin <15 ng/mL ve TS <%15 kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi.

Ağır vitamin B12 eksikliği olan hastalarda, ferritin kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesi ve sonrasında aynı düzeyde bulundu (%31,6 ve %31,6). Aynı grupta TS kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde %47,4 iken tedavi sonrasında %21,1'e geriledi. Ancak ferritin ve TSI kriterlerine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,630$ ve $p=0,170$).

Hafif vitamin B12 eksikliği olan hastalarda, ferritin kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde %38,1 iken tedavi sonrasında %31,0'a geriledi. TS kriterine göre demir eksikliği sıklığı ise tedavi öncesinde %47,6, tedavi sonrasında %33,3 olarak saptandı. Bununla birlikte, ferritin ve TS kriterlerine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,640$ ve $p=0,260$).

Başlangıç vitamin B12 eksikliği düzeylerine göre tedavi öncesi ve sonrası ferritin ve TS kriterleri kullanılarak belirlenen demir eksikliği sıklıkları Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. Başlangıç vitamin B12 Eksikliği düzeylerine göre tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.

			Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		
			n	%	N	%	p
B12 Ağır Eksikliği (<150 pmol/l) (n=19)	Demir Eksikliği Sıklığı (Ferritin)	< 15 ng/ml	6	31,6	6	31,6	0,636
	Demir Eksikliği Sıklığı (TS)	TS $< \%15$	9	47,4	4	21,1	0,170
B12 Hafif Eksikliği (150-199 pmol/l) (n=42)	Demir Eksikliği Sıklığı (Ferritin)	< 15 ng/ml	16	38,1	13,0	31,0	0,647
	Demir Eksikliği Sıklığı (TS)	TS $< \%15$	20,0	47,6	14,0	33,3	0,266
Ki Kare Testi							

Vitamin B12 tedavisi alan hastalar, başlangıç ferritin düzeylerine göre demir eksikliği olanlar (ferritin <15 ng/mL) ve demir eksikliği olmayanlar (ferritin ≥ 15 ng/mL) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplarda tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

Başlangıçta ferritin kriterine göre demir eksikliği bulunan hastalarda, tedavi sonrasında serum vitamin B12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). Bu grupta ferritin, serum demiri, TDBK ve TS değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlendi. Ferritin düzeyi ortalaması $7,7 \pm 4,4$ ng/mL'den $16,4 \pm 12,9$ ng/mL'ye, serum demiri düzeyi $48,9 \pm 25,9$ μ g/dL'den $76,4 \pm 36,0$ μ g/dL'ye ve TS ortalaması $\%12,2 \pm 7,2$ 'ten $\%19,8 \pm 9,3$ 'e yükseldi. TDBK ortalaması ise $425,0 \pm 58,3$ μ g/dL'den $390,3 \pm 45,0$ μ g/dL'ye düştü.

Başlangıçta ferritin kriterine göre demir eksikliği bulunmayan hastalarda ise tedavi sonrasında yalnızca serum vitamin B12 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). Bu grupta ferritin düzeyi ortalaması $45,1 \pm 58,0$ ng/mL'den $42,6 \pm 49,6$ ng/mL'ye gerilerken, TDBK ortalaması $370,0 \pm 63,9$ μ g/dL'den $371,9 \pm 67,4$ μ g/dL'ye yükseldi; ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,380$ ve $p=0,868$). Serum demiri ve TS

değerlerinde de tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Başlangıç ferritin düzeylerine göre oluşturulan gruplarda tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinde meydana gelen değişiklikler Tablo 15’te gösterilmiştir.



Tablo 15. Başlangıç ferritin düzeyine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

		Tedavi Öncesi						Tedavi Sonrası						
Başlangıçtaki Demir Eksikliği Durumu		n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	p
Ferritin<15	B12	22	165,9	26,3	171,5	149,0	188,0	22,0	746,4	342,9	647,0	528,0	862,0	0,000*
	Ferritin	22	7,7	4,4	7,5	3,0	11,0	22,0	16,4	12,9	13,5	8,0	19,0	0,001*
	Demir	22	48,9	25,9	48,0	30,0	68,0	22,0	76,4	36,0	76,0	46,0	98,0	0,011*
	TDBK	22	425,0	58,3	404,0	370,0	488,0	22,0	39037	45,0	378,0	356,0	422,0	0,010*
	TS	22	12,2	7,2	12,0	8,0	17,0	22,0	19,8	9,3	19,0	11,0	27,0	0,009*
Ferritin>=15	B12	39	160,6	29,7	170,00	136,00	186,0	39,0	671,0	279,2	573,0	489,0	732,0	0,000*
	Ferritin	39	45,1	58,0	24,0	19,0	44,0	39,0	42,6	49,6	26,0	16,0	42,0	0,380
	Demir	39	67,7	34,0	68,0	39,0	91,0	39,0	73,1	31,0	72,0	48,0	98,0	0,222
	TDBK	39	370,0	63,9	380,0	342,0	406,0	39,0	371,9	67,4	371,0	332,0	407,0	0,868
	TS	39	18,4	9,4	19,0	10,0	23,00	39,0	20,1	8,4	20,0	14,0	26,0	0,184

Wilcoxon Signed Ranks Test p*<0,05

Başlangıç ferritin düzeyine göre demir eksikliği olan grupta, ferritin kriteri açısından tedavi öncesinde hastaların tamamında demir eksikliği mevcuttu. Tedavi sonrasında bu oran %54,6'ya geriledi. Ferritin kriterine göre belirlenen demir eksikliği sıklığındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Aynı grupta TS kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde %63,6 iken tedavi sonrasında %36,4 olarak saptandı; ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,131$).

Başlangıç ferritin düzeyine göre demir eksikliği olmayan grupta ise tedavi sonrasında 7 hastada (%18) ferritin düzeyinin 15 ng/mL'nin altına düştüğü görüldü. Ferritin kriterine göre değerlendirilen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,012$). Aynı grupta TS kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde %38,5, tedavi sonrasında ise %25,6 olarak saptandı; ancak bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,332$).

Başlangıç ferritin düzeylerine göre demir eksikliği olan ve olmayan gruplarda, tedavi öncesi ve sonrası ferritin ve TS kriterlerine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Başlangıç ferritin düzeyine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.

			Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		
			n	%	n	%	p
Başlangıçtaki Demir Eksikliği Durumu Ferritin <15 ng/ml	Demir Eksikliği Sıklığı (Ferritin)	< 15 ng/ml	22	100	12	54,6	0,001*
Başlangıçtaki Demir Eksikliği Durumu Ferritin ≥15 ng/ml	Demir Eksikliği Sıklığı (Ferritin)	< 15 ng/ml	0	0	7	18,0	0,012*

Ki Kare Testi $p^*<0,05$

Vitamin B12 tedavisi alan hastalar, tedavi öncesi ve sonrası dönemde TS düzeylerine göre demir eksikliği olanlar ($TS < \%15$) ve demir eksikliği olmayanlar ($TS \geq \%15$) olarak değerlendirildi.

Tedavi öncesinde TS kriterine göre demir eksikliği olan 29 hasta bulunurken, tedavi sonrasında 18'e geriledi. Bu grupta vitamin B12 düzeyi $159,7 \pm 26,7$ pg/mL'den $714,3 \pm 278,3$ pg/mL'ye yükseldi ($p < 0,001$). Serum demiri düzeyi $34,1 \pm 17,3$ µg/dL'den $38,5 \pm 13,9$ µg/dL'ye, TS değeri $\%8,5 \pm 4,00$ 'dan $\%9,3 \pm 3,2$ 'ye yükseldi; bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0,001$, $p = 0,002$ ve $p < 0,001$). Ferritin düzeyi $28,1 \pm 49,1$ ng/mL'den $17,4 \pm 17,4$ ng/mL'ye gerilerken, TDBK düzeyi $407,2 \pm 80,3$ µg/dL'den $412,9 \pm 59,9$ µg/dL'ye yükseldi; ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p = 0,210$ ve $p = 0,063$). TS kriterine göre demir eksikliği olmayan hasta sayısı tedavi öncesinde 32 iken, tedavi sonrasında 43 olarak saptandı. Bu grupta tedavi sonrasında yalnızca vitamin B12 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p < 0,001$). Ferritin, serum demiri, TDBK ve TS değerlerinde ise tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (tüm parametreler için $p > 0,05$).

Tedavi öncesi ve sonrası dönemde TS kriterine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerine ilişkin karşılaştırmalar Tablo 17'da gösterilmiştir.

Tablo 17. Tedavi öncesi ve sonrası dönemde TS kriterine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerine ilişkin karşılaştırmalar.

		Tedavi Öncesi						Tedavi Sonrası						
Başlangıçtaki Demir Eksikliği Durumu		n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	n	Ortalama	Ss	Medyan	Q1	Q3	p
TS< %15	B12	29	159,7	26,7	169,0	145,0	178,0	18	714,3	278,3	632,0	549,0	766,0	0,000*
	Ferritin	29	28,1	49,1	16,0	7,0	25,0	18	17,4	17,4	14,0	8,0	17,0	0,210
	Demir	29	34,1	17,3	34,0	17,0	48,0	18	38,5	13,9	42,0	30,0	47,0	0,000*
	TDBK	29	407,2	80,3	402,00	360,0	466,0	18	413,0	59,9	395,0	370,0	438,0	0,063
	TS	29	8,5	4,0	9,00	4,0	13,0	18	9,3	3,2	10,0	8,0	11,0	0,000*
TS> %15	B12	32	165,1	30,0	172,5	138,0	190,0	43	691,4	315,7	571,0	505,0	754,0	0,000*
	Ferritin	32	34,8	50,7	21,0	14,5	33,0	43	39,8	47,6	25,0	15,0	41,0	0,957
	Demir	32	85,3	22,0	79,0	68,0	99,5	43	89,3	25,7	88,0	69,00	109,0	0,550
	TDBK	32	374,1	48,1	381,5	364,0	403,0	43	364,1	55,4	363,0	348,0	400,0	0,708
	TS	32	23,1	6,4	22,0	18,5	25,5	43	24,5	5,9	25,0	19,0	28,0	0,544

Wilcoxon Signed Ranks Test p*<0,05

Başlangıç TS düzeylerine göre oluşturulan demir eksikliği olan ve olmayan gruplarda, tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklıkları ferritin ve TS kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirildi. Başlangıçta TS kriterine göre demir eksikliği olan hastalarda, ferritin kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde %48,3 iken tedavi sonrasında %31,0 olarak bulundu. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,283$). Aynı grupta, TS kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde grup tanımı gereği %100 iken, tedavi sonrasında %37,9'a geriledi ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Başlangıçta TS kriterine göre demir eksikliği olmayan hastalarda, ferritin kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde %25,0, tedavi sonrasında ise %31,3 olarak saptandı. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,782$). Aynı grupta, TS kriterine göre demir eksikliği sıklığı tedavi öncesinde grup tanımı gereği %0 iken, tedavi sonrasında %21,9 olarak saptandı ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$).

Başlangıç TS düzeylerine göre oluşturulan gruplarda, tedavi öncesi ve sonrası ferritin ve TS kriterlerine göre belirlenen demir eksikliği sıklıkları Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Başlangıç TS düzeyine göre demir eksikliği olan ve olmayan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası demir eksikliği sıklığının karşılaştırılması.

			Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		p
			n	%	n	%	
Başlangıçtaki Demir Eksikliği Durumu TS< %15	Demir Eksikliği Sıklığı (Ferritin)	< 15 ng/ml	14,0	48,3	9,0	31,0	0,283
	Demir Eksikliği Sıklığı (TS)	TS< %15	29,0	100,0	11,0	37,9	0,000*
Başlangıçtaki Demir Eksikliği Durumu TS>= %15	Demir Eksikliği Sıklığı (Ferritin)	< 15 ng/ml	8,00	25,0	10,0	31,3	0,782
	Demir Eksikliği Sıklığı (TS)	TS< %15	0,0	0,0	7,0	21,9	0,011*

Ki Kare Testi

5. TARTIŞMA

Vitamin B12 ve demir, normal eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan temel hematinik faktörlerdir. Vitamin B12 eksikliğinde DNA sentezinin bozulması, hematopoetik hücrelerin eritroblast aşamasında olgunlaşmadan apoptoza uğramasına ve sonuçta inefektif eritropoez gelişimine yol açmaktadır. Demir ise hem sentezi ve hemoglobin üretimi için gerekli temel elementlerden biridir. Bu nedenle vitamin B12 ve demir eksiklikleri, eritropoezin farklı basamaklarını etkileyerek hematolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (76).

Bu çalışmada, çocuk hastalarda vitamin B12 ile demir metabolizması arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; vitamin B12 eksikliğinin ve vitamin B12 tedavisinin demir parametreleri üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Vitamin B12 eksikliği ile demir eksikliğinin birlikte bulunması, hematolojik ve biyokimyasal bulguların yorumlanmasını güçleştirebilir. Bu iki eksiklik eritropoezin farklı basamaklarını etkilediğinden, bir eksikliğe ait laboratuvar bulguları diğer eksikliğin varlığında kısmen değişebilir veya maskelenebilir (81).

Nitekim literatürde, demir eksikliğine bağlı mikrositoz ile vitamin B12 eksikliğine bağlı makrositozun birbirini dengeleyebileceği ve bu nedenle MCV değerinin normositik aralıkta kalarak tanısal açıdan yanıltıcı olabileceği bildirilmektedir (81).

Vitamin B12 eksikliğinde inefektif eritropoeze bağılı olarak demir kullanımının azalabileceğı ve bu durumun bazı olgularda eşlik eden demir eksikliğini başlangıçta maskeleyebileceğı düşünölmektedir (79, 83).

Bu doğrultuda çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan hastalarda demir parametrelerinin durumu değeriendirildi. Vitamin B12 eksikliği saptanan olgularda tedavi öncesi demir parametreleri B12 eksikliğinin düzeyine göre değeriendirilmiş ve vitamin B12 tedavisi sonrasında demir parametrelerinde meydana gelen değışimler incelenmiştir. Böylece vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda demir durumunun yalnızca başlangıçta değil, tedavi sürecinde de yeniden değeriendirilmesinin klinik önemi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

5.1. Vitamin B12 Eksikliği Sıklığının Literatür Bulgularıyla Karşılaştırılması

Çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği sıklığı; çalışılan popölasyonun yaş aralığına, coğrafi bölgeye, beslenme alışkanlıklarına, sosyoekonomik özelliklere ve kullanılan tanısal eşik değerieler göre değışkenlik göstermektedir. Çalışmamızda çocuk sağığı polikliniğine başvuran olgularda vitamin B12 eksikliği sıklığı %22,1 olarak saptanmıştır. Bu oran, Türkiye’de çocukluk çağında bildirilen vitamin B12 eksikliği oranlarının üst sınırına yakın olup, ölkemizde vitamin B12 eksikliğinin çocuk hastalarda önemli bir halk sağığı sorunu olmaya devam ettiğini düşöndürmektedir.

Türkiye’nin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda çocuklarda vitamin B12 eksikliği sıklığının %10,2 ile %23,3 arasında değıştiğı bildirilmektedir. Tahiroğlu ve ark. tarafından Şırnak’ta 0–18 yaş arası 6707 çocukta yaptığı

çalışmada vitamin B12 eksikliği sıklığı %10,2 olarak bulunurken (21), Elgörmüş ve ark.nın İstanbul’da okul öncesi çocuklarda gerçekleştirdiği çalışmada bu oran %11,2 olarak bildirilmiştir (20). Aydoğdu Çolak ve ark.nın İzmir’de 1–5 yaş arası 404 çocukta yapılan çalışmada ise vitamin B12 eksikliği sıklığı %23,3 olarak saptanmıştır (22).

Çalışmamızda elde edilen %22,1’lik oran, Tahiroğlu ve ark. ile Elgörmüş ve ark.nın bildirdiği oranlardan yüksek, Aydoğdu Çolak ve ark.nın okul öncesi çocuklarda bildirdiği oranla ise benzer düzeydedir.

Uluslararası çalışmalarda da vitamin B12 eksikliği sıklığının geniş bir aralıkta değiştiği görülmektedir. Cuevas-Nasu ve ark.nın Meksika’da 1–6 yaş arası çocuklarda yaptığı toplum temelli çalışmada vitamin B12 eksikliği sıklığı %7,7 olarak bildirilmiştir (16). Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)] analizinde ise düşük vitamin B12 prevalansının kullanılan eşik değerlere bağlı olarak belirgin şekilde değiştiği gösterilmiştir (17). Bu bulgular, vitamin B12 eksikliği sıklığının yalnızca coğrafi ve beslenme özelliklerinden değil; aynı zamanda çalışma tasarımı, örneklem seçimi, yaş grubu ve kullanılan laboratuvar sınır değerlerinden de etkilendiğini göstermektedir.

Çalışmalar arasında bildirilen prevalans farklılıklarının önemli nedenlerinden biri, değerlendirilen yaş gruplarının heterojen olmasıdır. Çalışmamızda 8366 olgunun yaş ortalaması $10,6 \pm 4,7$ yıl, medyan yaşı ise 11,1 yıl olarak saptanmıştır. Olguların %17’si 5 yaş altında, %27’si 5–10 yaş aralığında, %32’si 11–15 yaş aralığında ve %24’ü 15 yaş üzerinde yer almaktaydı (Tablo 3).

Buna göre çalışma grubumuzun büyük çoğunluğunu 5 yaş üzerindeki çocuklar ve adölesanlar oluşturmıştır. Bu durum, yalnızca süt çocukluğu veya okul öncesi yaş grubunu içeren çalışmalarla, çalışmamızın sonuçlarının doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Tahiroğlu ve ark.'nın çalışmasında yaş ortalaması $6,8 \pm 5,2$ yıl olarak bildirilmiş; vitamin B12 düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı ve en yüksek eksiklik oranının 13–18 yaş grubunda görüldüğü belirtilmiştir (21). Bu bulgu, vitamin B12 eksikliğinin yalnızca erken çocukluk döneminde değil, adölesan dönemde de önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın da geniş bir çocukluk yaş grubunu kapsaması ve örneklemin önemli bir kısmının okul çağı ile adölesanlardan oluşması bu açıdan Tahiroğlu ve ark.'nın çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda vitamin B12 eksikliği sıklığının daha yüksek bulunması; çalışma popülasyonunun farklılığı, bölgesel beslenme özellikleri, başvuru nedenleri, eş zamanlı demir parametreleri değerlendirilen olguların çalışmaya dahil edilmesi ile ilişkili olabilir.

Aydoğdu Çolak ve ark.'nın çalışmasında ise yalnızca 1–5 yaş arası çocuklar değerlendirilmiş; olguların yaş ortalaması $3,2 \pm 1,1$ yıl ve ortanca yaşı 4 yıl olarak bildirilmiştir (22). Bu çalışmada saptanan %23,3'lük vitamin B12 eksikliği oranı çalışmamızdaki %22,1'lik oranla benzer düzeydedir. Ancak söz konusu çalışmanın yalnızca okul öncesi yaş grubunu içermesi, çalışmamızın ise 2–18 yaş arası daha geniş bir popülasyonu kapsaması nedeniyle bu iki çalışmanın sonuçları yaş grubu açısından birebir karşılaştırılamamaktadır. Buna rağmen benzer oranların saptanması, vitamin B12 eksikliğinin yalnızca erken çocukluk dönemine özgü

olmadığını; okul çağı ve adölesan dönemde de önemini koruyan bir sorun olabileceğini düşündürmektedir.

Elgörmüş ve ark.nın 6–72 ay arası çocuklarda yaptığı çalışmada vitamin B12 eksikliği oranının özellikle 6–11 ay grubunda daha yüksek olduğu ve bu yaş grubunda eksiklik sıklığının %25'e ulaştığı bildirilmiştir (22). Benzer şekilde Cuevas-Nasu ve ark.'nın Meksika'da yaptığı toplum temelli çalışmada en yüksek vitamin B12 eksikliği oranı 1 yaş grubunda saptanmıştır (16). Bu bulgular, yaşamın erken dönemlerinde maternal vitamin B12 durumu, gebelikteki depolar, emzirme süreci ve tamamlayıcı beslenmenin niteliğinin vitamin B12 düzeyi üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda 2 yaş altı çocuklar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu tercihin temel nedeni, bu yaş grubunda profilaktik demir desteğinin yaygın olarak uygulanması ve bu durumun demir parametrelerini etkileyerek vitamin B12-demir ilişkisini değerlendirmede karıştırıcı bir faktör oluşturabilecek olmasıdır. Dolayısıyla çalışmamız, süt çocukluğu dönemindeki vitamin B12 eksikliği sıklığını değerlendirmekten ziyade, 2–18 yaş arası çocuklarda vitamin B12 eksikliği ile eş zamanlı demir parametreleri arasındaki ilişkinin daha sağlıklı biçimde incelenmesini amaçlamıştır. Bununla birlikte, 2 yaş altı grubun dışlanmasına rağmen çalışmamızda vitamin B12 eksikliği sıklığının %22,1 gibi yüksek bir oranda saptanması, vitamin B12 eksikliğinin okul çağı ve adölesan dönemde de önemli bir klinik sorun olarak devam ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmalar arasındaki prevalans farklılıklarını etkileyen bir diğer önemli faktör, vitamin B12 eksikliği için kullanılan tanısal sınır değerlerdir. Çalışmamızda

serum vitamin B12 düzeyinin <200 pg/mL olması vitamin B12 eksikliği olarak kabul edilmiştir. Bu sınır değeri, literatürde çocuklarda yapılan birçok çalışmada kullanılan eşik değeriyle uyumludur. Nitekim Tahiroğlu ve ark. vitamin B12 düzeyini <200 pg/mL olduğunda eksiklik, 200–300 pg/mL aralığında sınır değeri ve >300 pg/mL olduğunda normal olarak değerlendirmiştir. Benzer şekilde Elgörmüş ve ark. da vitamin B12 düzeyini <200 pg/mL olduğunda eksiklik, 200–300 pg/mL aralığında sınır değeri olarak kabul etmiştir (20, 21). Aydoğdu Çolak ve ark.nın çalışmasında B12 düzeyi 350 pg/mL'a kadar çıkan bireylerde dahi semptomların olduğunu bildirildiği için 350 pg/mL değerinin referans olarak kabul edilmesi halinde vitamin B12 eksikliği saptanan hasta sayısının anlamlı şekilde artacağını vurgulamıştır (22).

Bununla birlikte, vitamin B12 eksikliği için ideal tanısal sınır değeri konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Serum vitamin B12 düzeyi dolaşımdaki vitamin düzeyini yansıtmakla birlikte, dokusal veya fonksiyonel eksikliği her zaman tam olarak göstermeyebilir. Bu nedenle MMA ve homosistein gibi fonksiyonel belirteçlerin kullanılması, özellikle sınırda vitamin B12 düzeyine sahip olgularda tanısal doğruluğu artırabilir (84). Ancak bu belirteçlerin her hastada rutin olarak değerlendirilememesi, özellikle retrospektif ve geniş örneklemli çalışmalarda sık karşılaşılan bir sınırlılıktır. Çalışmamızda da vitamin B12 eksikliği <200 pg/mL sınır değeri ile tanımlanmış olup, daha yüksek eşik değerlerin veya fonksiyonel belirteçlerin kullanılması durumunda saptanan eksiklik sıklığının farklı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamızda saptanan vitamin B12 eksikliği oranı Türkiye’de çocuklarda bildirilen oranların st sınırına yakın bulunmuştur. Bu sonuç, özellikle hastane başvurulu çocuklarda vitamin B12 eksikliğinin önemli bir sorun olmaya devam ettiğini göstermektedir. Literatürde erken çocukluk döneminde maternal durum, emzirme ve tamamlayıcı beslenme ön plana çıkarken; okul ağı ve adölesan dönemde hızlı büyüme, artmış gereksinim, düzensiz beslenme, seçici beslenme ve yetersiz hayvansal gıda tüketimi daha belirgin hale gelebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızdaki yüksek vitamin B12 eksikliği sıklığı; yaş dağılımı, poliklinik başvurulu çalışma grubu seçimi, kullanılan tanısal sınır değer ve olası beslenme farklılıkları birlikte değerlendirilerek yorumlanmalıdır.

5.2. Demir Eksikliği Sıklığının Literatür Bulgularıyla Karşılaştırılması

Demir eksikliği, çocukluk çağında en sık görülen mikrobesein eksikliklerinden biri olup (40), yetersiz demir alımı, hızlı büyüme dönemlerine bağlı artmış fizyolojik gereksinim, düşük biyoyararlanım, kronik kan kaybı ve sosyoekonomik koşullar gibi birçok faktörden etkilenmektedir (66). Demir eksikliği yalnızca anemi geliştiğinde klinik önem kazanan bir durum olmayıp, depo demirinin azalmasıyla başlayan ve fonksiyonel demir eksikliğinden sonra demir eksikliği anemisine ilerleyen dinamik bir süreçtir (2). Bu nedenle çocuklarda demir durumunun değerlendirilmesinde yalnızca hemogloblin düzeyinin değil, ferritin ve TS gibi demir metabolizmasını yansıtan parametrelerin birlikte yorumlanması önemlidir

Çalışmamızda 2–18 yaş aralığındaki 8366 çocuk değerlendirildiğinde, ferritin kriterine göre demir eksikliği oranı %33,4, transferrin saturasyonu kriterine göre ise %36,3 olarak saptandı (Tablo 6). Bu oranlar, çalışmamızdaki çocuklarda demir eksikliğinin sık görüldüğünü göstermektedir. Ferritin ve TS kriterlerine göre elde edilen oranların birbirine yakın olmakla birlikte birebir aynı olmaması beklenen bir durumdur. Ferritin daha çok depo demirini yansıtırken, TS ise dolaşımdaki kullanılabilir demir miktarı ve demirin transferrine bağlanma durumuyla ilişkilidir. Bu nedenle demir eksikliğinin farklı evrelerinde bu iki parametre farklı şekilde etkilenebilir (2).

DSÖ, ferritinin demir depolarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek uygun bir belirteç olduğunu bildirmektedir. Ancak ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğundan inflamasyon varlığında artabilir. Bu nedenle CRP (C-reaktif protein) /AGP (asit glikoprotein) gibi inflamasyon belirteçleriyle birlikte yorumlanması önerilmektedir (41).

Türkiye’de çocuklarda demir eksikliği sıklığını değerlendiren çalışmalarda bildirilen oranlar oldukça değişkendir. Bu değişkenlik; çalışılan yaş grubu, çalışmanın toplum temelli ya da hastane/poliklinik başvurularından oluşması, bölgesel ve sosyoekonomik farklılıklar, beslenme özellikleri, kullanılan laboratuvar eşik değerleri, ferritin ve TS’nin değerlendirmeye dahil edilip edilmemesi ve inflamasyon varlığının dışlanıp dışlanmaması gibi birçok faktörle ilişkili olabilir.

Keskin ve ark.nın İstanbul, Ankara ve İzmir’de 12–13 yaş okul çocuklarında yaptığı çalışmada, ferritin <15 µg/L kriterine göre demir eksikliği sıklığı erkeklerde %17,5, kızlarda %20,8 olarak bildirilmiştir (85). Bu oranlar çalışmamızda saptanan

oranlardan daha düşüktür. Bu farklılık, söz konusu çalışmanın toplum temelli okul örnekleminde oluşması ve yalnızca dar bir yaş grubunu içermesi ile ilişkili olabilir. Buna karşılık çalışmamız, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine başvuran, 2–18 yaş aralığındaki daha geniş bir hasta grubunu kapsamaktadır. Ayrıca çalışmamızda ferritine ek olarak TS de ayrı bir demir eksikliği kriteri olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki demir eksikliği oranlarının okul temelli çalışmalara göre daha yüksek bulunması beklenebilir.

Hocaoğlu Emre ve Oğuz'un İstanbul'da 6–9 yaş aralığındaki 1296 çocukta yaptıkları çalışmada, anemi sıklığı %9,88, demir eksikliği anemisi sıklığı %1,62 , düşük ferritin oranı ise %36,49 bulunmuştur (86). Çalışmamızda ferritin kriterine göre demir eksikliği oranının %33,4 olması, bu çalışmada bildirilen oran ile oldukça benzerdir. Bu benzerlik, çocuklarda hemoglobin düzeyi normal olsa bile demir depolarında azalmanın sık görülebileceğini desteklemektedir. Hocaoğlu Emre ve Oğuz'un çalışmasında demir eksikliği anemisi oranının oldukça düşük bulunmasına karşın düşük ferritin oranının yüksek olması, demir eksikliğin anemi gelişmeden önce de önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda da demir eksikliğin yalnızca anemi üzerinden değil, ferritin ve TS gibi biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiş olması, anemi öncesi dönemdeki demir eksikliğini saptamaya olanak sağlamıştır.

Celep ve Durmaz'ın 1–17 yaş aralığında, akut enfeksiyonu veya kronik hastalığı olmayan 213 çocukta yaptığı çalışmada demir eksikliği sıklığı %26,2, demir eksikliği anemisi sıklığı ise %13,1 olarak bildirilmiştir (87). Çalışmamızda ferritin kriterine göre saptanan %33,4'lük oran, bu çalışmadaki demir eksikliği

sıklığından daha yüksektir. Bu farklılık, çalışmamızın daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip olması, farklı yaş gruplarını içermesi ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte her iki çalışmada da demir eksikliği sıklığının dikkate değer düzeyde olması, Türkiye’de çocukluk çağında demir eksikliğinin halen önemli bir sorun olduğunu göstermektedir.

Kefeli ve ark.nın Zonguldak’ta 6–14 yaş aralığındaki 392 çocukta yaptığı çalışmada, demir eksikliği %60,5, anemi %13,5 ve demir eksikliği anemisi %11,5 oranında bildirilmiştir (88). Bu çalışmada bildirilen demir eksikliği oranı, çalışmamızdaki oranlardan belirgin olarak yüksektir. Bu farklılıkta çalışmanın genel çocuk polikliniğine başvuran olgular üzerinde yapılmış olması, demir eksikliği tanımında kullanılan laboratuvar eşik değerlerinin farklılığı ve serum demiri gibi günlük değişkenlik gösterebilen parametrelerin değerlendirmeye dahil edilmesi etkili olabilir. Ayrıca çalışmada demir, vitamin B12 ve folat eksikliklerinin birlikte araştırılmış olması, nutrisyonel eksiklikler açısından daha riskli bir başvuru grubunun seçilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık çalışmamızdaki oranların bu çalışmadan daha düşük, ancak birçok okul temelli tarama çalışmasından daha yüksek olması; örneklem özellikleri ve tanı kriterlerinin demir eksikliği prevalansı üzerinde belirleyici olduğunu göstermektedir.

Süt çocukluğu dönemine ait çalışmalar incelendiğinde ise yaş grubunun prevalans üzerinde belirgin etkisi olduğu görülmektedir. Berber Hamamcı ve Sipahi’nin Ankara’da sadece anne sütü ile beslenen ve demir profilaksisi almayan 560 sağlıklı 6 aylık bebekte yaptığı çalışmada demir eksikliği %6,8, demir eksikliği anemisi %9,3 olarak bildirilmiştir (89). Bu oranlar çalışmamızdaki demir eksikliği

sıklığından daha düşüktür. Ancak söz konusu çalışma yalnızca sağlıklı, düzenli izlenen ve 6 aylık bebeklerden oluşan özel bir grubu değerlendirdiği için çalışmamızla doğrudan karşılaştırılması sınırlıdır.

Buna karşılık İşeri Nepesov ve Say'ın İstanbul'da 6–12 aylık 198 bebekte yaptığı çalışmada demir eksikliği %55,4, demir eksikliği anemisi ise %17,9 oranında saptanmıştır (90). Bu oranlar çalışmamızdaki demir eksikliği sıklığından daha yüksektir. Söz konusu çalışmada süt çocukluğu döneminin hızlı büyüme, artmış demir gereksinimi, beslenme özellikleri, sosyoekonomik düzey gibi faktörlerden yoğun biçimde etkilenmesi bu yüksekliği açıklayabilir. Çalışmamızda 2 yaş altı çocukların dışlanmış olması bu nedenle önemlidir. Bu yaş grubunda ülkemizde profilaktik demir desteği uygulanması, profilaksinin uygun ve düzenli kullanımı demir parametreleri üzerinde önemli bir karıştırıcı etki oluşturabileceğinden, çalışmamızın sonuçları daha çok 2–18 yaş aralığındaki çocuklar için yorumlanmalıdır. Bununla birlikte, en yüksek riskli yaş gruplarından biri olan süt çocukluğu döneminin çalışmamız dışında bırakılmış olmasına rağmen demir eksikliği oranının %33–36 düzeyinde bulunması, daha büyük çocuklarda da demir eksikliğinin önemli bir sorun olmaya devam ettiğini düşündürmektedir.

Türkiye'de yapılan çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, okul çağı çocuklarında demir eksikliği oranlarının genellikle süt çocukluğu dönemine göre daha düşük bildirildiği, ancak kullanılan tanı kriterlerine ve örneklem özelliklerine bağlı olarak oranların belirgin şekilde değiştiği görülmektedir. Çalışmamızda saptanan demir eksikliği oranları, Türkiye'den bildirilen geniş prevalans aralığı ile

uyumlu bulunmuştur ancak sonuçların yaş grubu, örneklem seçimi ve tanı kriterleri dikkate alınarak yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Uluslararası veriler de demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin çocukluk çağında önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Beş yaş altı çocukları değerlendiren küresel meta-analizlerde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin özellikle Asya ve Afrika’da daha belirgin olduğu, iki yaş altı olmanın, düşük doğum ağırlığının, annede anemi varlığının ve demirle zenginleştirilmiş ürün tüketmemenin risk faktörleri arasında yer aldığı bildirilmiştir (91). Okul çağı çocuklarına odaklanan meta-analizlerde de demir eksikliği anemisinin yalnızca okul öncesi dönemle sınırlı olmadığı, 5–12 yaş grubunda da devam eden bir halk sağlığı sorunu olduğu gösterilmiştir (92). Bu veriler, çalışmamızda 2–18 yaş aralığında demir eksikliğin sıklıkla saptanmasını desteklemektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda 2–18 yaş aralığındaki çocuklarda demir eksikliği, hem ferritin hem de TS kriterlerine göre yüksek oranda saptanmıştır. Bu oranlar, Türkiye’den bildirilen geniş prevalans aralığı ile uyumlu olmakla birlikte, hasta grubunun poliklinik başvuru popülasyonundan oluşması ve demir eksikliğin yalnızca anemi üzerinden değil, diğer demir parametreleri ile değerlendirilmesi nedeniyle görece yüksek bulunmuş olabilir. Ayrıca 2 yaş altı çocukların dışlanmış olması, özellikle süt çocukluğu dönemi ile yapılan çalışmalarla karşılaştırmayı sınırlamaktadır. Bulgularımız, çocukluk çağında demir eksikliğin anemi gelişmeden önce de sık görülebileceğini ve demir durumunun değerlendirilmesinde ferritin ile TS düzeyinin birlikte ele alınmasının önemli olduğunu göstermektedir.

5.3. Vitamin B12 Eksikliği ile Demir Eksikliği Birlikteliğinin Literatür Bulgularıyla Karşılaştırılması

Vitamin B12 ve demir eksiklikleri çocukluk çağında sık görülen mikrobesein eksiklikleri olup, her ikisi de eritropoezin farklı basamaklarında rol almaktadır. Demir, hem sentezi ve hemogloblin üretimi için gerekli iken; vitamin B12, DNA sentezi ve eritroid öncül hücrelerin olgunlaşması için zorunludur (76). Bu nedenle iki eksikliğin birlikte bulunması yalnızca daha ağır hematolojik etkilenmeye yol açmakla kalmaz, aynı zamanda klasik hematolojik bulguların maskelenmesine de neden olabilir. Özellikle demir eksikliğine bağlı mikrositoz, vitamin B12 eksikliğinde beklenen makrositozu baskılayabilir ve olgular normositer ya da mikrositer indekslerle karşımıza çıkabilir (81). Bu nedenle vitamin B12 ve demir eksikliğinin birlikte değerlendirilmesi, özellikle çocukluk çağında anemi gelişmeden önce eksikliklerin saptanması açısından önemlidir.

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan 1854 olgu değerlendirildiğinde, ferritin kriterine göre eş zamanlı demir eksikliği oranı %35,3, TS kriterine göre ise %36,1 olarak saptandı (Tablo 6). Tüm çalışma grubu içinde değerlendirildiğinde vitamin B12 eksikliği ile ferritin düşüklüğü birlikteliği yaklaşık %7,8 ve vitamin B12 eksikliği ile TS düşüklüğü birlikteliği ise yaklaşık %8,0 oranındaydı (Tablo 4). Bu bulgular, vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda demir eksikliğinin azımsanmayacak sıklıkta eşlik ettiğini göstermektedir. Vitamin B12 eksikliği olan grupta demir eksikliğinin sık görülmesi; hayvansal gıdaların yetersiz tüketimi, düşük biyoyararlanım, sosyoekonomik koşullar, büyüme dönemlerinde artan gereksinim gibi ortak risk faktörleri ile ilişkili olabilir. Özellikle hayvansal kaynaklı

besinlerin hem vitamin B12'nin temel kaynağı olması hem de biyoyararlanımı yüksek hem demiri içermesi, bu iki eksikliğin aynı çocukta birlikte görülebilmesini açıklayan önemli bir beslenme temelli faktördür.

Vitamin B12 eksikliği olmayan grupta da demir eksikliği oranlarının yüksek bulunması, demir eksikliğinin yalnızca B12 eksikliğine eşlik eden ortak beslenme yetersizliğinin bir sonucu olmadığını göstermektedir. Çocukluk ve adölesan dönemde hızlı büyüme, artmış kan hacmi, kız çocuklarında menstruasyon, düşük biyoyararlanımlı demir alımı, çay tüketimi veya kalsiyumdan zengin beslenme gibi demir emilimini azaltan diyet faktörleri, gastrointestinal kayıplar B12 düzeyinden bağımsız olarak demir eksikliği gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca vitamin B12 depolarının demir depolarına göre daha uzun süre korunabilmesi, bazı çocuklarda B12 düzeyi normal sınırlardayken demir depolarının tükenmiş olmasını açıklayabilir.

B12 eksikliği olan grupta ferritin kriterine göre demir eksikliğinin B12 eksikliği olmayan gruba kıyasla daha yüksek bulunması ise ortak beslenme ve sosyoekonomik risklerin etkisini desteklemekle birlikte, TS kriterine göre B12 eksikliği olan ve olmayan grupta benzer oranların saptanması bu ilişkinin tek bir mekanizma ile açıklanamayacağını göstermektedir. Bu nedenle B12 ve demir eksikliği birlikteliği değerlendirilirken beslenme, büyüme dönemi, cinsiyet, menstruasyon gibi değişkenlerin birlikte ele alınması gerekmektedir.

Literatürde çocuklarda vitamin B12 ve demir eksikliği birlikteliğini doğrudan değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Türkiye'den bu konuda en kapsamlı çalışmalardan biri Çolak ve ark. tarafından yapılmıştır (82). Araştırmacılar, Ege

bölgesinde 1–18 yaş aralığındaki 7310 çocuğu retrospektif olarak değerlendirmiş; demir eksikliği oranını %21,7, vitamin B12 eksikliği oranını %16,9, folat eksikliğini %8 ve kombine demir ile vitamin B12 eksikliği oranını %4,7 olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada kombine demir ve vitamin B12 eksikliği anemik grupta %10,2, anemik olmayan grupta ise %3,4 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda tüm popölasyon içinde vitamin B12 eksikliği ile ferritin düşüklüğü birlikteliği yaklaşık %7,8 oranında saptanmış olup, bu oran Çolak ve ark.nın bildirdiği %4,7’lik orandan daha yüksektir. Bu farklılık öncelikle kullanılan tanı kriterleri ve çalışma grubu özellikleriyle ilişkili olabilir. Bununla birlikte, Çolak ve ark.nın çalışmasında kombine eksiklik oranının 12–18 yaş grubunda %7,8’e yükselmesi dikkat çekicidir. Çalışmamızda okul çağı-adölesan olguların önemli yer tutması, saptanan birliktelik oranının bu yaş grubu verileriyle daha uyumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Çolak ve ark.nın dikkat çekici bir diğer bulgusu, kombine demir ve vitamin B12 eksikliği olan olgularda makrositoz ile değil, çoğunlukla mikrositoz veya normositoz ile saptanmasıdır. Bu bulgu, demir eksikliğinin vitamin B12 eksikliğine bağlı makrositozu maskeleyebileceğini desteklemektedir. Çalışmamızın temel hipotezi açısından bu veri önemlidir; çünkü vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda demir parametreleri değerlendirilmeden yalnızca MCV veya hemoglobin üzerinden yorum yapılması, eş zamanlı demir eksikliğinin gözden kaçmasına neden olabilir.

Türkiye’den Aygün ve ark.nın vitamin B12 eksikliği olan 0–18 yaş aralığındaki 226 çocuğu değerlendirdiği çalışmada, olguların %11’inde vitamin B12 eksikliğine demir eksikliğinin eşlik ettiği bildirilmiştir (93). Aynı çalışmada anemi saptanan olgularda makrositoz izlenmemiş; B12 eksikliği ile birlikte demir

eksikliği olan anemik hastalarda mikrositik anemi oranının daha yüksek ve hemoglobin düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan olgularda ferritin kriterine göre demir eksikliği oranının %35,3 olması, Aygün ve ark.nın bildirdiği orandan daha yüksektir. Bu farklılık; çalışma grubunun özellikleri, yaş dağılımları, başvuru nedenleri ve demir eksikliği tanımında kullanılan eşik değerlerin farklı olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda daha yüksek ferritin eşik değerinin kullanılması ve polikliniğe başvuran, eş zamanlı B12 ve demir parametreleri değerlendirilmiş olguların incelenmesi, demir eksikliği oranının daha yüksek saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Orta Hindistan'da 6–60 ay arası şiddetli akut malnütrisyonlu çocuklarda yapılan çalışmada, olguların hematolojik parametrelerinin kontrol grubuna göre belirgin bozulduğu; serum ferritin düzeylerinin daha düşük olduğu, demir ve B12 eksikliklerinin bu grupta daha sık görüldüğü ve ağır B12 eksikliğinin ağır anemi ile daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (94). Bu çalışma, malnütrisyon varlığında demir, B12 ve folat eksikliklerinin bir arada bulunabileceğini ve anemi şiddetini etkileyebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda ağır malnütrisyon grubu özel olarak değerlendirilmemiş olsa da, çocukluk çağında B12 ve demir eksikliklerinin ortak beslenme zemini üzerinden birlikte görülebileceği düşüncesini desteklemektedir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalar, çocukluk çağı verileriyle birebir karşılaştırılamamakla birlikte, kombine demir ve B12 eksikliğinin tanısal etkisini açıklaması açısından önemlidir. Hash ve arkadaşları, demir ve B12 eksikliğinin birlikte bulunduğu olgularda eritrosit indekslerinin eksikliklerin göreceli şiddetine

göre değişebileceğini; demir eksikliğinin makrositozu maskeleyebileceğini ve hastaların mikrositik ya da normositik indekslerle başvurabileceğini vurgulamıştır (95). Remacha ve ark. ise demir eksikliği anemisi olan erişkin hastalarda düşük vitamin B12 düzeyini %17,8 oranında saptamış; düşük B12 düzeyi olan olguların önemli bir bölümünde homosistein yüksekliği ile gerçek B12 eksikliği gösterilmiştir (81). Bu çalışmalar, B12 eksikliğinin yalnızca makrositoz varlığında düşünülmemesi gerektiğini ve demir eksikliği ile birlikte bulunduğu klasik hematolojik görünümün değişebileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan olgularda ferritin kriterine göre demir eksikliği, B12 eksikliği olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (Tablo 6). Buna karşılık TS kriterine göre demir eksikliği oranları B12 eksikliği olan ve olmayan gruplarda benzerdi. Vitamin B12 eksikliği olan grupta TS kriterine göre demir eksikliği oranının ferritin kriterine göre daha yüksek bulunması, demir parametrelerinin B12 eksikliği zemininde farklı mekanizmalarla etkilenebileceğini düşündürmektedir. Vitamin B12 eksikliğinde gelişen inefektif eritropoez nedeniyle demirin eritroid seri tarafından kullanımı azalabilir (77) ; bu durumda depo demirinin tüketimi beklenenden daha yavaş olabilir ve ferritin düzeyi bazı olgularda demir eksikliğini olduğundan daha az yansıtabilir. Buna karşılık TS, serum demiri ve TDBK dolaşımdaki kullanılabilir demiri daha dinamik olarak gösteren bir parametre olduğundan, beslenme, inflamasyon, günlük değişkenlik ve eritropoez hızındaki değişimlerden daha fazla etkilenebilir. Bu nedenle B12 eksikliği olan çocuklarda ferritin ve TS her zaman aynı yönde değişmeyebilir. Bulgularımız, B12 eksikliği olan olgularda demir

eksikliğinin yalnızca tek bir parametreyle dışlanması yanltıcı olabileceğini; ferritin, serum demiri, TDBK ve TS'nin birlikte değerlendirilmesinin daha uygun olduğunu düşündürmektedir.

B12 eksiklik düzeylerine göre yapılan değerlendirmede, ferritin kriterine göre demir eksikliği sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 8). Ferritin kriterine göre demir eksikliği ağır B12 eksikliği olanlarda %35,9, hafif B12 eksikliği olanlarda %35,0 ve B12 eksikliği olmayanlarda %32,8 oranındaydı. Buna karşılık TS kriterine göre gruplar arasında anlamlı ilişki izlendi ve TS <%15 oranı ağır B12 eksikliği olanlarda %40,2 ile en yüksek düzeyde saptandı (Tablo 8). Bu bulgu, özellikle ağır B12 eksikliği olan olgularda dolaşımdaki kullanılabilir demir düzeyinin daha belirgin etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Ağır B12 eksikliğinin daha belirgin beslenme yetersizliğini veya hayvansal kaynaklı gıda alımındaki daha ciddi azalmayı yansıtmayı, bu grupta demir eksikliğinin de daha sık görülmesine katkıda bulunmuş olabilir. Çünkü hayvansal kaynaklı besinler hem vitamin B12'nin temel kaynağıdır hem de biyoyararlanımı yüksek hem demiri içerir. Bununla birlikte, ferritin kriterine göre anlamlı fark saptanmaması ve TS oranlarının gruplar arasında tamamen doğrusal bir artış göstermemesi, demir eksikliği birlikteliğinin yalnızca serum B12 düzeyinin mutlak düşüklüğü veya besinsel alım azlığı ile açıklanamayacağını göstermektedir. Büyüme hızı, menstruasyon, inflamasyon, demir biyoyararlanımı ve B12 eksikliğine bağlı inefektif eritropoezin demir kullanımını değiştirmesi gibi faktörler bu ilişkide birlikte rol oynayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda eş zamanlı demir eksikliği sık saptanmış olup, bu bulgu çocukluk çağında kombine mikrobesein eksikliklerinin klinik önemini desteklemektedir. Ferritin ve TS kriterlerine göre elde edilen sonuçların tam olarak örtüşmemesi, B12 eksikliği zemininde demir durumunun tek bir parametreyle değerlendirilmesinin yetersiz kalabileceğini göstermektedir. Ayrıca literatürde bildirildiği üzere demir eksikliğinin B12 eksikliğine bağlı makrositozu maskeleyebilmesi, bu olgularda yalnızca hemoglobin veya MCV üzerinden değerlendirme yapılmasını sınırlamaktadır. Bu nedenle vitamin B12 eksikliği saptanan çocuklarda ferritin, serum demiri, TDBK ve TS birlikte değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir.

5.4. Vitamin B12 tedavisi alan olguların genel değerlendirilmesi

Çalışmamızın ikinci aşamasında vitamin B12 eksikliği saptanan, B12 tedavisi alan ve tedavi sonrası B12 düzeyi yeterli düzeye ulaşan olgularda demir parametrelerindeki değişim değerlendirilmiştir. Çalışmamızın bu kısmında, vitamin B12 eksikliğinin yalnızca eş zamanlı demir durumu ile ilişkisini değil, B12 tedavisi sonrasında eritropoezin yeniden düzenlenmesine bağlı olarak demir metabolizmasında ortaya çıkabilecek değişimlerin incelemesi açısından önem taşımaktadır. Tedavi sonrası vitamin B12 düzeyinin anlamlı şekilde yükselmesi, incelenen grupta tedaviye biyokimyasal yanıt geliştiğini göstermektedir (Tablo 10). Bu nedenle tedavi sonrası demir parametrelerinde izlenen değişikliklerin, B12 eksikliğinin düzelmesiyle eritropoez üzerindeki olumsuz etkilerin ortadan kalkması sonrasında değerlendirilmesi mümkündür.

Tedavi alan hasta grubunun 61 olgudan oluşması, çalışmanın ilk aşamasındaki geniş örneklemele karşılaştırıldığında daha sınırlı bir alt grubu temsil etmektedir. Ancak tedavi öncesi ve sonrası değerlerin aynı olgularda karşılaştırılması, bireyler arası farklılıkların etkisini azaltması bakımından çalışmanın güçlü yönlerinden biridir. Bununla birlikte, bu grubun yalnızca tedavi sonrası kontrole gelmiş ve B12 düzeyi yeterli düzeye ulaşan hastalardan oluşması, seçilmiş bir hasta grubunu temsil ettiğini göstermektedir. Retrospektif tasarım nedeniyle özellikle eş zamanlı demir tedavisi kullanımı, beslenme özellikleri, tedavi uyumu, inflamasyon durumu gibi değişkenler tam olarak değerlendirilememiştir. Bu nedenle tedavi sonrası demir parametrelerindeki değişimler yorumlanırken, bu faktörlerin sonuçlar üzerinde etkili olabileceği dikkate alınmalıdır.

5.5. Vitamin B12 Tedavisine Biyokimyasal Yanıt

Çalışmamızda vitamin B12 tedavisi alan olgularda tedavi sonrasında serum vitamin B12 düzeylerinde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Tedavi öncesinde ortalama vitamin B12 düzeyi $162,5 \pm 28,4$ pg/mL iken, tedavi sonrasında $698,2 \pm 303,1$ pg/mL'ye yükselmiştir (Tablo 10). Bu bulgu, incelenen hasta grubunda vitamin B12 tedavisinin biyokimyasal olarak yeterli yanıt geliştiğini göstermektedir.

Başlangıçtaki B12 eksiklik derecesine göre değerlendirildiğinde de hem ağır hem de hafif B12 eksikliği olan olgularda tedavi sonrası B12 düzeylerinde anlamlı artış izlenmiştir (Tablo 13). Bu durum, tedavi sonrası dönemde değerlendirilen

olguların B12 eksikliği devam eden hastalar değil, B12 düzeyi biyokimyasal olarak düzelmiş hastalar olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Bununla birlikte vitamin B12 düzeyindeki artış, tedaviye biyokimyasal yanıtı göstermesine karşın, eritropoezin düzelme derecesini tek başına doğrudan yansıtmayabilir (96). Retikülosit yanıtı, hemoglobin değişimi, homosistein veya MMA gibi fonksiyonel belirteçlerin değerlendirilmemiş olması, B12 tedavisinin hematolojik ve hücresel düzeydeki etkilerini daha ayrıntılı yorumlamayı sınırlamaktadır. Çalışmamızda tedaviye yanıt, serum vitamin B12 düzeyindeki anlamlı yükselme üzerinden biyokimyasal yanıt olarak değerlendirilmiştir.

5.6. Vitamin B12 Tedavisi Sonrasında Demir Parametrelerindeki Değişim

Çalışmamızda vitamin B12 tedavisi sonrasında demir parametrelerinde dikkat çekici bazı değişiklikler izlenmiştir. Tedavi öncesinde serum demiri ortalaması $61,0 \pm 32,4$ µg/dL iken tedavi sonrasında $74,3 \pm 32,6$ µg/dL'ye yükselmiş; benzer şekilde transferrin saturasyonu düzeyi tedavi öncesinde $16,2 \pm 9,1$ iken tedavi sonrasında $20,0 \pm 8,7$ 'ye yükselmiştir ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 10). TDBK'da azalma ve ferritin düzeyindeki artış ise tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Bu bulgular, vitamin B12 tedavisi sonrasında demir metabolizmasında biyokimyasal bir değişim olduğunu göstermektedir. Ancak serum demiri ve TS'deki bu artış, çalışmamızın temel hipotezi olan *“B12 tedavisi sonrası eritropoezin normale dönmesiyle demir kullanımının artması ve demir eksikliğinin belirginleşmesi”* beklentisiyle tüm grup düzeyinde tam olarak uyumlu değildir.

Hipotezimiz doğrultusunda, B12 tedavisi sonrasında özellikle demir depoları sınırlı olan olgularda ferritin düzeyinde azalma veya demir eksikliği sıklığında artış beklenebilirdi. Buna karşın tüm grup düzeyinde serum demiri ve TS artmış, ferritin düzeyi anlamlı değişmemiş ve demir eksikliği sıklığında bir artış izlenmemiştir.

Literatür incelendiğinde, vitamin B12 eksikliğinde inefektif eritropoez nedeniyle demirin eritroid seri tarafından yeterince kullanılmadığı; bu nedenle serum demiri, ferritin ve TS gibi parametrelerin gerçek demir depolarını olduğundan daha yüksek (maskelenmiş) gösterebileceği erişkin çalışmalarında bildirilmiştir. Teorik olarak B12 tedavisi sonrasında DNA sentezinin düzelmesi ve eritropoezin normalleşmesiyle demir kullanımı artmakta; buna bağlı olarak serum demiri, ferritin ve TS’de azalma, UIBC düzeyinde ise artış görülmesi beklenmektedir. Bu mekanizma, B12 eksikliğinin demir eksikliğini maskeleyebileceğini ve tedavi sonrasında gizli demir eksikliğinin açığa çıkabileceğini düşündürmektedir (79, 83).

Nitekim bu konuda yapılan erişkin çalışmalarında, B12 tedavisi sonrasında demir parametrelerinin demir eksikliği yönünde değiştiği bildirilmiştir. Örneğin; Solmaz ve ark.nın erişkin B12 eksikliği olan 75 hastada yaptığı çalışmada, tedavi öncesinde serum demiri, ferritin ve TS yüksek; UIBC düşük bulunmuş, B12 tedavisi sonrasında ise serum demiri, ferritin ve TS anlamlı şekilde azalırken UIBC düzeyi artmıştır. Aynı çalışmada tedavi öncesinde demir eksikliği saptanan hasta oranı %9,3 iken, tedavi sonrasında bu oran %49,3’e yükselmiştir (79). Benzer şekilde Aziz ve ark.nın 16 hastada yaptığı prospektif çalışmada da B12 tedavisi sonrasında serum demiri ve ferritin düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış ve

araştırmacılar bu durumu hemoglobin sentezinin artmasına bağlı demir tüketimine bağlamışlardır (83). Megaloblastik anemide demir düzeylerini inceleyen diğer çalışmalarda da, tedavi öncesinde inefektif eritropoez nedeniyle kullanılamayan demirin dolaşımında arttığı; B12 tedavisi sonrasında ise eritropoezin normale dönmesi ile bu anormal demir dağılımının kısa sürede düzeldiği (parametrelerin düştüğü) bildirilmiştir (78).

Çalışmamızın sonuçları, literatürde bildirilen bu genel erişkin eğiliminden belirgin şekilde farklıdır. Bizim çalışmamızda tüm hasta grubu değerlendirildiğinde ferritin kriterine göre demir eksikliği sıklığı %36,1'den %31,2'ye, TS kriterine göre ise %47,5'ten %29,5'e gerilemiş (Tablo 11); ancak bu değişimler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmamız ile literatür arasındaki bu temel farkın en önemli nedenlerinden biri hasta grubu özellikleridir. Bahsedilen çalışmalarda (Solmaz ve ark.,Aziz ve ark.) hastalar makrositoz ve ağır megaloblastik anemi varlığına göre seçilmiş erişkin olgulardır. Bizim çalışmamız ise pediatrik yaş grubunda yapılmış olup, hastalar yalnızca ağır megaloblastik anemi veya makrositoz varlığına göre seçilmemiştir. Başlangıçta serum demiri ve TS'nin yüksek değil, aksine düşük sınırlarda olması da bu durumu desteklemektedir. Dolayısıyla çocuk hastalarımızda başlangıçta belirgin bir "demir yüksekliği" veya "yüksek TS" durumu olmadığı için, tedavi sonrasında literatürdeki kadar belirgin bir düşüş gözlenmemiş olabilir.

Daha da önemlisi, çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği ve demir eksikliği sıklıkla aynı nutrisyonel etiyolojik zemini paylaşır. B12 eksikliği olan çocuklarda başlangıçta demir parametrelerinin düşük, demir eksikliği sıklığının

yüksek çıkması, bu popülasyonda klinikte "Kombine Nutrisyonel Anemi" tablosunun hakim olduğunu göstermektedir. Yani çocuklarda demir eksikliği, inefektif eritropoeze bağlı gelişen demir birikiminden çok daha baskın bir patolojidir. B12 eksikliğinde kemik iliğinde eritroid öncüller DNA sentezi yapamadığı için apoptoza uğrar (inefektif eritropoez) ve hücreler kemik iliğinde parçalandığı için açığa çıkan demir RES’de makrofajlarda hapsedilir. Dolayısıyla makrofaj içindeki ferritin yüksek görünse de, çocukta eş zamanlı gerçek demir eksikliği de olduğu için serum fonksiyonel demir havuzu ve dolaşımdaki ferritin düşük kalır (78).

Teorik hipotezin aksine, çalışmamızda sadece B12 tedavisi verilmesiyle (demir verilmediği bildirilen alt grupta bile) ferritin 7,7’den 16,4’e, serum demiri ise 49,0’dan 76,3’e yükselmiştir (Tablo 15). İlk olarak, B12 vitamini enterositlerin ve tüm gastrointestinal sistem (GİS) mukozasının hızlı bölünen hücrelerinin DNA sentezi için şarttır. B12 eksikliğinde bağırsak villus yapısı bozulur ve demir emilimi sekteye uğrar. Hastaya B12 verildiğinde bağırsak epitel hücreleri hızla iyileşmekte, mukoza yenilenmekte ve çocuğun diyetle aldığı demirin emilimi (biyoyararlanımı) artarak depoları ve serum demirini yükseltmektedir (97). İkinci olarak, B12 tedavisiyle beraber kemik iliğindeki blokaj çözülmekte, inefektif eritropoez durmakta ve makrofajlarda (RES) hapsedilen demir, ferroportin kanalları üzerinden tekrar sistemik dolaşıma salınarak serum demirini ve transferrin saturasyonunu yukarı taşımaktadır.

Nitekim başlangıçta demir eksikliği olmayan 39 hastada B12 tedavisi sonrası demir parametrelerinin neredeyse hiç değişmemesi, vücudun hepsiostatik

(hepcidin aracılı) mekanizmalarının mükemmel çalıştığını; eğer gerçek bir demir ihtiyacı yoksa, B12 verilip eritropoez tetiklense bile depoların stabil tutulduğunu ve fonksiyonel havuzun tüketilmediğini göstermektedir. Özetle, çocukluk çağındaki gerçek klinik pratik ve nutrisyonel eşlik etme gerçeği karşısında, B12 replasmanının mukozal absorpsiyonu ve RES demir mobilizasyonunu düzelterek demir parametrelerini kötüleştirmedini, aksine iyileştirdiğini güçlü bir örneklemede (n=8366) görmüş olduk.

Çalışmamızda olgular başlangıçtaki B12 eksiklik derecesine göre (ağır ve hafif) değerlendirildiğinde de ilginç sonuçlar elde edilmiştir. Ağır B12 eksikliği olan grupta ferritin, serum demiri, TDBK ve TS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Tablo 13). Teorik olarak ağır B12 eksikliğinde inefektif eritropoezin daha belirgin olması ve tedavi sonrasında eritropoezin daha güçlü şekilde yeniden etkinleşmesiyle demir tüketiminin (ve parametrelerde düşüşün) belirgin olması beklenirdi. Ağır eksiklik grubunda bu yönde anlamlı bir değişiklik izlenmemesi, bu gruptaki olgu sayısının daha sınırlı olması ve başlangıçtaki demir durumunun heterojenliği ile ilişkili olabilir. Hafif B12 eksikliği grubunda ise tüm grup beklentisinin aksine serum demiri ve TS düzeylerinde anlamlı artış izlenmiş; ferritin ve TDBK düzeylerindeki değişim ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo 13).

B12 eksiklik derecesine göre demir eksikliği sıklıkları incelendiğinde de, hem ağır hem de hafif gruplarda tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 14). Bu durum, tedavi sonrası demir metabolizması yanıtının yalnızca B12 eksikliğinin ağırlığı ile açıklanamayacağını; başlangıçtaki

demir depoları, beslenme özellikleri ve bireysel klinik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir.

Bununla birlikte, tüm grup ortalamaları genel literatür eğiliminden farklı çıkarsa da, çalışmamızda alt grup analizlerinde ana hipotezimizi destekleyen çok önemli bulgular da saptanmıştır. Başlangıçta ferritin düzeyi normal olan 39 hastanın 7'sinde (%18) tedavi sonrasında ferritin <15 ng/mL düzeyine gerilemiş ve yeni demir eksikliği gelişmiştir (Tablo 16).

Benzer şekilde başlangıçta TS düzeyi normal olan grupta da 7 hastada tedavi sonrası TS <%15 saptanmıştır (Tablo 18). Bu bulgu, bazı hastalarda B12 tedavisi sonrasında eritropoezin hızla tetiklenmesiyle demir depolarının tükenebileceğini ve başlangıçta maskelenmiş olan demir eksikliğinin ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Toplam demir eksikliği sıklığında genel bir artış izlenmemesinin nedeni ise, bu yeni eksiklik gelişen olguların varlığına karşın, başlangıçta demir eksikliği olan bazı hastalarda tedavi sonrası izlenen düzelmelerdir. Örneğin, ferritin kriterine göre başlangıçta demir eksikliği olan 22 hastanın bir kısmında ferritin düzeyi tedavi sonrası 15 ng/mL'nin üzerine çıkarken, başlangıçta normal olan 7 hastada yeni eksiklik gelişmiştir (Tablo 16). Bu iki yönlü (bir grupta düzelme, diğer grupta yeni eksiklik başlama) değişim, toplam grup ortalamalarında birbirini dengelemiş ve alt gruplarda farklı yönlerde ortaya çıkan dinamik değişimleri maskeleymiştir.

Çalışmamızda tüm grup düzeyinde serum demiri ve TS'nin artmasını, ferritin ve demir eksikliği sıklığının ise stabil kalmasını açıklayabilecek bazı metodolojik kısıtlılıklar ve karıştırıcı faktörler de mevcuttur. Bunlardan birincisi ve

en önemlisi, çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hastaların klinik izlem sürecindeki eş zamanlı demir tedavisi veya demir içeren multivitamin/nutrisyonel destek kullanımlarının net olarak kayıt altına alınamamış olmasıdır. Başlangıçta demir eksikliği saptanan olguların takipleri sırasında hekimleri tarafından demir desteği almış olmaları yüksek bir olasılıktır. Böyle bir durumda, B12 tedavisi sonrasında izlenen serum demiri ve TS artışı, yalnızca B12 eksikliğinin düzelmesine bağlı fizyolojik süreçleri değil, dışarıdan verilen demir tedavilerini de yansıtıyor olabilir.

İkinci bir karıştırıcı faktör, tedavi sonrası kontrol laboratuvar zamanlamasının hastalar arasında standart olmaması ve ilk 6 ay içinde değişkenlik göstermesidir. B12 tedavisi sonrası eritropoezdeki normalleşme ve buna bağlı demir tüketimi erken dönemde (ilk birkaç hafta) çok daha belirgin iken (77) , daha geç dönemde (aylar sonra) beslenme, olası demir desteği veya fizyolojik adaptasyonlarla demir parametreleri tekrar yükselmiş olabilir. Üçüncü olarak; serum demiri ve TS düzeyleri günlük değişkenlik, açlık durumu, laboratuvar ölçüm saati gibi faktörlerden de etkilenmektedir (98). Son olarak, demir depolarının temel göstergesi olan ferritinin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğu; inflamasyon, enfeksiyon ve kronik hastalık gibi durumlardan etkilendiği bilinmektedir. Retrospektif tasarım nedeniyle hastaların kontrol dönemindeki enfeksiyon/inflamasyon durumlarının ve hassas inflamasyon belirteçlerinin ayrıntılı değerlendirilememiş olması, ferritin düzeyindeki gerçek depo değişimlerinin yorumlanmasını sınırlandırmış olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda B12 tedavisi sonrası tüm çalışma grubu düzeyinde serum demiri ve TS'nin artması, erişkin literatüründeki genel "demir parametrelerinde azalma" eğilimiyle tam olarak örtüşmemektedir. Ancak bu durum; pediatrik yaş grubunun kombine nutrisyonel anemi özellikleri, B12 eksikliğinin mukoza ve kemik iliğindeki blokajı çözmesinin getirdiği emilim ve mobilizasyon artışı, retrospektif tasarım, olası eş zamanlı demir tedavileri ve kontrol zamanlaması gibi faktörlerle açıklanabilir. Buna karşın, başlangıçta demir eksikliği olmayan bazı olgularda tedavi sonrasında yeni demir eksikliği gelişmesi (ferritin ve TS düşüşü), B12 tedavisi sonrasında eritropoezin yeniden etkinleşmesiyle gizli demir ihtiyacının açığa çıkabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, vitamin B12 eksikliği tedavisi alan pediatrik hastaların, tedavi sürecinde demir parametreleri yönünden de yakından izlenmesi klinik önem arz etmektedir

5.7. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en güçlü yönlerinden biri, 2–18 yaş aralığındaki geniş bir çocuk hasta grubunda vitamin B12 eksikliği ile demir parametrelerinin birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Toplam 8366 olgunun incelenmesi, çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği, demir eksikliği ve bu iki eksikliğin birlikteliğine ilişkin verilerin daha güvenilir biçimde yorumlanmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca demir durumunun yalnızca tek bir parametreyle değil; ferritin, serum demiri, TDBK ve TS gibi farklı biyokimyasal göstergelerle değerlendirilmesi çalışmanın önemli bir diğer güçlü yönüdür. Bu yaklaşım, vitamin B12 eksikliği zemininde demir metabolizmasının daha bütüncül biçimde ele alınmasını sağlamıştır.

Çalışmanın bir diğer güçlü yönü, vitamin B12 eksikliğinin yalnızca varlığına göre değil, eksiklik derecesine göre de değerlendirilmiş olmasıdır. Ağır ve hafif vitamin B12 eksikliği gruplarında demir parametrelerinin ayrı ayrı incelenmesi, B12 düzeyinin düşüklük derecesi ile demir metabolizması arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı yorumlanmasına katkı sağlamıştır. Ayrıca çalışmanın ikinci aşamasında vitamin B12 tedavisi alan olgularda tedavi öncesi ve sonrası demir parametrelerinin aynı hastalar üzerinde karşılaştırılması, bireyler arası farklılıkların etkisini azaltması açısından değerlidir. Bu yönüyle çalışma, vitamin B12 eksikliğinin yalnızca başlangıçtaki demir durumu ile değil, tedavi sonrası dönemde demir metabolizmasında ortaya çıkabilecek değişimlerle de ilişkisini değerlendirmiştir.

Bunlarla birlikte çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olması nedeniyle hastaların beslenme özellikleri, sosyoekonomik durumları, menstruasyon öyküleri, büyüme hızları, tedavi uyumları ve eş zamanlı demir tedavisi kullanımları ayrıntılı olarak değerlendirilememiştir. Özellikle vitamin B12 tedavisi sonrasında serum demiri ve TS düzeyinde izlenen artışın yorumlanmasında, olası eş zamanlı demir tedavisi önemli bir karıştırıcı faktör olabilir. Bu nedenle tedavi sonrası demir parametrelerindeki değişimlerin yalnızca vitamin B12 tedavisinin etkisiyle açıklanması güçleşmiştir.,

İkinci olarak, ferritin düzeyi demir depolarını değerlendirmede önemli bir belirteç olmakla birlikte akut faz reaktanı olması nedeniyle inflamasyon, enfeksiyon ve kronik hastalık durumlarından etkilenebilir. Çalışmamızda CRP veya benzeri inflamasyon belirteçlerinin tüm olgularda eş zamanlı olarak

değerlendirilememiş olması, ferritin düzeylerinin yorumlanmasını sınırlamaktadır. Benzer şekilde serum demiri ve TS açlık durumu, günlük biyolojik değişkenlik, yakın dönemde demir alımı ve ölçüm zamanından etkilenebilen parametrelerdir (98).

Üçüncü olarak, vitamin B12 eksikliğinin fonksiyonel göstergeleri olan MMA ve homosistein düzeyleri çalışmada değerlendirilememiştir. Bu nedenle serum vitamin B12 düzeyi düşük olan hastalarda fonksiyonel eksikliğin derecesi net olarak ortaya konulamamıştır. Ayrıca retikülosit yanıtı ve hemoglobin değişimi gibi eritropoezin tedaviye yanıtını daha doğrudan gösterebilecek parametrelerin ayrıntılı olarak değerlendirilememesi, vitamin B12 tedavisi sonrası eritropoez-demir ilişkisini yorumlamada ek bir sınırlılık oluşturmaktadır.

Çalışmanın tedavi sonrası değerlendirme yapılan ikinci aşamasında hasta sayısının 61 ile sınırlı olması da önemli bir kısıtlılıktır. Bu alt grubun yalnızca tedavi sonrası kontrole gelen ve vitamin B12 düzeyi yeterli düzeye ulaşan hastalardan oluşması, seçim yanlılığına yol açmış olabilir. Ayrıca kontrol zamanının tüm hastalarda standart olmaması, vitamin B12 tedavisi sonrası demir metabolizmasındaki erken ve geç dönem değişimlerin net biçimde ayrılmasını güçleştirmektedir.

Son olarak, çalışmanın tek merkezli ve poliklinik başvuru hasta grubunda yapılmış olması nedeniyle sonuçlar toplum geneline doğrudan genellenemeyebilir. İki yaş altı çocukların çalışma dışı bırakılması, süt çocukluğu dönemine ilişkin yorum yapılmasını sınırlamakla birlikte, bu tercih ülkemizde bu yaş grubunda profilaktik demir desteğinin yaygın kullanılması nedeniyle demir parametreleri

üzerindeki olası karıştırıcı etkinin azaltılması açısından kabul edilebilir bir yaklaşımdır.

Genel olarak değerlendirildiğinde, çalışmamız geniş örneklem büyüklüğü, çocukluk çağında vitamin B12 ve demir parametrelerini birlikte ele alması, eksiklik derecesine göre alt grup analizleri yapması ve tedavi sonrası değişimleri aynı olgularda değerlendirmesi açısından güçlü yönleri sahiptir. Buna karşılık retrospektif tasarım, eş zamanlı demir tedavisi ve beslenme özelliklerinin net değerlendirilememesi, inflamasyon ve fonksiyonel B12 belirteçlerinin eksikliği ile tedavi sonrası alt grup sayısının sınırlı olması çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Bu nedenle bulgular, vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda demir parametrelerinin başlangıçta ve tedavi sonrasında birlikte izlenmesinin klinik önemini desteklemekle birlikte, bu ilişkinin prospektif, standart tedavi ve izlem protokolüne sahip çalışmalarla daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, çocukluk çağında vitamin B12 eksikliği ile demir parametreleri arasındaki eşzamanlı ilişkiyi ve vitamin B12 tedavisinin bu parametreler üzerindeki dinamik etkisini 8366 hastalık geniş bir çalışma grubunda ve izlemi yapılan tedavi grubu üzerinden değerlendirerek aşağıdaki temel sonuçlara ulaşmıştır:

1. Eşzamanlı Negatif Etkileşim: Çocuklarda vitamin B12 eksikliği varlığı, demir depolarını ve demir bağlama kapasitesini olumsuz etkilemektedir. Vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda ferritin düzeyleri anlamlı derecede düşük TDBK gibi demir eksikliğini işaret eden fonksiyonel kapasite belirteçleri ise anlamlı derecede yüksek seyretmektedir.

2. Artmış Demir Eksikliği Riski: Vitamin B12 eksikliği, çocuklarda demir eksikliği sıklığını anlamlı ölçüde artırmaktadır. Depo demiri (ferritin) kriterine göre B12 eksikliği olan çocukların %35,3'ünde eşzamanlı demir eksikliği mevcuttur.

3. Ağır Eksiklikte Fonksiyonel Demir Eksikliği: Vitamin B12 eksikliğin derecesi ağırlaştıkça (Vit B12<150 pg/mL), TS üzerinden kendini gösteren fonksiyonel demir eksikliği ve inefektif eritropoez tablosu belirginleşmektedir. Ağır B12 eksikliği olan çocuklarda TS bazlı demir eksikliği oranı %40,2 ile en yüksek seviyeye ulaşmaktadır.

4. B12 Tedavisinin Demir Kinetiğine Doğrudan Katkısı: Vitamin B12 tedavisi, çocuklarda sadece B12 düzeylerini yükseltmekle kalmayıp; serum demiri ve transferrin saturasyonunda anlamlı artış sağlayarak demir kinetiğini pozitif yönde modüle etmiştir.

5. Kombine Eksikliklerde "Yalancı" Demir Eksikliği ve Doğal

Rejenerasyon: Çalışmanın en çarpıcı sonuçlarından biri; başlangıçta hem B12 vitamini hem de demir eksikliği (Ferritin < 15 ng/mL) olan çocukların yaklaşık yarısında (%45,5), sadece B12 tedavisiyle demir eksikliği tablosunun laboratuvar ve klinik olarak tamamen düzelmesidir. Bu durum; B12 eksikliğine bağlı olarak kemik iliğinde gelişen inefektif eritropoezin ve hücresel düzeyde bloke olan demir kullanımının, B12 replasmanı ile çözüldüğünü ve fonksiyonel olmayan depoların sisteme geri kazandırıldığını düşündürmektedir. Her ne kadar çalışmamızın retrospektif doğası gereği, olguların eş zamanlı demir tedavisi almış olma olasılığı tamamen dışlanamasa da tedavi öncesi veriler bu durumun tedavi ilişkili bir yapay durum olmadığını desteklemektedir. Nitekim başlangıçta vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda demir parametrelerinin beklenenin aksine yüksek değil, bilakis düşük saptanması; bu tablonun sonradan gelişen tedavi süreçlerinden ziyade, hastalığın henüz tedavi verilmeden önceki süreçte çocuklarda farklı bir patofizyolojik dinamikte seyrettiğini göstermektedir.

6. Klinik Yaklaşım Stratejisi: Literatürde yer alan yetişkin odaklı çalışmalarda, vitamin B12 eksikliğine bağlı inefektif eritropoez neticesinde demir tüketiminin azalacağı ve buna bağlı olarak demir parametrelerinin yüksek seyredeceği hipotezi öne sürülmektedir. Ancak n=8366 hastadan oluşan geniş pediatrik çalışma grubumuzun verileri, bu klasik hipotezin aksine vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda ferritin düzeylerinin anlamlı derecede düşük ($p=0,019$), TDBK düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek ($p=0,000$) olduğunu ortaya koymuştur. Bu antitezin pediatrik popülasyondaki birincil nedeni, çocukluk

çağında her iki mikrobesein eksikliğinin ortak nutrisyonel etiyolojiyi paylaşması ve B12 eksikliğinin yarattığı enterosit atrofisine bağı gelişen sekonder demir emilim bozukluğudur. Bulgularımız, çocuklarda B12 eksikliği tespit edildiğinde, inefektif eritropoezin yaratacağı teorik koruyucu etkiye güvenilmemesi ve hastaların mutlak surette eş zamanlı gerçek demir eksikliği açısından dikkatle taranması gerektiğini klinik olarak kanıtlamaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Anaemia. 2025.
2. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Türedi Yıldırım A, Demirbilek H, Saygı S, Aliosmanoğlu C, Söker M. Combined nutritional anemia coexisting with microcytic anemia. *Journal of Dr Behçet Uz Children's Hospital*. 2013;3(1):44-48.
4. National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for vitamin B12. 2022.
5. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040.
6. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316.
7. Basu TK, Dickerson JWT. *Vitamins in human health and disease*. 2003.
8. Moravcova M, Siatka T, Krcmova LK, Matousova K, Mladenka P. Biological properties of vitamin B12. *Nutr Res Rev*. 2025;38(1):338-370.
9. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Vitamin B12: fact sheet for health professionals. 2025.
10. UpToDate. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2026.
11. Temova Rakuša Ž, Roškar R, Hickey N, Geremia S. Vitamin B12 in foods, food supplements, and medicines: a review of its role and properties with a focus on its stability. *Molecules*. 2022;28(1).
12. Yiğit A, Güneş FE. Epigenetics and one carbon metabolism: the role of folate and vitamin B12. *Türkiye Klinikleri J Intern Med*. 2018;3(3):95-101.
13. Zhou G, Patel AS, DelMonte DW, Al Othman B, Houser K, Prakalapakorn SG, et al. Homocystinuria. *EyeWiki*. 2026.
14. Wongkittichote P, Cunningham G, Summar ML, Pumbo E, Forny P, Baumgartner MR, et al. Tricarboxylic acid cycle enzyme activities in a mouse model of methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2019;128(4):444-451.

15. Costanzo M, Caterino M, Cevenini A, Jung V, Chhuon C, Lipecka J, et al. Proteomics reveals that methylmalonyl-CoA mutase modulates cell architecture and increases susceptibility to stress. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14).
16. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T. Vitamin B12 deficiency prevalence study in Mexico. 2011.
17. Bailey RL, Carmel R, Green R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD, et al. Monitoring of vitamin B12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B12. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):552-561.
18. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl).
19. Allen LH. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev.* 2004;62(6 Pt 2).
20. Elgormus Y, Okuyan O, Dumur S, Sayili U, Uzun H. The epidemiology of deficiency of vitamin B12 in preschool children in Turkey. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(10).
21. Tahiroglu V. Serum vitamin B12 levels in children applying to pediatrics outpatient clinics by age and gender. *Medicine Science.* 2023;12(2).
22. Aydoğdu Çolak A, Anlı M, Toprak B, Köse E, Üstüner F. B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters. *Journal of Dr Behçet Uz Children's Hospital.* 2013;2(2):75-79.
23. Mandal P, Chandra J. Vitamin B12 deficiency in children. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2025;41(4):753-764.
24. Hoeks MPA, den Heijer M, Janssen MCH. Adult issues in phenylketonuria. 2009.
25. Procter SB, Campbell CG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome. *J Acad Nutr Diet.* 2014;114(7):1099-1103.
26. Sobczynska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency: clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(6):399-429.
27. Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(3):269-278.

28. Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2023;14(5):585-593.
29. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 6th ed. 2016.
30. Sloan JL, Carrillo N, Adams D, Venditti CP. Disorders of intracellular cobalamin metabolism. 2021.
31. Coelho D, Suormala T, Stucki M, Lerner-Ellis JP, Rosenblatt DS, Newbold RF, Baumgartner MR, Fowler B. Gene identification for the cblD defect of vitamin B12 metabolism. 2008.
32. Akbayram HT, Örkmez M. Hematological findings in children with serum vitamin B12 deficiency. *Journal of Contemporary Medicine*. 2021;11(3):294-297.
33. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-160.
34. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
35. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1720-1728.
36. Coman D, Sampey J. Vitamin B12 deficiency: an update for the general paediatrician. *Pediatrics & Therapeutics*. 2014;4(1).
37. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tanı ve tedavi kılavuzu. 2011.
38. Golding PH. Holotranscobalamin (HoloTC, Active-B12) and Herbert's model for the development of vitamin B12 deficiency: a review and alternative hypothesis. *Springerplus*. 2016;5(1):668.
39. North East and North Cumbria Integrated Care Board. Vitamin B12 guidelines. 2025.
40. World Health Organization. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2024.

41. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
42. World Health Organization. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Geneva: World Health Organization; 2015.
43. North East and North Cumbria Integrated Care Board. Vitamin B12 guidelines. 2025.
44. Cheema A, Bramson J, Bajwa R, Hossain MA, Asif A. Hemolytic anemia: an unusual presentation of vitamin B12 deficiency. *J Hematol Thromboembolic Dis.* 2018;6(1).
45. Chandra J, Kumar P. Diagnosis, treatment and prevention of nutritional anemia in children. 2022.
46. Singh N, Dabas A, Yadav SP, Gupta VK, Sharma A, Kumar R, et al. Comparison of sublingual and intramuscular vitamin B12 in children with nutritional vitamin B12 deficiency megaloblastic anemia. 2026.
47. Mazur M, Ndokaj A, Salerno C, Vallone J, Ardan R, Bietolini S, et al. Efficacy of sublingual and oral vitamin B12 versus intramuscular administration: insights from a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2025;16:1602976.
48. National Institute for Health and Care Excellence. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. 2024.
49. Anastassakis K. Iron (Fe²⁺). In: Anastassakis K, editor. *Androgenetic alopecia from A to Z: Vol 2. Drugs, herbs, nutrition and supplements.* Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 385-398.
50. Strzelecki P, Nowicki D. Tools to study microbial iron homeostasis and oxidative stress: current techniques and methodological gaps. *Front Mol Biosci.* 2025;12:1628725.
51. Malik ZI, Ghafoor MU, Shah S, Abid J, Farooq U, Ahmad AMR. Unlocking iron: nutritional origins, metabolic pathways, and systemic significance. *Front Nutr.* 2025;12:1637316.
52. Xu M. Effects of iron deficiency on children's neurodevelopment. *Theoretical and Natural Science.* 2025;103(1):68-72.
53. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:46-54.

54. Ozdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(1):11-19.
55. Zhong M, Wang Y, Min J, Wang F. Iron metabolism and ferroptosis in human health and disease. *BMC Biol.* 2025;23(1):263.
56. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int.* 2017;21 Suppl 1.
57. Lane DJ, Bae DH, Merlot AM, Sahni S, Richardson DR. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients.* 2015;7(4):2274-2796.
58. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell.* 2005;122(5):789-801.
59. Wallace DF. The regulation of iron absorption and homeostasis. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):51-62.
60. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol.* 2009;122(2-3):78-86.
61. Renassia C, Peyssonnaud C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(3):125-130.
62. Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis: mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. *Nutrients.* 2021;13(11).
63. C GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol.* 2023;10(9).
64. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New insights into iron deficiency anemia in children: a practical review. *Metabolites.* 2022;12(4).
65. Iolascon A, Andolfo I, Russo R, Sanchez M, Busti F, Swinkels D, et al. Recommendations for diagnosis, treatment, and prevention of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Hemasphere.* 2024;8(7).
66. Hamzah EF. Iron deficiency anemia: a comprehensive review of epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and clinical implications. *South Asian Research Journal of Applied Medical Sciences.* 2025;7(6):277-284.
67. Siimes MA, Vuori E, Kuitunen P. Breast milk iron: a declining concentration during the course of lactation. *Acta Paediatr Scand.* 1979.

68. Apu MAI, Halder D, Shuvo MSS, Sarker MR. Iron deficiency in children can impair growth and contribute to anemia. *Am J Health Res.* 2023;11(2).
69. Van Rheenen P. Less iron deficiency anaemia after delayed cord-clamping. *Paediatr Int Child Health.* 2013;33(2):57-58.
70. Abu-Ouf NM, Jan MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Med J.* 2015;36(2):146-149.
71. Ballin A, Berar M, Rubinstein U, et al. Iron state in female adolescents. 1992.
72. Leone G, Arrabito M, Russo G, La Spina M. Iron therapy in pediatric iron deficiency and iron-deficiency anemia: efficacy, safety, and formulation-specific trade-offs: a narrative review. *Hematol Rep.* 2026;18(1).
73. World Health Organization. Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016.
74. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J. Iron requirements of infants and toddlers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):119-129.
75. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Demir gibi Türkiye programı uygulama rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2020.
76. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:105-131.
77. Finch CA, Coleman DH, Motulsky AG, Donohue DM, Reiff RH. Erythrokinetics in pernicious anemia. *Blood.* 1956;11(9):807-820.
78. Hillman RS, Adamson J, Burka E. Characteristics of vitamin B12 correction of the abnormal erythropoiesis of pernicious anemia. *Blood.* 1968;31(4):419-432.
79. Solmaz S, Özdoğu H, Boğa C. Cobalamin deficiency can mask depleted body iron reserves. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(2):255-258.
80. Remacha AF, Sarda MP, Canals C, Queralto JM, Zapico E, Remacha J, et al. Combined cobalamin and iron deficiency anemia: a diagnostic approach using a model based on age and homocysteine assessment. *Ann Hematol.* 2013;92(4):527-531.
82. Çolak A, Zeytinli Akşit M, Şimşek N, Bilgi P, Anıl M. Iron, folate and vitamin B12 status of children and adolescents: single center study in the Aegean Region. *Journal of Dr Behçet Uz Children's Hospital.* 2019.

83. Aziz MA. Iron profile in cobalamin deficiency: a prospective study. 2016.
84. Türk Hematoloji Derneği. B12 vitamini eksikliği tanı ve tedavi kılavuzu.
85. Keskin Y, Moschonis G, Dimitriou M, Sur H, Kocaoğlu B, Hayran O, et al. Prevalence of iron deficiency among schoolchildren of different socio-economic status in urban Turkey. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):64-71.
86. Emre F, Oğuz O. Prevalence of anemia and iron deficiency anemia among elementary school children in Turkey. *Ann Med Res.* 2021;28(3).
87. Celep G, Durmaz Z. Çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi: tek merkez deneyimi. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021;(13):16-29.
88. Kefeli M, Özdemir Z. The evaluation of vitamin B12, folate and iron deficiency prevalence in school-age children. 2021.
89. Berber M, Sipahi T. Altı aylık bebeklerde demir eksikliği anemisi sıklığı ve demir profilaksisi. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 2024;57(1):25-28.
90. Işeri Nepesov M. Prevalence of iron deficiency in infants aged 6-12 months and its relationship with socioeconomic level and iron prophylaxis use. *Zeynep Kamil Medical Journal.* 2024:39-44.
91. Gedfie S, Getawa S, Melku M. Prevalence and associated factors of iron deficiency and iron deficiency anemia among under-5 children: a systematic review and meta-analysis. *Glob Pediatr Health.* 2022;9:2333794X221110860.
92. Sukwuttichai P, Tidwong N, Chaipichit N, Dhippayom T, Dilokthornsakul W, Dilokthornsakul P. Global prevalence of iron deficiency anaemia among children aged 5-12 years: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2026;16:04027.
93. Aygün E. Evaluation of clinical and laboratory findings of children with vitamin B12 deficiency. *Am J Biomed Sci Res.* 2021;11(6):577-581.
94. Shukla P, Pandey SK, Singh J, Bajaj N, Tripathi G, Dwivedi S. Clinico-etio-pathogenesis of vitamin B12, folic acid and iron deficiency in severe acute malnutrition children: a tertiary care hospital experience from Central India. *Indian J Clin Biochem.* 2024;39(2):221-225.
95. Hash R, Sargent M, Katner H. Anemia secondary to combined deficiencies of iron and cobalamin. 1996.

96. Pancheva R, Dzhogova M, Dimitrov L, Nikolova M, Mihaylova G, Panayotova V, et al. Vitamin B12 deficiency in the diagnostic work-up of global developmental delay: a treatable and time-sensitive condition. *Nutrients*. 2026;18(7).

97. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):565-568.

98. Nguyen LT, Buse JD, Baskin L, Sadrzadeh SMH, Naugler C. Influence of diurnal variation and fasting on serum iron concentrations in a community-based population. *Clin Biochem*. 2017;50(18):1237-1242.



8. ÖZET

Giriş ve Amaç: Vitamin B12 ve demir, normal eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli temel hematinik faktörlerdir. Vitamin B12 eksikliğinde DNA sentezinin bozulmasına bağlı olarak inefektif eritropoez gelişmektedir. Bu süreçte eritroid hücreler tarafından alınan demirin önemli bir bölümü fonksiyonel hemoglobin sentezinde kullanılamamakta; intramedüller hücre yıkımı sonrasında yeniden dolaşıma ve retiküloendotelyal sisteme geri dönmektedir. Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinde demir metabolizması normal eritropoezden farklı özellikler gösterebilmekte, bu durum tanı ve tedavi yönetimi sırasında demir durumuna yönelik özel yaklaşımlar gerektirebilmektedir.

Bu çalışmada, çocukluk çağında vitamin B12 eksikliğinde demir parametrelerinin durumunu belirlemek; bu hastaların eş zamanlı demir profillerini değerlendirmek ve vitamin B12 tedavisi sonrasında demir parametrelerinde meydana gelen değişiklikleri ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2020 - Aralık 2024 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, 2-18 yaş aralığında, eş zamanlı vitamin B12 ve demir parametreleri çalışılmış olan 8366 hasta dahil edildi. Hastalar serum vitamin B12 düzeylerine göre B12 eksikliği olanlar (<200 pg/mL) ve olmayanlar ($\geq$ 200 pg/mL) olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar demir parametreleri ve demir eksikliği (DE) sıklığı yönünden karşılaştırıldı. Vitamin B12 eksikliğinin

ağırlığının demir profiline etkisi; ağır eksiklik (<150 pg/mL) ve hafif eksiklik ($150-199$ pg/mL) alt grupları oluşturularak incelendi.

Çalışmanın ikinci aşamasında; vitamin B12 eksikliği saptanan, tedavi verilen, tedavi sonrası ilk 6 ay içinde kontrolü bulunan ve kontrol vitamin B12 düzeyi ≥ 350 pg/mL'ye ulaşan 61 hastada, tedavi öncesi ve sonrası demir parametreleri ile DE sıklığı karşılaştırıldı. Tedavi yanıtları değerlendirilirken, başlangıç vitamin B12 eksikliğinin ağırlığının ve eş zamanlı DE varlığının sonuçlar üzerindeki etkisi analiz edildi. Demir eksikliği tanısı için hem ferritin <15 μ g/L hem de transferrin saturasyonu <0.15 kriterleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 8366 hastanın %52,2'si kız, %47,8'i erkek olup, yaş ortalaması $10,6 \pm 4,7$ yıl idi. Tüm çalışma grubunda vitamin B12 eksikliği sıklığı %22,2 ($n=1854$) olarak saptandı. Vitamin B12 eksikliği olan grupta, eksiklik olmayan gruba kıyasla ortalama ferritin düzeyleri daha düşük ($26,3 \pm 27,3$ 'e karşı $26,5 \pm 24,9$ ng/mL; $p=0,019$) ve TDBK düzeyleri daha yüksek ($388,9 \pm 54,9$ 'a karşı $380,2 \pm 54,3$ μ g/dL; $p<0,001$) bulundu. Kesitsel değerlendirmede, ferritin kriterine (<15 ng/mL) göre DE sıklığı B12 eksikliği olan grupta anlamlı derecede yüksek saptandı (%35,3'e karşı %32,8; $p=0,045$). TS kriterine (<0.15) göre DE sıklığı ise gruplar arasında benzerdi ($p=0,848$). Vitamin B12 eksiklik derecesine göre yapılan analizde; TS kriterine göre DE sıklığı ağır B12 eksikliği grubunda %40,2, hafif eksiklik grubunda %33,8 ve eksiklik olmayan grupta %36,4 bulunarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p=0,022$).

Vitamin B12 tedavisi sonrasında kontrol B12 düzeyi ≥ 350 pg/mL'ye ulaşan 61 hastanın (yaş ortalaması $11,5 \pm 4,7$ yıl; %59 kız) analizinde; tedaviyle birlikte serum demiri ($61,0 \pm 32,4$ 'ten $74,3 \pm 32,6$ µg/dL'ye; $p=0,012$) ve TS ortalamalarında ($16,2 \pm 9,1$ 'den $20,0 \pm 8,7$ 'ye; $p=0,007$) istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Ferritin ve TDBK düzeylerindeki değişimler ise anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Başlangıç B12 eksiklik ağırlığına göre yapılan alt grup analizinde; tedavi sonrasında serum demiri ($p=0,007$) ve TS ($p=0,005$) düzeylerindeki anlamlı yükselmenin hafif B12 eksikliği olan grupta belirginleştiği görüldü.

Başlangıç demir durumuna göre yapılan analizde ise; başlangıçta DE olan (ferritin <15 ng/mL) hastalarda B12 tedavisi sonrasında ferritin ($7,7 \pm 4,4$ 'ten $16,4 \pm 12,9$ ng/mL'ye), serum demiri ve TS değerlerinde anlamlı artış, TDBK değerinde anlamlı düşüş izlendi; bu grupta DE sıklığı %100'den %54,6'ya geriledi ($p=0,001$). Başlangıçta DE olmayan grupta ise tedavi sonrasında 7 hastada (%18) ferritin düzeyinin 15 ng/mL'nin altına gerilediği saptandı ($p=0,012$).

Sonuç: Bu çalışma, çocuklarda vitamin B12 eksikliğine sıklıkla DE'nin de eşlik ettiğini ve B12 eksikliğinin demir parametrelerini doğrudan etkilediğini göstermektedir. Vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda demir depoları daha düşüktür ve DE oranı daha yüksektir. Özellikle ağır vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda, transferrin saturasyonunun düşmesiyle belirginleşen işlevsel bir demir yetersizliği tablosu dikkat çekmektedir.

Vitamin B12 tedavisi verilmesi, vücutta yeni kan yapımını uyarak serum demiri ve transferrin saturasyonunda belirgin bir artış sağlamış görünmektedir. Başlangıçta DE olan hastalarda, B12 tedavisi sonrasında hem demir parametreleri

düzelmiş hem de DE sıklığı anlamlı oranda azalmıştır. Ancak, başlangıçta demir depoları normal olan çocukların bir kısmında, B12 tedavisiyle hızlanan kan yapımına bağlı olarak demir depolarının tükenebildiği ve yeni bir DE tablosunun gelişebildiği saptanmıştır. Sonuç olarak; vitamin B12 eksikliği olan pediatrik hastalar tanı anında demir durumu açısından değerlendirilmeli ve optimal tedavi sonuçlarından emin olmak için tedavi sürecinde demir parametreleri izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: Vitamin B12 eksikliği, Demir eksikliği, Ferritin, Eritropoez, Çocukluk çağı

9. SUMMARY

Background and Objective: Vitamin B12 and iron are essential hematinic factors required for the maintenance of normal erythropoiesis. Vitamin B12 deficiency leads to ineffective erythropoiesis due to impaired DNA synthesis. During this process, a significant portion of the iron taken up by erythroid cells cannot be utilized for functional hemoglobin synthesis, and it returns to the circulation and the reticuloendothelial system following intramedullary cell destruction. Consequently, iron metabolism in vitamin B12 deficiency may exhibit distinct characteristics compared to normal erythropoiesis, which may require specific approaches regarding iron status during diagnosis and treatment management.

This study aimed to determine the status of iron parameters in childhood vitamin B12 deficiency, to evaluate the concurrent iron profiles of these patients, and to demonstrate the changes occurring in iron parameters following vitamin B12 treatment.

Material and Methods: This retrospective study included 8366 patients aged 2–18 years who presented to the outpatient clinics of Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics between January 2020 and December 2024, and whose vitamin B12 levels and iron parameters were evaluated concurrently. Patients were divided into two groups based on serum vitamin B12 levels: those with B12 deficiency (<200 pg/mL) and those without B12 deficiency (≥ 200 pg/mL). The groups were compared in terms of iron parameters and the prevalence

of iron deficiency (ID). The impact of the severity of vitamin B12 deficiency on the iron profile was examined by creating subgroups of severe deficiency (<150 pg/mL) and mild deficiency (150–199 pg/mL).

In the second stage of the study, pre- and post-treatment iron parameters and ID prevalence were compared in 61 patients who were diagnosed with vitamin B12 deficiency, received treatment, had a follow-up control within the first 6 months post-treatment, and achieved a control vitamin B12 level of ≥ 350 pg/mL. While evaluating treatment outcomes, the effects of baseline vitamin B12 deficiency severity and the presence of concurrent ID on the results were analyzed. For the diagnosis of iron deficiency, a co-presence of both ferritin <15 $\mu\text{g/L}$ and transferrin saturation <15% was used as the criterion.

Results: Of the 8366 patients included in the study, 52.2% were female and 47.8% were male, with a mean age of 10.6 ± 4.7 years. The prevalence of vitamin B12 deficiency in the entire study cohort was 22.2% (n=1854). In the group with vitamin B12 deficiency, mean ferritin levels were significantly lower (26.3 ± 27.3 vs. 26.5 ± 24.9 ng/mL; $p=0.019$) and total iron-binding capacity (TIBC) levels were significantly higher (388.9 ± 54.9 vs. 380.2 ± 54.3 $\mu\text{g/dL}$; $p<0.001$) compared to the non-deficient group.

In the cross-sectional evaluation, the prevalence of ID according to the ferritin criterion (<15 ng/mL) was significantly higher in the B12-deficient group (35.3% vs. 32.8%; $p=0.045$). The prevalence of ID according to the transferrin saturation (TSAT) criterion (<15%) was similar between the groups ($p=0.848$). In the analysis based on the severity of vitamin B12 deficiency, the prevalence of ID

according to the TSAT criterion was 40.2% in the severe B12 deficiency group, 33.8% in the mild deficiency group, and 36.4% in the non-deficient group, demonstrating a statistically significant difference among the groups ($p=0.022$).

In the analysis of the longitudinal stage involving 61 patients (mean age 11.5 $\pm$ 4.7 years; 59% female) whose control B12 levels reached ≥ 350 pg/mL after vitamin B12 treatment; a statistically significant increase was observed with treatment in mean serum iron (from 61.0 $\pm$ 32.4 to 74.3 $\pm$ 32.6 ug/dL; $p=0.012$) and mean TSAT (from 16.2 $\pm$ 9.1% to 20.0 $\pm$ 8.7%; $p=0.007$). Changes in ferritin and TIBC levels were not statistically significant ($p>0.05$). In the subgroup analysis performed according to the baseline severity of B12 deficiency, the significant increase in serum iron ($p=0.007$) and TSAT ($p=0.005$) levels post-treatment was found to be prominent in the mild B12 deficiency group.

In the analysis conducted according to baseline iron status; patients with baseline ID (ferritin <15 ng/mL) showed a significant increase in ferritin (from 7.7 $\pm$ 4.4 to 16.4 $\pm$ 12.9 ng/mL), serum iron, and TSAT values, along with a significant decrease in TIBC values after B12 treatment; the prevalence of ID in this group decreased from 100% to 54.6% ($p=0.001$). Conversely, in the group without baseline ID, ferritin levels fell below 15 ng/mL in 7 patients (18%) after treatment ($p=0.012$).

Conclusion: This study demonstrates that vitamin B12 deficiency in children is closely associated with altered iron metabolism, and vitamin B12 replacement therapy significantly improves iron parameters. In patients with baseline iron deficiency, vitamin B12 treatment alone leads to a significant increase

in ferritin, serum iron, and transferrin saturation, while substantially reducing the prevalence of iron deficiency. This improvement highlights the critical role of vitamin B12 in restoring effective erythropoiesis and optimizing iron utilization. Although a small subset of patients with normal baseline iron stores may experience a decrease in ferritin levels due to accelerated blood cell production, the primary impact of B12 therapy is the overall improvement of iron status. In conclusion, pediatric patients with vitamin B12 deficiency should be evaluated for iron status at diagnosis, and iron parameters should be monitored during treatment to ensure optimal therapeutic outcomes.

Keywords: Vitamin B12 deficiency, Iron deficiency, Ferritin, Erythropoiesis, Pediatrics

10. EKLER

Ek-1. Veri Toplama Formunda Yer Alan Değişkenler

HASTA BİLGİLERİ

Ad-Soyad (baş harfleri ile belirtilecek)	
Yaş	
Cinsiyet	
Başvuru Tarihi	
Başvuru Yeri	

İLK BAŞVURUDA DEĞERLENDİRMEYE ALINACAK LABORATUVAR BULGULARI

Vitamin B12 Düzeyi	
Demir	
Total demir bağlama kapasitesi	
Transferrin saturasyonu	
Ferritin	

TEDAVİ BİLGİLERİ

Kullanılan Vitamin B12 preparatı ve dozu	
Vitamin B12 Tedavi Süresi	

TEDAVİ SONRASI DEĞERLENDİRMEYE ALINACAK LABORATUVAR BULGULARI

Vitamin B12 Düzeyi	
Demir	
Total demir bağlama kapasitesi	
Transferrin saturasyonu	
Ferritin	

Ek-2. Etik Komisyon Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 28.11.2025-E.1397028



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Komisyonu



Sayı : E-77082166-302.08.01-1397028
Konu : Bilimsel ve Eğitim Amaçlı

28.11.2025

Sayın Prof. Dr. Deniz ASLAN
Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Deniz ASLAN, Elif Nur KÖSE ve Sena TÜRKMEN'den oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Arş. Gör. Elif Nur KÖSE'nin uzmanlık tez çalışması olan "*Vitamin B12 Eksikliği Olan Çocuklarda Eş Zamanlı Demir Parametrelerinin Durumunu Saptama ve Vitamin B12 Tedavisiyle Olan Değişimini Değerlendirme*" başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Komisyonumuzun 25.11.2025 tarih ve 18 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Araştırma Kod No: 2025 - 1996

Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Komisyon Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSVPFAA8U2

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/gazi-universitesi-ebys>

Emniyet Mahallesi Bandırma Caddesi No :6/1 06560 Yenimahalle/ANKARA
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>
Kep Adresi: gaziuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için :Melek Yeşilova Kaya
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:3548401



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



