



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DEMİR EKSİKLİğİ ANEMİSİNDE GÜNLÜK, GÜN AşIRI VE HAFTADA
BİR GÜN VERİLEN DEMİR TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Mahmut ALGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**DEMİR EKSİKLİğİ ANEMİSİNDE GÜNLÜK, GÜN AşIRI VE HAFTADA
BİR GÜN VERİLEN DEMİR TEDAVİLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Mahmut ALėL

Tez Danışmanları:

DOÇ. DR. FATİH METE

DOÇ. DR. ÖZLEM BOSTAN GAYRET

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2020

TEŞEKKÜR

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübesini her fırsatta asistan hekimlerine aktaran, kliniğimizde her zaman desteğini ve yardımını hissettiğimiz, yalnız bilgi donanımı değil adaleti, anlayışı ve vizyonuyla bizlere örnek olan, 4 senelik asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, saygıdeğer hocalarım Çocuk Kliniği İdari Sorumlumuz Doç. Dr. Fatih Mete ve Eğitim Sorumlumuz Doç. Dr. Meltem Erol'a; asistanlığım süresince hem bilgi ve tecrübelerini paylaşmış, hem de her anlamda yanımda desteklerini hissettiren, mesleki olarak beni hiç yalnız bırakmayan, hayattaki duruşlarıyla bana örnek olan, çok değerli hocalarım Doç. Dr. Özlem Bostan Gayret ve Uzman Dr. Özgül Yiğit'e; birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum, bilgilerini, desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, güler yüzlü uzmanlarıma, birlikte keyifle çalıştığım, onlar yanımda olduğu için gece gündüz çalışmaktan yorulmadığım, hayatımın zor ama bir o kadar da güzel günlerini geçirdiğim, çok sevgili Çocuk Kliniği asistanları arkadaşlarıma; 4 senelik yorucu asistanlık sürecim boyunca, maddi manevi destekleriyle, her zaman sonsuz sabır ve emekleriyle yanımda olan, kendilerinden güç alarak yoluma devam edebildiğim canım aileme teşekkürlerimle....

Dr. Mahmut Algül

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	vii
SUMMARY.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hematopoez ve Eritropoez	2
2.2. Eritropoez	3
2.3. Hemoglobin ve Eritrositler	4
2.4. Demir.....	7
2.5. Demirin Vücutta Dağılımı	9
2.6. Demirin Emilimi.....	10
2.7. Anemi	17
2.8. Demir Eksikliği Anemisi	20
2.9. Etyoloji	21
2.10. Patogenez.....	24
2.11. Klinik Bulgular	26
2.12. Demir Eksikliğinde Laboratuvar Bulguları	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Çalışmanın Tanımlamaları.....	43
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	61

6. SONUÇ	64
7. KAYNAKLAR.....	65
8. EKLER	76
Etik Kurul Kararı.....	76
9. ÖZGEÇMİŞ	79



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Demir içeren proteinler ve işlevleri	8
Tablo 2: Gastrointestinal Sistemden Non-Hem Demir Absorbsiyonunu Etkileyen Faktörler	12
Tablo 3: Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı (-2 SD)	18
Tablo 5: Demir Eksikliği Nedenleri	23
Tablo 6: Demir Eksikliği Gelişim Evreleri	25
Tablo 7: Demir Eksikliğinin Vücuda Etkileri	28
Tablo 8: Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları	35
Tablo 9: Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler	35
Tablo 10: Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı	36
Tablo 11: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	47
Tablo 12: Parametrelerin başlangıç ve kontrol değerlerinin ortalamaları	48
Tablo 14: Parametrelerin başlangıç ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 15: Gruplar arasında başlangıç ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Hematopoez evreleri, eritrosit gelişim basamakları	4
Şekil 2: İnsanda hem biosentez yolağı	7
Şekil 3: Demirin vücutta dağılımı	9
Şekil 4: Yenidoğan döneminde demir emilimi	11
Şekil 5: Demir Absorbsiyonunun Moleküler Şeması; villöz epitelyal hücrelerden demir absorbsiyonu	11
Şekil 6: Memeli Hücresinde Demirin Hücre İçine Alımı ve Hücreden Salınması	13
Şekil 7: Demirin plasmaya taşınması	17
Şekil 8: Hepsidin düzenlenmesi	17
Şekil 9 :Demir eksikliğinde klinik bulgular	30
Şekil 10: Periferik Yayma Örneği	32
Şekil 11: Gruplarda HG değerinin değişimi	52
Şekil 12: Gruplarda HTC değerinin değişimi	53
Şekil 13: Gruplarda demir değerinin değişimi	55
Şekil 14: Gruplarda ferritin değerinin değişimi	56
Şekil 15: Gruplarda TDBK değerinin değişimi	58
Şekil 16: Gruplarda transferin saturasyon değerinin değişimi	59

KISALTMALAR

DSÖ (WHO)	: Dünya Sağlık Örgütü
DMT1	: Divalan metal taşıyıcı 1
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
MCV	: Ortalama eritrosit hemoglobini
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
SD	: Serum demiri
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
DEA	: Demir eksikliği anemisi
ALA	: D-aminolevülinat
FPN	: Ferrroportin
Hp	: Hephaestin
vWh	: von Willebrand hastalığı
MAO	: Monoamin oksidaz
FEP	: Serbest eritrosit protoporfirini
sTFR	: Serum transferrin reseptörü
Chr	: Retikülosit hemoglobin içeriği
PANK 2	: Pantothenate kinaz 2

ÖZET

Giriş ve Amaç: Demir eksikliği anemisi çocuklarda sık görülen ve önemli klinik semptomlara neden olan bir hastalıktır. Demir eksikliği anemisi olan çocukların yeterli düzeyde ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi çocukların büyüme ve gelişmesi için çok önemlidir. Üç - dört ay süre ile demir kullanımı önerilen, günde 2-3 kez verilen ve beslenme düzeni ile saat ayarlamaları gerektiren bu tedaviye uyum çocuklar için oldukça zordur. Ayrıca Fe⁺² preparatların tatlarının kötü olması nedeniyle uyumu daha da zorlaştırmaktadır. Bu çalışmamız her gün verilen ağızdan demir tedavisine alternatif, gün aşırı ve haftada bir gün olmak üzere iki farklı tedavi metodu verilerek etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza çocuk polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda demir eksikliği anemisi tanısı konulan 1-16 yaş aralığında 135 hasta alındı. Demir eksikliği anemisi tanısı, hemoglobin, MCV, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu ve ferritin gibi laboratuvar tetkikleri ile konuldu. Hb değeri yaşa göre -2 SD altında ve ferritin 12 ng/ml'nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi. Araştırmaya alınacak hastalar randomize 3 gruba bölündü. +2 değerlikli demir preparatı 4mg/kg/günden hesaplanarak bir gruba günlük, bir gruba gün aşırı ve bir gruba da haftada bir gün verildi. Tedaviden 3 ay sonra tedaviye yanıt değerlendirilerek gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen demir eksikliği anemisi olan 135 hastanın %45,2'si (n=61) kadın, %54,8'i (n=74) erkektir. Gruplar arasında yaş, yaş grupları, cinsiyet, boy ve kilo bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Haftada bir gün grubunun tedavi sonrası hemoglobin, hematokrit, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyon ortalamaları her gün ve gün aşırı gruplarına göre belirgin düşük bulundu. Her gün ve gün aşırı gruplarının tedavi sonrası demir, total demir bağlama kapasitesi ve transferin saturasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Her gün grubunun hemoglobin, hematokrit ve ferritin artışı gün aşırı grubundan daha yüksek bulundu ancak gün aşırı grubunda da ciddi düzelmeler görüldü. Tedavi sonunda anemin devam etmesi haftada bir gün grubunda diğer iki gruba göre daha yüksekti. Her gün ile gün aşırı tedavi grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Sonuç: Bu çalışmamızda ve literatürde yer alan diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar, demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tedaviye uyumsuzluk ve sindirim sistemi yan etkileri olduğunda aralıklı olarak uygulanacak gün aşırı demir tedavisini günlük tedaviye alternatif olarak desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Demir eksikliği anemisi, çocuk, klasik demir tedavisi, alternatif demir tedavisi



SUMMARY

Introduction and Aim: Iron deficiency anemia is a common disease in children and causes important clinical symptoms. Sufficient and effective treatment of children with iron deficiency anemia is very important for the growth and development of children. The treatment which recommended use of iron for 3-4 months, given 2-3 times a day and requires adjustments to the diet and time is very difficult for children adaptation of treatment. Also, Fe⁺² preparations' poor taste makes difficult the adaptation too. The aim of this study is compare to the efficacy of two different treatment modalities which daily and weekly, as an alternative to oral iron treatment given daily.

Material and Method: The study included 135 patients aged 1-16 years who were admitted to pediatric clinic and diagnosed as iron deficiency anemia. The diagnosis of iron deficiency anemia was made by laboratory tests such as hemoglobin, MCV, serum iron, serum iron binding capacity, transferrin saturation and ferritin. Patients with Hb values below -2SD for age and ferritin below 12 ng/ml were considered as iron deficiency anemia. Patients were divided into three randomized groups. Fe⁺² preparation was calculated from 4mg / kg / day and given to first group to daily, to second group to every other day and to third group once a week. 3 months after the treatment, the response to treatment was evaluated and the groups were compared.

Findings: 135 patients with iron deficiency anemia that 45.2% (n=61) female and 54.8% (n=74) male were included in our study. There was no significant difference between the groups in terms of age, age groups, gender, height and weight. The hemoglobin, hematocrit, ferritin, iron, iron binding capacity and transferrin saturation means values of the third group (once a week) were significantly lower than the first (daily) and second (every other day) groups. There was no statistically significant difference between iron, total iron binding capacity and transferrin saturation of the first and second groups. Hemoglobin, hematocrit and ferritin increase of the first group was higher than the second group, but the second group showed significant improvements. The continuation of anemia at the end of treatment was

higher in the third group than the other two groups. There was no significant difference between the first and second treatment groups.

Result: The results of this study and other studies in the literature support that when observe non-adaptation to treatment and digestive system side effects in children with iron deficiency anemia, every other day iron treatment as an alternative to daily treatment.

Key words: Iron deficiency anemia, child, classic iron treatment, alternative iron treatment



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği anemisi özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha fazla olmak üzere tüm ülkelerde sık görülen nutrisyonel anemidir (1,2). Önemli sağlık sorunlarından birisi olan demir eksikliği anemisi ile ilgili dünyada birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, ülkemizde yeterli ve geniş kapsamlı araştırma sayısı azdır. Yapılan araştırmalarda demir eksikliği anemisinin sosyoekonomik yönden geri kalmış bölgelerde ve özellikle süt çocuklarında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (3, 4, 5). Demir eksikliği anemisi prevalansında; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye eklendiği ay ve demirden zenginleştirilmiş mamaların kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkeler arasında değişiklikler saptanabilmektedir (6). Ülkemizde de bölgeler arası farklı prevalans değerleri olduğu görülmektedir (7, 8). Demir eksikliği anemisinin, toplum sağlığı sorunu olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen, insidansında önemli bir düşüş sağlanamamıştır. Türkiye’de çocuk yaş grubunda yapılan bazı araştırmalarda demir eksikliği anemisinin sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (9, 10). Büyüme ve gelişme esnasında eritropoezin artması nedeniyle en fazla süt çocuğu ve adolesan döneminde sorun olmaktadır. Demir eksikliği anemisi sonucunda halsizlik, iştahsızlık, büyüme gelişme geriliği, mental ve motor gerilik, enfeksiyonlara yatkınlık oluşmaktadır (11, 12). Demir eksikliği anemisinin tedavisinde elementer demir 3-6mg/kg/gün 2-3 doza bölünerek uygulanır. Tedavinin en az üç ay sürmesi, Fe +2 değerlikli demir preparatlarının tatlarının güzel olmaması, her gün ilaç alımının gerekmesi çocuklarda uyum problemlerine neden olmakta ve tedavide başarısızlığa yol açmaktadır (13, 14). Divalan metal taşıyıcı 1’in (DMT1) keşfedilmesiyle bağırsak epitel hücre yüzeyindeki taşıyıcıların demirle sature olduğunda daha fazla demirin emilemediği de artık iyi bilinmektedir (13, 15). Bunlardan dolayı son yıllarda çeşitli çalışmalarda klasik tedaviye alternatif tedaviler araştırılmıştır (16, 17). Haftada bir gün veya 2-3 gün olacak şekilde verilen demir tedavileri ile başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir (18, 19). Bu çalışmada demir eksikliği anemisi olan çocuklara klasik demir tedavisine alternatif olarak gün aşırı ve haftada bir gün demir tedavisi verilerek bu tedavi modellerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez ve Eritropoez

İntrauterin hematopoezin 3 dönemi bulunmaktadır. Bunlar mezoblastik dönem, hepatik dönem ve myeloid dönemleri olarak sınıflandırılır.

Mezoblastik dönem; gebeliğin 2. haftasında embriyonal mezenkimal dokudan oluşan kan hücrelerinin vitellus kesesinde görülmesi ile başlar. Vitellus kesesinde kaynaşıp bir araya gelen hücrelerin iç kısımlarından ilk kan hücreleri yani hemositoblastlar oluşur. Hücrelerin dış kısımlarından ise damarlar oluşur. Embriyoda ilk görülen kan hücreleri, primitif megaloblastik hücrelerdir. Bu primitif hücreler iri çekirdekli ve hipokrom hücreleri oluştururlar. Bu tür hematopoez yaklaşık 6 hafta sürmektedir. Gebeliğin 7. haftasından başlayarak eritrosit yapımı normoblastik eritropoez ile olur. Onuncu gebelik haftasında kan yapımının %90'ı normoblastiktir (6). Mezoblastik dönemde hemoglobinin (Hb) globin bölümü 4 Σ zincirinden oluştuğu için Gower Tip I, bir süre sonra 2 α , 2 Σ zincirinden oluştuğu için Gower Tip II Hb adını alır.

Hepatik dönemde; fetal Hb (Hb F) Hb'in globin bölümü 2 α , 2 γ zincirinden oluşur. Hepatik dönem gestasyonel 6-8. haftadan başlar ve ikinci üç aylık dönemde başlıca hematopoez yeri karaciğerdir ancak beşinci gebelik ayından sonra karaciğerde eritrosit yapımı giderek azalır ve doğumdan sonraki bir haftaya kadar devam eder.

Miyeloid evrede; kemik iliğinde 15-16. gebelik haftalarında hematopoez başlar ve gebeliğin son aylarında ve postnatal dönemde normal şartlarda kemik iliği başlıca organdır. İntrauterin 3. ayda kısa süreli ve önemsiz derecede dalak, timus ve lenf nodlarında da kan yapımı görülür (20). Gebeliğin son günlerinde fetusta kan yapımı erişkine oranla daha hızlıdır. Kemik iliği tümüyle kırmızı ilik ile doludur. Myeloid dönemde erişkin Hb (Hb A)'nin globin bölümü 2 α (141 aa), 2 β (146 aa) zincirinden oluşur ve yaşam boyu bu hemoglobin devam eder.

Beş yaşına kadar bütün kemiklerin iliğinde eritrosit üretimi olmaktadır. Fakat yaklaşık 20 yaşından sonra, humerus ve tibia'nın proksimal bölümleri dışında, uzun kemiklerin iliği yağlı ilik durumuna geçer ve artık eritrosit üretimi yapmaz. Bu yaştan

sonra alyuvarlar, sternum, kaburga ve kalça kemikleri gibi membranöz kemiklerin iliğinde gelişir. Hatta bu kemiklerde bile yaş ilerledikçe üretim azalır (21). Bazen çeşitli faktörler kemik iliğini uyararak, daha fazla miktarda eritrosit yapımına neden olur (22). Bu durumda, üretimi durdurmuş olan iliklerde yeniden hücre yapımı olduğu gibi, aktif ilikte de hiperplazi sonucu normalden çok daha fazla eritrosit üretilir (23).

2.2. Eritropoez

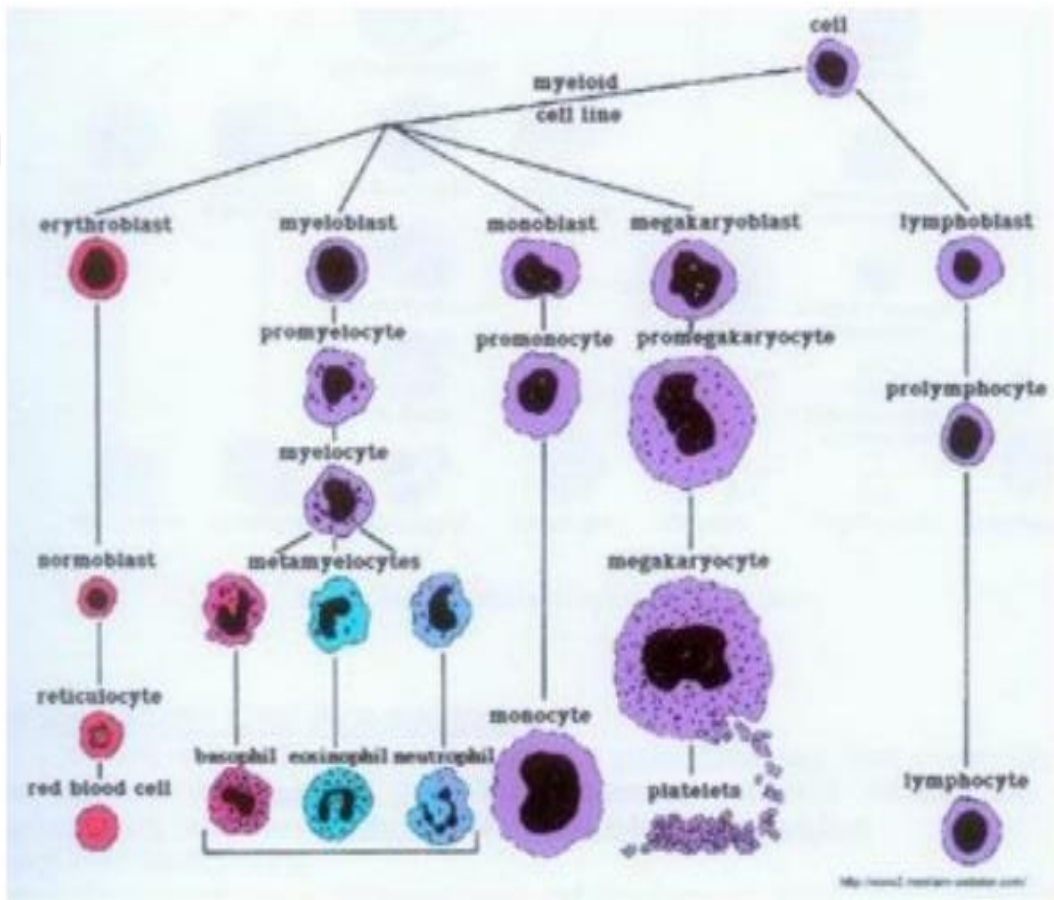
Kemik iliğinde pek çok pluripotent hematopoetik kök hücre bulunur ve bunlardan her tip kan hücresi gelişebilir. Fakat sayıları yaşla azalır. Kök hücreler tek yönlü, unipotent kök hücreye dönüşerek eritrosit veya lökosit gibi belirli tip hücrelerin gelişmesine neden olurlar. Bu hücrelere genellikle yönlendirilmiş hücre adı verilir. Bununla beraber bu unipotent hücreler morfolojik görünümleri bakımından ayırt edilemezler. Gerçekte pluripotent hücreler gibi geniş lenfositlere benzeyen bir görünümleri vardır (20).

İnterlökinler, büyüme faktörleri, ekstramedüller matris proteinleri ve diğer stromal maddelerin etkisi altında eritrositer seri gelişir (24, 25). Eritrositer seride ilk hücre proeritroblasttır ve uzun süreli uyarı ile kök hücreden çok sayıda proeritroblast oluşur. Proeritroblastlar bir kere oluştuktan sonra birçok kez bölünerek olgun eritrositler meydana getirir. Proeritroblasttan oluşan ilk kuşak, bazik boyalarla boyandığı için bazofil eritroblast adını alır. Eritroblastlarda çok az hemoglobin sentezi olur. Bundan sonraki evre olan polikromatofil eritroblastlar, yeteri kadar kırmızı renkli hemoglobin oluşturduğu için polikromatofilik görünümündedir. Daha sonra büyük miktarda hemoglobin sentezinden dolayı kırmızıya boyanan hücrelere ortokromotik eritroblast denir (21).

Bu hücrelerin sitoplazması %34 oranında hemoglobinle dolduktan sonra nükleusları çok küçük bir hacme yoğunlaşır ve hücreden atılır. Bu sırada endoplazmik retikulum da kaybolur. Bu evredeki hücrelere, golgi organı kalıntısı, mitokondri ve pek az öteki endoplazmik organelleri içeren az miktarda bazofilik materyal taşıdığı için retikülosit adı verilir (26).

Retiküositlerde kalmış olan bazofilik materyal, bir iki gün içinde kaybolur ve olgun eritrositler meydana gelir. Retiküositlerin ömürleri çok kısa olduğu için kandaki tüm eritrositler içindeki oranı %1'den daha azdır (27).

Olgun eritrosit, 8 µm çapında, çekirdeksiz disk şekilli ve dolaşımında kapiller damar duvarında bir taraftan diğer tarafa geçebilmek için esnek ve katlanabilir yapıdadır. Eritrositte membran bütünlüğü hücre içi ATP yapımıyla devam ettirilir. Eritrositlerin ortalama yaşam süresi 100-120 gündür (28). (Şekil 1)



Şekil 1: Hematopoz evreleri, eritrosit gelişim basamakları

2.3. Hemoglobin ve Eritrositler

Hemoglobin (Hb), molekül ağırlığı 65400 D olan, maksimum çapı 6.4 nm olan tetramerik bir proteindir. Hemoglobin, demir içeren dört adet HEM (Protoporfirin ve demir) ve bunların kovalent bağlarla her birine bağlı globulin zincirlerinden oluşan tetramerik bir yapı gösteren, dört molekül oksijen içeren bir moleküldür. Polipeptit

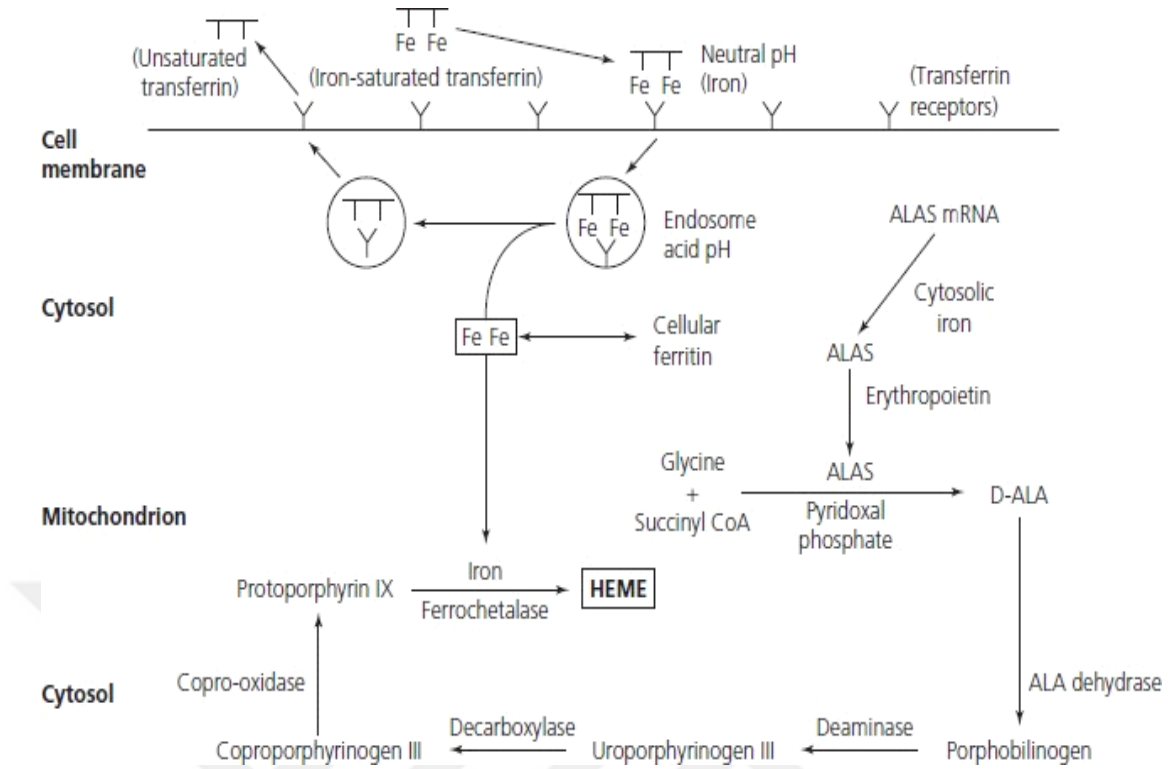
aminoasit dizilimleri primer yapıyı oluşturur. Her bir zincirin alfa heliks oluşturarak kıvrılması sekonder yapıyı ve helikslerin birbiri üzerine katlanması tersiyer yapıyı oluşturur. Hem ve globin arasındaki dinamik etkileşimden dolayı oksijen transport özelliği reversibldir.

Eritrositlerde sitoplazma proteini osmotik basıncı sağlar. Sitoplazma proteininin en önemli kısmını %98 hemoglobin oluşturur. İnsan erişkin hemoglobininin çoğunluğunu HbA (2 α ve 2 β zinciri) oluşturur. Az miktarda (%2,5-3,5) HbA2 ve %1'den az miktarda HbF bulunmaktadır. HbA, iki α -globin zinciri ve iki β -globin zincirinden meydana gelir. α -globin zinciri, 141 amino asit; β -globin zinciri de 146 amino asit içerir. Hb A2, iki α -globin zinciri ve iki δ -globin zincirinden oluşmaktadır, δ -globin zinciri 146 amino asit içerir. Hb F ise iki α -globin zinciri ve iki γ -globin zincirinden meydana gelir, γ -globin zinciri 146 amino asit içermektedir.

Globin zincirleri farklı hemoglobinlerde değişir ve bu farklılıklar alfa, beta, epsilon, gamma, zeta olarak ifade edilir. Gestasyonun erken döneminde epsilon zinciri yapılıdır. Gower I, hemoglobini 2 zeta ve 2 epsilon zincir içerir. Daha sonra Portland hemoglobini ortaya çıkar. 5-7. gebelik haftasında embriyonun hemoglobin yapısı %42 Gower I, %24 Gower II, %34 HbF den oluşur. Gestasyonun üçüncü ayından doğuma kadar HbF hakimdir. Altı aylık fetusta total hemoglobinin %90-95'i HbF'dir. Bu oran giderek azalarak doğumda ortalama %70'e iner. Doğumdan sonraki birkaç günde hemoglobin ve eritrosit yapımı hızı hızlıca düşer. Doğumda %55-85 oranında olan HbF doğumdan sonra hızla düşer (37). Hem sentezi, mitokondri ve sitozolde gerçekleşen basamaklarla olur. Glisin ve süksinil koA'dan hem sentezlenmesi, sekiz enzimatik basamak ile gerçekleşir. Hem sentezinde ilk reaksiyon ve son üç reaksiyon mitokondride, diğerleri sitozolde meydana gelir. Hem biyosentezi için ilk reaksiyon ALA sentaz (5'-aminolevülinat sentaz) enzimi yardımı ile mitokondride, glisinden D-aminolevülinat (ALA) oluşumudur. Bu basamağı piridoksal fosfat ve süksinil koA aktive eder (Şekil 2). Bu enzim hız belirleyicidir ve bu enzim steroid, ilaçlar ve çeşitli kimyasallar tarafından karaciğerde indüklenebilir. Eritrositlerin en önemli fonksiyonu akciğerden dokulara oksijen taşınmasını sağlayan hemoglobin içeriğidir. Ayrıca CO₂ ve H₂O reaksiyonlarında görev alan karbonik anhidraz enzimine sahiptir. Hemoglobin, oksijen taşıyan bir protein olduğu için oksijene yeteri kadar afinitesi olmalıdır. Ancak

bu afinite, oksijeni akciğerde bağlaması ve oksijen ihtiyacı olan dokulara bırakabilmesine olanak sağlar. Eritropoez, dolaşımdaki eritrositlerin sayı ve fonksiyonu, kardiyovasküler, pulmoner, renal etkiler ve dokulardan salınan aktif maddelerin kemik iliğine etkisi ile hassas bir şekilde ayarlanır. Sağlıklı bir eritropoez için vitamin B12 ve folik asite ihtiyaç vardır. B12 vitamini DNA sentezi için gereklidir. B12 vitamini eksikliği nükleusun olgunlaşmasını duraklatır ve bölünmenin geri kalmasına yol açar. Folik asit DNA sentezi için gerekli nükleotitlerden biri olan deoksitimidilat oluşumunda deoksiurodilatin metilasyonunu hızlandırır. Yenidoğanda ortalama Hb değeri 17 g/dl'dir. İntrauterin dönemdeki HbF'nin artmış oksijen afinitesi ve düşük arteriyel oksijen basıncı nedeniyle yeni doğanlar polisitemiktir. Ekstrauterin oksijenden zengin çevre nedeniyle, doğumla birlikte arteriyel oksijenizasyon artmakta ve eritropoetin konsantrasyonu azalmaktadır. Hem kısa ömür hem de azalmış yapım nedeniyle term bebeklerde hemoglobin düzeyi ilk 8-10 haftaya kadar azalmakta ve Hb 11 g/dl civarına gerilemektedir. Buna "yenidoğanın fizyolojik anemisi" denir (fizyolojik anemide Hb alt sınırı 9.5 g/dl'dir). Bu aşamadan sonra eritrosit yapımı ve hemoglobin konsantrasyonu artmaktadır. İlk bir yıl içinde vücut ağırlığındaki ve kan volümündeki artışa (yaklaşık 3 kat artış) rağmen hemoglobin değeri ortalama 11-13 g/dl düzeyinde sabitlenmektedir. Morfolojik olarak erişkinlerde eritrositlerin %70'i bikonkav, %27'si konkav ve vakuolsüzdür. Yenidoğan eritrositleri morfolojik olarak da erişkinden farklılık gösterir. Membranda sülfidril, tokoferol düzeyleri azalmıştır ve bu nedenle yenidoğan eritrositleri kolay hemoliz olur.

Prematüre bebeklerde eritrosit yaşam süresi 35-50 gün civarındadır ve eritrosit kitlesinin her gün yaklaşık %1,5'i yıkılır. Doğumdan 2-6 saat sonra yenidoğanların kan volümü ortalama 85 ml/kg'dır. Prematürelerde bu değerler daha yüksektir ve 89-105 ml/kg olarak bildirilmiştir. Miadında doğmuş bir yenidoğanda birinci ayda kan volümü 73-77 ml/kg'dır(55-37). Travay süresinde asfiksi kan volümünün artmasına, hyalen membran hastalığı (RDS) ve doğum sonrası oluşan asfiksi ise kan volümünün azalmasına yol açmaktadır.



Şekil 2: İnsanda hem biyosentez yolağı

2.4. Demir

Demir, doğada en yaygın bulunan elementlerden birisi olup, tüm canlılar demire ihtiyaç duyar. Demir, vücutta yeniden dolaşıma uğrar ve atılımı sınırlıdır (29). Demirin iki stabil formu bulunmaktadır; inaktif ferrik Fe^{+3} ve biyokimyasal olarak aktif ferröz (Fe^{+2}) formudur (30). Demirin bu iki formda bulunabiliyor olması onun kimyasal olarak elektron alıcısı ve vericisi olabilmesini, elektron transportu ve redoks reaksiyonları yapmasını sağlar. Demir miktarının yeterli olması elektron transfer reaksiyonu, gen düzenlenmesi, oksijen bağlanması ve transferi, dokularda depolanması, hücre büyüme ve farklılaşması ve oksidatif enerji metabolizması gibi biyokimyasal reaksiyonların gerçekleşmesi için zorunludur. Demir ayrıca sitokrom a, b, c, süksinat dehidrojenaz, sitokrom c oksidaz, sitokrom p450, katalaz, miyeloperoksidaz, triptofan pirolaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrojenaz, ribonükleotid redüktaz gibi enzimlerin işleyişi için hayati öneme sahiptir (Tablo 1). Demirin $Fe^{+2} \leftrightarrow Fe^{+3}$ şeklinde çift yönlü redoks aktivitesi birçok metabolik olayda da önemli rol oynamasını sağlar. Hücrelere oksijen transportunun sağlanması, enerji metabolizması ve DNA sentezi gibi yaşamsal işlevlerin neredeyse tümünde kullanılır.

Merkezi sinir sisteminin gelişiminde, sinir hücresi miyelinizasyonu, sinir hücrelerinin farklılaşması ve enerji metabolizması ile nörotransmitter fonksiyonları gibi yaşam için vazgeçilmez rolleri vardır. Bu önemli fonksiyonlarının yanında uygun şartlar oluştuğunda (serbest demir oluşması, aerobik ortam) demirin toksik etkileri gelişir, serbest radikaller oluşur ve hücre ölümü, DNA hasarı gibi etkileri de ortaya çıkabilir (31). Bu yüzden demirin vücuttaki dengesi çok iyi şekilde düzenlenmelidir.

Tablo 1: Demir içeren proteinler ve işlevleri

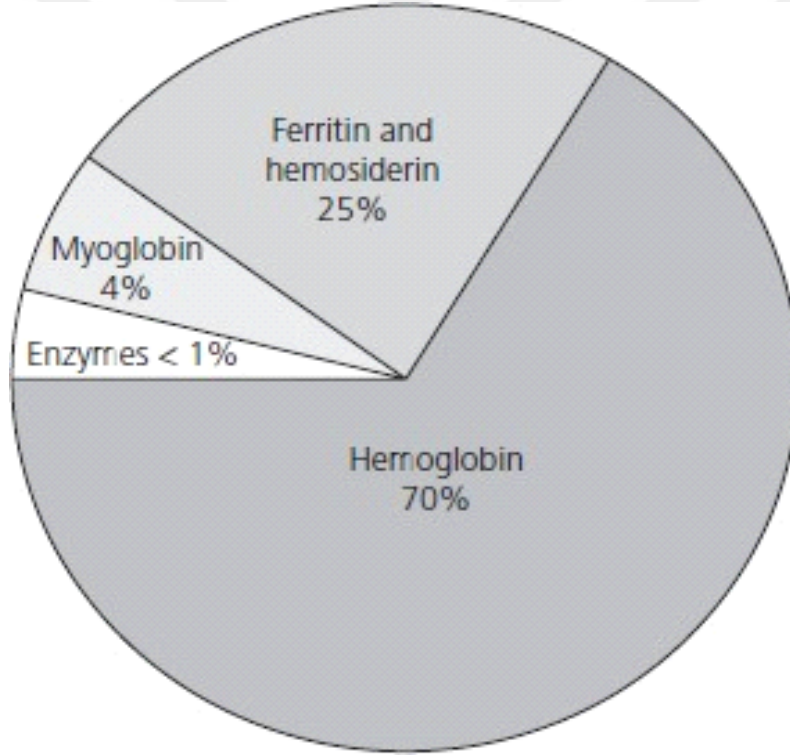
<i>Demir içeren protein</i>	<i>İşlevleri</i>
Hem Proteinleri	
Hemoglobin	Oksijenin taşınması
Miyoglobin	Oksijen depolanması
Hem Enzimleri	
Sitokrom a, b, c	Solunum zincirinde elektron transferi
Sitokrom C oksidaz	Mikrozomal işlevler
Sitokrom P450 + b5	Ksenobiyotiklerin Faz1 biyotransformasyonu
Dcytb	Duodenal enterositlerdeki ferriredüktaz yapısında yer alır
Katalaz	Hidrojen peroksit yıkımında görevli
Peroksidaz	Peroksit yıkımında görevli
Myeloperoksidaz	Nötrofillerin bakteriyosit etkisinde görevli
Sulfite oksidase	Sülfitin sülfata döngüsünde görevli
Triptofan 2,3-dioksijenaz	Piridin metabolizmasında görevli
İyodaz (iyodoperoksidaz)	İyot döngüsünde görevli (Tiroid)
Hem Dışı Demir Enzimleri	
Ribonükleotid redüktaz	DNA sentezi
Demir Sülfür Proteinleri	
Akonitaz İzositrat Dehidrojenaz Süksinat Dehidrojenaz NADH Dehidrojenaz	Oksidatif fosforilasyon ve sitrik asit döngüsünde görev alır.
Aldehit Oksidaz Ksantin Oksidaz	Aldehitin karboksilik asite döngüsünde görevlidir. Hipoksantin-ürük asit döngüsünde görevlidir.
Fenilalanin Hidroksilaz Tirozin Hidroksilaz Triptofan Hidroksilaz	Katekolamin, nörotransmitter ve melanin sentezinde görevlidir
Pirolil Hidroksilaz Lizil Hidroksilaz	Kollajen sentezinde görev alır

2.5. Demirin Vücutta Dağılımı

Erişkin insan vücudu yaklaşık 3-4 gr kadar demir içerir.

Demir, vücutta üç şekilde dağılım gösterir (32):

- Fonksiyonel demir
%65 Hb, %10 Miyoglobin, %3 Enzimler
- Transport demiri
%0,1 Transferrin (Tf)
- Depo demiri
%22 Ferritin, hemosiderin



Şekil 3: Demirin vücutta dağılımı

2.6. Demirin Emilimi

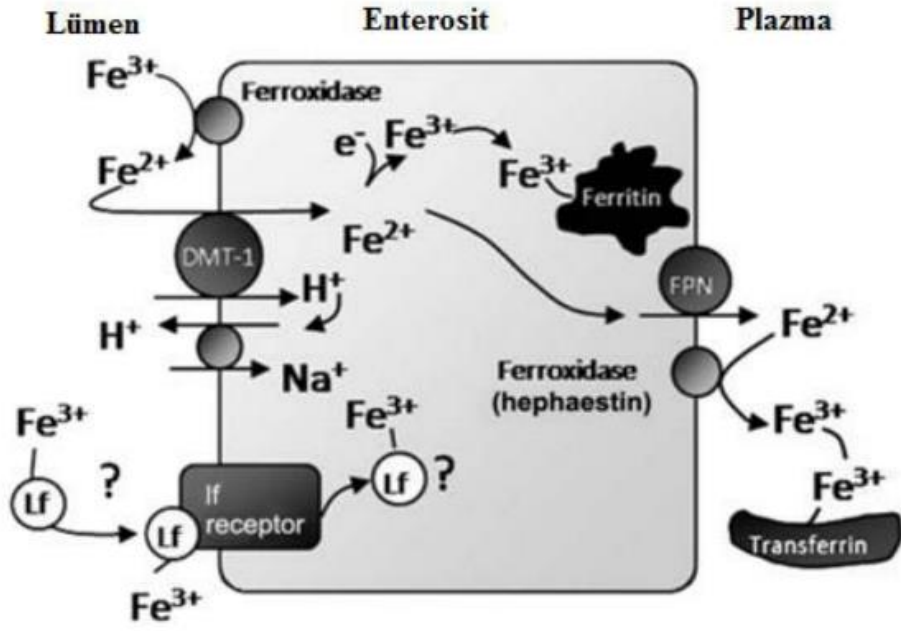
Doğada en yaygın bulunan element demirdir ancak emilimi düşük olduğu için eksikliği en sık görülen besin maddesidir. Vejetaryen diyet ile beslenen insanlarda demir kompleks bir yapıdadır, çözünmez ve emilimi zayıftır. Et, kümes hayvanları ve balıklardan alınan demirin emilimi ise yüksektir.

Diyetteki demir hem ve non-hem olmak üzere iki farklı formda bulunur (33). Besinlerle alınan demirin yaklaşık %90 kadarı non-hem demiridir. Non-hem demirin yaklaşık %5'i emilir ve non-hem demir gıdalarda Fe^{+3} kompleksler şeklinde bulunur, emilimi diyetteki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise yüksek emilim oranına sahiptir ve diyetteki faktörlerden daha az etkilenir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır, ette daha fazla bulunur ve yaklaşık %25-30'u emilir (34).

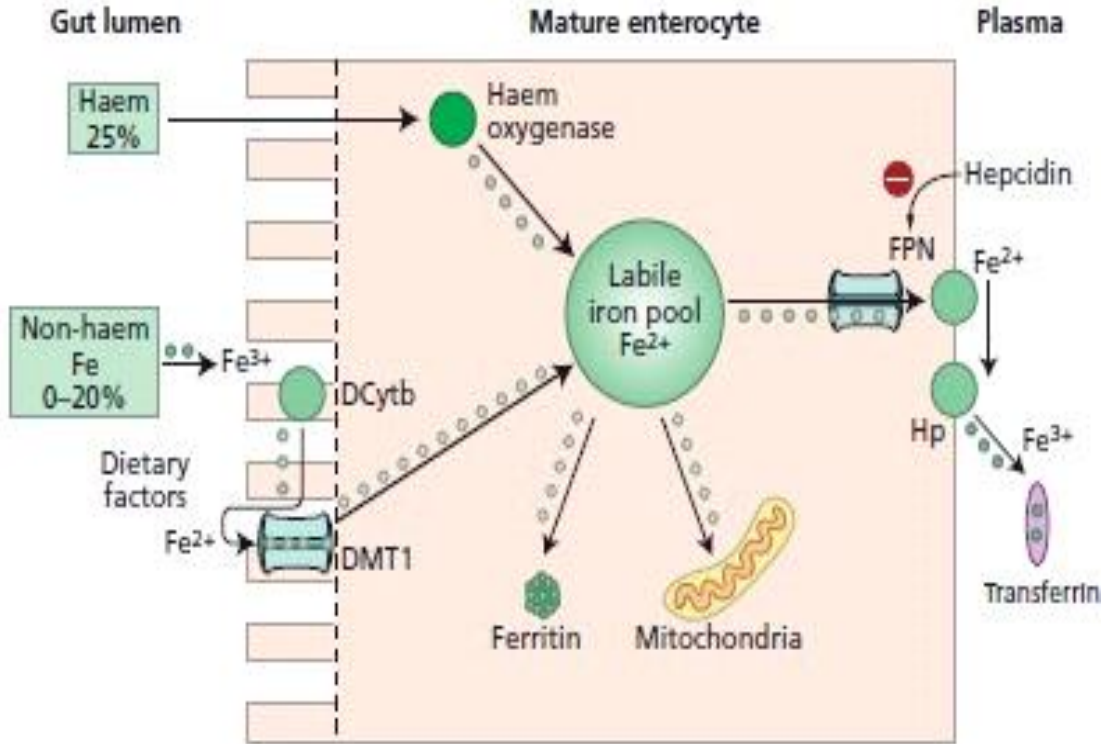
Non-hem demir Fe^{+3} formundadır ve enterositlerden DMT-1 (Divalent Metal Transporter 1) protein aracılığı ile emilir. DMT-1 enterositlerin fırçalı kenarında bulunan transmembran protein içeren bir integral proteindir (12 domain bulunur). Demirin emilebilmesi için Fe^{+2} formunda olması gerekmektedir. Duodenal enterositlerin apikal yüzeyinde bulunan duodenal sitokrom B (DcytB) enzimi ile (ferreredüktaz aktivitesi ile) Fe^{+3} formu Fe^{+2} formuna dönüştürülür ve DMT-1 aracılığı ile emilir (35).

Hem demiri Fe^{+2} formdadır ve duodenuma geldiği zaman tam olarak tanımlanamayan ayrı bir reseptör aracılığı ile (heme transporter) enterosit içine alınır ve daha sonra hem oksijenaz enzimi ile serbestleşir (33).

Anne sütü alan bebeklerde ise durum biraz farklıdır. Anne sütü non-hem demir içerir ve non-hem demir DMT-1 aracılığı ile enterosit içine alındığı gibi laktoferrin bağlayan ayrı bir reseptör aracılığı ile de enterosit içine alınabilmektedir (36). (Şekil 5).



Şekil 4: Yenidoğan döneminde demir emilimi



Şekil 5: Demir Absorbsiyonunun Moleküler Şeması; villöz epitelyal hücrelerden demir absorpsiyonu

DMT-1: Divalent Metal Transporter 1; FPN: Ferroportin; Hp: Hephaestin; Tf: Transferrin;
TfR: Transferrin Reseptörü

Demir enterosit içine alındığı zaman ya enterositin bazolateral membranına ulaşip dolaşım yoluyla vücuda alınır ya da enterosit içinde depolanır. Vücutta demire ihtiyaç olduğu zaman enterosit içindeki demir ferroportin proteini aracılığı ile dolaşıma geçer. Fakat demirin plazmada taşınabilmesi için Fe^{+2} formundan Fe^{+3} formuna çevrilmesi gerekmektedir. Bu dönüşüm hephaestin ve seruloplazmin proteinleri aracılığı ile ve ferooksidaz aktivitesi ile sağlanır. Oluşan Fe^{+3} transferrine bağlanarak dolaşıma geçer ve plazmada taşınır. Enterosit hücreleri 2-5 gün içinde yenilenir. Bu hücreler içindeki demir de enterosit hücreleri ile birlikte epitelyal yüzeylerin deskuamasyonu ile günde 1-2 mg şeklinde kaybedilir ve içerdikleri demir plazmaya geri emilemez (37).

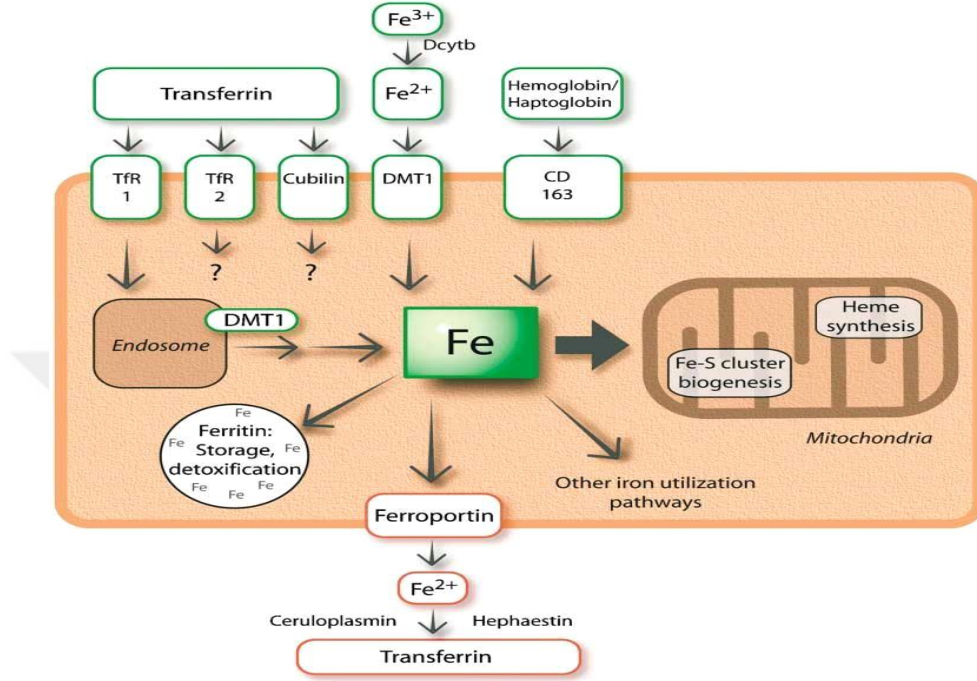
Gastrointestinal faktörler ve diyetle alınan demir miktarı demir absorpsiyonunu etkiler. Yiyeceklerde demir absorpsiyonunu artıran ya da azaltan maddeler bulunmaktadır (Tablo 2). Diyetle bulunan et, bağırsak lümeninden non-hem demir emilimini artırır. Fakat çay ve kahvedeki tannat, yumurtadaki bazı maddelerde non-hem demir absorpsiyonunu azaltır. Besinlerle alınan demirin yaklaşık %90'ı non-hem demiridir. Non-hem demirin ancak %5'i emilir ve non-hem demir gıdalarda Fe^{+3} kompleksler şeklinde bulunur, emilimi diyetteki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise diyetteki faktörlerden az etkilenir ve emilim oranı daha yüksektir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır ve yaklaşık %25-30'u emilir.

Tablo 2: Gastrointestinal Sistemden Non-Hem Demir Absorpsiyonunu Etkileyen Faktörler

Absorpsiyonu Artıranlar	Absorpsiyonu Azaltanlar
Asitler	Alkaliler
Askorbik asit	Antiasitler
Sitrik asit	Pankreas sekresyonları
Hipoklorhidri	
Çözünen maddeler	Tetikleyici ajanlar (sebzelede)
Şeker	Fitat
Amino asitler (etteki)	Fosfat
Kalsiyum	
Tannin	

Demirin hücelere taşınması ve depolanması

Çok düşük miktarda serbest demir bile vücudumuz için toksiktir. Bu nedenle demirin taşınması ve depolanmasında birbirinden farklı proteinler görev alır (Şekil 6).



Şekil 6: Memeli Hücresinde Demirin Hücre İçine Alımı ve Hücreden Salınması

Transferrin (Tf)

Transferin (Tf), demir için özelleşmiş plazma transport proteinidir. 679 amino asitli tek polipeptit zincirden oluşur. Plazma yarılanma ömrü 8-10 gündür (38). Protein daha çok karaciğerde sentezlenmekte ve sentezi demir depoları ile ters orantı göstermektedir. Her molekül, iki atom Fe^{+2} demir bağlar. Transferrin aynı anda vücut demirinin sadece 4 mg'ını barındırabilmesine rağmen günde 30 mg demirin taşınımını sağladığı için demirin taşınmasında önemli rol oynamaktadır (39). Bağırsaklardan emilen demirin kemik iliği, karaciğer ve diğer tüm gerekli dokulara taşınmasından sorumludur. Hedef dokuya transferin reseptör aracılı endositozla hücre içine alınır, lizozom ile birleşir ve asit pH'da demir transferrinden ayrılır. Geriye kalan apotransferrin-reseptör kompleksi hücre membranına geri döner. Apotransferrin yeniden plazmaya karışarak demir bağlamak üzere dolaşıma katılır.

Transferrin Reseptörü (TfR)

Transferrinden demirin alınabilmesi için proteinin hücre yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanması gerekmektedir. TfR, disülfid bağ ile bağlı iki alt birimden oluşan bir transmembran glikoproteindir (39). Hücre yüzeyinde bulunan transferrin reseptörlerinin sayısı hücre içine demir alımının temel belirleyicisidir. Plazma serum transferrin reseptörlerinin (sTfR) miktarı, eritropoezin hızı ve Fe düzeyi ile değişmektedir. Demir eksikliği olan bireylerde miktarı oldukça artmıştır. Serum transferrin reseptörünün ölçümü, özellikle demir eksikliği anemisi (DEA) ve kronik hastalık anemisinin ayırımında fayda sağlar (40). Her bir TfR, iki Tf molekülü bağlayabilir. TfR'nin, monoferrik Tf ile karşılaştırıldığında, diferrik Tf için afinitesi daha fazladır. İkinci reseptör TfR2 de transferrin bağlayabilir. Bir hücrenin yüzeyinde bulunan TfR sayısı, hücrenin demir kabul etme yeteneğini gösterir. Bu nedenle TfR, demir ihtiyacının fazla olduğu eritroid prekürsörlerinde, retikülositte ve plasenta trofoblastlarında daha fazla miktarda bulunur (39). Ferritin enflamasyon ve karaciğer hastalıklarında Fe depoları ile orantısız yüksek bulunurken, transferrin reseptörü bu durumdan etkilenmez ve demir eksikliğini güvenilir bir göstergesi olarak kullanılabilir (40). Transferrin reseptörü, kronik enflamasyondan ve enfeksiyondan etkilenmediği için ferritinden daha değerlidir (41).

Ferritin

Demir depo proteini olan ferritin, hem prokaryot hem de ökoryatlarda bulunmaktadır. 24 alt birimden oluşan 500 kDa'lık moleküler kütleyle sahip olan bir protein yapıdan oluşur (42). İki immunolojik tipten oluşur; H ve L. On iki farklı kromozomda bulunan, çoğunlukla da psödogenlerden oluşan birçok gen kopyası vardır. Ferritinin merkezinde bulunan ferrik hidroksifosfatı örten küresel apoproteinden oluşur. Bu özelliğinden dolayı 4500'e kadar demir atomu tutabilir. Ferritin molekülünün iç boşluğu dışarıyla 6 kanal aracılığıyla iletişim sağlar. Plazma ferritin konsantrasyonu hücrel demir depoları ile ilişkilidir (38, 39).

Ferritin, neredeyse tüm hücrelerde bulunur ve demirin toksik olmayan şekilde depolanmasını ve gerektiğinde kolayca salınmasını sağlar. Demir, ferritin ve hemosiderinde depolanır. Ferritin suda çözünebilir bir proteindir ve ihtiyaç olduğu

zaman kullanılmaya hazır demir deposudur. Örneğin ani kanama durumunda demir kaybı ferritinden karşılanır (38). Ferritin, eritroid öncülü hücreler ile Fe metabolizması ve depolanmasında özel rolleri olan makrofaj ve hepatositlerde yüksek miktarda bulunur. Normalde plazma ferritin düzeyi, hücre içi ferritin miktarı ile doğru orantılıdır. Bu yüzden plazma ferritin konsantrasyonu, vücut demir deposunu yansıtır. Ferritin sentezi, demir tarafından indüklenir (38, 42).

Hemosiderin

Hemosiderin çözünmez protein demir kompleksidir ve lizozomlarda birikir. Kısa süreli metabolik ihtiyaçlarda daha az kullanılır. Demir deposunun çoğunluğunu normalde ferritin oluşturur (yetişkin erkekte 1 mg, çocuklarda ve premenstrual kadınlarda daha az). Ancak depolanma devam ederse hemosiderin miktarı da artar (42). Primer olarak karaciğer Kupffer hücrelerinde, dalak makrofajlarında ve kemik iliğinde bulunur. Demirin fazla yüklenmesi, karaciğer ve diğer organların parankimal hücrelerindeki hemosiderinde depolanma ile başlar (38, 39).

Ferritinden saflaştırılmış örnekler; dimer, trimer ve oligomer şeklinde küçük oranda moleküller içerir. Bunlar hemosiderin oluşmasında ara birleşikler olabilir (43). Solubl ferritinden izole edilen demir yüklü fare karaciğer lizozomlarında 17.3 kDa moleküler kütledeki peptit, insolubl hemosiderinin prekürsörü olabilir (44). Hemosiderin preparatlarından elde edilen peptidler ferritin antikorları ile reaksiyona girebilir (45).

Demir regülasyonu

Plazma demirinin temel iki kaynağı mukozal emilim ile gerçekleşen diyet demiri ve yaşlanmış eritrositlerden ortaya çıkıp yeniden kullanılan demirdir. Bağırsaklarda gerçekleşen mukozal emilim en önemli regülasyon mekanizmasıdır. Emilimin hücresel düzeydeki kontrolü, demir depolarının durumu, transferrin doygunluğu ve karaciğerden salgılanan hepsidin etkisi ile olmaktadır (46).

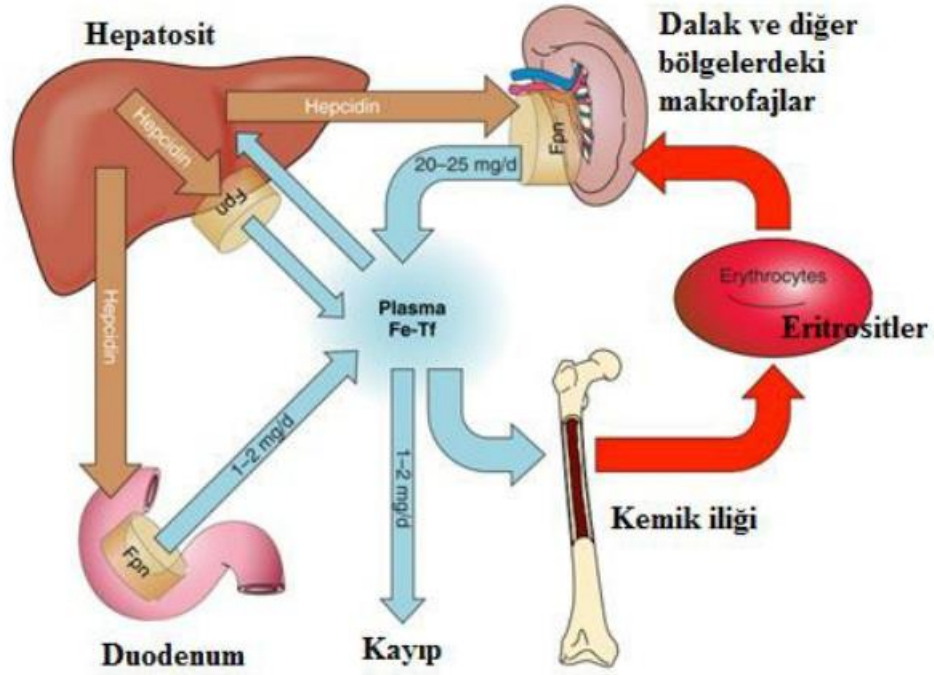
Enterositlerden dolaşıma geçen demir transferrin ile taşınır. Transferrinin yaklaşık %30 u demir ile bağlanmıştır. Toplam vücut demiri, transferrin doygunluğu ile algılanır ve hücre düzeyinde regülasyon sağlanır. Transferrinin hücre içine alınması

demir metabolizması ile ilişkili proteinlerin posttranslasyonel düzenlenmesi ile gerçekleşir. Bu posttranslasyonel düzenlemeler demir yanıt proteinleri (iron-response proteins, IRP) ve demir yanıt elemanları ile (iron-response elements, IRE) gerçekleştirilir. IRE'ler ferritin ve transferrin reseptörlerinin mRNA yapısında bulunur ve IRP'ler için bağlanma bölgesi içerirler. Bu proteinlerin yapısında bulunan Fe-S bileşikleri hücre içi demir düzeylerine duyarlıdır. Hücre içi demir düzeyi azaldığında IRP'ler ferritin ve TfR üzerindeki IRE'lere bağlanır ve ferritin translasyonunu baskılar. TfR sentezi artar ve böylece hücre içine demir girişi artar. Ayrıca IRE'ler ferritin, ALAS2, mitokondriyal akonitaz, ferroportin, HIF-2 α , β -APP, α -synuclein, TfR1, DMT1, Cdc14A, MRCK α gibi demir düzenleyici veya hücrel birçok yolağın mRNA yapısında bulunurlar (47,48).

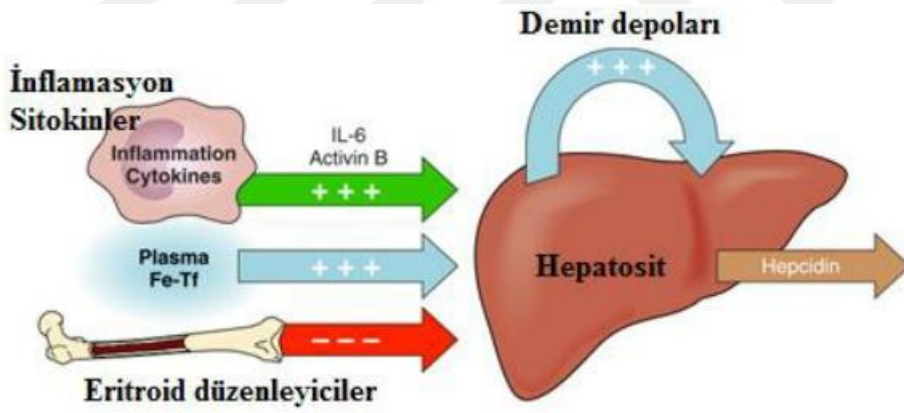
TfR2 hepatositlerde transferrin saturasyonunu algılayan bir reseptördür. Bu reseptör hepsidin salgılanmasını düzenler. Kanda transferrinin doygunluğu arttığında TfR2 uyarılır ve hepsidin sentezi artar (49,50). Hepsidin sentezi plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile uyarılır. Net etkisi plazmaya demir salınımını azaltmaktır. Etkisini duodenal enterosit, makrofaj, hepatosit ve plasental sinsityotrofoblast hücrelerindeki ferroportin aracılığı ile gerçekleştirir (50). Ferroportin enterosit, makrofaj, hepatosit ve plasental sinsityotrofoblast hücrelerinden demir salgılanmasını sağlayan en önemli proteindir.

Hepsidin ile uyarıldığı zaman hücre duvarındaki ferroportin proteini azalır ve plazmaya demir salınımı azaltılmış olur (37, 46) (Şekil 8).

Hepsidin bir akut faz reaktanıdır, plazma düzeyleri bakteriyel lipopolisakkarit ve sitokin salgılanması (özellikle IL-6) gibi faktörlere yanıt olarak artar. Anemi ve hipoksi gibi durumlarda ise hepsidin sentezi azalır, hepsidinin enterositlerden ve makrofajlardan demir salınımını engelleyen etkisi ortadan kalkar, daha fazla demir dolaşıma geçer ve eritropoez için kullanılır (Şekil 4) (37, 50, 51).



Şekil 7: Demirin plasmaya taşınması



Şekil 8: Hepsidin düzenlenmesi

2.7. Anemi

TANIM:

Hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerinin yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma altında olması olarak tanımlanır (52-34).

Normal hemoglobin ve hematokrit değerleri yaş ve cinse göre değişiklik gösterir (Tablo 3).

Tablo 3: Yaşa göre eritrosit değerlerinin ortalaması ve alt sınırı (-2 SD)

Yaş	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD	Ort.	-2SD
Kord kanı	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30
1-3 gün	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29
1 hafta	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28
2 hafta	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28
1 aylık	14	10	43	31	4.2	3.0	104	85	34	28	33	29
2 aylık	11.5	9	35	28	3.8	2.7	96	77	30	26	33	29
3-6 ay	11.5	9.5	35	29	3.8	3.1	91	74	30	25	33	30
0.5-2 yaş	12	10.5	36	33	4.5	3.7	78	70	27	23	33	30
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	4.6	3.9	81	75	27	24	34	31
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	4.6	4.0	86	77	29	25	34	31
12-18 yaş												
K	14	12	41	36	4.6	4.1	90	78	30	25	34	31
E	14.5	13	43	37	4.9	4.5	88	78	30	25	34	31
18-49												
K	14	12	41	36	4.6	4.0	90	80	30	26	34	31
E	15.5	13.5	47	41	5.2	4.5	90	80	30	26	34	31

Hb (g/dL) Htk (%) KK (10¹²/L) MCV (fL) MCH (pg) MCHC (g/dL)

Aneminin varlığı hastanın hemoglobininin yaşa ve cinse özgü normal değerlerle karşılaştırılması ile belirlenir (53).

Bazı durumlarda, örneğin siyanozlu kalp ya da pulmoner hastalıklar da olduğu gibi veya oksijene yüksek affinitesi olan hemoglobin nedeniyle “normal sınırlar” içindeki hemoglobin değerlerinde anemi bulunabilir. Böyle durumlarda fizyolojik tanımlama daha uygundur. Anemi bir hastalıktan çok başka birincil olayların belirtisidir. Aneminin en kolay tanımlaması Hb ve Htc değerlerinin o yaş ve cins için ortalamadan 2 standart sapma (%95 güvenilirlik sınırı içinde) aşağıda olmasıdır. Normalde hemoglobin konsantrasyonu yüksek rakımlarda (Solunan O₂ içeriği daha düşüktür) deniz yüzeyine göre daha yüksektir. Erkeklerde puberteden sonra yüksek androjen düzeyleri eritrosit yapımını arttırdığı için Hb düzeyleri daha yüksek bulunur (36). Hemoglobin düzeyinin düşmesi kanda O₂ taşıma kapasitesini azaltmakla beraber, bu düzey 7-8 gr/dl'nin altına inmedikçe önemli fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaz. Bu değerlerin altında ise deri ve mukozaların solukluğu belirgindir (55). Taşikardi, kalp atım hacminde artış, dokulara daha kolay oksijen sağlamak üzere disosiasyon eğrisinde sağa kayış ve kan akımında vital organlara yönelik anemiye uyum sağlayan fizyolojik değişikliklerdir. Anemi eritrosit metabolizmasını da etkiler ve eritrosit içi

2,3 difosfat gliserat (2,3 DPG) artar. Hemogloblin düzeyindeki azalmanın yanı sıra 2,3 DPG artışı O₂ eğrisinin sağa kaymasına neden olur. Böylece O₂ Hb'den daha kolay ayrılıp dokulara geçebilir. Nedeni ne olursa olsun uzun süre devam eden ağır anemi tasipne, taşikardi, kalp büyümesi ve konjestif kalp yetmezliğine neden olur (56). Ani gelişen anemi sıklıkla iyi kompanse edilemez ve nabzın hızlanması, kardiyak üfürüm, azalmış egzersiz toleransı, baş ağrısı, aşırı uyku (özellikle bebeklerde) iştahsızlık ve senkop gibi problemlere neden olabilir. Transfüzyon kararını verirken kardiyovasküler ya da fonksiyonel bozulmanın boyutlarını değerlendirmek önemlidir (54).

Çocukluk çağı anemi nedenleri 3 grupta toplanabilir:

- Eritrositlerin veya hemogloblinin yetersiz yapımına bağlı anemiler.
- Eritrositlerin aşırı yıkımına bağlı anemiler (hemolitik anemiler) .
- Kan kaybına bağlı anemiler (55).

Klinik, aneminin akut ya da kronik olmasına göre değişmektedir. Solukluk, anemide önemli bir klinik bulgulardan biridir. Ani gelişen anemide, huzursuzluk, ajitasyon, taşikardi, kalp yetmezliği gibi ciddi semptomlar görülebilirken, kronik anemide kompanse edilebilir mekanizmalar sebebiyle semptomlar daha hafif olabilir. Demir eksikliğinin erken dönemlerinde anemi görülmeyebileceğinden, hastalar normal bulgularla karşımıza gelirler. Aneminin ileri düzeyde olduğu durumlarda taşikardi, kardiyak dilatasyon, kalpte üfürüm, bacaklarda ağrı, anoreksi, büyüme geriliği, pika (toprak yeme), pagofaji, anguler stomatit, atrofik glossit, gastrik asiditede azalma, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, kas iskelet sisteminde egzersiz intoleransı, tırnak ve saçlarda kolay kırılma, kaşık tırnak, angüler stomatit, dil papillalarında atrofi, düz ve parlak dil, fiziksel performansta azalma, enfeksiyonlara artma, T lenfosit fonksiyonlarında bozulma, lökosit transformasyonunda azalma, lökosit öldürme fonksiyonlarında azalma, lökosit myeloperoksidazında azalma, cilt hipersensitivitesinde azalma, mavi sklera, kaşık tırnak görülebilir. Ayrıca dokularda demir eksikliği, anemi olmasa da dikkat eksikliği, huzursuzluk, öğrenme güçlüğü gibi nörolojik ve zihinsel fonksiyonları etkilemektedir. İleri dönemlerde komplikasyon olarak bayılmalar, ventrikül hipertrofisi ve dilatasyon izlenebilir, hipoksinin ilerlemesi anjina ataklarına ve miyokard infarktüsüne yol açabilir, kalp yetmezliği gelişebilir.

Anemi tespit edildiğinde ilk yapılacak iş, diğer serileri değerlendirmektir. Pansitopeni primer kemik iliği yetersizliğini ya da immünolojik bir yıkımı düşündürür. İzole anemi ise eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artma (hemoliz) ya da kan kaybına bağlı olabilir. Eritrosit yapımında azalma; anemiye beklenen retikülosit yanıtında da azalma ile karakterizedir. İndirekt bilirubinde ve LDH’da artma hemolizi akla getirir. Düşük serum haptoglobulin düzeyi ve idrarda hemosiderin varlığı da hemolizi düşündürülen bulgulardır, fakat bu testler pratikte kolay uygulanabilir testler değildir. Anemik bir hastada sarılık ve hemoliz bulguları varsa Direkt Coombs testi mutlaka yapılmalıdır. Retikülositi yüksek ancak hemoliz bulguları olmayan hastalarda ise kanama düşünülmelidir. Kan kaybı ve hemoliz bulguları olmayan hastalarda ileri değerlendirmeler için eritrosit indeksleri yol göstericidir. Ortalama eritrosit boyutunu gösteren MCV (mean corpuscular volume) ayırıcı tanıda kullanılabilir. Bir kural olarak; 1 yaşından sonra en düşük normal MCV: 70+ hastanın yaşıdır. Adölesanlarda Hb ve MCV değerleri erişkine benzer düzeydedir (Tablo 4).

Tablo 4: MCV değerine göre anemilerin sınıflandırılması

YAŞ GRUBU DEMİR MİKTARI	GÜNLÜK ALINMASI ÖNERİLEN	
Zamanında doğan bebek (>6 ay)	>>>	1mg/kg
Prematüre bebek (>2 hafta)	>>>	2-4mg/kg
1-3 yaş arası çocuklar	>>>	7mg/gün
4-8 yaş arası çocuklar	>>>	10mg/gün
9-13 yaş arası çocuklar	>>>	8mg/gün
14-18 yaş arası erkekler	>>>	11mg/gün
14-18 yaş arası kızlar	>>>	15mg/gün

2.8. Demir Eksikliği Anemisi

Demir insan vücudunda hayati fonksiyonları olan bir elementtir. Vücudun oksijen taşıyıcı molekülü olan hemoglobinin (Hb) yapısında bulunması yanında, çeşitli dokulardaki enzim sistemlerinin yapısına girer. Bazı enzimler de demire bağımlı olarak fonksiyon görür. Demir eksikliği (DE), Hb düşüklüğüne yol açmadan, normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için demirin yeterli olmaması durumunu, demir eksikliği anemisi (DEA) ise demir eksikliğine bağlı olarak Hb üretiminin bozulması ve normal değerlerin altına inmesini ifade eder (57, 59). Demir eksikliği hem

yetişkinlerde hem de çocuklarda en sık görülen besinsel eksikliklerdir. Özellikle 5 yaşından küçük çocuklar, doğurganlık çağındaki kadınlar ve gebe kadınlar risk altındadır. Düşük gelirli aile çocuklarında ve yoksul toplumlarda daha sıktır (59, 60). Doğum öncesi annelerinde DE bulunan çocuklar, prematüre ya da düşük doğum ağırlıklı çocuklar, yetersiz beslenenler ve obez çocuklar da DEA için risk altındadır (57, 58, 61).

Ortalama bir yetişkin vücudunda 4-5 gram demir bulunur. Yenidoğan sağlıklı bir bebekte ise yaklaşık 250-300 mg (75mg/kg) demir bulunmaktadır (59). Bu düzeyin yetişkin düzeyine gelebilmesi için ilk 15 yaşta vücuda günde ortalama 1 mg demir alınmalıdır. Besinlerle alınan demirin ortalama %10 kadarının bağırsaklardan absorbe edilebildiği göz önüne alınarak çeşitli yaş gruplarında günlük alınması önerilen ortalama demir miktarları belirlenmiştir. Bu değerler besinlerdeki demirin biyoyararlanımına göre önemli oranda değişebilmektedir.

2.9. Etiyoloji

Bebeklerde demir deposunun yetersiz olması, demirin besinlerle eksik alınması, ihtiyacın ya da kayıpların artması veya bunların birlikte bulunması durumunda eksiklik gelişir. Demir eksikliği tanısı konulduğunda mutlaka etiyolojik inceleme de yapılmalıdır.

Erken (prematüre) doğum, düşük doğum ağırlığı, göbek kordonunun erken klemplenmesi ve perinatal dönemde olan kan kayıpları demir deposunun yetersiz olmasına yol açarak demir eksikliğini ortaya çıkışını kolaylaştırır.

En yaygın demir eksikliği nedeni besinlerle demirin eksik alınmasıdır. Bu durumun başlıca nedenleri yoksulluk veya beslenme alışkanlıkları nedeniyle demirden fakir bitkisel gıdalarla beslenmedir. Ayrıca bitkilerin çoğundaki demirin emilimi sınırlı ve biyoyararlanımı düşüktür. İçeriklerindeki doğal şelatörler (buğday ürünlerindeki bitkisel fitatlar, kepek ve taninler) demiri şelate eder ve bağırsaklarda absorpsiyonu önler. Yemeklerle birlikte alınan çay, kahve ve kakao gibi içeceklerde bulunan polifenol bileşikler de demiri bağlayarak absorpsiyonunu azaltır. Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum hem dışı demirin de hem demirinin de absorpsiyonu azaltır. Askorbik asit ve sitrik asit içeren meyveler, meyve suları sebzeler ise demirin

absorpsiyonunu artırır (59-41). Ette bulunan hem demiri biyoyararlanımı yüksek olması yanında ,hem dışı demirin absorpsiyonunu da artırır (59, 62).

Anne sütündeki demirin %20-50'si emilir. Bu düzey ilk aylarda yeterli iken 5-6 aylıktan büyük çocukların ihtiyacını karşılamaz. İnek sütündeki demirin biyoyararlanımı anne sütündeki demire göre daha düşüktür. Ayrıca tam inek sütündeki proteinler gastrointestinal sistem yüzeyini irrite ederek düşük dereceli kronik kanamaya neden olur (58).

Absorpsiyon bozukluğuna yol açan durumlar da kronik veya tekrarlayan DE nedenidir. Yüksek mide pH'sı inorganik demirin çözünürlüğünü azaltır ve absorpsiyonunu engeller. Mideye yapılan cerrahi girişimler, asitliği azaltan ilaçlar, Helicobakter pilori gastriti gibi durumlar demir eksikliği nedeni olabilir (63). Önemli bir bağırsak segmentinin, özellikle duodenumun cerrahi olarak çıkarılması, çölyak hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, özellikle Krohn hastalığı demir absorpsiyonunu bozarak eksikliğe neden olur (58, 59, 64).

Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Erken yaşta demir eksikliğine yol açar. Ağızdan demir tedavisine cevapsızdır, parenteral demir tedavisine ise yavaş ve tam olmayan cevap alınır. TMPRSS6 genindeki mutasyonalar hepsidin düzeyinin uygunsuz bir şekilde aşırı yüksek olmasına neden olarak bağırsaklardan demir absorpsiyonunu engeller. Aynı zamanda makrofajlardaki demirin yeniden kullanımında yetersizliğe yol açar (65).

Demir ihtiyacının arttığı durumlar da demir eksikliği anemisi için risk oluşturur. Yenidoğan ve bebeklik döneminde vücudun hızlı büyümesine ve özellikle eritrosit kitlesinin artışına cevap olarak demir ihtiyacı artar. Ergenlik döneminde de kan hacminin ve kas kitlesinin hızla artması nedeniyle demir ihtiyacı artar. Adet gören ergen kızlar ve kadınlar ilave olarak günlük ortalama 1 mg demir kaybettiği için alması gereken demir ihtiyacı daha fazladır (58, 59).

Kronik ya da tekrarlayan kanamalar demir kaybını önemli nedenlerindedir. Gastrointestinal sistem en yaygın kan kayıp yeridir. Üriner kan kayıplarına yol açan durumlar da DE nedenleri arasındadır. Adolesan kızlarda menstruasyonla fazla kan

kaybı demir eksikliğine yol açar. Hemostaz bozuklukları, özellikle von Willebrand hastalığı (vWh) adet kanamasının miktarı ve süresini artırabilir.

İdiyopatik pulmoner hemosiderozis bronşiyoller ve alveoller içerisine yavaş fakat inatçı kanama ile karakterizedir. Demir eksikliği ve açıklanamayan akciğer hastalığı olan çocuklar bu hastalık açısından da incelenmelidir. Bronkoalveolar lavaj ile hastalık için karakteristik olan hemosiderin yüklü makrofajlar bulunur (58) (Tablo 5).

Tablo 5: Demir Eksikliği Nedenleri

I) Alım azlığı
Diyet (süt, 0.5 mg demir /l)
II) Yetersiz absorpsiyon
Yetersiz demir biyoyararlanamı: hem absorpsiyonu $Fe^{2+} > Fe^{3+}$: anne sütünde demir > inek sütündeki demir
Antiasit tedavisi veya yüksek gastrik pH (<i>gastrik asit inorganik demirin solubilesi artmaya yardımcıdır</i>)
Kepek, fitat, nişasta emilimi (<i>organik polifosfatlar içerir.</i>)
Enterosit absorpsiyonunun disfonksiyonu ya da kayıp (<i>inflamatuvar barsak hastalığı, Crohn hastalığı</i>)
III) Artan demir ihtiyacı
Büyüme (<i>düşük doğum ağırlığı, prematürite, çoğul gebelik, aöolesan ,hamilelik</i>)
Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı
IV) Kan kaybı
A. Prenatal
1) Plasental
a. Transplasental kanama
b. Retroplasental (<i>prematüre plasental ayrışma</i>)
c. Intraplasental
d. Fetal kan kaybı: doğumda veya öncesinde (<i>plasenta previa</i>)
e. Monokromik ikizlerde fetö-fetal kanama
f. Plasental anormallikler
2) Umbilikal
a. Ruptüre umbilikal kord (<i>vaza previa</i>)
b. Yetersiz kord klempi
c. Transfüzyon sonrası
B. Postnatal
1) Gastrointestinal sistem
a. İnek sütü hipersensivitesi
b. Barsağın anatomik lezyonları
c. Aspirin, adrenokortikal tümör, indometazin, fenilbutazon kullanımına bağlı gastrit
d. İntestinal parazitler
e. Henoch-Schönlein Purpurası
2) Hepatobilier sistem: hematemizi
3) Akciğer hastalıkları: tüberküloz, bronşiektazi
4) Rekürren epistaksis
5) Menstrual kayıp
6) İntrakardiyak miksoma, valvüler yama
7) Renal sistem ile ilişkili hastalıklar (<i>Nefritik Sendrom, Berger hastalığı, Goodpasture sendromu</i>)
8) Ekstrakorporyel: hemodiyaliz, travma
V) Absorpsiyon Bozukluğu
Malabsorpsiyon sendromları, Çölyak Hastalığı, Ciddi uzamış ishal, İnflamatuvar barsak hastalığı, Kronik gastrit.
VI) Eritroid Prekürsörlere Yetersiz Demir İletimi
Atransferrinemi
Anti transferin reseptör antikoru
VII) Anormal İntraselüler Transport
Eritroid demir transfer defekti
Hem biyosentez defekti

2.10. Patogenez

Demir emilimi önemli oranda duodenumda ve proksimal jejunumda gerçekleşir. Hem dışı demir duodenumdaki absorbtif hücrelerin yüzeyine ferrik formunda gelir ve ferrik redüktaz tarafından ferröz formu indirgenerek hücre içerisine alınır. Demir taşıyıcı protein olan ferroportin ile hücreden ayrılarak kana geçer. Yeniden Fe^{+3} 'e çevrilerek transferine bağlanır. Midenin ürettiği asit duodenumda pH'nın düşük kalmasını sağlayarak demir çözünürlüğünü ve absorpsiyonunu artırır.

Normalde duodenuma gelen diyetten hem dışı demirin %10 kadarı, hayvansal gıdalardan alınan demirin ise ortalama %25-30 kadarı absorbe edilir. Hem absorpsiyonu mide ve duodenum pH'sından bağımsız olarak, ayrı bir mekanizmayla etkin bir biçimde olur. Hem demirin asıl kaynağı et ve diğer hayvansal gıdalardan alınan hemoglobin ve miyoglobindir. Bu nedenle et mükemmel bir demir kaynağıdır (85).

Bağırsaktan demir absorpsiyonunda üç faktör etkilidir. Bunlar demir depolarının durumu, eritropoez hızı ve diyetdeki demirin biyoyararlanımıdır. Bağırsak epiteli düzeyinde demir emilimi hepsidin tarafından düzenlenir. Demir yüklenmesi ve enflamasyon durumlarında hepsidin düzeyi artırılarak demir absorpsiyonu azaltılır, demir eksikliğinde, eritropoetik aktivite artışında ve hipokside ise hepsidin ekspresyonu baskılanarak demir absorpsiyonu artırılır (66).

Normal bireylerde vücut demirinin %60-70 gibi önemli kısma Hb yapısında bulunur. Yüzde 3 kadarı katalaz ve sitokromlar gibi kritik enzim sistemlerinde bağlıdır. Toplam vücut demirinin %0.1'i plazmada transferine bağlı olarak dolaşmaktadır. Transferin üzerindeki tüm demir bağlama yerlerinin toplamı plazma total demir bağlama kapasitesini (TDBK) oluşturur. Normal şartlarda transferinin demir bağlama yerlerinin üçte biri doludur. Hücre içine transferine bağlı olarak reseptör aracılı endositozla alınan demir eritrosit içinde protoporfirin halkasına bağlanarak hem molekülü oluşturur. Dört hem ve dört globülin molekülü ile de Hb sentezlenir. Demir eksikliği durumunda yeterli hem sentezi yapılamaz ve hücre içinde protoporfirin artışı olur. Eritrosit içi Hb ile doldurulamadığı için küçük ve soluk eritrositler (hipokrom ve mikrositer) eritrositler ortaya çıkar (58, 59).

Demir eksikliği anemisi üç aşamada gerçekleşir.

1) Depo demirin eksikliği: doku depoları bittiği zaman oluşur. Hb, hematokrit (Hct) ve serum demir düzeylerinde değişiklik yoktur. Düşük serum ferritin düzeyleri ile tespit edilebilir. Labil demir havuzunda yeterli demir vardır.

2) Latent demir eksikliği: Retiküloendotelial makrofaj demir depoları boşaldığı zaman oluşur. Serum demiri düşer, demir bağlama kapasitesi artar. Hb ve Hct değerlerinde değişiklik yoktur. Açlık transferin saturasyonu düşüklüğü ile tespit edilir. Kullanılabilir demir eksik olduğu için eritropoez sınırlanmaya başlar. sTfR düzeyi artar. Hb düzeyi bozulmaya başlar ve retikülosit hemoglobin içeriği düşer.

3) Demir eksikliği anemisi: Hücre içerisinde kullanılabilir demir eksikliği nedeniyle hem sentezi ve bu nedenle Hb üretimi bozulmuştur. Anemi, eritrosit mikrositozu ve hipokrom gelişmiş durumdadır (85).

Tablo 6: Demir Eksikliği Gelişim Evreleri

	Evre I (Prelatent)	Evre II (Latent)	Evre III (Anemi)
Hemoglobin	N	N	D
MCV	N	N	D
Retikülosit Hb	N	D	D
s TfR	N	Y	Y
FEP, Zinc PP	N	Y	Y
Transferrin Saturasyonu	N	<%16	<%16
Serum ferritin	D	<12 µg /L	<12 µg /L
Kİ demiri	D	(-)	(-)
Semptomlar	Halsizlik, yorgunluk		Solukluk, pika, epitelyum değişikliği

NOT:N;NORMAL D;DÜŞÜK,Y;YÜKSEK

Demir eksikliği olan eritrositlerin plazma membranının esnekliği de azalmıştır. Bu tür hücreler hemolize daha yatkın olurlar. Bu durum Hb'deki düşüşü artırabilir. DEA'da görülen trombosit sayısında artışın nedeni ise megakaryosit ve

normoblastların aynı öncül hücreden köken alması ve eritropoetin ile trombopoetin moleküllerinin benzer yapıda olması ileri sürülmektedir.(58)

Demir eksikliğinde görülen nörolojik fonksiyon bozukluklarının patogeneğinde ise birkaç farklı mekanizma rol alır. Bunlar nörotransmitter mekanizmasında bozulma, miyelinizasyonun etkilenmesi, enerji üretiminde görev alan ve ağırlıklı olarak hem proteinleri olan sitokromların etkilenmesi ve nöral dokudaki normal fonksiyon için demire ihtiyaç duyan çeşitli enzimlerin etkilenmesidir.

2.11. Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisinde, semptomlar yavaş gelişir ve hızlı klinik bulgu vermez. Demir depolarının azaldığı durumlarda hasta herhangi bir şikayet ile gelmezken, hızla gelişen anemilerde spesifik olmayan semptomlarla başvurur (67, 68).

1) Deri ve Mukozalar: Hb düzeyi 7-8 g/dl'nin altına inmediği sürece semptom vermez, bu değer altında deri ve mukozalarda solukluk meydana gelmeye başlar. Ağır hastalarda glossit ve keliyosis görülebilirken, kronik DEA'da mavi sklera, dil papillalarında atrofi, kaşık tırnak, tırnaklarda kolay kırılma gibi semptomlar görülür (69, 70, 71).

2) Gastrointestinal Sistem: Anemide iştahsızlık sık görülen bir bulgudur. Tat almada bozukluk, disfaji, yutma güçlüğü ve buna bağlı anoreksi, angular stomatit, eksüdatif enteropati, mide asit sekresyonunda azalma ve pika gibi bulgular da eşlik edebilir. Ağır olgularda hepatosplenomegali de görülür (70, 72, 73).

Demir eksikliğinde görülen pikanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Pikalı çocuklarla ilgili yapılan bir çalışmada, en sık toprak (%85,9), duvar sıvaları (%15,9), kömür (%9,3), taş parçaları-kum (%7,5) ve kil (%5,6) yendiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada anemi pikalı çocukların %57'sinde görülürken, demir eksikliği görülme yüzdesi %76 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca poliparazitozu olan çocuklarda pikanın daha çok görüldüğü tespit edilmiştir (74).

3) Gözler: Konjunktivada solukluk ve mavi sklera görülebilir.

4) Bağışıklık Sistemi: Enzimin yapısında bulunan demirin bakterisidal görevleri olup T ve B lenfosit fonksiyonları ve fagositik sistem için gereklidir (74). Bu nedenle, bakterisidal özelliklerini kaybeden enzim ve diğer immunité hücrelerinin görevlerinin aksadığı için DEA'sinde enfeksiyona yatkınlık görülür. Enfeksiyona sekonder olarak hastaların bir kısmında hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati görölmektedir. Bunun yanında mikroorganizmalar için de besin kaynağı olan demirin, enfeksiyon zamanında eksikliğinin görülmesi koruyucu bir mekanizmadır (75).

5) Santral Sinir Sistemi (SSS): Demir eksikliğinde merkezi sinir sistemi ilk etkilenen sistemdir. Beyindeki demir en çok oligodentrositlerde bulunur. Demir miyelin sentezi için gereklidir. Demir merkezi sinir sistem için çok önemli nörotransmitterlerin sentezi ve fonksiyonunda görev yapan enzimlerin yapısında bulunduğu için eksikliğinde bu enzimlerin yapısı bozulur (75). Monoamin oksidaz (MAO) santral sinir sisteminde önemli bir role sahip olup nörokimyasal olayları gerçekleştiren demire bağımlı bir enzimdir. Monoaminoksidazın azalmasıyla merkezi sinir sistemi iletiminde aksaklıklar görölmüştür (76).

Demir tedavisinde eksikliğinde olduğu gibi ilk düzelen bulgular yine merkezi sinir sistemi bulgularıdır. Dikkat azalması, öğrenme ve matematik problemlerini çözmeye zorluk gibi davranışlar, düzelerken eskisi gibi olmamaktadır (5-61). Süt çocukluğu dönemi, hızlı büyümenin yanı sıra psikomotor becerilerinde kazanıldığı bir dönemdir. Bu dönemde gelişebilecek demir eksikliği sebebiyle kalıcı zeka geriliği oluşabileceği için dikkatli olunmalıdır (67, 8, 77).

Demir eksikliği anemisi ile katılma nöbetleri ile arasında bir ilişki olup demir tedavisiyle katılma nöbetleri düzelebilmektedir (78).

6) Kas İskelet Sistemi: Hemoglobinin azalmasıyla kaslara giden oksijen miktarının azalır. Kasların gereklilik halinde yeterli oksijeni kullanamaması sebebiyle kas güçsüzlüğü ortaya çıkar.

7) Dolaşım Sistemi: Anemi ağır kalp yetmezliği gibi ciddi kardiyolojik sorunlara yol açabilir (72) (Tablo 7).

Tablo 7: Demir Eksikliğinin Vücuda Etkileri

I) GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
a. Anoreksi
1) Ağırlık persentilleri düşük olanlarda insidansı artmış 2) Büyüme hızı düşük olanlarda
b. Pika, pagofaji, geofaji
c. Atrofik glossit, (atrofik, dilde lingual papillalar düzleşmiş ve parlak – düz dil yüzeyi)
d. Disfaji
e. Özefajial web (Kelly-Paterson Sendromu)
f. Gastrik asit azalması
g. Sızıntılı barsak sendromu (leaky gut syndrome)
1) Gaitada gizli kan pozitifliği 2) Enteropati (gastrointestinal sistemden protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum, kırmızı küre hücreleri)
h. Malabsorbsiyon sendromu
1) Sadece demir 2) Generalize malabsorbsiyon: ksiloz, yağ, vitamin A, duodenojejunal mukozal atrofi
i. Betüri
j. Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azalma
k. Disakkaridazlarda azalma
l. Kadmiyum ve kurşun absorpsiyonunda artış (demir eksikliği olan çocuklarda kurşun absorpsiyonu artar.)
m. Barsak permabilitesinde artış
II) SANTRAL SİNİR SİSTEMİ
a. İritabilite
b. Yorgunluk ve aktivite azalması
c. Düşük mental motor gelişim (Bayley Skalasında test skorlarıyla uzun dönem sonucu olarak saptanabilir)
d. Ders başarısında düşüklük
e. Düşük kognitif performans
f. Katılma nöbeti
g. Papilödem
III) KARDİOVASKÜLER SİSTEM
a. Kalp hızı ve kardiyak outputun artışı
b. Kardiyak hipertrofi
c. Plazma volümü artar
d. Dakikadaki veniilasyon artar
e. Digitale tolerans artar
IV) KAS İSKELET SİSTEMİ
a. Myoglobin ve sitokrom C eksikliği
b. Egzersiz performansında azalma
c. Fizyolojik performansta azalma
d. Egzersizde doku laktik asidoz oluşumu artar ve mitokondrial alfa-gliserofosfat oksidaz aktivitesi azalır.
e. Kemik diploe mesafesinde radyografik değişiklikler
f. Yara iyileşmesinde gecikme

Tablo 7: (Devamı)

V) İMMÜNOLOJİK SİSTEM
A. Enfeksiyona eğilimde artış
1) Klinik
a. Akut hastalıkta demir yeterli çocukların akut hastalıktan iyileşme oranı, demir eksikliği anemili çocuklarla karşılaştırıldığında daha azdır.
b. Demir eksikliğinde solunum sistemi hastalıklarının sıklığı artar.
2) Laboratuvar
a. Lökosit dönüşümünde bozulma
b. Granülosit nitroblue tetrazolium (NBT) üretiminde ve öldürme fonksiyonunda bozulma
c. Lökosit miyeloperoksidazda azalma
d. Kutanöz hipersensivitesinde azalma
e. Demir eksikliği olan hayvanlarda enfeksiyon duyarlılığında artma
B. Enfeksiyona eğilimde azalma
1) Klinik
a. Bakteriyel enfeksiyon sıklığında azalma
b. Demirin fazla olduğu durumlarda enfeksiyon sıklığı artar
2) Laboratuvar
a. Transferrin demire bağlanarak bakteri üremesini engeller
b. Demir tarafından nonpatogenik bakterilerin üremesi artar.
VI) HÜCRESEL DEĞİŞİKLİKLER
A. KIRMIZI KÜRE
1) Eritropez artar
2) Kırmızı küre ömrü azalır. (asplenik vakalarda normaldir)
3) Otohemoliz artar
4) Kırmızı küre rigidite artar
5) Süfhidril inhibitörleri artar
6) Hem üretimi azalır
7) Globin ve α - zincir sentezi azalır.
8) Hücre membranlarında
9) Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesi azalır.
a. H ₂ O ₂ detoksifikasyonu etkisiz
b. H ₂ O ₂ hemolizi artar
c. Hücre membranındaki oksidatif hasar
d. Selüler rigidite artar.
10) Glikoliz artar
11) NADH-methemoglobin redüktaz artar
12) Eritrosit glutamik oksaloasetik transaminaz (EGOT) artar
13) Serbest eritrosit protoporfirin artar
14) Kemik iliği hücrelerinde RNA ve DNA sentezi bozulur.
B. DİĞER DOKULAR
1) Hem sentez enzimleri nde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz)
2) Demir bağımlı enzimlerinde azalma (süksinat dehidrogenaz, akotinaz)
3) Monoamin oksidazda azalma
4) Üriner norepinefrin atılımı artar
5) Tirozin hidroksilaz da azalma
6) Hayvanlarda hücresel büyümede, DNA, RNA ve protein sentez
7) Sürekli eksiklikte beyin demiri etkilenir.
8) Plazma çinkoda azalma



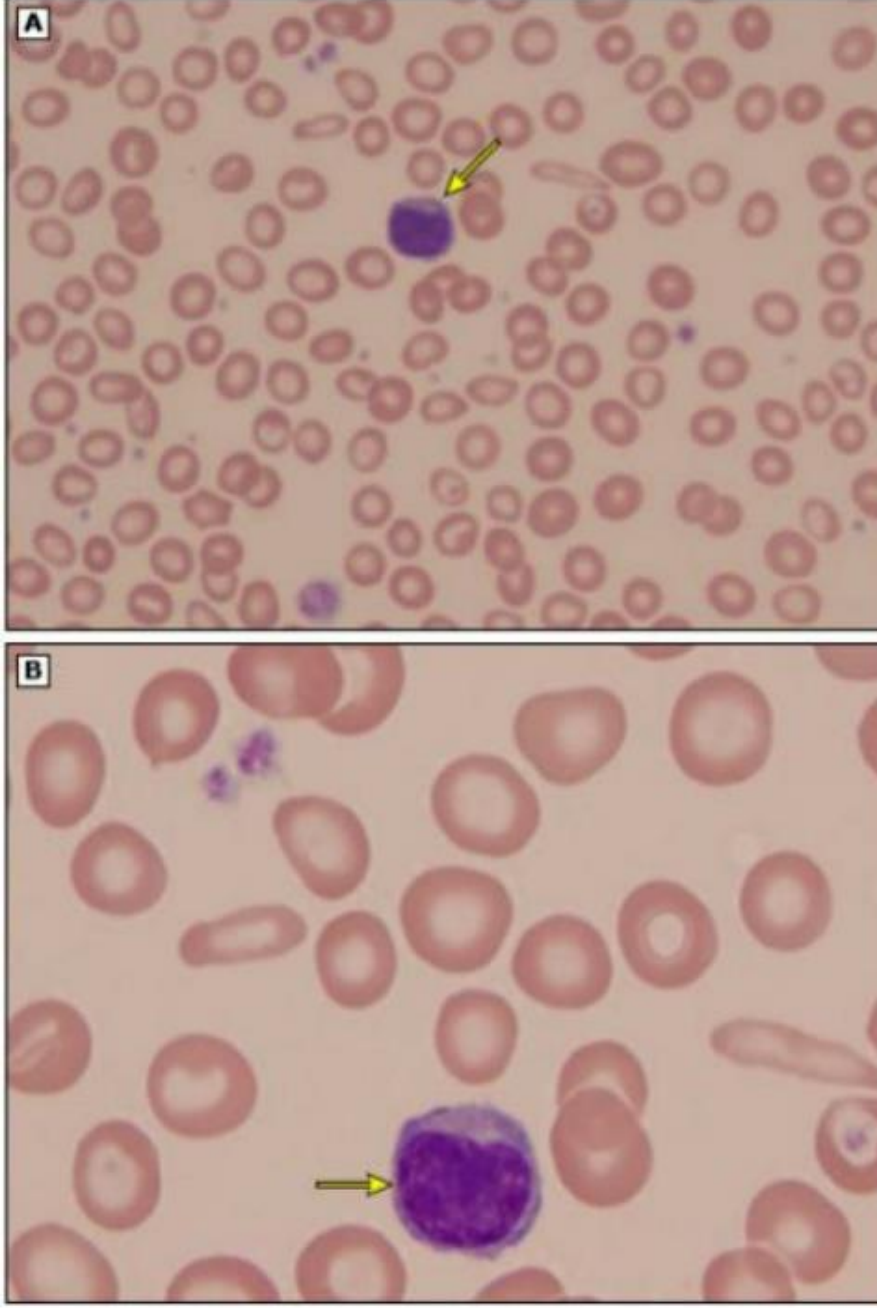
Şekil 9 : Demir eksikliğinde klinik bulgular

2.12. Demir Eksikliğinde Laboratuvar Bulguları

Ferritin: Demir eksikliğinde ilk önce vücudun demir depoları olan karaciğer ve kemik iliğindeki demir azalır. Ferritin depo demirlerini göstermede önemli bir göstergedir. Ferritin düzeyi çocukluk döneminde yaklaşık 35 ng/ml olup, demir eksikliğinde 12 ng/ml'nin altına iner (8, 79, 4). Ferritinin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olup enflamatuvar hastalıklarda yükseldiği unutulmamalıdır. Ferritinle beraber demir depolarını gösteren önemli bir parametre de hemosiderindir. Demir deposunda azalma olduktan sonra diyet ile alınan demirin absorpsiyonunda ve demir bağlama kapasitesinde artış görülür. Bu dönemde eritrosit sayısı ve morfolojisi ise normaldir (Tablo 9).

Demir eksikliği artıkça, eritrosit boyutuyla hemogloblin içeriğini en iyi gösteren MCH ve MCV normale göre azalır. Tam kan sayımında Hb, Hct, eritrosit sayısı düşerken, eritrosit dağılım genişliği (RDW) artar. Artmış RDW demir eksikliğini erken hematolojik bulgusudur. Hb düzeyinin 10gr/dl'nin altında iken RDW değerinin %15'in üzerinde olmasının DEA tanısını koymada duyarlılığının %99, özgünlüğünün %90 olduğu bildirilmiştir (80). Retikülosit yüzdesi artarken retikülosit sayısı ile anemiye verilen cevabın yetersiz olduğu görülür. Lökosit ve nötrofil sayısı genellikle normaldir. Sıklıkla birlikte trombositoz da görülür. Eritropoetinle ile trombopoetin arasındaki benzerlik, bu artışın nedeni olarak gösterilmektedir. Trombositopeni varlığında diğer kemik iliği hastalıklarını ekarte etmek önemlidir. Bunun için yapılan kemik iliği; hiperselüler olup lökosit ve megakaryositler normal değerde bulunur. Kemik iliğinde retikulum hücrelerinde demirin olmadığı, demir boyası ile gösterilir (Tablo 8).

Periferik kan yaymasında küçük, soluk (hipokrom, mikrositik) çeşitli büyüklükte ve şekilde eritrositler (anizositoz ve poikilositoz) oval hücreler ve hedef hücreleri (target cell) görülebilir. Demir eksikliğini şiddeti artıkça hipokromide ve bozuk şekilli eritrositlerde artış görülür.



Şekil 10: Periferik Yayma Örneği

Serum Demir Düzeyi, Total Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Satürasyonu: Serum demir düzeyinde azalma, total demir bağlama kapasitesinde artış ve transferrin satürasyonunda (serum demiri/ total demir bağlama kapasitesix100) azalma (< %15) demir eksikliğini gösteren bulgulardandır. Demir eksikliği anemisinde transferrin satürasyonu %10'un altına düşer. Kan örneklerinin öğleden önce aç karına alınması önerilmektedir çünkü gün içerisinde düzeyi değişiklik göstermektedir (Tablo 9).

Serbest Eritrosit Protoporfirini (FEP): Demir eksikliği anemisi tanısında rutin uygulanmamaktadır. Hem biyosentezinde protoporfirin demirden bir önceki basamakta yer alır. Demir eksikliğinde protoporfirin kullanılamaz, normoblastlar içinde birikir ve serbest eritrosit protoporfirini artar. Normal serbest eritrosit protoporfirin düzeyi 15.5 ± 8.3 mg/dL olup 40 üzerindeki değerler yüksektir. Erken tanıda ve taramalarda değerlidir çünkü demir eksikliğinde henüz mikrositoz ve anemi oluşmadan artar. Gün içinde değerlerinde değişiklik olmaması, tedavi sırasında yüksek kalması, tedavi bitiminde normale dönmesi ve talasemide normal değerlerde seyretmesi nedeniyle nitelikli bir göstergedir. Kurşun zehirlenmesi gibi hem sentezini bozan bazı durumlarda da artmaktadır. (>100 mg/dl).

Serum Transferrin Reseptörü (sTfR): Serum TfR düzeyi ELİSA yöntemi ile ölçülür.

Rutin kullanıma girmemiştir çünkü pahalı bir tetkiktir. Transferrin hücre membranındaki transferrin reseptörü (TfR) aracılığı ile demiri dokulara taşır. Serum transferrin reseptörü düzeyi eritropoietik aktiviteyi ve fonksiyonel demir gereksinimini göstererek, organizmanın demir kapasitesi hakkında objektif bir ölçüm sağlamaktadır. Hücre düzeyinde demir eksikliğini gösteren en iyi tetkiklerden biri serum transferrin reseptörünün artmasıdır. Demir depolarının tükenmesiyle birlikte TfR düzeyi artar ($5-9$ μ g/L normal değeri). Ferritinden farkı, serum transferrin reseptörü düzeyi kronik hastalıklar, enfeksiyon ve enflamatuvar olaylardan etkilenmez. Kronik hastalık anemisinde serum transferrin düzeyi normaldir. Serum transferrin reseptörü düzeyinin logaritmik ferritin seviyesine oranı da (sTfR–F indeksi) demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında en iyi göstergelerden biri sayılmaktadır. Kronik hastalık anemisinde sTfR–F indeksi 2.5 altında, demir eksikliği anemisinde ise 2.5 üzerindedir.

Retikülosit Hemoglobin İçeriği (Chr): Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılabilir, erken dönemde hassas bir göstergedir. Demir eksikliği anemisinde retikülosit hemoglobin içeriği < 29 pg'dir. Retikülosit hemoglobin içeriği demir eksikliği başlamasından sonra birkaç gün içerisinde düşer. Bebeklerde ve küçük çocuklarda demir eksikliğini göstermede önemlidir ancak rutinde kullanılmaz.

Hepsidin: Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artar, demir depolarının azalması ile sentezi azalır. Ferritin gibi akut faz reaktanı olduğu için enflamasyonda yükseklik gözlenebilir. Yeterli standartların olmaması, laboratuvarlar arası farklılıklar olması ve enflamasyonda artış göstermesi hepsidinin demir eksikliği tanısında rutin kullanımını engeller.

Kemik İliği Demir Boyaması: Kemik iliği preparatları Prusya mavisi ile boyandığında demir, makrofajların sitoplazmasında partiküller şeklinde ve çekirdekli eritrositlerin üçte birinde mavi inklüzyon cisimcikleri olan sideroblastlar şeklinde görülür. Kemik iliği demir boyaması demir eksikliği anemisi tanısında en güvenilir yöntem olmakla birlikte rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak ayırıcı tanı yapılması gerektiğinde önerilir. Demir azaldığı zaman kemik iliğindeki sideroblast sayısı hızla düşer, bu da demir eksikliğinin duyarlı ve yüksek derecede güvenilir bir ölçüsüdür.

Özetlenecek olursa kan sayımında Hb, Hct ,MCV düşüklüğü ve RDW yüksekliği bulunması, periferik kan yaymasında hipokrom ve mikrositer eritrositlerin görülmesi, transferin saturasyonunun %15 ya da altında olması ve ferritin düzeyinin 12ng/ml altında bulunması durumunda DEA tanısı konulur. Mutlaka etiyolojik inceleme yapılmalıdır. Anemi ağır ise (<7gr/dl), hikaye DEA ile uyumlu değilse ya da uygun tedaviye rağmen yeterli cevap alınamamış ise diğer tetkikleri yapmak gerekmektedir. Serum demiri, TDBK, transferin saturasyonu, dışkıda gizli kan testleri ilk aşamada yapılmalıdır. sTr ve cHr testleri çok yararlı ancak rutinde kullanılmayan testlerdir.

Demir tedavisine cevap alınması, demir kullandıktan sonra aneminin düzelmesi en önemli tanı yöntemidir. Tedaviye başlandıktan 5-7 gün sonra retikülosit artışı, 2- 4 hafta sonra 1-2 g/dl hemogloblin artışı, 4-6 hafta sonra RDW'nin normale dönmesi ve 3 ay sonra MCV'nin normal değerlere dönmesi demir tedavisine yanıt alındığını gösteren göstergelerdir.

Tablo 8: Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları

Kan sayımı:
RDW>14
RBC: düşük
Hb, Htc: yaşı ve cinsiyete göre düşük
MCV: yaşı ve cinsiyete göre düşük
MCV alt sınır saptanırken: 70+yaş (<10 yaş için)
(MCV<72 ise genellikle anormaldir)
MCV için üst sınır: 84+yaşx0,6 (>6 ay için)
(MCV>98 her zaman anormaldir)
MCH<27 pg
MCHC<%30
Trombositoz
Nadiren: Trombositopeni, lökopeni
Periferik yayma:
Hipokromi
Mikrositoz
Anizokromi
Anizositoz
Kalem hücreler
Nadiren: Bazofilik noktalanma, hedef hücreler, hipersegmente nötrofiller
Serum ferritin <12 ng/mL
*Serum demiri: <30 mcg/dL
*TDBK>480 mcg/dL
Transferin saturasyonu (Demir/TDBKx100) <%16
Metzner indeksi (MCV/RBC) >13
*Yaşı, cinsiyete ve diğer etmenlere göre değişebilir. Birlikte değerlendirilmelidirler

Tablo 9: Demir eksikliği anemisinde kullanılacak biyokimyasal testler

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

Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı

Demir eksikliği anemisi, α veya β talasemi taşıyıcısı, Kronik hastalık anemisi, homozigot hemoglobinopati, sideroblastik anemi, kurşun entoksikasyonu, bakır eksikliği gibi hipokrom mikrositer anemi sebeplerinden ayırt edilmelidir. Demir eksikliğinden sonra ülkemizde ikinci sıklıktaki, β talasemi taşıyıcılığı (Talasemi minor)'den ayırt edilmelidir.

Tablo 10: Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı

1- Hemoglobinopatiler
α ve β talasemiler Hemoglobin H Hemoglobin E Hemoglobin Köln Hemoglobin Lepore
2- Hem Sentez Bozukluğuna Neden Olan Hastalıklar
Kurşun İntoksikasyonu Pirazinamid ve İzoniazid kullanımı
3- Sideroblastik Anemiler
İdiyopatik Hereditör X'e Bağlı Ailesel Hipokrom Anemiler Piridoksine Cevap Veren Tip Sekonder İlaçlar (İzoniazid, Kurşun, Sikloserin) Sistemik Hastalıklar (Romatoid Artrit, Poliarteritis Nodosa) Maligniteler (Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Hastalıklar)
4- Kronik infeksiyonlar ve diğer inflamatuvar durumlar
5- Hereditör Orotik Asidüri
6- Hipotransferrinemi, atransferrinemi
Konjenital Edinsel (karaciğer hastalıkları, malign hastalıklar, protein enerji malnütrisyonu, nefrotik sendrom)
7- Bakır eksikliği
8- Demir metabolizmasına ait bozukluklar
- Konjenital eritrosit demir transportu defekti

1) β Talasemi Taşıyıcılığı

Asya, Afrika ve Akdeniz kıyılarında daha fazla görülen bu hastalıkta hipokrom mikrositer anemi bulunur. Laboratuvar tetkiklerinde serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin normaldir. Hb A2 ve/veya fetal Hb konsantrasyonları artmıştır. Demir eksikliği anemisinde de görülen hipokrom hücreler, mikrositer hücrelere göre fazlayken talasemi ve talasemi taşıyıcılığında mikrositer hücreler daha fazladır. Demir tedavisi verilmesine rağmen tetkiklerinde düzelme olmaması talasemi taşıyıcılığı açısından uyarıcı olmalıdır. Mentzer indeksi (= MCV/KK), eritrosit indekslerinden biri olup ayırt edici tanıda anlamlıdır. Bu oranın 13'den küçük olması talasemi taşıyıcısı, 13'ten büyük olması ise demir eksikliği açısından anlamlıdır (81).

2) Alfa Talasemi Taşıyıcılığı

Özellikle Akdeniz ülkelerinde, Güneydoğu Asya, Afrika ve Hindistan'da daha fazla görülen alfa talasemide alfa globin zincirlerinin mutasyon sonucu oluşmamasından kaynaklanır. Alfa globülin etkilenen zincir sayısı ne kadar fazla olursa klinik bulgu o kadar ağır olur. İki alfa globulin delesyonunda hafif mikrositer anemi görülürken HbH hastalığı olarak adlandırılan 3 alfa globülin delesyonu orta-ağır mikrositer anemiye neden olur. Ayrıca hepatomegali, splenomegali ve hafif sarılık da görülebilir. Dört alfa geni delesyonu olan Hb Barts alfa talaseminin en ciddi formu olup perinatal dönemde yaygınlaşmış ödem, asit, plevral ve perikardiyal efüzyon tespit edilir ve yenidoğan döneminde bu hastalar kaybedilir (81).

Klinikte eğer hastada ailesel hipokrom mikrositer anemi öyküsü var ise demir parametreleri (Hb F ve Hb A2 düzeyleri ve hemoglobin elektroforezi normal ise) α talasemi taşıyıcılığı akla gelmelidir. Yenidoğan döneminde, α talasemi taşıyıcıları %3-10 hemoglobin Barts'a (γ_4) sahiptir. Alfa talasemi sendromları için spesifik tanı yöntemi genetik yöntemlerdir, bunlar prenatal tanı için de önemlidir (81).

3) Enfeksiyonlar ve Kronik Hastalık Anemisi

Enfeksiyonlar ve kronik hastalık anemisi genellikle normositer anemiye neden olurken, mikrositer anemi de görülebilir. Bu hastalıklarda demir eksikliğinden farklı olarak serum demiri, serum bağlama kapasitesi ve transferin saturasyonu düşük, ferritin seviyeleri normal veya artmış olarak tespit edilir. DEA ile kronik hastalık

anemisini ayırmada TfR seviyesi demir eksikliği anemisi ile kronik hastalık anemisini ayırmada kullanılır; demir eksikliğinde artarken, kronik hastalıklar anemisinde normaldir (4).

4) Kurşun Zehirlenmesi

Kurşun zehirlenmesinde de demir eksikliği anemisi gibi eritrosit protoporfini artışı görülmektedir. Kurşun zehirlenmesinde eritrositler morfolojik olarak normal olur, ancak eritrositlerde bazofilik noktalanma demir eksikliğine göre daha belirgindir. Kanda kurşun, serbest eritrosit protoporfini ve idrar koproporfinin seviyeleri artar (4).

5) Sideroblastik Anemi

Hem sentezi bozulmuştur. Hipokromik mikrositer veya normositik anemi olabilir. Serum demiri ve transferin saturasyonu artarken RDW yükselir. Demir mitokondrielerde birikirken, kemik iliğinde de ring sideroblast olarak adlandırılan, demir granülleri içeren çekirdekli eritrositleri oluşturur. Erişkinlerde daha fazla görülen bu anemide tanı, ring sideroblastların kemik iliğinde %10'dan fazla görülmesiyle konur (82).

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ

Demir eksikliği anemisinde en uygun tedavi, altta yatan hastalığı düzeltmektir. (83). Anemi nedenleri yaşa göre farklılık gösterip, demir eksikliği anemisi nedenlere göre tedavi edilmelidir. Besinlerle yeterli demir alınmaması ile açıklanamayan bütün demir eksikliği anemisi hastaları altta yatan bir neden olup olmadığı araştırılmalıdır (85). Demir eksikliği anemisinde yapılacak ilk tedavi diyetin düzenlenmesidir. Demirden zengin besinlerle beslenilmeli; özellikle kırmızı et olmak üzere, balık ve C vitamini diyetle eklenmeli. Askorbik asit içeren sebze ve meyveler besinlerdeki demirin emilimini yaklaşık üç kat artırır (59). Çay, kahve, fitat ve fosfat gibi emilimi bozan besinler ise diyetten çıkartılmalıdır (84, 67). Demir eksikliği anemisi olan hastaların yemekle beraber ya da yemekten iki saat sonra çay ve kahve içmemeleri, bunun yanında yemekle beraber süt ve ayran gibi içeceklerin yerine C vitamininden zengin meyve sularını içmeleri önerilmektedir. Diyetle beraber anemiyi düzeltmek ve demir depolarının doldurmak için demir preparatları da verilmelidir (72). Demir tedavisi oral ya da paranteral olmak üzere iki şekilde yapılır.

1) Ağız yolundan tedavi

Ağız yolundan verilen demir tedavisi etkili, ucuz ve güvenli tedavi sağlar. Bu nedenle ağız yolundan tedavi daha çok tercih edilir (87). Elemental demir dozu 3-6mg/kg olacak şekilde 2-3 dozda bölünerek ve yemek aralarında meyve sularıyla beraber alınması önerilir. Günde tek doz alınmasının da iyi tolere edildiği bildirilmiştir (87). Fe⁺² değerlikli demir preparatları, Fe⁺³ değerlikli demir preparatlarına göre daha iyi absorbe edilip, daha az toksisite oluşturmaları nedeniyle daha çok kullanılmaktadır. Ferröz glukonat ve fumaratın gastrointestinal sisteme yan etkisi daha az olmasına rağmen en çok kullanılan demir preparatı ferröz sülfattır (72, 88).

Fe⁺² değerlikli demir tuzlarının gastrointestinal rahatsızlık, şişkinlik, kabızlık ve dışkıda siyahlık gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Demirin boş mideye gece alınması bu sorunları azaltır ve uyku esnasında bağırsak hareketlerinin azalması nedeniyle emilimi zorlaştırır. Demirin yemeklerle beraber alınması GİS yan etkilerini azaltır ancak absorpsiyon da azalır. GİS'e bağlı semptomlar yemek alımından sonra azalmazsa, ya demir preparatları değiştirmek ya da doz azaltmak gerekebilir (89, 90). Bazı hastalarda diş lekelemesi yapabilir. Diş lekelenmesinde ilaç dil arkasına verilip bol suyla içilmelidir. Enfeksiyon varlığında demir tedavisine ara verilmelidir (72). Demir sülfat tadından dolayı da bazı çocuklar tarafından içilemez. Fe⁺³ demir tuzlarının tatları daha iyi olduğu için hastaların büyük kısmı tarafından daha iyi tolere edilir. Absorpsiyonu daha az olduğu için uzun süre kullanmak ve askorbik asit içeren meyve sularıyla beraber kullanmak gerekir. Hastanın tadını beğenmediği üründe ısrar edilmemeli, ürünler arasında değişiklik yapılarak içebildiği ürün kullanılmalıdır.

Menstrüasyonla kan kayıplarını önlemede demir preparatlarının yanında oral kontraseptifler ve progestasyonel ilaçlar da kullanılabilir. İdiopatik pulmoner hemosiderozis hastalarında immünsupresif ilaçlar kullanılabilir.

Genellikle bir hafta içerisinde retikülosit artışı ya da bir ay içerisinde 1gr/dl'den fazla Hb yükselmesi demir eksikliği anemisini doğrular. Tedaviye, Hb normal düzeye geldikten sonra demir depolarının dolması için 3 ay daha devam edilmesi önerilir (70).

İki aylık ağızdan demir tedavisine rağmen, cevap yeterli düzeyde değilse ilk yapılması gereken hastanın ilacı uygun ve yeterli dozda alıp almadığı sorulmalı ve

emilim bozukluğu veya başka nedenlerin olabileceği düşünülüp ayırıcı tanıya gitmektir. Hastada devam eden kan kayıpları, birlikte kullandığı mide pH'sını artıran ve demir emilimini bozan ilaçlar (proton pompa inhibitörleri, antasitler, histamin H2 blokerleri), beraber bulunan başka anemi nedenleri (b12, folik asit eksikliği gibi) enfeksiyon, kronik enflamasyon, kurşun, alüminyum intoksikasyonları ve malabsorbsiyon durumları araştırılmalıdır. Demir emilimi ve kullanımının nadir genetik bozuklukları (IRIDA) da akla gelmelidir (85).

Parenteral demir tedavisi

Ağız yolundan tedavi daha güvenilirdir. Ek bir hastalığı olmayan çocuklarda her iki tedavi yolundan da cevap hızları benzer olduğu için parenteral demir preparatları oral demirin tolere edilemediği, özellikle enflamatuvar barsak hastalıkları gibi ciddi barsak hastalıklarında, kronik hemorajik olarlarda, absorpsiyon bozukluklarında ve diyaliz olup eritropoetin kullanılması gereken durumlarda tercih edilir (67).

İntravenöz sodyum ferrik glukonat ve demir (III) hidroksit sükroz kompleks daha güvenilir olmasına rağmen en çok kullanılan preparat demir dekstrandır (84, 70). Günlük doz 100mg'ı geçmeyecek şekilde haftada 1-3 doz uygulanır. İntramüsküler ilaçlar çocuklarda ağrılı olması, subkutan dokuya geçmesi ve uzun süreli renk değişikliğine yol açması sebebiyle önerilmez.

Genellikle günlük doz 50-100 ml serum fizyolojik içerisinde 30-60 dk içinde verilir (85). Toplam demir dozu aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

Normal Hb- Hasta Hb X Kan Volümü (ml) X 3.4 X1.5:100(Toplam kan hacmi: vücut ağırlığıx80 ml olarak hesaplanabilir.)

İntravenöz demir preparatlarının yan etkisi; ateş, bulantı, flashing, titreme, ürtiker, lenfadenopati, artralji kusma ve alerjik reaksiyonlardır. Hastaların yaklaşık %0.5-1 kadarında anafilaksi gelişebilir. bu nedenle tedavi öncesi küçük bir test dozu verilip gözlenmelidir.

Parenteral demir tedavisinin kontraendikasyonları: Demir eksikliğine bağlı olmayan anemi, demirin fazla yüklenmesi, parenteral demir preparatlarına

hipersensivite, anafilaktik reaksiyon ve ciddi alerji öyküsü, klinik ya da biyokimyasal olarak gösterilmiş karaciğer hasarı, akut veya kronik enfeksiyon ve yenidoğan döneminde kullanılmaz.

Kan Transfüzyonu

Demir tedavisine cevap genelde üç gün içerisinde alındığı için diğer yönlerden sağlıklı çocuklarda transfüzyon önerilmez. Fakat anemi ağır olduğunda (Hb <4 g/dl) veya çocukta solunum sıkıntısı, akciğer ya da kalp sorunları bulunuyorsa, letarjik ve beslenme sorunu varsa transfüzyon yapılabilir. Transfüzyon düşük hızda ve yavaş yapılmalıdır (5ml/kg 3-4 saat). Çünkü hipervolemi ve kardiyak dilatasyon nedeniyle işlem tehlikeli olabilir (4).

Demir profilaksisi

Zamanında doğan bebekler 5-6 ay yetecek demir depoları ile doğmaktadır. Prematüre bebekler demir eksikliği için daha fazla risk altındadır çünkü depoları daha erken tükenir. Anne sütündeki demir miktarı 5.aydan itibaren azalır ve çocukların ihtiyacını karşılayamaz. Bundan dolayı 6.aydan itibaren anne sütüne ek olarak demirden zengin gıdaların verilmesi önemlidir.

Anemi prevalansının %40'tan fazla olduğu veya demirden zenginleştirilmiş besinlerin bulunmadığı ülkelerde 6-23 aylık tüm bebeklerde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2 mg/kg/g demir desteği önerilmektedir (91).

Gelişmekte olan ülkelerde term bebeklere önerilen koruyucu doz 1 mg/kg/g'dır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde demir takviyesi şu şekilde yapılmalıdır; doğum ağırlığı 1,5-2 kg olan infantta: 2 mg/kg/g demir takviyesi, doğum ağırlığı 1-1.5 kg olan infantta: 3 mg/kg/g demir takviyesi, doğum ağırlığı 1 kg altı olan infantta: 4 mg/kg/g demir takviyesi şeklindedir. Vitamin C (domates, patates...gibi), et, balık, tavuk gibi yiyecekler verilerek demir absorpsiyonu artırılabilir. Çay, fosfat, fitat gibi gıdalar demir absorpsiyonunu azalttığı için diyetten uzaklaştırılmalıdır (4, 84).

Diyetteki demir büyüme için gerekli bileşenlerin (çinko gibi) absorpsiyonunu inhibe edebilir. Fazladan verilen demir desteği; diyet alımında azalma, zayıf besin absorpsiyonu ve negatif enerji dengesi sonucunda morbiditede artışa neden olur.

Demir Fazlalığının Vücuttaki Etkileri

Vücuttaki fazla demir; DNA hasarına yol açan, serbest radikallerin oluşumuna sebep olur ve karaciğerde başta olmak üzere tüm dokuları hasara uğrattır. Peroksidaz hasarı yaparak barsak hassasiyetini artırır. Bununla beraber mikroorganizmaların çoğalmasına ve immün sistemin baskılanmasına neden olur (92, 93).

Demir fazlalığı büyüme ve gelişme geriliğine sebep olur ve beyin fonksiyonlarını da etkiler. Özellikle Hallervorden-Spatz sendromu olarak adlandırılan pantothenate kinaz 2 (PANK 2) mutasyonlu çocuklarda nöronlarda demir birikerek, distoni, disatri, rijiditeye neden olmaktadır (93).

Serbest radikal hasarından koruyan selenyum glutatyon gibi antioksidanlar ve anne sütünde enfeksiyona karşı koruyucu bir faktör olan laktoferrin şelasyon görevi görerek fazla demirin vücuda verdiği zararı önlemektedirler (92).

Prognoz

Çocuklardaki iştahsızlık, huzursuzluk, irritablite, uyku bozukluğu, dikkat eksikliği ve yorgunluk hissi benzeri şikayetler tedavi başladıktan sonraki birkaç gün içerisinde düzelmektedir. Tedaviyi takiben 5-7 günde retikülosit artışı, 2-4 hafta sonra 1-2 g/dl hemoglobin artışı, 4-6 hafta sonra RDW'nin normale dönmesi, 3 ay sonra MCV'nin normal değerlere dönmesi, serum transferrin reseptör düzeyinde artış, serbest eritrosit protoporfirininde artma, retikülosit hemoglobin içeriğinde azalma beklenmektedir. Nörolojik etkilenme daha geç düzelir. 2 yaşından önce demir eksikliği anemisi olan çocukların okul zamanlarında ve ergenlik dönemlerinde düşük kognitif test puanlarının devam ettiği, okul başarılarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (85).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tanımlamaları

Çalışma Grubu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 21.12.2018 tarihli, 2018.12.2.05.127 numarasıyla onay alınarak, çalışmamız prospektif olarak yapılmıştır.

Bu çalışmaya çocuk polikliniğine başvurup yapılan tetkikleri sonucunda demir eksikliği anemisi tanısı konulan 135 hasta alınmıştır. Çalışma gözlemsel kohort olarak ileriye dönük planlanmıştır.

Hasta Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çocuk polikliniğine başvuran 1 yaş-16 yaş arası çocuklar
- Yaşa ve cinsiyete göre hemoglobini düşük ve ferritin<12 mg/l olanlar
- Kronik hastalığı olmayanlar
- Demir eksikliği nedeniyle ilaç kullanmayanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Başvuru anında akut enfeksiyon bulgusu olanlar
2. Altta yatan sistemik ve kronik hastalığı olanlar
3. Bilinen metabolik hastalığı olanlar
4. Bilinen konjenital anomalisi olanlar
5. 1 yaşından küçük ya da 16 yaşından büyük olanlar
6. Demir eksikliği nedeniyle ilaç kullananlar

7. Talasemi taşıyıcısı olduğu tespit edilmiş hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Değerlendirilen Parametreler

1) Tam kan sayımı

2) Serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyon oranı, ferritin

Metod

Tam Kan Sayımı: EDTA'lı tüpe 1 cc kan örneği alınıp, kalorimetrik cihazla ölçülmüştür. Hastaların Hb, Hct, MCV, RDW değerleri elde edilmiştir.

Serum Demir, Serum Demir Bağlama Kapasitesi, Transferrin Satürasyonu: Deiyonize tüpe 3 cc kan örneği alınıp, spektrofotometrik metotla ölçülmüştür.

Ferritin: Düz tüpe 2 cc kan örneği alınıp, elektrolüminesans yöntemi ile ölçülmüştür.

Yöntem

Demir eksikliği anemisi tanısı hemoglobin, hematokrit, serum demiri, serum demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu ve ferritin gibi laboratuvar tetkikleri ile konuldu. Hb değeri yaşa göre -2 SD altında ve ferritin 12 ng/ml'nin altında olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi. Araştırmaya alınacak hastalar randomize 3 gruba ayrıldı. +2 değerlikli demir preparatı (Ferrosanol şurup/tb) 4mg/kg/gün/2 hesaplanarak bir gruba günlük, bir gruba gün aşırı ve bir gruba da haftada bir gün verildi. Tedavi 3 aya tamamlandıktan sonra yanıt değerlendirildi. Ailenin ekonomik durumu "Toplum geneline baktığımızda ekonomik durumunuzu nasıl tanımlarsınız?" sorusu sorularak tespit edildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken

tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Bağımlı gruplar t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 135 demir eksikliği anemisi tanılı hasta üç gruba ayrılarak her gün, gün aşırı ve haftada bir gün demir tedavisi uygulandı. Olguların yaşları 1 ile 16 yıl arasında değişmekte olup ortalama $6,09 \pm 4,66$ yıldır. Olguların %23'ü (n=31) 1-2 yaş arasında iken, %37'si (n=50) 2-6 yaş arası, %21,5'i (n=29) 6-12 yaş arası, %18,5'i (n=25) ise 12-16 yaş arasındadır.

Olguların boyları 73 ile 160 santimetre arasında değişmekte olup ortalama $110,16 \pm 26,40$ santimetredir. Olguların %21,5'inin (n=29) boy persentili <25 iken, %68,9'unun (n=93) 25-75 arası, %9,6'sının (n=13) ise ≥ 75 'dir.

Olguların ağırlıkları 9 ile 56 kilogram arasında değişmekte olup ortalama $22,35 \pm 13,30$ kilogramdır. Olguların %11,1'inin (n=15) ağırlık persentili <25 iken, %76,3'ünün (n=103) 25-75 arası, %12,6'sının (n=17) ise ≥ 75 'dir.

Olguların %45,2'si (n=61) kadın, %54,8'i (n=74) erkektir.

Olguların %45,2'sinin (n=61) ailesinin ekonomik durumu ortanın altı iken, %52,6'sının (n=71) orta, %2,2'sinin (n=3) yüksektir (Tablo 11).

Tablo 11: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		Min-Mak	Ort±ss
Yaş		1-16	6,09±4,66
Boy		73-160	110,16±26,40
Ağırlık		9-56	22,35±13,30
		n	%
Yaş	1-2	31	23,0
	2-6	50	37,0
	6-12	29	21,5
	12-16	25	18,5
Cinsiyet	Kadın	61	45,2
	Erkek	74	54,8
Ailenin ekonomik durumu	Ortanın altı	61	45,2
	Orta	71	52,6
	Yüksek	3	2,2
Boy persentil	<25	29	21,5
	25-75	93	68,9
	≥75	13	9,6
Ağırlık persentil	<25	15	11,1
	25-75	103	76,3
	≥75	17	12,6

Olguların başlangıç HG değerleri 5,3 ile 13 birim arasında değişmekte olup ortalama $10,39 \pm 1,35$ birim iken, 3.ay değerleri 7,5 ile 14,8 birim arasında değişmekte olup ortalama $11,69 \pm 1,08$ birimdir.

Olguların başlangıç HTC değerleri 21 ile 41,5 birim arasında değişmekte olup ortalama $32,79 \pm 3,43$ birim iken, 3.ay değerleri 27 ile 44 birim arasında değişmekte olup ortalama $35,99 \pm 2,90$ birimdir.

Olguların başlangıç demir değerleri 3 ile 163 birim arasında değişmekte olup ortalama $41,67 \pm 27,06$ birim iken, 3.ay değerleri 8 ile 302 birim arasında değişmekte olup ortalama $77,24 \pm 33,11$ birimdir.

Olguların başlangıç ferritin değerleri 1 ile 11,7 birim arasında değişmekte olup ortalama $6,62 \pm 2,51$ birim iken, 3.ay değerleri 2 ile 79 birim arasında değişmekte olup ortalama $22,47 \pm 14,17$ birimdir.

Olguların başlangıç TDBK değerleri 195 ile 557 birim arasında değişmekte olup ortalama $392,82 \pm 58,58$ birim iken, 3.ay değerleri 164 ile 474 birim arasında değişmekte olup ortalama $306,15 \pm 53,23$ birimdir.

Olguların başlangıç transferin satürasyonu değerleri 0,82 ile 83,59 birim arasında değişmekte olup ortalama $11,67 \pm 10,83$ birim iken, 3.ay değerleri 1,96 ile 143,13 birim arasında değişmekte olup ortalama $27,00 \pm 15,49$ birimdir (Tablo 12).

Tablo 12: Parametrelerin başlangıç ve kontrol değerlerinin ortalamaları

	Başlangıç		3.ay	
	Min-Mak	Ort±ss	Min-Mak	Ort±ss
HG	5,3-13	$10,39 \pm 1,35$	7,5-14,8	$11,69 \pm 1,08$
HTC	21-41,5	$32,79 \pm 3,43$	27-44	$35,99 \pm 2,90$
Demir	3-163	$41,67 \pm 27,06$	8-302	$77,24 \pm 33,11$
Ferritin	1-11,7	$6,62 \pm 2,51$	2-79	$22,47 \pm 14,17$
TDBK	195-557	$392,82 \pm 58,58$	164-474	$306,15 \pm 53,23$
Transferin satürasyonu	0,82-83,59	$11,67 \pm 10,83$	1,96-143,13	$27,00 \pm 15,49$

Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında boy bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında ağırlık bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında yaş grupları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında cinsiyet yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası anemi yüzdeleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,034). Yapılan ikili değerlendirmeler sonucunda, her gün kullanan olgularda anemi yüzdesinin haftada bir gün kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,030). Diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13: Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin kıyaslanması

		Haftada 1 gün	Gün aşırı	Her gün	p
		Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
Yaş		7,08±5,23	5,51±3,68	5,67±4,87	^a 0,213
Boy		114,62±28,82	108,42±20,9	107,42±28,71	^a 0,377
Ağırlık		24,69±14,95	20,42±10,02	21,93±14,33	^a 0,306
		n (%)	n (%)	n (%)	p
Yaş	1-2	9 (20)	7 (15,6)	15 (33,3)	^b 0,070
	2-6	17 (37,8)	21 (46,7)	12 (26,7)	
	6-12	7 (15,6)	13 (28,9)	9 (20)	
	12-16	12 (26,7)	4 (8,9)	9 (20)	
Cinsiyet	Kadın	22 (48,9)	21 (46,7)	18 (40)	^b 0,678
	Erkek	23 (51,1)	24 (53,3)	27 (60)	
Ailenin ekonomik durumu	Ortanın altı	12 (26,7)	25 (55,6)	24 (53,3)	^c 0,017*
	Orta	32 (71,1)	19 (42,2)	20 (44,4)	
	Yüksek	1 (2,2)	1 (2,2)	1 (2,2)	
Boy persentil	<25	16 (35,6)	6 (13,3)	7 (15,6)	^c 0,026*
	25-75	27 (60)	31 (68,9)	35 (77,8)	
	≥75	2 (4,4)	8 (17,8)	3 (6,7)	
Ağırlık persentil	<25	8 (17,8)	5 (11,1)	2 (4,4)	^b 0,109
	25-75	33 (73,3)	31 (68,9)	39 (86,7)	
	≥75	4 (8,9)	9 (20)	4 (8,9)	
Tedavi sonrası anemi varlığı	-	21 (46,7)	28 (62,2)	33 (73,3)	^b 0,034*
	+	24 (53,3)	17 (37,8)	12 (26,7)	

^aTek yönlü varyans analizi ^bPearson ki-kare test ^cFisher-Freeman-Halton exact test
*p<0,05

Olguların genelinde;

Başlangıca göre 3.ayda **HG** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Başlangıca göre 3.ayda **HCT** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Başlangıca göre 3.ayda **demir** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Başlangıca göre 3.ayda **ferritin** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Başlangıca göre 3.ayda **TDBK** değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Başlangıca göre 3.ayda **transferin satürasyonu** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 14).

Tablo 14: Parametrelerin başlangıç ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması

	Başlangıç	3.ay	Fark	p
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
HG	10.39±1.35	11.69±1.08	1.31±1.10	<0,001**
HCT	32.79±3.43	35.99±2.90	3.20±3.01	<0,001**
Demir	41.67±27.06	77.24±33.11	35.57±38.85	<0,001**
Ferritin	6.62±2.51	22.47±14.17	15.85±14.44	<0,001**
TDBK	392.82±58.58	306.15±53.23	-86.67±69.82	<0,001**
Transferin satürasyonu	11.67±10.83	27.00±15.49	15.32±17.90	<0,001**

^aTek yönlü varyans analizi ** $p<0,01$

Gruplar arasında **başlangıç HG** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Her gün kullanan olguların değerlerinin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$).

Gruplar arasında **3.ay HG** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

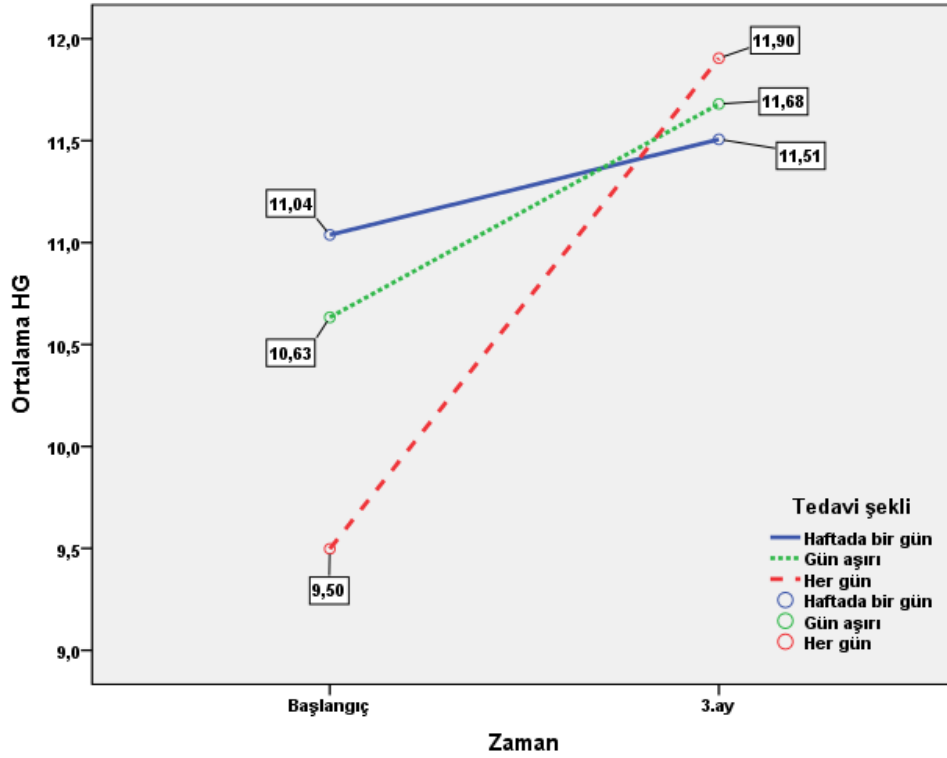
Haftada 1 gün kullananlarda; başlangıca göre 3.ayda **HG** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Gün aşırı kullananlarda; başlangıca göre 3.ayda **HG** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Her gün kullananlarda; başlangıca göre 3.ayda **HG** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 15).

Gruplar arasında başlangıca göre 3.ay HG değerlerinde gözlenen **değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Her gün kullanan olgularda gözlenen değişimin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Gün aşırı kullanan olgularda gözlenen değişimin ise haftada bir gün kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 15)(Şekil 11).

Gruplar arasında başlangıca göre 3.ay HG değerlerinde gözlenen **yüzde değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Her gün kullanan olgularda gözlenen yüzde değişimin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlarda gözlenen yüzde değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$).



Şekil 11: Gruplarda HG değerinin değişimi

Gruplar arasında **başlangıç HCT** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Her gün kullanan olguların değerlerinin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p < 0,001$, $p = 0,001$). Gün aşırı kullanan olguların değerlerinin ise haftada bir gün kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0,011$).

Gruplar arasında **3.ay HCT** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

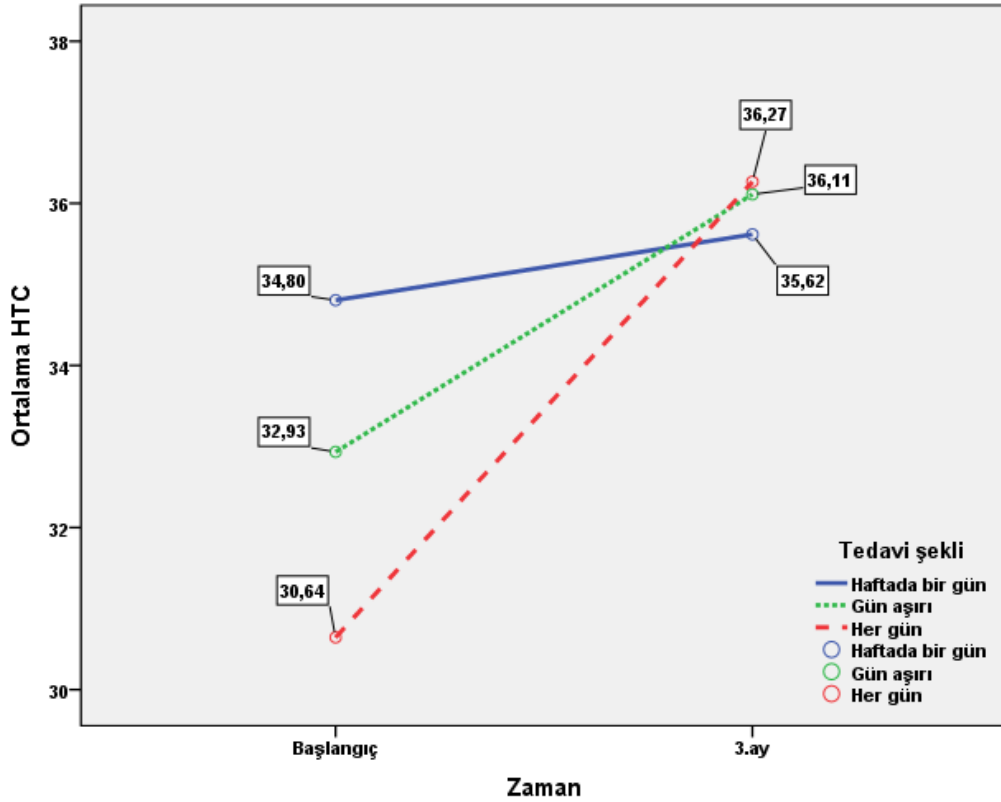
Haftada 1 gün kullananlarda; başlangıca göre 3.ayda **HCT** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,029$).

Gün aşırı kullananlarda; başlangıca göre 3.ayda **HCT** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Her gün kullananlarda; başlangıca göre 3.ayda **HCT** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 15).

Gruplar arasında başlangıca göre 3.ay HCT değerlerinde gözlenen **değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Her gün kullanan olgularda gözlenen değişimin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Gün aşırı kullanan olgularda gözlenen değişimin ise haftada bir gün kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 15) (Şekil 12).

Gruplar arasında başlangıca göre 3.ay HCT değerlerinde gözlenen **yüzde değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Her gün kullanan olgularda gözlenen yüzde değişimin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlarda gözlenen yüzde değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Gün aşırı kullanan olgularda gözlenen değişimin ise haftada bir gün kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 15).



Şekil 12: Gruplarda HCT değerinin değişimi

Gruplar arasında **başlangıç demir** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olguların değerlerinin gün aşırı ve her gün kullananlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,003$, $p<0,001$).

Gruplar arasında **3. ay demir** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,033$). Haftada bir gün kullanan olguların değerlerinin gün aşırı ve her gün kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,047$, $p=0,047$).

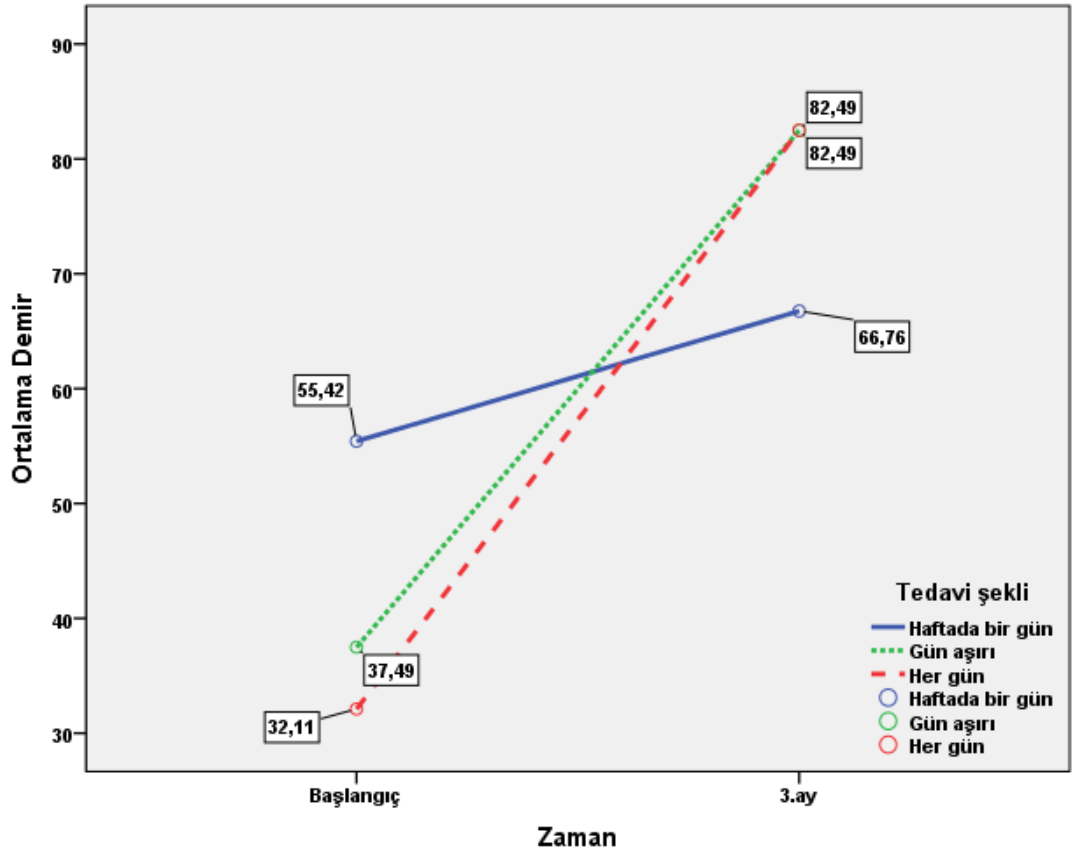
Haftada 1 gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **demir** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gün aşırı kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **demir** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Her gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **demir** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 15).

Gruplar arasında başlangıca göre 3. ay demir değerlerinde gözlenen **değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olgularda gözlenen değişimin gün aşırı ve her gün kullananlarda gözlenen değişimden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 15) (Şekil 13).

Gruplar arasında başlangıca göre 3.ay demir değerlerinde gözlenen **yüzde değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Haftada bir gün kullanan olgularda gözlenen değişimin her gün kullananlarda gözlenen değişimden daha küçük olduğu saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 15).



Şekil 13: Gruplarda demir değerinin değişimi

Gruplar arasında **başlangıç ferritin** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arasında **3. ay ferritin** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olguların değerlerinin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Gün aşırı kullanan olguların değerlerinin her gün kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,009$).

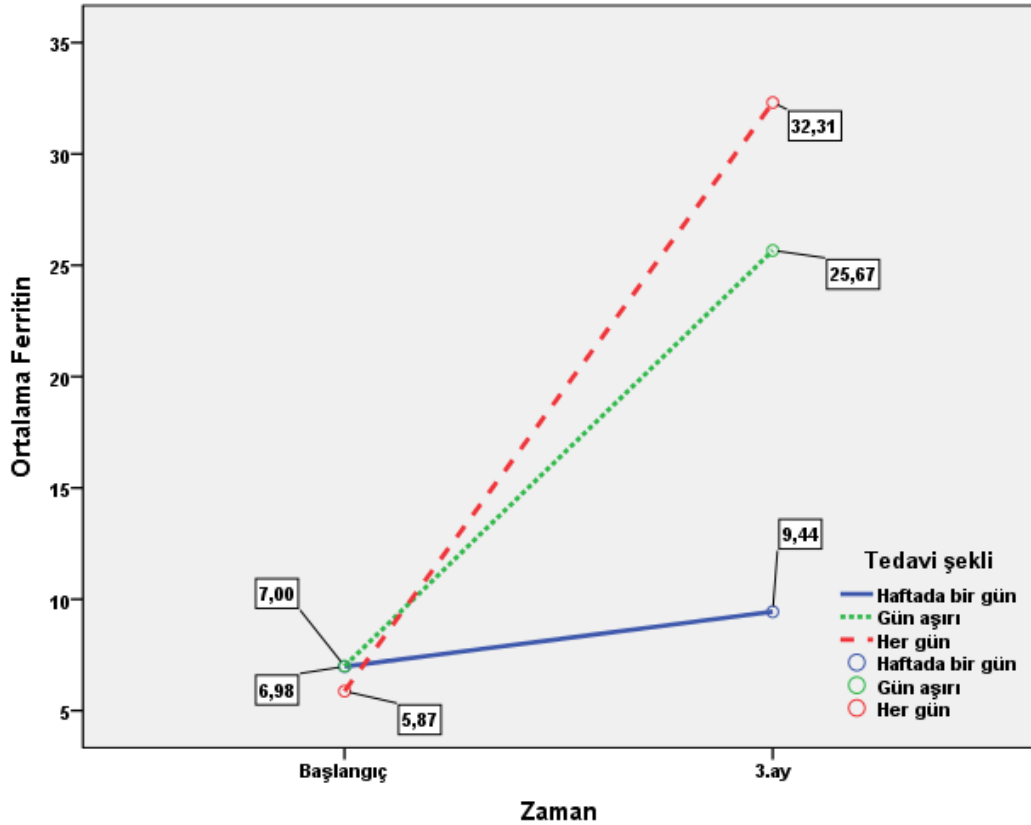
Haftada 1 gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **ferritin** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Gün aşırı kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **ferritin** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Her gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **ferritin** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 15).

Gruplar arasında başlangıca göre 3. ay ferritin değerlerinde gözlenen **değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Her gün kullanan olgularda gözlenen değişimin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,002$). Gün aşırı kullanan olgularda gözlenen değişimin ise haftada bir gün kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo 15) (Şekil 14).

Gruplar arasında başlangıca göre 3. ay ferritin değerlerinde gözlenen **yüzde değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Her gün kullanan olgularda gözlenen yüzde değişimin haftada bir gün ve gün aşırı kullananlarda gözlenen yüzde değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Gün aşırı kullanan olgularda gözlenen değişimin ise haftada bir gün kullananlarda gözlenen değişimden daha büyük olduğu saptanmıştır ($p=0,003$) (Tablo 15).



Şekil 14: Gruplarda ferritin değerinin değişimi

Gruplar arasında **başlangıç TDBK** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Haftada bir gün kullanan olguların değerlerinin her gün kullananlardan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,005$).

Gruplar arasında **3. ay TDBK** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olguların değerlerinin gün aşırı ve her gün kullananlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,007$).

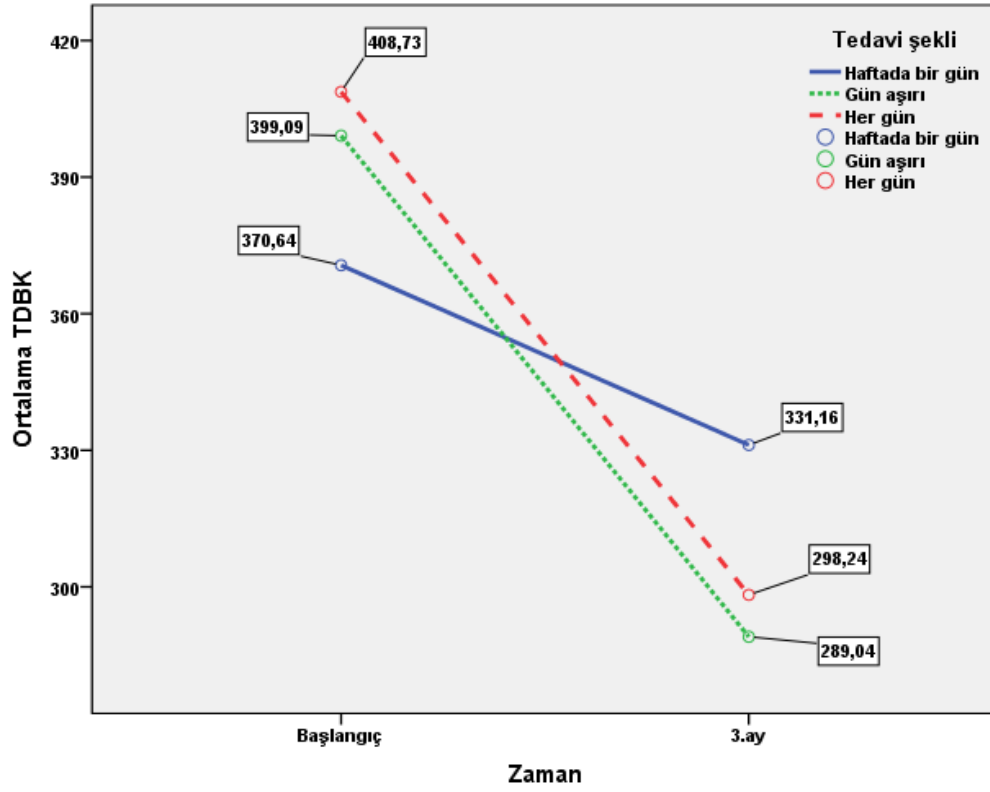
Haftada 1 gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **TDBK** değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Gün aşırı kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **TDBK** değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Her gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **TDBK** değerlerinde gözlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 15).

Gruplar arasında başlangıca göre 3. ay TDBK değerlerinde gözlenen **değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olgularda gözlenen değişimin gün aşırı ve her gün kullananlarda gözlenen değişimden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 15) (Şekil 15).

Gruplar arasında başlangıca göre 3. ay TDBK değerlerinde gözlenen **yüzde değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olgularda gözlenen yüzde değişimin gün aşırı ve her gün kullananlarda gözlenen değişimden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 15).



Şekil 15: Gruplarda TDBK değerinin değişimi

Gruplar arasında **başlangıç transferrin satürasyonu** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Haftada bir gün kullanan olguların değerlerinin gün aşırı ve her gün kullananlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p = 0,001$, $p < 0,001$).

Gruplar arasında **3. ay transferrin satürasyonu** değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

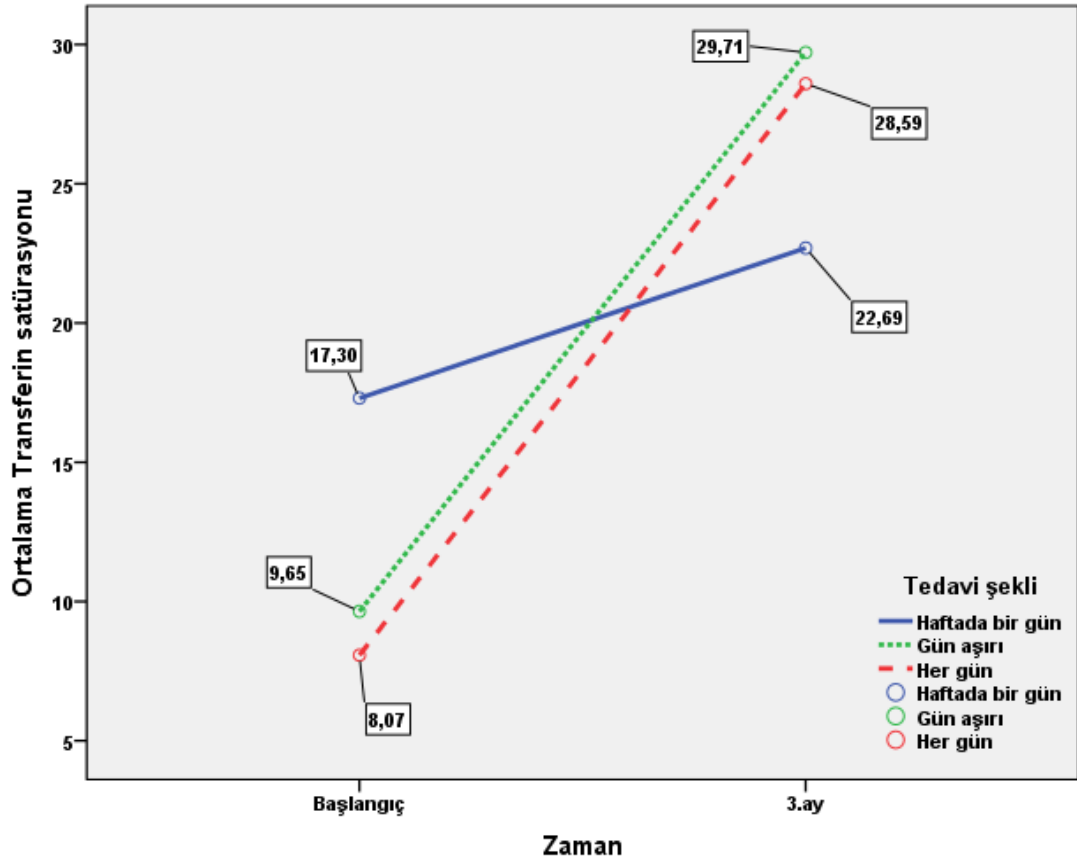
Haftada 1 gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **transferrin satürasyonu** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Gün aşırı kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **transferrin satürasyonu** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

Her gün kullananlarda; başlangıca göre 3. ayda **transferrin satürasyonu** değerlerinde gözlenen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 15).

Gruplar arasında başlangıca göre 3. ay transferin satürasyonu değerlerinde gözlenen **değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olgularda gözlenen değişimin gün aşırı ve her gün kullananlarda gözlenen değişimden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 15) (Şekil 16).

Gruplar arasında başlangıca göre 3. ay transferin satürasyonu değerlerinde gözlenen **yüzde değişim** bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Haftada bir gün kullanan olgularda gözlenen yüzde değişimin gün aşırı ve her gün kullananlarda gözlenen değişimden daha küçük olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,028$, $p<0,001$) (Tablo 15).



Şekil 16: Gruplarda transferin satürasyon değerinin değişimi

Tablo 15: Gruplar arasında başlangıç ve kontrol değerlerinin karşılaştırılması

		Haftada 1 gün	Gün aşırı	Her gün	^a p
		Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	
HG	Başlangıç	11,04±1,31	10,63±0,69	9,5±1,42	<0,001**
	3.ay	11,51±1,29	11,68±0,76	11,9±1,12	0,220
	Değişim	0,47±0,67	1,05±0,3	2,41±1,07	<0,001**
	^d p	<0,001**	<0,001**	<0,001**	
	Değişim %	4,56±6,38	9,88±2,93	27,53±20,94	<0,001**
HCT	Başlangıç	34,8±3,19	32,93±1,85	30,64±3,66	<0,001**
	3.ay	35,62±3,16	36,11±2,17	36,27±3,26	0,544
	Değişim	0,81±2,41	3,18±1,57	5,62±2,74	<0,001**
	^d p	0,029*	<0,001**	<0,001**	
	Değişim %	2,62±7,07	9,73±4,76	19,22±11,43	<0,001**
Demir	Başlangıç	55,42±38,25	37,49±14,6	32,11±15,8	<0,001**
	3.ay	66,76±46,59	82,49±18,73	82,49±25,45	0,033*
	Değişim	11,33±52,23	45±20,94	50,38±22,67	<0,001**
	^d p	0,153	<0,001**	<0,001**	
	Değişim %	61,66±131,93	159,53±124,3	252,24±361,79	0,001**
Ferritin	Başlangıç	6,98±2,68	7±2,24	5,87±2,47	0,051
	3.ay	9,44±3,97	25,67±8,01	32,31±15,75	<0,001**
	Değişim	2,46±3,53	18,67±7,69	26,44±16,06	<0,001**
	^d p	<0,001**	<0,001**	<0,001**	
	Değişim %	44,3±53,27	314,51±259,54	643,2±605,86	<0,001**
TDBK	Başlangıç	370,64±71,4	399,09±47,36	408,73±48,06	0,005**
	3.ay	331,16±60,94	289,04±43,64	298,24±44,83	<0,001**
	Değişim	-39,49±67,56	-110,04±58,04	-110,49±59,13	<0,001**
	^d p	<0,001**	<0,001**	<0,001**	
	Değişim %	-8,7±17,88	-26,93±12,4	-26,27±13,27	<0,001**
Transferin satürasyonu	Başlangıç	17,3±16,51	9,65±4,12	8,07±4,24	<0,001**
	3.ay	22,69±21,8	29,71±10,63	28,59±10,67	0,069
	Değişim	5,39±24,82	20,07±10,39	20,52±10	<0,001**
	^d p	0,152	<0,001**	<0,001**	
	Değişim %	97,19±182,78	273,88±219,14	392,31±470,27	<0,001**

^aTek yönlü varyans analizi ^dBağımlı gruplar t testi

*p<0,05

**p<0,01

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi çocukluk çağında en sık görülen anemidir. Aynı zamanda dünyada en sık görülen nütisyonel anemilerdendir (3). WHO'nun raporlarına göre yaklaşık 2 milyar kişi anemiktir (94). Dünya nüfusunun yaklaşık %30'unda demir eksikliği görülürken, gelişmiş ülkelerde nüfusun %8'inde, gelişmekte olan ülkelerde %51 olarak görülür. Ülkemizde yapılan araştırmalarda bazı bölgelerde %15.2 ile %62.5 arasında demir eksikliği olduğu bilinmektedir (9, 10, 95).

Gelişmekte olan ülkelerde beslenme bozukluğunun yanı sıra tedavinin en az 3 ay sürmesi, her gün ilaç kullanma gerekliliği ve sindirim yan etkileri gibi nedenlerle oluşan tedavi uyumsuzluğu da problem oluşturmaktadır. Bu araştırmada tedavi uyumsuzluğu olan demir eksikliği anemili çocuklar için uygulanabilecek etkin alternatif tedavi modeli önermek amaçlanmıştır.

Bir gün önce alınan yüksek miktardaki demir mukozal blok etkisiyle ertesi gün alınan demirin emilimini azatlığından günlük olarak alınan demirin her gün istenen düzeyde emilemeyeceği düşünülür (96, 97, 98). Demir metabolizmasının daha da iyi anlaşılmasıyla aralıklı uygulanan demir tedavilerinin daha etkili olabileceği vurgulanmıştır (99, 100). Aralıklı uygulanan alternatif tedavilerin günlük tedavi kadar etkili olduğu, tedaviye uyumun daha iyi olduğu ve sindirim sistemi yan etkilerinin de daha az görüldüğü gösterilmiştir (101, 102, 103, 104, 105).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan 94 çocuk iki gruba ayrılarak 48 çocuğa 6mg/kg/gün dozunda klasik her gün, 46 çocuğa ise haftada iki gün demir tedavisi verilmiştir. Her iki grubun iki ay sonraki tetkiklerinde hemogram, transferin saturasyonu, sTfr ve ferritin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (101).

Ermiş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5mg/kg/gün dozunda elementer ferröz sülfat günlük, haftalık ve haftada 2 kez verilerek düzenlenen üç ayrı tedavi rejiminde, üç aylık tedavi sonunda bakılan hemoglobin, hematokrit, serum ferritin ve ortalama eritrosit hacmi düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (102).

Tezel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 59 çocuğa günlük demir tedavisi verilirken, 65 çocuğa ise haftalık demir tedavisi verilmiş ve günlük demir tedavisi alan gruba göre daha az etkin olmakla beraber haftalık demir tedavisinin de etkili olduğu bildirilmiştir (106).

Akcan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada demir eksikliği anemisi olan 167 çocuk 2 gruba ayrılmış, klasik günlük demir tedavisi verilen 96 çocuk ile gün aşırı demir tedavisi verilen 71 çocuk karşılaştırılmıştır. Bir ay sonra bakılan tetkiklerinde gün aşırı verilen demir tedavisinin günlük verilen demir tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (108).

Sidiqui ve arkadaşları tarafından Pakistan'da yapılan araştırmada yaşları 5-10 arasında ve DEA olan 60 çocuğa 200 mg ferröz sülfat ağızdan günlük ya da haftada bir gün olarak verilmiştir. İki aylık tedavinin sonunda her iki grupta tüm parametrelerde önemli düzelme saptanmıştır. Haftalık tek doz tedavinin etkili, ucuz ve yan etkisinin daha az olduğu belirtilmiştir (105).

Shah ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 350 mg ferröz sülfat ve 1.5 mg folik asit bir gruba (n= 70) her gün, diğer gruba (n= 67) haftada bir defa ağızdan 3 ay verilmiştir. Tedavi sonunda anemi oranı ilk grupta %68.6'dan %20'ye, ikinci grupta %70.1'den %13.4'e gerilemiştir (107).

Awasthi S. ve arkadaşlarının Bangladeş'te 136 demir eksikliği anemisi olan çocuk ile yaptığı çalışmada haftada bir gün verilen aralıklı demir tedavisi, anemi tedavisinde etkili bulunsa da günlük kadar etkili olmadığını gösterilmiştir. Haftada bir gün verilen tedavi ile tedaviye uyum daha kolay olmuş ancak Hb yükselişi günlük tedaviye oranla daha yavaş saptanmıştır (16).

Ürdünde Hawamdeh HM. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6-60 ay arası 148 çocuk üç gruba ayrılarak 3 ay süre ile haftada bir gün, haftada iki gün ve günlük demir tedavisi uygulanmış, 3. ve 12. hafta sonra kontrol tetkikleri değerlendirilmiştir. 3. hafta bütün gruplarda benzer sonuçlar saptanmış. Aneminin günlük grupta %78, haftada iki gün grubunda %90, haftada bir gün grubunda ise %74 oranında düzeldiği tespit edilmiştir. Ferritin düzeylerinin 3 aylık tedavi sonunda günlük ve haftada iki tedavi gruplarında benzer şekilde düzeldiği, haftada bir gün grubundan istatistiksel

olarak daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Günlük ve haftada iki kez verilen demir tedavilerinin benzer etkili olduğu ancak haftada iki doz rejiminin anemiyi daha az maliyetle ve daha az yan etki ile çözümede en etkili olduğu gösterilmiştir (17).

Bizim çalışmamız toplam 135 demir eksikliği anemisi olan hasta ile yapıldı. Hastalarımız üç eşit gruba ayrıldı. +2 değerlikli demir preparatı ağızdan, 4mg/kg/günden hesaplanarak bir gruba günlük, bir gruba gün aşırı ve bir gruba da haftada bir gün verildi ve 3 ay sonra kontrol tetkikleri bakıldı. Hastaların ortalama yaşı $6,09 \pm 4,66$ yıl ve %23'ü (n=31) 1-2 yaş arasında iken, %37'si (n=50) 2-6 yaş arası, %21,5'i (n=29) 6-12 yaş arası, %18,5'i (n=25) ise 12-16 yaş arasındadır. Hastaların %45,2'si (n=61) kadın, %54,8'i (n=74) erkek olarak saptandı.

Çalışmamızda haftada bir gün verilen demir tedavisinde hemoglobin $11,04 \pm 1,31$ g/dl'den $11,51 \pm 1,29$ g/dl'ye, gün aşırı tedavisinde $10,63 \pm 0,69$ g/dl'den $11,68 \pm 0,76$ g/dl'ye ve haftada her gün tedavisinde ise $9,5 \pm 1,42$ g/dl'den $11,9 \pm 1,12$ g/dl'ye yükseldiği görüldü. Hemoglobin değişim yüzdeleri ise haftada bir günde %4,56±6,38, gün aşırı tedavisinde %9,88±2,93, her gün tedavisinde %27,53±20,94 artış olarak hesaplandı. Her gün tedavisinde hemoglobinin diğer iki tedaviden daha iyi yükseldiği saptandı. Haftada bir gün tedavisinde ferritin $6,98 \pm 2,68$ 'den $9,44 \pm 3,97$ 'ye, gün aşırı tedavisinde $7 \pm 2,24$ 'ten $25,67 \pm 8,01$ 'a ve her gün tedavisinde ise $5,87 \pm 2,47$ 'den $32,31 \pm 15,75$ 'e yükseldiği görüldü. Her gün tedavisinin gün aşırı ve haftada bir gün tedavisinden, gün aşırı tedavinin ise haftada bir gün tedavisinden ferritin değerlerini daha iyi yükselttiği tespit edildi. Ancak gün aşırı tedavinin de ferritini normal aralığa yükselttiği görüldü. 3 aylık tedavi sonunda haftada bir gün, gün aşırı ve her gün gruplarında sırasıyla %53.33, %37.8 ve %26.7 anemi devam etmekteydi ve gün aşırı ile her gün grubu arasında anlamlı fark bulunmadı.

Demir, total demir bağlama kapasitesi ve transferin saturasyonu düzeyini düzeltme açısından gün aşırı tedavi her gün tedavisi kadar etkili bulundu. Ferritin düzeylerindeki yüzdelerdeki değişimlerde ise klasik her gün tedavisinin gün aşırı tedaviden iki kat etkili olduğu saptandı. Klasik her gün tedavisi daha etkili olmasına rağmen gün aşırı tedavisinin de etkili olduğu saptandı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmamızda ve literatürde yer alan diğer çalışmalardan elde edilen bulgular, demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tedaviye uyumsuzluk ve sindirim sistemi yan etkileri olduğunda aralıklı olarak uygulanacak gün aşırı demir tedavisinin günlük tedaviye alternatif olduğunu desteklemektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615
2. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Ars.* 2015; 50:11-9.
3. Orkin HS, Nathan GD. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood/ Disorders of Erythrocyte Production. 7 th edition(2009):521-70.
4. Kliegman Robert SG, Schor, Behrman. Nelson Textbook of Pediatrics, IronDeficiency Anemia. 2012(19th Edition): Chapter 449;1648-58
5. Hoffbrand A, Catavsky D, Edward G. Postgraduate Haematology, Iron metabolism, iron deficiency and disorders of hem synthesis. 2011(sixth edition):Chapter3;26-46.
6. Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306:1520.
7. Erduran E. Türkiye' de Demir Eksikliği Anemisi ve Güncel Yaklaşım. XXXVI Ulusal Hemaoloji Kongresi. 2010:75-7.
8. Vatandaş N, Atay G, Tarcan A. Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50:12-5.
9. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2008;2:43-57.
10. Yazıcı S, Çelik T, Seyrek K. Çocukluk çağında anemi sıklığı. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012; 2:6-9.
11. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2008;2:43-57.

12. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142:24-38.
13. Yıldız I. Demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Ars.* 2009;44:14-8.
14. Bahar A, Karademir F, Göçmen I, Sevgican U, Gültepe M, Ziya M. Çocuklardaki demir eksikliği anemisinin tedavisinde üç değişik ilacın karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Pediatr.* 2002;11:1-5.
15. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015;126:1981-9.
16. Awasthi S, Verma T, Vir S. Effectiveness of biweekly versus daily iron-folic acid administration on anaemia status in preschool children. *J Trop Pediatr* 2005;51:67-71
17. Hasan M. Hawamdeh • Mohammad Rawashdeh • Adib Abdulahad Aughsteen. Comparison Between Once Weekly, Twice Weekly, and Daily Oral Iron Therapy in Jordanian Children Suffering From Iron Deficiency Anemia *Matern Child Health J* (2013) 17:368–373
18. Tavil B, Sipahi T, Gökçe H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:319-36.
19. Yılmaz R, Aral YZ, Dallar Y. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde ağızdan günde tek, iki veya üç doz ferröz sülfat verilmesinin karşılaştırması. *Çocuk Dergisi* 2011;11:102-7.
20. Montgomery RR, Scott JP. Anemias of Inadequate Production. Iron-Deficiency Anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20.th edit. WB Saunders Company, Philadelphia, 2015; 1614-1616.
21. Guyton A. Tıbbi fizyoloji, çev. Gökhan N, Çavusoglu H. (3. baskı) Cilt 1. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 1989: 59-71.

22. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982; 19:6.
23. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C ve ark. Demir Eksikliği Anemili Çocuklarda Tedavinin Mental Skor ve Uyarılmış Potansiyellere Etkisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2000;10:194- 98
24. Gedikoglu G, Agaoglu L. Kan hastalıkları. Neyzi O, Ertugrul T. *Pediatrici* (2. baskı) Cilt 2. İzmir. Nobel Tıp Kitapevleri. 1993; 347-63. 38
25. Akan H, Güven N, Aydoğdu I, Arat M, Beksaç M, Dalva K. Thrombopoietic cytokines in patients with iron deficiency anemia with or without thrombocytosis. *Acta Haematol.* 2000;103(3):152-6.
26. Li J, Hale J, Bhagia P, et al. Isolation and transcriptome analyses of human erythroid progenitors: BFU-E and CFU-E. *Blood* 2014; 124:3636.
27. Karpatkin S, Garg SK, Freedman ML. Role of iron as a regulator of thrombopoiesis. *Am J Hematol.* 2014;89(5):524-9.
28. Soh P, Ferguson EL, McKenzie JE, et al. Iron deficiency and risk factors for lower iron stores in 624 month old New Zealanders. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:71.
29. Arceci JR, Hann MI, Smith OP. *Pediatric Hematology. Disorders of iron metabolism.* 2006;Third edition:79-104.
30. Özdemir M, Uysal Z. *Pediatric Hematoloji, Demir Metabolizması ve Hastalıkları.* 2010:213-48.
31. Wang J, Pantopoulos K: Regulation of cellular iron metabolism. *The Biochemical journal* 2011, 434(3):365-381.
32. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look A.T. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.2003; 6: 456-97
33. Siah CW, Ombiga J, Adams LA, Trinder D, Olynyk JK: Normal iron metabolism and the pathophysiology of iron overload disorders. *The Clinical*

- biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists 2006, 27(1):5-16.
34. Bülbul SH: Çocuk Beslenmesinde Demirin Yeri ve Önemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED) 2004, 13(12):446-450
35. Mackenzie B, Garrick MD: Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology 2005, 289(6):G981-986.
36. Collard KJ: Iron homeostasis in the neonate. Pediatrics 2009, 123(4):1208-1216.
37. Ganz T: Systemic iron homeostasis. Physiological reviews 2013, 93(4):1721-1741.
38. Arceci JR, Hann MI, Smith OP. Pediatric Hematology. Disorders of iron metabolism. 2006;Third edition:79-104.
39. Hoffbrand A, Catavsky D, Edward G. Postgraduate Haematology, Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis. 2011(sixth edition):Chapter3;26-46.
40. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. Türk Pediatri Arşivi. 2009;44 Özel Sayı: 8-14.
41. Cook JD. Defining optimal body iron. The Proceedings of the Nutrition Society. 1999;58(2):489-95. Epub 1999/08/31.
42. WHO. Assessing the Iron Status of populations. 2004(Second Edition):34-64.
43. Williams MA, Harrison PM. Electron-microscopic and chemical studies of oligomers in horse ferritin. The Biochemical journal. 1968;110(2):265-80. Epub 1968/11/01.
44. Andrews SC, Treffry A, Harrison PM. Siderosomal ferritin. The missing link between ferritin and haemosiderin? The Biochemical journal. 1987;245(2):439- 46. Epub 1987/07/15.

45. Weir MP, Gibson JF, Peters TJ. Haemosiderin and tissue damage. *Cell biochemistry and function*. 1984;2(4):186-94. Epub 1984/10/01.
46. Melike Sezgin Evim BB, Adalet Meral Güneş: Demir ve Demir Metabolizması. *Güncel Pediatri* 2012(10):65-69.
47. Wang J, Pantopoulos K: Regulation of cellular iron metabolism. *The Biochemical journal* 2011, 434(3):365-381.
48. Gürdöl F, Ademoğlu E: Biyokimya. *Nobel Tıp Kitabevleri* 2005:613-618, 829-835
49. Le Gac G, Mons F, Jacolot S, Scotet V, Ferec C, Frebourg T: Early onset hereditary hemochromatosis resulting from a novel TFR2 gene nonsense mutation (R105X) in two siblings of north French descent. *British journal of haematology* 2004, 125(5):674-678.
50. Rossi E: Heparin--the iron regulatory hormone. *The Clinical biochemist Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* 2005, 26(3):47-49.
51. Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE: Demir Homeostazının Yeni Düzenleyicisi Hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2007, 5(3):117-125.
52. Dallmon Pr, Yip R. Oski Iron Deficiency and Related Nutritional Anemias. In; Notan DG, oski FA (eds) *Hematology of Infancy an Childhood (5th ed)* Philadelphia: WB Saunders 1998: 430-76
53. Hagor W, Theil EC, Vihinsky EP. Diseases of Iron Metabolism. In. Vichinsky E, Walters M, Feusner J, Editors; *The Pediatric Clinics of North America* Philadelphia: WB Saunders, 2002; 49(15); 893-909
54. ScottJP, Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson Essentials of Pediatrics*, Çev. Tuzen S. 3.B. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri 2001. s. 545-56
55. Gedikoğlu G. Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri* Cilt 2. 2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 1993 s: 347-363

56. Celken T, apak H. Özkan A, Bal Ş, Erener T, Çelik M ve ark. Demir eksikliği Anemisinde önlem ve Tedavi, Türk Pediatri Arşivi 2000; 35 (4) 226-231
57. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010; 126:1040-1050
58. Fleming MD. Disorders of iron and copper metabolism, the sideroblastic anemias, and lead toxicity. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG (eds). Nathan and Oski's hematology and oncology of Infancy and Childhood (8th ed). Philadelphia: Elsevier, 2015:344-381
59. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition (2nd ed). China: Sun Fung, 2004:246-278
60. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014; 123:615-624
61. Cusick SE, Mei Z, Cogswell ME. Continuing anemia prevention strategies are needed throughout early childhood in low-income preschool children. J Pediatr 2007; 150:422-428
62. Engelmann MD, Davidsson L, Sandström B, Walczyk T, Hurrell RF, Michaelsen KF. The influence of meat on nonheme iron absorption in infants. Pediatr Res 1998; 43:768-773
63. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford a. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non haem iron in hereditary haemochromatosis. Gut 2007; 56:1291-1295
64. Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. Turk J Gastroenterol 2013; 24:34-338

65. De Falco L, Silvestri L, Kannengiesser C, et al. Functional and clinical impact of novel TMPRSS6 variants in iron-refractory iron deficiency anemia patients and genotype-phenotype studies. *Hum Mutat* 2014;35:1321-1329
66. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037-1044
67. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2003; 25(3); 327-345
68. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001; 23-32
69. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Özalp İ(ed.) *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 3(16): 265-87.
70. Dallman P.R., Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA(eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998
71. Demiroğlu H, DüNDAR S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyöz anemili hastalarda demir eksikliği araştırması. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 1991; 1(2): 114-6.
72. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. Editör: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri Cilt 2,3.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 1051-1054*
73. Berkow R, Fletcher AJ, editors. *The merck manual tanı-tedavi el kitabı, çev. ed. Keklikoğlu M, Tuzcu M. Cilt 1. 16.B İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1995: 1147-52.*
74. Koç A, Eral Ö, Kösecik M, Ataş A, Haspolat K. Pıkalı çocuklarda demir eksikliği anemisi ve paraziter infeksiyonu. *Türkiye Klinikleri Medical Research* 1999; 17(2): 6569.

75. Scott JP. Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson essentials of pediatrics, çev. Tuzcu S. 3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001: 545-56
76. Youdim MB, Grahame-Smith DG, Woods HF: Some properties of human platelet monoamine oxidase in iron deficiency anemia. Clin. Sci. Mol. Med., 1976; 50(6): 479485
77. Karabaş Z, Ünüvar A. Anemik Hastaya Yaklaşım. Çocuk Dergisi 2001; 1:159-163
78. Kazancı E, Kavaklı T, Altınöz S, Aydoğan A. Katılma nöbetli çocuklarda demir tedavisinin önemi. Ege Pediatri Bült. 2003; 10(2): 61-5
79. Lozoff B, Castillo M, Smith JB. Poorer Development Outcome at 10 years with 12 mg /l Iron Fortified Formula in Infancy. Honolulu,. Pediatric Academic Societies.2008
80. Sazawal S,Dhingra U,Dhingra P,et al.Efficiency of red cell distribution width in identification of children aged 1-3 years with iron deficiency anemia against traditional hematological markers.BMC Pediatr 2014;14:8
81. Türk Hematoloji Derneği, Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi, Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011; Bölüm 2:13-20. 64
82. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. Temel Pediatri. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. 2010(1. Baskı): Bölüm 14;974-985.
83. Kelleher SL, Lonnerdal B. Immunological activities associated with milk. Adv Nutr Res, 2001;10:39- 65.
84. Lanskowsky P. Iron Deficiency Anemia: In manual of pediatric Hematology and Oncology. 2011(Fifth Edition):38-58.
85. Koç A,ve diğerleri.Yurdakök Pediatri 2017;Bölüm 11:3308-3314

86. Sommerburg O, Meissner K, Nelle M, Lenhartz H, Leichsenring M. Carotenoid supply in breast fed and formula fed neonates. *Eur J Pediatr* 2000;159: 86-90.
87. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2015.
88. Tichelli A, Grotwohl A, Speck B. Iron Deficiency Anemia: Diagnosis and Therapy *Schweiz Med. Wochenschr.* 122 (13): 461-465. 1992.
89. Greer FR, Marshall S, Cherry J, Suttie JW. Vitamin K status of lactating mothers, human milk and breast feeding infants. *Pediatrics* 1991; 751-6.
90. Özükan B. Anne için Öneriler. *Pratik Salık Ansiklopedisi*. İstanbul: Boyut Yayın Grubu 1999.
91. WHO. A Guide for Programme Managers. Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control. 2001.
92. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr.* 2001;131(2S-2):568S-79S; discussion 80S. Epub 2001/02/13.
93. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *The New England journal of medicine.* 2003;348(1):33-40. Epub 2003/01/03
94. Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler. 9 Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. 44-50.
95. Anak S. *Pediyatrik Hematoloji, Demir Metabolizması ve Hastalıkları* 2011(1. Baskı): Bölüm 3 ; 213-48.
96. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015;126:1981-9.

97. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br J Haematol.* 1999; 105:19-26.
98. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School-Age Children. Geneva: World Health Organization. Copyright (c) World Health Organization 2011; 2011
99. Goonewardene IMR, Senadheera DI. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44:417-24.
100. Arıca V, Arıca S, Tuta M, Motor S, Onur H, Doğan M. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve gnaşırı kullanımı. *Turk Pediatri Ars.* 2010;45:343-7.
101. Tavil B, Sipahi T, Gke H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20:319-36
102. Ermiş B, Demirel F, Demircan N, Gurel A. Effects of three iron supplementations in term healthy infants after 5 months of life. *J Trop Pediatr* 2002;48:280-4
103. Celkan T. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve günaşırı kullanımı. *Turk Pediatri Ars.* 2011; 46:177
104. Yılmaz R, Aral YZ, Dallar Y. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde ağızdan günde tek, iki veya üç doz ferröz sülfat verilmesinin karşılaştırması. *ocuk Dergisi* 2011;11:102-7.
105. Siddiqui IA, Rahman MA, Jaleel A. Efficacy of daily vs. weekly supplementation of iron in school children with low iron status. *J Trop Pediatr.* 2004;50:276-8.

106. Tezel G, Celkan T, Özkan A, Apak H, Yüksel L, Yıldız Đ.Çocukluk çağı demir eksikliği anemisi tedavisinde günlükve haftalık demir tedavilerinin karşılaştırılması. ÇocukDergisi 2004;4:107-12
107. Shah BK, Piyush G. Weekly vs daily iron and folic acid supplementation in adolescent Nepelase girls. Arch PediatrAdolesc Med 2002; 156:131-5.
108. Neşe Akcan, Müferet Ergüven, Fatma Tuba Alt.İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):167-174



8. EKLER

Etik Kurul Kararı

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Demir Eksikliği Anemisinde Günlük, Gün Aşırı ve Haftada Bir gün Verilen Demir Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bağcılar EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2. Kat (Biyokimya Laboratuvarı yanı) Merkez Mahallesi Mimar Sinan Caddesi 6. Sokak BAĞCILAR
	TELEFON	0 (212) 440 40 00/1053
	FAKS	0-212-4404269
	E-POSTA	behkaetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Mahmut Algül			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz PROSPEKTİF, TEZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Demir Eksikliği Anemisinde Günlük, Gün Aşırı ve Haftada Bir gün Verilen Demir Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29/11/2018	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	29/11/2018	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	29/11/2018	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok	-	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018.12.2.05.127	Tarih: 21/12/2018				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Demir Eksikliği Anemisinde Gnlük, Gnl Aşırı ve Haftada Bir gün Verilen Demir Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	yok

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Adil Polat

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Adil Polat	Kalp ve Damar Cerrahisi	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nilüfer Kale İçen	Nöroloji	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İrfan Şahin	Kardiyoloji	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Aynur Özen	Nükleer Tıp	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meltem Erol	Pediyatri	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATIL MADI
Uzm. Dr. Mürselin Güney	İç Hastalıkları	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Işıl Onat	Halk Sağlığı Uzmanı	Aveclar Murat Költük Devlet Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Burak Önal	Farmakolog	Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Alev Meltem Ercan	Biyofizik Uzmanı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yeter Kılıç	Avukat	Özel Hukuk Bürosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Deniz Özen	Sivil Üye	İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküller Biyoloji ve Genetik Bölümü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Suna Kılınc	Pediyatri	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Doç. Dr. Adil Polat
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

9. ÖZGEÇMİŞ

A. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: MAHMUT ALGÜL

Doğum yeri ve tarihi: Mardin/20.02.1987

Telefon: 5392101224

Mail adresi: cekdar4134@gmail.com

Yabancı dili: Almanca

B. EĞİTİMİ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2007-2013

Cağaloğlu Anadolu Lisesi, 2003-2007

Kanarya İlköğretim Okulu, 1995-2003

C. ÜNVANLARI VE MESLEKİ DENEYİMİ

Pratisyen hekim, BİTLİS TATVAN TOPLUM SAĞLIĞI MERKEZİ-BİTLİS
MERKEZ AİLE HEKİMLİĞİ, 2013-2016

Asistan hekim, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2016-2020