

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADIN HASTALARDA GÜNLÜK VE
GÜN AŞIRI ORAL DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. NUR DÜZEN OFLAS

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOKTOR ÖĞRETİM ÜYESİ SİNAN DEMİRCİOĞLU

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADIN HASTALARDA GÜNLÜK VE
GÜN AŞIRI ORAL DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. NUR DÜZEN OFLAS

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOKTOR ÖĞRETİM ÜYESİ SINAN DEMİRCİOĞLU

VAN-2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü anlayış ve desteği gösteren, bilimsel ve manevi desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doktor Öğretim Üyesi Sinan Demircioğlu'na;

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimizde büyük emekleri olan ve her türlü sorununuzla yakından ilgilenerek yol gösteren değerli anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cengiz Demir'e;

Bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan tüm bölüm hocalarıma;

Tez çalışma hastalarımın toplanması konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet Aslan hocamıza, Uzm. Dr. Ali Kutlucan'a, Uzm. Dr. Narin Yıldırım Doğan –Uzm. Dr. Ali Doğan ve Uzm. Dr. Elife Eker'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Rotasyonlarım sırasında bilgilerini paylaşan, eğitimime katkıda bulunan ismini yazamadığım hocalarım ve asistan arkadaşlarıma;

Beni bu tezi yazabilecek günlere getiren anneme ve babama, her daim yanımda olan kardeşime;

Tezimi hazırlarken her zaman büyük desteği olan sevgili eşim Necip Oflas'a;

Sonsuz Teşekkürler...

ÖZET

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADIN HASTALARDA GÜNLÜK VE GÜN AŞIRI ORAL DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Nur Düzen Oflas

Uzmanlık Tezi

Van- 2019

Amaç: Hücresel büyüme ve farklılaşma, oksijen bağlama, taşıma ve depolama, enzimatik reaksiyonlar, bağışıklık fonksiyonu, bilişsel fonksiyon, zihinsel ve fiziksel gelişim vb. için oldukça gerekli olan demir önemli bir elementtir. Demir eksikliği zihinsel ve fiziksel büyüme başta olmak üzere metabolizmayı birçok yönden patolojik olarak etkilemektedir. Bu çalışma; demir eksikliği olan kadınlarda günlük ve gūnaşırı oral demir tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması amacı ile yapılmıştır.

Gereç-Yöntem: Bu çalışma 18-50 yaş arasındaki 150 premenopozal kadın ile yapılmıştır. Hastalar 3 gruba ayrılmış birinci gruba günlük 1*1 tedavi, ikinci gruba günlük 2*1, üçüncü gruba ise gūnaşırı 1*1 ferröz sülfat tedavisi 1 ay süre ile uygulanmıştır. Tedavi öncesi vebir aylık tedavi sonrası hemoglobin, ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Bir aylık tedavi sonucunda her üç grupta da hemoglobin düzeyinde anlamlı yükselme olduğu tespit edildi(p:0,00). Her üç grup arasında Hb artışı benzer bulundu(p:0,09). Ferritin düzeylerindeki artış incelendiğinde grup 2 de grup 1-3'e göre ferritin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yükseldiği görüldü(p<0,05). Grup 1 ile grup 3 arasında ferritin artışı açısından anlamlı fark tespit edilmedi(p:0,99). Demir düzeylerindeki artış incelendiğinde ise gruplar arası karşılaştırmada grup 2'de grup 3 göre daha fazla artış tespit edildi(p:0,03), grup 2 ve grup 1'deki demir artışı benzerdi (p:0,64). GİS yan etkileri grup II de grup I ve III'e göre daha fazla izlendi(p<0,05).

Sonuç: Bizim çalışma sonuçlarımıza göre her üç grupta Hb artışları benzer iken GİS yan etkileri günde iki kez demir II sülfat kullanan grupta daha fazla bulundu.

Anahtar kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, premenapozal kadın, GİS yan etki

ABSTRACT

COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF DAILY AND ALTERNATE DAY ORAL IRON TREATMENT IN FEMALE PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

Dr. Nur Düzen Oflas

Dissertation

Van- 2019

Purpose: Iron is an important element that is quite necessary for cellular growth and differentiation, oxygen binding, carrying and storing, enzymatic reactions, immune function, cognitive function, mental and physical development etc. Iron deficiency affects the metabolism in many pathological ways such as mental and physical growth. The aim of this study is to compare the efficacy of daily and alternate day oral iron therapy in women with iron deficiency.

Material and Method: This study has been carried out with 150 premenopausal women aged between 18-50. The patients have been divided into 3 groups and the first group received 1*1 daily ferrous sulfate treatment, the second group received 2*1 daily ferrous sulfate treatment and the third group received 1*1 ferrous sulfate treatment on alternate days for 1 month. Hemoglobin, ferritin, iron and iron binding capacity values have been compared before and one month after the treatment.

Findings: As a result of one month treatment; there has been a significant increase in hemoglobin level in all three groups ($p: 0.00$). The Hb increase has been similar amongst the three groups ($p: 0.09$). When the increase in ferritin levels have been examined, it has been seen that the ferritin increased significantly in group 2 when compared to group 1-3 ($p<0,05$). No significant difference has been found between group 1 and group 3 in terms of ferritin increase ($p:0,99$). When the increase in iron levels has been examined, it has been found that there is more increase in group 2 than group 3 ($p:0,03$), increase in iron in group 2 and group 1 has been similar ($p:0,64$). Gastrointestinal side effects have been observed to be higher in group II than group I and III ($p<0,05$).

Result: According to the results of our study, while the Hb increases have been similar in all three groups, gastrointestinal side effects have been found to be higher in the group using iron II sulphate twice a day.

Keywords: Iron Deficiency Anemia, Premenopausal Woman, Gastrointestinal Side Effects



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
GRAFİKLER LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anemi Tanımlaması	3
2.2. Anemi Sınıflandırılması	4
2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi.....	6
2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri	7
2.2.3. Demir Eksikliği Anemisi Metabolizması ve Fizyopatoloji.....	10
2.2.4. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular	13
2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Prevelans	18
2.2.6. Demir Eksikliği Anemisi Aşamaları	22
2.2.6.1. Prelatent demir eksikliği.....	22
2.2.6.2. Latent demir eksikliği (LDE)	22
2.2.6.3. Belirgin DEA.....	22
2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı.....	23
2.2.8. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi	24
3. GEREÇ YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırmanın Şekli.....	27
3.2. Araştırmanın Evreni	27
3.3. Araştırmanın Örneklemi.....	27
3.4. Çalışmaya Alınma ve Dahil Edilme Kriterleri	27
3.4.1. Çalışma dahil edilme kriterleri	27
3.4.2. Çalışma Dışlama Kriterleri.....	28
3.5. Etik Kurul Onayı	28
3.6. Verilerin Toplanması.....	28
3.6.1. Çalışma grubu.....	28
3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	29
4. BULGULAR	30

4.1.	Hastaların Demografik Özellikleri	30
4.2.	Hastaların Kan Parametreleri	30
5.	TARTIŞMA	40
6.	SONUÇ.....	45
7.	KAYNAKLAR.....	46



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1:Cinsiyet ve yaşa göre Hb, Htc ve MCV ortalama değerleri (19)	4
Tablo 2:Aneminin Etiyolojik Sınıflandırılması (24)	5
Tablo 3: Aneminin Morfolojik sınıflandırılması (22)	6
Tablo 4: Demir eksikliği anemisi nedenleri (45).....	9
Tablo 5:Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları (13).....	16
Tablo 6: Endüstrileşmiş ve endüstrileşmemiş ülkelerde DEA prevalansı (1).....	19
Tablo 7: Türkiye’de yapılan yayınlarda DEA prevalansı (102).....	21
Tablo 8: DEA tanısı için başlangıç testler (13)	24
Tablo 9: Yaşlara göre tavsiye edilen demir alımı (110)	25
Tablo 10:Tedavi gruplarının yaş ortalaması	30
Tablo 11:Hemoglobin Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 12: Ferritin Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 13: Demir Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 14: TDBK Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 15: Transferrin Saturasyonu Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.	34
Tablo 16: MCVDeğişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	35
Tablo 17: WBCDeğişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.....	35
Tablo 18: Nötrofil Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.	36
Tablo 19: LenfositDeğişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.	36
Tablo 20: Trombosit SayısıDeğişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.	36
Tablo 21: Tedavi Grubu GİS İrritasyonu(1. ay sonunda).....	37
Tablo 22:Tedavi Grupları İle Yan Etki Tipi Arasındaki İlişki	38

GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: Tedavi Grupları İle Hemoglobin Arasındaki İlişki Sütun Grafiği	31
Grafik 2: Tedavi Grupları İle Ferritin Arasındaki İlişki Sütun Grafiği	32
Grafik 3: Tedavi Grupları İle Demir Arasındaki İlişki Sütun Grafiği	33
Grafik 4: Tedavi Grupları İle TDBK Arasındaki İlişki	34
Grafik 5: Tedavi Grupları İle Yan Etki Tipi Arasındaki İlişki	39



SİMGELER VE KISALTMALAR

CD: Cluster of diferantiation(Farklılaşma kümesi)

CDC: Centers for disease control (Hastalık kontrol merkezleri,ABD)

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

Fe : Demir

GİS: Gastrointestinal Sistem

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Hb: Hemoglobin

Htc : Hematokrit,

MCV : Mean corpuscular volume (Ortalama eritrosit hacmi),

MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration (Ortalama eritrosit hemoglobin Konsantrasyonu),

MCH : Mean corpuscular hemoglobin (Ortalama eritrosit hemoglobini),

Rbc : Red blood cells (Eritrosit sayısı),

RDW : Red blood cell distribution width (Eritrosit dağılım genişliği),

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

TRP: Serum transferrin reseptör protein

TS: Transferin saturasyonu

TFR: Hücre membran transferin reseptörü

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) anemi'yi eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin normal değerlerin altına inmesi olarak tanımlamaktadır (1). DSÖ; erişkinlerde hemoglobin normal değerlerini; gebe olmayan kadınlarda 12 g/dl, gebe kadınlarda 11 g/dl, erkeklerde ise 13 g/dl olarak bildirmektedir(2). Demir eksikliğinin eritropoezisi azaltması sonucu anemi gelişmesine ise Demir Eksikliği Anemisi (DEA) denir. Anemili bireylerin yarısında demir eksikliği anemisi (DEA) görülmektedir. Demir eksikliği; vücudun toplam demirinin azalması olarak tanımlanmaktadır (3). Demire ihtiyacın artması, kronik kan kaybı ve absorpsiyon bozukluğu vücutta negatif demir dengesinin oluşmasına sebep olmaktadır. Bu durumda depo edilen demir mobilizasyonu ile hemoglobin (Hb) sentez edilir. Dolayısı ile yeterli demir olmadığı içinde demir eksikliği anemisi meydana gelir. DEA; serum ferritin düzeyinin ve serum demirinin azalması, transferin saturasyonunun %15'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir (4).

DEA; eksikliği dünya çapında en fazla rastlanılan anemi sebebi olup, özellikle Asya ve Afrika kıtasındaki gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla görülmektedir (1). Hamile kadınlar ile küçük çocuklar demir eksikliğinden en fazla etkilenen grubu oluştururlar (5, 6). Aneminin en önemli sebebini kan kayıpları oluşturmaktadır. Postmenapozal kadınlar ile erkeklerde DEA'nın en sık nedenini gastrointestinal kanamalar oluştururken premenopozal kadınlarda ise menstrüel döngü, gebelik, düşük ve kürtajlar belli başlı kan kaybının nedenini oluşturmaktadır (3, 7).

DSÖ anemi verilerinde popülasyonun %24.8'inde, erkeklerin %12.7'sinde ve yaşlıların %23.9'unda anemi tespit edildiği vurgulanmaktadır (2, 8). Türkiye'de yapılan randomize çalışmalarda ise aneminin görülme insidansının %32, demir eksikliği anemisinin ise %13 civarında olduğu ifade edilmiştir. Ülkemizde okul çağı çocukların %30'unda, gebelerin 2/3'ünde, emzikli kadınların ise %50'sinde demir eksikliği anemisi olduğu kabul edilmektedir (9, 10). Gelişmiş ülkelerde ise erişkin erkeklerde ve Postmenapozal kadınlarda demir eksikliği anemisi (DEA) sıklığı ise %2-5 oranındadır (11). Özellikle bu kişilerde malignite taraması ihmal edilmemelidir.

Demir eksikliği anemisinde tedavi; hastanın yaşına, aneminin şiddetine, demir eksikliğinin sebebine, eşlik eden komorbid hastalıklara göre planlanmaktadır. Kalp

yetmezliği olan hastalar ile hemoglobini çok düşük semptomatik olan kişilerde eritrosit transfüzyonu tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Bunların dışındaki durumlarda ise beslenme önerileri ile parantral yada oral demir tedavileri uygulanmaktadır (12).

Yetişkinlerde oral demir tedavisi; demir sülfat, demir glukonat ve demir fumarat olarak günlük doz genellikle 180 mg elementer demir şeklinde verilmektedir. Tedavi edici dozlar hastanın yaşına, bulguların şiddetine, ferritin düzeyine ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak 100-200 mg arasında değişiklik gösterebilir (13).

Demir replasman tedavisi riskli popölasyonda profilaktik yada tedavi amacı ile kullanılmaktadır(4). DSÖ, anemi insidansı %20 olan kadınlar ile mensturasyon gören adolesan kızlarda günlük elementer 60 mg demir alımı önermektedir. Ayrıca 0-5 yaş çocuklarda 2 mg/kg/gün ve 5-12 yaş çocuklarda ise 30 mg/gün demir profilaksisi önermektedir (14, 15).

Demir replasman tedavisindeki en büyük sorun uygulanan tedavi dozunun çeşitli yan etkiler göstermesinden dolayı hastayı rahatsız etmesine dayanmaktadır (11). Tablet, kapsül yada solüsyon şeklinde verilen demir preparatları hastaların %32’de epigastrik rahatsızlık, bulantı, diyare ve kabızlık gibi yan etkiler gösterebilmektedirler (7). Bu yan etkilere dolaylı da hastaların yaşam kaliteleri ve sağlık durumları kötüleştiği için ya tedaviyi yarıda bırakmaktalar ya da dozu azaltma talebinde bulunmaktadırlar. Literatürde demir replasman tedavisinin yan etkilerini azaltmaya yönelik kısıtlı çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı DEA’sı olan premenopozal kadınlarda günde iki kez, günde bir kez ve gün aşırı bir kezdemir II sülfat tedavisinin etkinliğinin ve GİS yan etkilerinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi Tanımlaması

Anemi; sağlıklı bireylerde hemoglobin seviyesi ile eritrosit sayısının normal değerlerin altına inmesi olarak tanımlanmaktadır (16). DSÖ anemiyi hemoglobin değerinin erkeklerde 13 g/dL, kadınlarda ise 12g/dL'nin altında olarak kabul etmektedir(17). Irklar ve toplumlar arasındaki farklılıklardan kaynaklanan 1-2 g/dL'lik sapmalar önemsiz olarak kabul edilmektedir.

Anemi, hem zengin hem de fakir ülkelerdeki popülasyonları etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ'nün araştırmalarında aneminin obezite gibi global ölçekli bir sağlık sorunu olduğu ve bu sıklığın giderek artış gösterdiği bildirilmiştir. DSÖ; aneminin prevalansını %22,9-26,7 olarak belirtirken sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda anemi yaygınlığının her geçen gün arttığı tespit edilmiştir. Ancak bu yaygınlığın yaşa bağlanmaması gerektiği ve yaşlanmayla gelişebilecek normal bir fizyolojik olay olarak görülmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Anemi yaşa bağlı olarak da değişim göstermekte özellikle 85 yaş üstü erkeklerde anemi prevalansı %27-40 iken, kadınlarda bu oran %16-21 civarındadır.

Anemi'den kadınların en fazla etkilendikleri göz önünde bulundurulduğunda gebe olmayan kadınlarda (15-49 yaş arası) anemi prevalansının %29,0, gebe kadınlarda ise %38,0 olduğu gözlenmiştir. Anemi'nin cinsiyet ve yaş grubu göz önünde bulundurularak gerekli önlemlerin alınması ve DSÖ'nün 2025 için ikinci global beslenme hedefinin, üreme çağındaki kadınlarda %50 oranında azaltılması hedeflenmektedir (18).

Tablo 1:Cinsiyet ve yaşa göre Hb, Htc ve MCV ortalama değerleri (19)

Hb (g/dl)			Htc (%)		MCV (fl)	
Yaş (yıl)	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
15-17						
Kız	14	12	41	36	87	79
Erkek	15	13	40	38	86	78
18-49						
Kız	14	12	42	37	90	80
Erkek	16	14	47	40	90	80

Hematokrit birçok değerden hesaplanan dolaylı bir parametre olduğu için aneminin tanısı sadece hematokrit değeri baz alınarak yapılamaz. Dolayısı ile aneminin tanısında hematokritin doğrudan değerlendirme imkanı sağlamayacağı unutulmamalıdır (20).

2.2.Anemi Sınıflandırılması

Anemiler etiyolojik ve morfolojik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadırlar (21). Aneminin morfolojik olarak sınıflandırılması ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCH) değerleri bulunarak yapılmaktadır (22).

Morfolojik sınıflandırmada MCV değeri 100 fl'nin üzeri makrositer olarak kabul edilirken 80-100 fl arası normositer ve 80 fl'nin altı ise mikrositer kabul edilmektedir (23).

Tablo 2:Aneminin Etiyolojik Sınıflandırılması (24)

I-Kan kaybı	II-Eritrosit yapımında azalma	III-Eritrosit yıkımında artma (Hemolitik anemiler)
1-Akut Kanama anemisi 2-Kronik Kanama anemisi	A-Hemoglobin sentezinde azalma 1-Demir eksikliği anemisi 2-Sideroblastik anemiler 3-Porfirialar 4-Kurşun zehirlenmesi B-DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler) 1-B12 vitamini eksikliği 2-Folik asit eksikliği 3-B12 vitamini ve folik asit tedavisine refrakter anemi C-Hemapoetik multipotent kök hücre yetmezliği 1-Aplastik anemi 2-Dishemapoetik anemiler D-Eritroid ünipotent kök hücre yetmezliği 1-Saf eritrosit aplazisi 2-Kronik böbrek yetmezliği anemisi 3-Endokrin hastalıklarda görülen anemiler 4-Konjenital diseritropoetik anemiler E-Multipl veya bilinmeyen mekanizmalar 1-Kronik hastalıklarda görülen anemiler 2-Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler 3- B12 vitamini,folik asit ve demir dışındaki nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler	A-İntrensek (Eritrosit kusuruna bağlı) 1-Herediter a)Eritrosit membran bozuklukları -Herediter sferositoz -Herediter elliptositoz -Herediter stomatositoz -Akantatositoz b)Enzim eksiklikleri -Piruvat kinaz eksikliği (favizm) -Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz eksiklikleri c)Hemoglobin sentezinde bozukluk -Hemogloblin S, C, D, E hastalıkları -Talasemiler 2-Edinsel: paraksismal nokturnal hemoglobinüri B-Ekstrensek 1-İmmün hemolitik anemiler a)İzoantikorlara bağlı -yenidoğanın hemolitik hastalığı b)Oto immün hemolitik anemiler (sıcak ve soğuk antikorlara bağlı) c)İlaçlara bağlı (penisilin, metil dopa) 2-İmmün olmayan hemolitik anemiler a)Mekanik hemolitik anemiler -mikroanjipatik hemolitik anemi -Yürüme hemoglobininürisi b)Kimyasal hemolitik anemiler (arsenik, kurşun) c)İnfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler (malarya,bakteri toksinleri) d)Hipersplenizm

Tablo 3: Aneminin Morfolojik sınıflandırılması (22)

A. Mikrositik anemiler 1. Demir eksikliği anemisi 2. Kronik inflamasyon 3. Talasemi sendromları 4. Kr. kurşun zehirlenmesi 5. Sideroblastik anemiler 6. Bazı hemoglobinopatiler 7. Hemoglobin E taşıyıcılığı 8. Bakır eksikliği	B. Makrositik anemiler 1. Megaloblastik kemik iliği -B12 vitamini eksikliği -Folik asit eksikliği -Hereditör orotik asidüri -Tiamine yanıtı anemi -Miyelodisplastik sendrom 2. Aplastik anemi 3. Diamond-Blackfan sendromu 4. Hipotiroidi 5. Karaciğer hastalığı 6. Normal yenidoğan 7. Artmış eritopoez 8. Obstrüktif ikter 9. Down sendromu 10. Diseritropoetik anemiler	C. Normositik anemiler 1. Posthemorajik anemi 2. Talasemi haricindeki hemolitik anemiler 3. Endokrin hastalık anemisi (hipotiroidizm, hipertiroidizm, panhipopituitarizm, Addison hastalığı) 4. Böbrek hastalığı anemisi 5. Karaciğer hastalığı anemisi 6. Kronik hastalık anemisi 7. Erken dönem demir eksikliği anemisi 8. Maskelenmiş megaloblastik anemi 9. Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemi (Lösemi, miyelofibroz, solid organ metastazı) 10. Kemik iliği yetmezliği hastalıkları (Aplastik anemi, miyelodisplastik sendromlar)
--	--	--

2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi

Metabolizmanın ihtiyacı olan demirin dışardan alınan demir ile kompanse edilemediği durumlarda metabolizmada bir dizi bozukluklar meydana gelmekte ve ortaya çıkan tablo ‘demir eksikliği anemisi (DEA)’ olarak tanımlanmaktadır (25). DEA; eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi, serum ferritin ve serum demir düzeyinin azalması, total demir bağlama kapasitesinin artması ve transferin saturasyonunun %15’in altına düşmesi ile karakterizedir (26).

DEA; en sık görülen anemi çeşidi olup bütün toplumlarda oldukça fazla görülen önemli bir sağlık sorunudur (27). DSÖ’nün raporunda bütün dünya nüfusunun yaklaşık %10-30’da demir eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Ancak burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ‘demir eksikliği’ ile ‘demir eksikliği anemisi’nin birbirinden farklı klinik durumlar olduğuna dikkat edilmelidir (28, 29). Çünkü birçok insanın demir depoları normal düzeyin altında olmasına rağmen anemik değildirler. Demir eksikliğinin anemi seviyesinde olmasa dahi çocuklarda psikomotor ve büyüme gelişme geriliği ile erişkinlerde mental fonksiyonlarda azalma ve çalışma performansı gibi olumsuz etkiler meydana getirmektedir (29). Aslında anemi demir eksikliğinin geç ortaya çıkan bulgusudur. Kemik iliği demir depoları tamamen tükendikten sonra kandaki hemoglobin

değeri düşmeye başlar ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) hemoglobinden daha sonra düşer. Fakat henüz MCV normal seviyelerde iken periferik kan yaymasında mikrositer eritrositler gözlenebilir. DE, yetersiz demir alımı, demir malabsorbsiyonu yada emilenden daha fazla demir kaybı ve yetersiz beslenme demir eksikliğine sebep olabilir (30). Yetersiz demir alımı özellikle mensturasyon dönemi şiddetli geçen kadınlarda demir depolarında düşmeye neden olabilir. Ayrıca gebelik sayısı çok olan kadınlarda da demir eksikliği riski çok daha yüksektir (31).

Ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile yakın ilişkisi olan demir eksikliği anemisinin 500 milyondan fazla DEA hastası olduğu tahmin edilmektedir. Normal şartlarda hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13 gr/dl, kadınlarda ise 12 gr/dl'den düşük olması anemi olarak tanımlanmaktadır (32). Ancak bu durum sıvı açığı olan hastalar, gebeler yada KOAH hastaları için geçerli değildir (33).

Günlük Fe ihtiyacı ortalama 20 mg'dır. Bunun 1-2 mg'ı diyetle karşılanırken geri kalanı metabolizma kendi içinde karşılamaktadır. Çünkü metabolizmanın gereksinim duyduğu demirin esas kaynağı yaşam süresini tamamlamış eritrositlerin makrofajlar tarafından yıkılması sonucu ortaya çıkan hemoglobin'den karşılanır (34). Demir vücuttan gastrointestinal kanal, cilt, üriner sistem ve epitel hücrelerin dökülmesi ile atılabilir özellikle kadınlarda menstruasyon döneminde düzenli olarak demir atılımı gerçekleşmektedir (35).

2.2.2. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

Normal hemoglobin biyosentezi için demirin yanı sıra globin ve protoporfirin'e de ihtiyaç vardır. Vücudun demir depoları boşaldığında kemik iliğinde hemoglobin sentezi yetersiz kalır ve hipokrom mikrositer anemi gelişir (36). Yapılan çalışmalarda da demir eksikliği anemisinin gelişiminde 3 faktörün rol oynadığı ifade edilmiştir. Bunlar;

- Yetersiz demir alımı
- Kanamalara bağlı kan kaybı
- Azalmış absorpsiyon (37)

Beslenme tek başına nadiren demir eksikliği nedeni iken erkeklerde daha çok demir dengesini bozan hastalıkların demir eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir. Yaşlı popülasyonda DEA çoğunlukla kronik kan kaybına bağlı iken doğurgan kadınlarda menstrual döngü ve gebeliğe bağlıdır (38).

Kan kaybı: Demir eksikliğinin ana nedeni olarak kan kayıpları gösterilmektedir. Kan kaybindan kaynaklı demir eksikliği anemisi sadece hastanın öyküsü ile tespit edilebileceği gibi çeşitli laboratuvar bulguları ile de tanı konulabilir (39). Kan kaybının sebepleri arasında ise sıklıkla melena, hemorajik travmalar, hemoptizi, hematemez, ağır düzeyde menoraji ve hematüri gösterilmektedir. Gastrointestinal yolla olan kanamalar daha çok kendisini gizli olarak göstermekte ve genellikle erkeklerde rastlanmaktadır. Bunların dışında tekrarlayan kan bağışları, doğum esnasındaki kayıplar, gebelik ve lohusalık dönemi de kan kaybının oluşmasına neden olabilir. Gastrointestinal malabsorbsiyon ve demir alımındaki yetersizlik gibi nedenler de demir eksikliği meydana gelirse öncelikle eksikliğin hangi nedenden kaynaklandığı araştırılarak altta yatan malignite yada diğer kanamalı hastalıkların değerlendirilmesi gerekmektedir (40).

Azalmış demir emilimi: Demir eksikliğinin sebeplerinden bir diğeri ise demirin malabsorbsiyonudur. Son yıllara kadar gastrik asit sekresyonunu azaltan proton pompa inhibitörlerinin demir eksikliği anemisine neden olduğu biliniyor iken son yıllarda yapılan çalışmalarda bu inhibitörlerin demir eksikliği ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (41).

Postmenopozal kadınlar ile erkeklerde demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri malabsorbsiyon ve gastrointestinal sistem (GİS) kanamasıdır. Etiyolojik olarak ise hem erkek hemde kadınlarda DEA'nın en sık nedeninin kan kaybı artışının olduğu söylenebilir. Kayıp kadınlarda daha çok genital yolla olurken erkeklerde GİS'den olmaktadır (42).

Aneminin nedeninin belirlenemediği ve DEA ile başvuran olgularda ilk düşünülmesi gereken klinik durumlardan biri çölyak hastalığıdır (43). Bu vakalardan endoskopik inceleme esnasında duodenumun ikinci parçasından biyopsi alınmalıdır. Buna ek olarak ince barsak emilimi ile ilgili crohn hastalığı ile pankreas yetersizliğinde de DEA sık olarak görülür (44).

Tablo 4: Demir eksikliği anemisi nedenleri (45)

Azalmış Demir Alınımı
a-Yetersiz diyet
b-Emilimin bozulması
- Aklorhidri
- Gastrik cerrahi
- Çölyak hastalığı
- Gastrik pH'ı yükselten ilaç kullanımı
- Tannin, fitat, kepek gibi maddeler
- Emilimde yavaşan metaller (bakır, kurşun vb.)
- Pika
Artmış demir kaybı
a-Gastrointestinal kanama
- Parazitler
- Hemoroid
- Peptik ülser
- Gastrit
- Hiatal herni
- <i>H. pylori</i>
- Divertikülozis
- Neoplazi
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı
- Arteriyovenöz malformasyon
- Varis
- Salisilat kullanımı
b-Menoraji-metroraji
c-Jinekolojik neoplazi
d-Mesane neoplazisi
e-Epistaksis
f-Tekkik için kan verme
g-Hemoglobinüri
h-Sık flebotomi
i- Pulmoner hemosideroz
k-Bronşektazi
l- Koagülopatiler
m-Kronik böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz
n- Herediter hemorajik telanjiyektazi
Artmış demir ihtiyacı
a- Bebeklik çağı
b- Hamilelik
c- Laktasyon

DEA'nın geliştiği bir diğer durum ise parsiyel ve total gatsrektomiler ve gastroenterostomilerdir. Gıdaların hızlı bir şekilde bağırsaklardan geçmesi, aklorhidri ve anostomoz önemli sebeplerdir. Duedonum, mide ve proksimal jejunumu tutan hastalıklar demir metabolizmasının bozulmasına neden olarak GİS amiloidozisi hemoraji ve malabsorbsiyona yol açabilirler (46).

DEA'nın diğer nedenleri arasında multivitaminler, kalsiyum, antiasitler,salisilat ve diğer NSAİ gibi ilaçlar, intravasküler hemoliz, pulmoner hemosiderosis, kronik böbrek

yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz, obezite cerrahisi ve paraziter hastalıklar gelmektedir (47). Ancylostomatidae ailesi içinde yer alan çengelli solucanlar insanlarda enfeksiyona neden olarak DEA'ya sebep olabilirler. Ancylostoma duodenale ve Necator americanus olarak bilinen iki türü tropikal ve subtropikal bölgelerde yaşayan yaklaşık bir milyar insanı enfekte etmektedirler. A.duodenale Afrika, Japonya, Çin, Avrupa, Hindistan ve Pasifik Adalarında, N.americanus ise Karayipler, Afrika, Asya, Amerika ve Pasifik'te bulunmaktadır (48). Ülkemizde ise Doğu ve Orta Karadeniz Bölgesinde nekatoriyaza, Karadeniz Bölgesi ve Doğu Akdeniz bölgesinde ise ankilostomiyaza rastlanmaktadır. Ankilostomiyaz ve Kroniknekatoriyazda anemi sindirim sistemi bozuklukları ve anemi başta gelmektedir. Hastada kaybedilen kan yerine konulamadığı zaman bir süre sonra hipokrommikrositer anemi gelişir (49).

2.2.3. Demir Eksikliği Anemisi Metabolizması ve Fizyopatoloji

İnsan vücudunda bulunan demirin büyük bölümü, dolasımdaki 1 mL kompakt hücrede bulunan ve 1 mg demir içeren kırmızı kan hücrelerinde bulunur (50). Demir metabolizması beslenme ile alınan ve gastrointestinal sistem, deri hücreleri ve üriner sistemle atımı arasında geçen hassas bir denge ile düzenlenmektedir. Bu dengenin temelinde demir emilimi bulunmaktadır. Demir emilimini regüle eden faktörler şunlardır (51);

- Diyet demirinin tipi ve miktarı
- Eritropoez
- Vücut demir depolarının durumu
- Vücut demir ihtiyacı
- Hipoksi

Sağlıklı bir bireyde demir homeostazisi, sıkı bir şekilde demir emilimi (proksimal ince bağırsak) ile demir kaybı arasındaki ilişki ile dengelenmektedir. Demir emilimi, çok bir şekilde intestinal kanalın belirli bölümlerinden meydana gelse de asıl emilim yeri duodenumda ve ferröz şeklinde olmaktadır (52).

Demir; ferrik (Fe^{+3}) ve ferröz (Fe^{+2}) formlarına kolay bir şekilde dönüşebilen ve elektron alıp verme kapasitesine sahip önemli bir nutrienttir. Demir; HEM'e bağlanarak oksijen bağlayıcı miyoglobin ve hemoglobine inkorpore olur. Birçok enzimin yapısına da

katılan demir sitokromlar için de son derece elzemdir. Ancak hidrojen peroksitin serbest iyon radikallerine dönme özelliğinden dolayı hücrenin DNA, protein ve membranına zarar verebilir (53). Demirin bağlandığı protoporfirin (hem)-demir ve sülfür demir bileşikleri enzim kofaktörü olarak görev yapabilir. Vücudun demir dengesi çok hassas olup demir eksikliği yada fazlalığı en sık görülen hastalıkların başında gelmektedir (54).

Vücutta bulunan toplam demir miktarı 4-5 gram kadardır. Bu miktarın %65'i hemoglobinde, %4'ü miyoglobinde, %1'i intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli bileşiklerde %1 kadarı ise kan plazmasında transferrin ile birleşir. %15-30 kadarı ferritin halinde karaciğer parankim hücreleri ile retiküloendotelial sistemde bulunur. Erkeklerde toplam demir miktarı 3,8 kg iken kadınlarda 2,3 kg kadardır (55).

Ferritin depo demirin önemli bir kısmını oluşturur ve suda çözünme özelliğine sahip 'apoferritin' adı verilen protein bir kılıf ile bunun içinde Fe^{+++} depolayan kaviteden meydana gelir. Protein yapısındaki apoferritin 12 dimerli dodekahedron oluşturan ve birbirine benzeyen 24 alt birimden oluşur. H ve L olmak üzere iki monomerden oluşan apoferritin L monomerleri demire bağlanabilen ve demirhidrit kristal gelişimi için alan oluşturan 15 hidrofilik dizi içerir (56, 57). H monomerler ise az sayıda hidrofilik dizi içeren demir bağlayan histidin intermonomerik pora bağlanmasına katkıda bulunur. H-monomerler, apoferritinin oldukça hızlı ve aktif bir şekilde demir salınımını veya alımını sağlayan ferrooksidaz aktivitesine sahiptirler. H-monomerleri bakımından zengin olan apoferritin, demiri L-monomerlerince zengin apoferritine göre daha hızlı alır ama demiri tutmada daha başarısızdır (57). L monomerler çoğunlukla karaciğer ve dalaktaki depo merkezlerinde ferritin formunda bulunurlar. Ferritin bütün doku sıvılarında ve bütün vücut hücrelerinde bulunurlar. Serum ferritini, dokuya spesifik izoferritin özelliği veren bir demir depo glikoproteinidir. Ferritin normal aralığının 30-300 ng/mL aralığında olması gerektiği bildirilmiştir. Geometrik ortalama ise erkeklerde 88 ng/mL, kadınlarda ise 49 ng/mL'dir (58).

Total vücut depo demiri ile plazma (serum) ferritin konsantrasyonu korelasyon göstermektedir ve serum ferritin değerinin ölçümü demir metabolizması hastalıklarının tanısında önemli bir klinik belirteçtir (59).

Laktoferrinler ve Transferrinler süt ve plazmaya demir taşıyan glikoprotein grubunu oluştururlar. Karaciğerde üretilen ve glikoprotein yapısında olan transferrin; organizmada

demirin transportundan sorumludur (60). Transferrin aslında total demirin 3 mg gibi çok düşük bir kısmını yapısında bulundurur ancak demir metabolizmasında çok önemli bir role sahiptir. Her bir transferrin molekülü 2 atom ferrik demir bağlayabilir. Normal şartlarda, transferrindeki demir bağlama bölgelerinin üçte biri demirle bağlanmıştır. Plazmada, desilitre başına ortalama olarak 100mg (1.8 µmol) demir, 200mg (2.5µmol) transferrin, bulunur. Demir transferrine bağlanarak eritrosit prekürsörleri üzerinde kemik iliğine ulaşır. Buradan reseptör molekülü kompleksi ve diferrik transferrin molekülü yolu ile sitozole geçer. (+)3 değerlikli demir transferrinden ayrılarak +2 demire indirgenir ve mitokondriye geçer. +2 Demir mitokondride protoporfirinden hem sentezi gerçekleşir. Sitozole geçen hem; hemoglobine dönüşerek yeterli hemoglobine sahip olan hücre çekirdeğini atarak dolaşıma katılır (61).

Diyetle alınan demirin yaklaşık %10-15'i emilmektedir. İşlenmiş yada pişirilmiş gıdalar ile alınan demir aminoasit kompleksleri ve basit inorganik tuzlar şeklindedir. Diyetle alınan demirin üçte birini miyoglobin ve hemoglobinden alınan hem oluşturur. Ancak, besinlerle alınan demirin biyoyararlanımının anlamlı derecede farklı olması Emilimi önemli ölçüde etkiler. Alınan gıdalarda demir Emilimi yiyecek hem-demiri (et) içeriyorsa en iyi demir molekülünü içeriyor anlamına gelmektedir (62). Hem dışı demirin biyoyararlanımı artırdığı bilinen ve en sık rastlanan tek besin askorbik asittir. Eritropoez hızı ve demir depolarının durumuna göre emilim miktarı 4-5 katına çıkartılabilmektedir. Demir emiliminin azalması demir depolarının artması ile mümkün olmaktadır. Hem ve inorganik demir absorpsiyonu için farklı mekanizmalar (yolaklar) kullanılmaktadır ancak bu mekanizmalar henüz tam anlamı ile açıklığa kavuşturulamamıştır (63). Örneğin demirin intestinal mukozadan plazmaya geçiş mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Demir absorpsiyonu, demir eksikliği durumunda artar; demir fazlalığı durumunda ise azalır. Antimikrobiyal peptid hepsidinin demir homeostazını sağladığı düşünülmektedir. Demir homeostazında görevli proteinler, demirlerden birinin RNA da sap-ilmek yapılar halinde bulunan demire duyarlı elementler aracılığı ile (IREs) ile düzenlenir. IRP-1'ler IRE demirle kompleks meydana getirmediği zaman IRE'ye bağlanan ancak demir varlığında bağlanmayan sitoplazmik akonitaz iken IRP-2, demirin varlığıyla stabilize edilen bir proteindir. IRP'ler IRS' lere mRNA'nın 5'ucunda bağlanırlarsa translasyonu engellerler; 3'uçta bağlandıklarında ise mesajı stabilize ederler (64).

Demir emilimi çok sınırlı olduğundan vücutta günlük gereksinimleri karşılayabilmek için ileri derecede koruyucu bir mekanizmaya ihtiyaç vardır. Yaşlanan ve fonksiyonel özelliklerini kaybeden eritrositler mononükleer fagosit hücreler tarafından fagosite edilirler. Bunların sindirilmesiyle ortaya çıkan demir; yeniden kullanılmak üzere transferrin tarafından yakalanır. Demirin bu yeniden kullanımı günlük demir gereksiniminin yaklaşık %97'sini (yaklaşık 25 mg demir) karşılayacak derecede etkilidir. Kalan demirin 1 mg'ı ise bağırsaklardan emilimle elde edilir. Normal şartlarda demir vücuda gastrointestinal sistemden, özellikle de duodenum'dan girer. Emilen demir miktarı vücut ihtiyaçlarına göre düzenlenir. Demir eksikliğinde emilimi aktif Eritropoez ile artarken, demir fazlalığında emilimi azalır (65).

2.2.4. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik ve Laboratuvar Bulgular

DEA bulgu ve semptomlarının bir bölümü aneminin varlığında geri kalanı ise altta yatan hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Semptomların şiddeti aneminin gelişim süresine, derinliğine, hastanın yaşına, mevcut hastalıklarına ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Anemi aylar hatta yıllar içinde yavaş yavaş gelişirse 2,3-difosfogliserat artışı ve plazma volümünde artış gibi kompensatuvar mekanizmalar yolu ile semptomların ortaya çıkışı gecikebilir (66). DEA hastalarında farklı seviyelerde azalmış egzersiz toleransı, solukluk, baş ağrısı, egzersiz dispnesi, halsizlik, sersemlik, çarpıntı, sinirlilik, cinsel isteksizlik, gerginlik ve iş performansında azalma gibi semptom ve bulguların biri yada birkaçı aynı anda görülebilir (67). DEA'inde soğuğa karşı intolerans oldukça yüksektir. Ayrıca DEA ile birlikte koroner arter hastalığı olan kişilerde angina pectoris aneminin ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir. DEA çocuklarda belirgin kognitif sorunlara neden olabildiği gibi kaşıntı ve saç dökülmesine de sebep olabilir. DEA'nde papiller atrofiye bağlı dilde kızarma ve düzleşme, angüler stomatit ve tırnak değişiklikleri (kaşık tırnak, tırnak kırılması) görülebilir (68). Uzun süren ciddi demir eksikliğinde önemli metabolik problemler meydana gelebilir. Örneğin ciddi DEA'nde erişkin ve çocuklarda besinsel niteliği olmayan nesneleri yeme isteği pika görülebilir. DEA'de aneminin şiddeti ile orantılı olarak genellikle kalpte üfürüm görülür (69).

Demir eksikliğinin hücresel alt yapısında demir ihtiva eden bileşenlerin yeterince görevlerini yerine getirememesi ve bu olayın sonucunda hücresel metabolizmada motor ve büyüme gelişimi ile davranışsal ve fiziksel fonksiyonlarda işlevsizlik, immün sistemde sorunları termoregülasyon, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır

(70). Demir eksikliğine özgü en klinik belirti tırnak bombeliğinin kaybolması yani içe çökmesidir (71). Özellikle yaşlı bireylerde dil papillalarında atrofi, yanak mukoza atrofisi, glossitis ve cheilosis angular stomatit yaygınlıkla görülür (72). Ayrıca özafagial web'e bağlı disfajide demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda sıklıkla görülmektedir. Bu lezyon ilerleyen aşamalarda Plummer-Winsonveya PetersonBrown-Kelly sendromu adı verilen klinik bir durum ile sonuçlanmaktadır (73). Gastrik mukoza atrofisinin kendisi demir eksikliğine yol açabileceği gibi bazen de demir eksikliğinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Erken çocukluk çağında başlayan ve çinko eksikliği ile birlikte kendini gösteren demir eksikliği anemisinde hepatosplenomegaliye bağlı abdominal belirtiler gelişebilir (72).

Görsel ve işitsel sorunlara da yol açabilen demir eksikliği özellikle çocuklar arasında güçsüz bilişsel sorunlar ile ilişkilendirilebilir. Yapılan çalışmalarda ileri demir eksikliğinin çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkileyerek, motor ve mental testlerin en az birinden düşük puanlar almalarına neden olduğu bildirilmiştir (74). Demir; beyinde monoaminlerin metabolizmasında çok kritik bir rol oynamaktadır. Demir eksikliğinde monoamin metabolizması bozulmakta ve oksidaz aktivitesine bağlı olarak hafıza sorunları, uyuklama, dikkat, apati, irritabiliteve konsantrasyonda azalma meydana gelir (75).

Pikalı hastalar ince barsakta demir ile şelat oluşturarak sorun oluşturabilen buz (pagofaji), kil (jeofaji) yada nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin yada etmesin, demir eksikliği sorunu düzeltilebilir. Granülositler, myeloperoksidaz ile bakterileri fagosite ederler. Myelopreksidazların yapısında bulunan önemli moleküllerden biri demirdir ve eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olması enfeksiyonlara karşı direnç azalmasına neden olur (72). Nötrofil işlevlerinin bozulmasında demir eksikliğinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada orta seviyeli DEA'da, kalbin diastolik ve sistolik işlevlerinin hiperdinamik sirkulasyona paralel değişiklikler göstermekle birlikte genel olarak korunduğu belirlenmiştir. Anemi'nin tedavi edilmesinden önce görülen uğultu, kulakta dolgunluk, çınlama ve tolerans sorunlarının tedavi sonrasında belirgin oranda azaldığı tespit edilmiştir (76). Kohort çalışmalarda DEA ile birlikte psödotümör serebri görülebileceği hatta bu olguların ortak özelliğinin, DEA belirgin etiyojisinin olmayışı, hepsinin genç kadın olmaları ve bu hastaların parenteral yada oral demir tedavisi ile kısa sürede iyileştikleri tespit edilmiştir (77).

Hipokromi ve mikrositoz; kronik hastalıklar, folat ve B12 vitamini eksikliği yoksa DEA için duyarlı belirteçlerdir. MCH ise kan sayımı cihazlarından ve kanın saklanması en az etkilenen eritrosit indeksi (78, 79). Hipokromi ve mikrositoz birçok hemoglobinopatik vakada görülmektedir. Demir eksikliğinin serum göstergeleri; düşük demir, düşük ferritin, artmış eritrosit protoporfirini, artmış total demir bağlama kapasitesi ve artmış transferrin bağlayan reseptörlerdir. Düşük hemoglobinin (kadınlarda 12 g/dl, ve erkeklerde 13 g/dl altında) ve düşük serum ferritin (12-15 µg/L) DEA tanısı için yeterli olduğu kabul edilmektedir. Özellikle yaşlı bireylerde eşlik eden diğer hastalıkların bulunması DEA tanısında zorluk oluşturmaktadır (79).

Bazı popülasyonlarda kronik hastalık anemisi ile DEA birlikteliği sıklıkla görüldüğü için ferritin tanısı sınırlılık göstermektedir. Yeni geliştirilen tekniklere rağmen DEA için altın standart yıllardır kullanılan kemik iliğinde demir depolarının incelenmesidir (80, 81). Kemik iliğinde depo demirin değerlendirilmesi ile birlikte serum ferritin seviyesinin tespiti de demir eksikliği anemisi tanısında tek başına kullanılan en güçlü parametrelerden biridir (71, 81). Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu için malignansiler ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır. Ancak yine de serum ferritin seviyesi, demir eksikliği tanısını koymada değerli sonuçlar vermektedir. DEA’da serum demir seviyesi düştükten sonra total demir bağlama kapasitesi (TDBK) yükselirken Hb’de düşme meydana gelmektedir (82). Çünkü; hemoglobin metabolizmasında artış ancak protoporfirin ve globinin varlığı ile mümkün olmaktadır. Demir eksikliği durumunda ise hemoglobin sentezi defekti meydana gelmektedir. Bu durumun sonucu olarak da demir eksikliği anemisinin oluşması kadar eritrositlerin tanısı özelliklerini taşıyan normalden küçük ‘mikrositik’ ve azalmış sayıda hemoglobin içermesinin de ‘hipokromik’ sebebini oluşturmaktadır (83).

Tablo 5:Demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayıran laboratuvar bulguları (13)

İnceleme	Sonuç		
	DEA	KHA	KHA + DEA
Serum Ferritini	↓	↑	↓ veya normal
Serum demiri	↓	↓	↓
Demir bağlama kapasitesi	↑	↓	↓ veya normal
Transferrin Saturasyonu	↓	↓ veya normal	↓

MCV; tam gelişmiş demir eksikliğinde ortalama eritrosit hacmini göstermektedir ve değer 80 femtolitrenin altına düştüğünde hücre mikrositiktir anlamı taşır. MCHC ise; her bir eritrosite düşen ortalama hemoglobin konsantrasyonunu göstermektedir ve değeri 31g/dl'nin altına düştüğünde hücre hipokromiktir. Demir dengesi ilk bozulmaya başladığında öncelikle karaciğer, dalak ve kemikler etkilenmektedir ki literatürde bu durum prelatent demir eksikliği olarak adlandırılmaktadır. Prelatent DEA'dan sonra plazma demir azalımı ve takibinde tam demir eksikliği oluşur ki bu durumda artık hemoglobin rejenerasyonu için gerekli olan demir kemik iliğinde depo edilemez ve serbest eritrosit protoporfirini artarken kan hemoglobin düzeyi azalır (84).

Bazı eritrositlerin boyut olarak birbirine eşit olmaması durumu olan anizositoz; demir eksikliği anemisindeki en erken morfolojik değişikliktir. Anizositoz tipik olarak hafif ovalositoz ile birlikte ve erken evrede (hemoglobin konsantrasyonu > 11gr/dl ve mean corpuscular volume (MCV< 80 fl) normokrom normositer anemi mevcuttur. Orta veya ağır anemide ise hipokromik ve mikrositik eritrositlere ek olarak hedef hücreler (target cell) gözlenebilir. Dolayısı ile aneminin şiddetinin belirlenmesinde hipokromi ve mikrositoz önemli rol oynamaktadır. Demir eksikliğinin şiddetlendiği durumlarda eritrositler uzun hipokromik elipsoid şeklindedir ve bunlara “kalem hücresi” denir (85).

Poikilositoz; farklı şekillerdeki eritrositleri ifade etmekte olupdolaşan eritrositlerdeki hasar ile anormal eritropoezi yansıtmaktadır. %20 oranında rastlanan lökopeniye hipersegmente megaloblastik aneminin eşlik edip etmediği araştırılmalı ve parçalı nötrofil

varlığı kontrol edilmelidir. Ayrıca bu durumda invitro koşullarda nötrofil işlev bozukluğu ile T hücre çoğalması meydana gelebilir (84).

Tanı sırasında değişik oranlarda trombositoz görülebilir. Çocuklarda trombositoz kadar trombositopeni görülebilirken trombositopeni erişkinlerde nadiren görülür ve eşlik eden başka bir sorun yada hastalıklı nedeni ile olabilir. Retikülosit sayısı düşük veya normaldir. Fonksiyonel demir eksikliğinin en erken göstergelerinden biri retikülosit hemoglobin içeriğidir. Çünkü retikülositler 1-2 gün içerisinde kana ve dolaşıma salınan olgunlaşmamış eritrositlerdir. Dolayısı ile demir eksikliği tanısında kritik rol oynarlar (68).

Demir eksikliği anemisinde serum demir konsantrasyonu genellikle oldukça düşüktür ancak bazı durumlarda normal seviye gösterebilir. toplumlar arasında ve yapılan laboratuvarlara göre farklılık gösterse de normal demir değerleri erkeklerde 75-175µg/dl (13-31µmol /l); kadınlarda yaklaşık 10 µg/dl (2µmol/l) daha düşüktür. DEA tanısında örnekler serum demiri için 8 saatlik açlık sonrası sabah, parenteral demir alanlarda ilaç kesildikten 2-3 hafta sonra, oral demir preparatı alanlarda ise kesildikten 24 saat sonra alınmalıdır (86).

Kandaki transferrin miktarının ölçümü demir bağlama kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Serumda 100 µg/dl demir bulunmaktadır. Serumdaki bu demiri bağlamak için ise hazır 250-450 µg/dl transferrin bulunmalıdır. Ancak bu şekilde transferrinin 1/3 kısmı demir ile bağlanabilmektedir. Transferrinin demir ile bağlı olmayan kısmı ve serum demiri toplamı, total serum demir bağlama kapasitesini (serum total transferrin düzeyi) meydana getirmektedir. Serum transferrin düzeyi (TDBK) oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve demir eksikliğinde artmakta (400µg/dl'nin üstü), enfeksiyon, malignite vb. kronik enflamatuvar durumlarda ise azalmaktadır (200µg/dl'nin altı) (87).

Serum demirinin total demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile serum transferrin düzeyi (TDBK) elde edilmektedir (serum demiri/TDBK x 100). Transferrin saturasyonunun %20'nin altına düşmesi artık eritropoez için yeterli miktarda demir olmadığını göstermektedir. Saturasyonun %15'un altına düşmesi ise demir eksikliğinin kesin göstergesidir (88).

Vücuttaki toplam demir depolarını ferritin düzeyleri yansıtmaktadır. Karaciğerden toplam vücut demiriyle orantılı olarak sentez edilen ferritin seviyesinin 12 µg/l'den az

olması öncelikle demir eksikliği tanısını akla getirmelidir. Ancak ferritin akut faz reaktanı olduğu için tanı konulmalı ve enflamatuvar hastalık, ateş, enfeksiyon gibi diğer stres edici faktörler dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Demir eksikliğinde ferritin seviyeleri strese cevaben 50-100µg/l'den daha yukarı çıkmaz, dolayısı ile ferritin seviyesinin 100µg/l üzerinde olması DEA olmadığına işaret etmektedir. Serum ferritin konsantrasyonunda azalmaya neden olan üç faktör bulunmaktadır. Bunlar demir eksikliği, askorbik asit eksikliği ve hipotiroididir. Bu faktörlerden dolayı ferritin düzeyindeki azalmaya mutlaka dikkat edilmelidir. Serbest eritrosit protoporfirini (FEP) demir eksikliği, sideroblastik anemi ve kurşun zehirlenmesi gibi durumlarda artar ve tarama testi olarak kullanılabilir (89).

2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Prevelans

Anemi, dünyada yaklaşık 1,62 milyar kişiyi veya dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birini etkileyen bir halk sağlığı sorunudur. Farklı anemi türleri bulunmaktadır ancak bunlar arasında dünya çapında en yaygın görülen yayılma olarak kabul edilen demir eksikliği anemisidir (90). Demir eksikliği anemisi, üçüncü dünya ülkelerinde tüm anemilerin %75'ini oluşturmakta ve popülasyonun %30'unu etkilemektedir (91). DEA'nın gelişmekte olan birçok ülkede salgın seviyelere ulaşmıştır ve şu anda dünyadaki en yaygın mikro besin eksikliği olduğu bildirilmektedir (92). Demir eksikliği anemisinin, büyüme, bilişsel gelişim, düşük zihinsel, motor fonksiyon, düşük iş kapasitesi ve genellikle düşük yaşam kalitesi gibi riskleri olan bireyler üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Sanayileşmemiş ülkelerde çok sayıda çocuk ve kadını etkilemenin yanı sıra, neredeyse tüm sanayileşmiş ülkelerde de önemli derecede yaygın olan tek besin eksikliğidir (93). Demir eksikliği için mevcut küresel rakamlar yoktur, ancak anemiyi dolaylı bir gösterge olarak kullanmak, sanayileşmemiş ülkelerde ve en az %30-40'ının sanayileşmiş ülkelerde okul öncesi çocukların ve hamile kadınların çoğunun demir eksikliğinde olduğu tahmin edilebilir (94) (Tablo 5).

Tablo 6: Endüstrileşmiş ve endüstrileşmemiş ülkelerde DEA prevalansı (1)

	Endüstrileşmiş ülkeler	Endüstrileşmemiş ülkeler
Çocuklar (0-4 yaş)	20.1	39.0
Çocuklar (5-14 yaş)	5.9	48.1
Hamile kadın	22.7	52.0
Bütün kadınlar	10.3	42.3
Erkekler	4.3	30
Yaşlılar (60 yaş üstü)	12.0	45.2

Değiştirilemeyen ve değiştirilebilen çeşitli faktörler, bireyin demir dengesi üzerinde, sosyodemografik özelliklerden (bireyin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim düzeyi, gelir ve etnik köken dahil) miktarına ve kalitesine kadar, kombinasyon halinde veya tek başına etki eder. Zihinsel ve fiziksel sağlığı etkileyen demir, tüketilen yiyecek ve içeceklerde, alınan ilaçlarda bulunmakta ve doğrudan bireylerin sahip oldukları anormallikler ve genetik yapıları etkilemektedir. DEA'nın derhal belirlenmemesi ve tedavi edilmemesi durumunda, özellikle kadınlarda negatif maternal ve yenidoğan sonuçları da dahil olmak üzere yaşam boyu etkilerinin ve ileriki yaşamlarda yüksek bir sakatlık riskinin olduğu bilinmektedir (95).

Dünyadaki gebe kadınların yaklaşık yarısının anemik olduğu tahmin edilmektedir: Sanayileşmemiş ülkelerde%52,sanayileşmiş ülkelerde %23'dür. Bununla birlikte, sanayileşmiş ülkelerde, çoğu hamile kadının bir dereceye kadar demir eksikliği yaşadığı düşünülmektedir (19). Örneğin, Paris'teki üniversitelere giden hamile kadınların%75'i tükenmiş demir depolarının olduğu belirtilmiştir (96). Al Hassan ise, Suudi uyruklu bir kadın üniversite öğrencisi için tahmini olarak DEA prevalansının %64 olduğunu bildirmiştir, ancak yapılan bu araştırmalarda, DEA ile bağlantılı potansiyel risk faktörleri göz ardı edilmiştir (97).

DEA özellikle Güney Asya'da belirgindir. Örneğin Hindistan, hamile kadınların %88'ine ve hamile olmayan kadınların %74'üne etkilenmektedir. Afrika genelinde, hamile kadınların yaklaşık%50'si ve hamile olmayan kadınların %40'ı anemiktir (98). En çok etkilenen Batı Afrika, en az Güney Afrika'dır. Latin Amerika ve Karayipler'de hamile ve

hamile olmayan kadınlarda DEA prevalansları sırasıyla%40 ve%30'dur. En yüksek seviyeler Karayipler'de olup, bazı adalarda hamile kadınlarda%60'a ulaşmaktadır (99).

Çeşitli yaş grupları için yaygınlık verileri tüm ülkeler için mevcut değildir. Bununla birlikte, okul öncesi çocuklar arasındaki prevalans oranı genellikle hamile kadınlar arasındaki orana benzer veya daha yüksektir. Epidemiyolojik prevalans haritalaması, kesilmeyi veya aneminin halk sağlığı şiddetini derecelendirmek için ilgili kriterler sunmaktadır (99, 100). Sanayileşmiş ülkelerin çoğunda, hamile kadınlar arasında anemi prevalansı %20 civarındadır. Bu nedenle, bu popülasyonları orta prevalansa sahip olarak sınıflandırmanın makul olduğu düşünülmektedir, çünkü%5'e varan bir prevalans, herhangi bir popülasyonda anormal olarak kabul edilmeyebilir (101).

Tablo 6'da belirtildiği gibi Türkiye'de de DEA prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda ilk göze çarpan sonuç DEA'nın süt çocuklarında diğer yaş gruplarına göre daha fazla yaygınlık gösterdiğidir. Dünya çapında yapılan çalışmalara benzer olarak ülkemizde de sosyoekonomik yönden geri kalmış yörelerde DEA yaygınlığının arttığı tespit edilmiştir. Türkiye genelinde özellikle çocuklarda (okul öncesi, okul çağı ve adolesanlarda) DEA varlığı bütün bölgelerde gözlenmektedir (102).

Tablo 7: Türkiye’de yapılan yayınlarda DEA prevelansı (102)

Çalışma grubu	Sayı	Yaş	Sonuç		
Pikası olan çocuklar/ Kontrol grubu	107/60	1-6	DEA:Pikalılarda %76.6 Kontrol grubunda %35 DEA: Pikalılarda %57 Kontrol grubunda %21.7	Urfa	DE/pika ve parazitoz arasında anlamlı ilişki
Okul çocukları	2913	6-16	DEA: %3.18	Urfa	
Okul çocukları	220	9-12	DEA: %3.96	Urfa	DE sıklığı ferritin düzeylerine göre %5.45, SD düzeyi ve TS’a göre ise %11.39 Ferritin+SD+TS ile tanı konan DEA sıklığı %3.96
2 ayrı okuldaki ilköğretim çocukları	1633	6-18	DEA: 1. okul: %4.2 2. okul: %13.8	Malatya	DEA riski 11-18 yaş grubunda 10 yaş ve altına göre 2.74 kat daha yüksek, annenin eğitim düzeyi düşüklüğü ile (OR=2.99). Aile geliri düşük olanlarda 1.75 kat daha fazla
Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastalar	1362	0.25-16 4	-23 ay arası çocuklarda diğer yaş gruplarına göre anemi sıklığı artmış	Kırıkkale	
Okul öncesi	1004	0.5-6	DEA: %6.5 Toplam anemi: %14.7	Erzurum	
Herhangi bir nedenle hastaneye başvuran hastalar	742	0.5-14	DEA: %18,48 Toplam anemi: %22	Ankara	

2.2.6. Demir Eksikliği Anemisi Aşamaları

Sağlıklı bir insanda bulunan toplam demir miktarı 3-4 gr kadardır. Erişkin bir erkekte yaklaşık 10 mg/kg demir bulunurken bu demirin büyük kısmı karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunmaktadır (103). ABD’de yapılan bir çalışmada 20-45 yaş arası kadınların %93’ünde 5.5 ± 3.4 mg/kg depo demir bulunurken %7’de ise 3.9 ± 3.2 mg/kg ile demir eksikliği olduğu saptanmıştır. Bu konuda yapılan bir başka çalışmada ise demir depolarındaki eksiklik %20 civarında olduğu bildirilmiştir (104).

Demir eksikliği oluşumu üç aşamada gerçekleşmektedir (105):

2.2.6.1.Prelatent demir eksikliği

Kan kaybının diyetten emilim kabiliyetini aştığı veya vücudun demir ihtiyacının negatif olduğu demir dengesidir. Vücudun demir ihtiyacı normal koşullarda kemik iliği dalak ve karaciğerden karşılanmaktadır. Ferritin seviyesi veya kemik iliği aspirasyonlarında boyanabilir demirin oranı azalacaktır. TDBK düzeyleri, serum demir ve serbest eritrosit protoporfirin düzeyi normal sınırlarda kalmaktadır. Bu aşamada eritrosit ölçütleri ve morfolojisi normaldir (106).

2.2.6.2.Latent demir eksikliği (LDE)

LDE; Eritropoez aşaması ile karakterizedir. Demir depoları tükendiği zaman, serum demiri düşmeye başlarken, TDBK ve serbest eritrosit protoporfirin seviyesi artar. Serum ferritin düzeyi <15 µg/l altına indiği zaman ilik demir depoları tükenmiş anlamına gelmektedir. Transferrin saturasyonu %15-20’ye düştüğü zaman, hemoglobin sentezi bozulur. Mikrositik hücrelerin ilk görünimleri periferik yaymada ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler gözlenmeye başlar. Bu evre transferrin saturasyonunun kontrolü ile belirlenebilir (107).

2.2.6.3.Belirgin DEA

Hemoglobinin düştüğü hematoloji dışı ve hematolojik belirtilerin eşlik ettiği, eritrosit sayısının azaldığı ve eritrositlerde mikrositoz ve hipokrominin belirginleştiği dönemdir. Hematokrit değeri %31-32 nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur. MCV’nin 80 fL’nin, MCHC’nın ise 27 pikogramın altında olması demir eksikliğinin en tipik laboratuvar bulgusudur. Demir eksikliği anemisi ile birlikte folik asit yada B12

eksikliği de varsa MCV normal sınırlar içinde gözlenebilir. Ancak hasta semptomatik duruma gelmiş ise hemoglobin < 8 gr/dL'dir (108).

Kemik iliği ve eritropoetin yanıtları: Yapılan bilimsel çalışmalarda demir ve demire bağlı hem eksikliğin globin sentezinde azalmaya neden olduğu ve bu durumun hafif düzeyde hipo-proliferasyonla sonuçlandığı bildirilmiştir. Globindeki azalmaya hem-regüle translasyonel inhibitör (HRI) adı verilen bir protein kinaz neden olmaktadır. Demir/hem eksikliğinde eIF2' nin alfa subünitesini HRI translasyonel başlatıcı faktör fosforile etmekte ve dolayısı ile bu ünite globin sentezini regüle etmektedir. Eritropetin düzeyi demir eksikliği anemisinde artmıştır fakat demir eksikliğinden dolayı mutlak retikülosit sayısı eritropoez yavaşladığından azalmıştır (82).

2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

DEA, testi gerçekleştiren laboratuvar için referans aralığının altındaki Hb konsantrasyonu (yaşa, cinsiyete ve gebeliğe özgü) baz alınarak tanımlanır. DSÖ anemiyi erkeklerde 13g/dl'nin altında, kadınlarda 12g/dl, hamile kadınlarda ve okul öncesi çocuklarda 11g/dl'nin altında olarak tanımlamaktadır (19).

Demir eksikliği anemisinde en önemli ayırıcı tanı; düşük ortalama korpusküler hacim (MCV) ile ortalama korpusküler hemoglobin (MCH)'dir (109).

Serum ferritin düzeyi en kolay ulaşılabilir ve faydalı demir eksikliği indeksidir. Anemik bir yetişkinde, 15 mg/L'nin altındaki bir ferritin düzeyi demir eksikliğin tanısıdır ve 15 ile 30 mg/L arasındaki seviyeler oldukça belirgindir. Çocuklar için daha düşük eşikler (10 ila 12 mg / L) kullanılmıştır. Bununla birlikte, ferritin ayrıca bir akut faz proteindir ve iltihaplanma, enfeksiyon, karaciğer hastalığı ve malignitede yükselir. Bu özelliğinden dolayı var olan sistemik hastalıklarda ve demir eksikliği olan hastalarda yanıltıcı şekilde artan ferritin seviyelerine neden olabilir. Yaşlılarda veya inflamasyonlu hastalarda, demir eksikliği 60-100 mg/L'ye kadar ferritin değerlerinde mevcut olabilir. Serum demiri düzeyleri, önemli günlük değişkenlik göstermekle birlikte, hem demir eksikliği hem de inflamasyonda düşüktür ve demir eksikliği tanısında kullanılmamalıdır (110).

Tablo 8: DEA tanısı için başlangıç testler (13)

Araştırma	Uygulama	Notlar
Hemogram	- Anemiyi saptar - DEA düşündürebilir - Tanı koydurucu değil	Periferik yaymada mikrositoz ve hipokromi, MCV ve MCH düşüklüğü DEA'ni kuvvetle düşündürür
Serum ferritini	- Tamda seçkin test - Serum ferritin değeri ve depo demir durumu (ug/L) Yetişkinlerde <15 DE tanısı koydurucu** 15-50 olası demir eksikliği 50-100 DE olasılığı var >100 DE olasılığı yok Çocuklarda <12 DE tanısını koydurur	- KHA* ve habis hastalık varsa güvenilirmez - Artmış ferritin değeri DE'yi dışlamaz - Artmış ferritin miktarlarını değerlendirirken hastalarda CRP de bakılmalıdır.

*KHA, kronik hastalık anemisi; ** duyarlılık:%59; özgülük: %99

2.2.8. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

Demir tedavisi; boşalmış demir depolarının aşamalı olarak normal değerlere yükseltilmesi işlemidir (111).

Demir eksikliğinin tedavisi iki kademededir. Öncelikle demir eksikliğine neden olan durum araştırılır (112). Kanama varlığı şüphesinde gastrointestinal, jinekolojik ve radyolojik incelemeler yapılır kanama odağı araştırılır. Sonuç olarak altta yatan sebebe yönelik olarak tedavi uygulanır. Oral demir preparatları ancak oral demiri tolere edememe, emilim kusuru ve emilimi engelleyen sindirim sistemi hastalığı yoksa verilebilir. Hb seviyesi normal düzeye çıktıktan sonra 3-6 ay daha oral demir tedavisine devam edilir. Oral ferröz demir tuzları ferrik demir tuzlarından daha iyi emildikleri için oral tedavide Fe+2 preparatları (sülfat, glukonat, fumarat) tercih edilmektedir. Fe+2 preparatları; Fe+3 preparatlarına göre daha ucuz, daha etkili ve yan etki açısından daha güvenlidir. Klinik olarak önerilen ve günlük alınması gereken demir miktarı 100-200 mg arasındadır. 100-200 mg'lık oral ferröz sülfat tedavisi aktif kanaması ve emilim bozukluğu olmayan hastalarda yeterlidir. Yan etkisi oldukça az olduğu için oral ferröz sülfat tedavisi güvenilirdir. İntramusküler demir tedavisine ise oldukça az başvurulur. DEA'de oral demir tedavisi ile hemoglobin 2-4 hafta içinde 1-2 g/dl artar. Bu nedenle tedavinin başlanmasından 2-4 hafta sonra bir kan sayımı istenmelidir. Uygun demir dozları verilmiş

ve altta yatan neden düzeltilmiş ise anemi 2-4 ay içinde düzelecektir. Oral demir tedavisinde; kusma, dişlerde boyanma, bulantı, karın ağrısı, kabızlık, epigastrik ağrı, dışkı renginde siyahlaşma gibi yan etkiler görülebilir (113).

Her yaşa özgü demir alımı DEA oluşumu riskini minimuma indirebilir. Altta yatan neden tüm hastalarda tespit edilmelidir. Özellikle DEA'lı erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda ve ayrıca bazı premenopozal kadınlarda, iyi huylu veya malign GI lezyonları, inflamatuvar koşullar (inflamatuvar barsak hastalığı gibi) ve peptik ülser değerlendirmesi ile çölyak taraması yapılmalıdır (114).

Yetişkinlerde DEA tedavisi için önerilen normal oral demir dozu günlük veya 2 ila 3 bölünmüş dozda 100-200 mg element demirdir; Çocuklar için önerilen dozlar 3-6 mg / kg / gün elementer demirdir. Multivitamin mineral takviyeleri, demir içeriği düşük olduğundan ve absorpsiyon azaltılabileceğinden DEA'nın tedavisinde kullanılmamalıdır (106).

Tablo 9: Yaşlara göre tavsiye edilen demir alımı (110)

Tavsiye edilen demir alımı (mg/ gün)	
İnfant çocuklarda- 7–12 aylık	11
Çocuklarda- 1–3 yaş	9
Çocuklarda 4–8 yaş	10
Çocuklarda 9–13 yaş	8
Erkeklerde 14–18 yaş	11
Kızlarda 14–18 yaş	15
Yetişkin erkeklerde	8
Kadınlarda 18–50 yaş	18
Kadınlarda > 50 yaş	8
Hamilelerde	27
Laktasyon 14–18 yaş	10
Laktasyon > 18 yaş	9

Kadınlarda ve çocuklarda yapılan çalışmalar, düşük dozlarda demir demirin etkili olabileceğini ve daha az GI yan etkisi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Yetişkinlerde, daha düşük dozlar ya ara doz tabletler (yaklaşık 30-60 mg elementer demir içeren) ya da aralıklı dozlama yoluyla (örneğin, haftada iki gün) alınabilir. Her iki yaklaşım da, standart doz demir ile GİS yan etkilerinin şiddetli olduğu DEA'lı hastalarda faydalı olabilir, ancak hızlı Hb artışı beklenmemelidir(115).

Terapotik oral demir dozlarından sonra, 72 saat içinde retikülositoz oluşmalı ve Hb düzeyleri her 3 haftada bir yaklaşık 2 g/dl artmalıdır. Demir depolarının dolması için, Hb'nin normalleşmesinden sonra 3-6 ay boyunca (20 çocuklarda 2-3 ay) tedaviye devam etmek uygundur. DEA demir depolarının yeniden doldurulmasından sonra DEA tekrarlırsa, kanama kaynağı şiddetle aranmalıdır (116).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Şekli

Prospektif tipteki bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne başvuran demir eksikliği anemisi olan kadınlar üzerinde yapıldı.

3.2.Araştırmanın Evreni

Çalışmaya Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne başvuran demir eksikliği anemisi tanısı almış 18-50 yaş arasındaki premenapozal kadın hastalar alındı.

3.3.Araştırmanın Örneklemi

Araştırmamızda evrendeki birey sayısı bilinmediği için çalışmaya alınması gereken denek sayısı

$$n=t^2.p.q/d^2$$

formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

$$n= \text{Çalışmaya alınacak denek sayısı}$$

t = Evrendeki birey sayısı bilinmediği için serbestlik derecesi ∞ olarak alınmıştır. 0,05 de ∞ serbestlik derecesinde teorik t değeri tablodan bakılarak 1,96 bulunmuştur.

Çalışmamıza bu hesap doğrultusunda 18-50 yaş arasındaki en az 150 hastanın alınması planlandı.

3.4. Çalışmaya Alınma ve Dahil Edilme Kriterleri

3.4.1. Çalışma dahil edilme kriterleri

- 18-50 yaş arası premenapozalkadın olması
- Demir eksikliği anemisi tanısı konması
- Kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve aktif GİS kanaması olmaması
- Demir eksikliği dışında herhangi bir kronik hastalığı olmaması,
- Fizyolojik menstrüel siklus olması

3.4.2. Çalışma Dışlama Kriterleri

- 18 altı ve 50 yaş üstü kadınlar
- Kronik hastalığı olanlar
- Anormal menstrüel siklus olması
- DEA tanısı almayanlar

Tedaviyi düzensiz kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. Toplamda 10 hastanın tedaviyi düzensiz kullandığı tespit edildi ve çalışmadan çıkarılarak yeniden hasta alındı. Benzer şekilde GİS yan etkileri nedeniyle tedaviyi tolere edemeyen 20 hasta da çalışmadan çıkarılarak yerlerine yeni hastalar alındı.

3.5. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel etik kurul onayı alındı (Sayı:11 Tarih 10.01.18). Uygulama aşamasında çalışmanın amacı hakkında hastalara kısaca bilgi verilerek çalışmaya katılmayı kabul edenlerin sözlü ve yazılı onamları alındı.

3.6. Verilerin Toplanması

Bu çalışma; Ocak 2018-Şubat 2019 tarihleri arasında iç hastalıkları kliniğine başvuran ve demir eksikliği anemisi tanısı almış 18-50 yaş arasındaki 150 kadın üzerinde yapılmıştır. Çalışmanın başında DEA tanısı alan hastaların basit rastlantısal seçimle üç gruba ayrılması planlandı. Çalışmaya her yeni dahil edilen hastaya bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Hastalara bulunduğu gruba göre oral demir tedavisi başlandı. Bir ayın sonunda hastalar aranarak kontrole çağırıldı. Karşılaştırma amaçlı kontrol kan parametreleri istendi.

3.6.1. Çalışma grubu

Örneklemimiz 3 gruptan oluşmaktadır. Tüm hastalarımıza ticari ismi Oroferon Depo Draje olan ferröz sülfat verildi. Her bir Oroferon draje etkin madde olarak 80mg elementer demir içermektedir.

Tedavi grubu I (n=50): 1*1 (80mg) ferröz sülfat

Tedavi grubu II (n=50): 2*1 (160mg) ferröz sülfat

Tedavi grubu III (n=50): g naşıırı 1*1(80mg) ferröz sülfat

Bir ayın sonunda birinci grubun almış olduğu toplam demir dozu 2400 mg'dır.

Bir ayın sonunda ikinci grubun almış olduğu toplam demir dozu 4800 mg'dır.

Bir ayın sonunda     nc  grubun almış olduğu toplam demir dozu 1200 mg'dır.

3.7. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Çalışmamızdaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama ve Standart Sapma olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı ve Yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan testi kullanılmıştır. Periyotlara ( nce-sonra) göre ikili karşılaştırmalarda Eř yapma T-testi (Paired) yapılmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.23) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1.Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza 18-50 yaş arası premenapozal kadın hastalar dahil edildi.Birinci grupta hastalarımızın yaş ortalaması 34,06 iken ikinci grupta 32,7 ve üçüncü grupta 33,2 olarak tespit edildi.

Tablo 10:Tedavi gruplarının yaş ortalaması

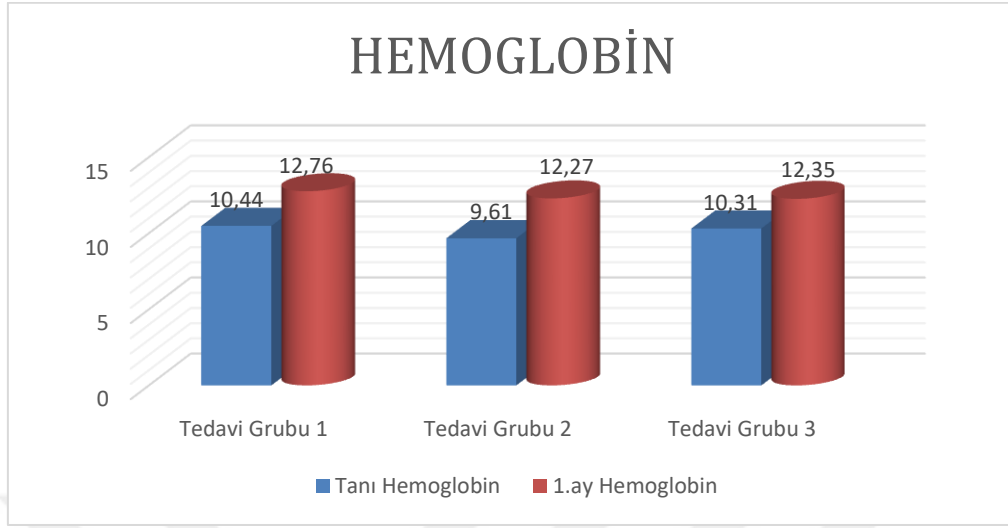
		N	Minim um	Maxim um	Mean	Std. Deviation
Grup 1	Yaş	50	18	50	34,06	9,593
Grup 2	Yaş	50	18	50	32,70	9,509
Grup 3	Yaş	50	18	50	33,22	9,373

4.2. Hastaların Kan Parametreleri

Birincitedavi grubunda hemoglobin ortalama tanı değeri 10,48±1,38; II. tedavi grubunun ortalama tanı değeri 9,67±1,4; ve III. tedavi grubunun ortalama hemoglobin değeri 10,31±1,23 olarak tespit edilmiştir. 1. ay sonunda ise 1. tedavi grubunda hemoglobin ortalama 12,76±0,97, II. tedavi grubu 12,29±1,54, III. tedavi grubu ise 12,3±1,07'ye çıkmıştır. Her üç grupta da tedavi öncesi sonrası arasında istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edilmiştir (p<0,05) (Tablo 11). Bir aylık tedavi sonrası üç grup arasında hemoglobin değerlerindeki artış benzer bulunmuştur.

Tablo 11:Hemoglobin Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı Hb	10,4	9,6	10,3	6,1	0,00
1.ay Hb	12,7	12,2	12,3	2,4	0,09
t	11,2	13,6	10,8		
p	0,00	0,00	0,00		

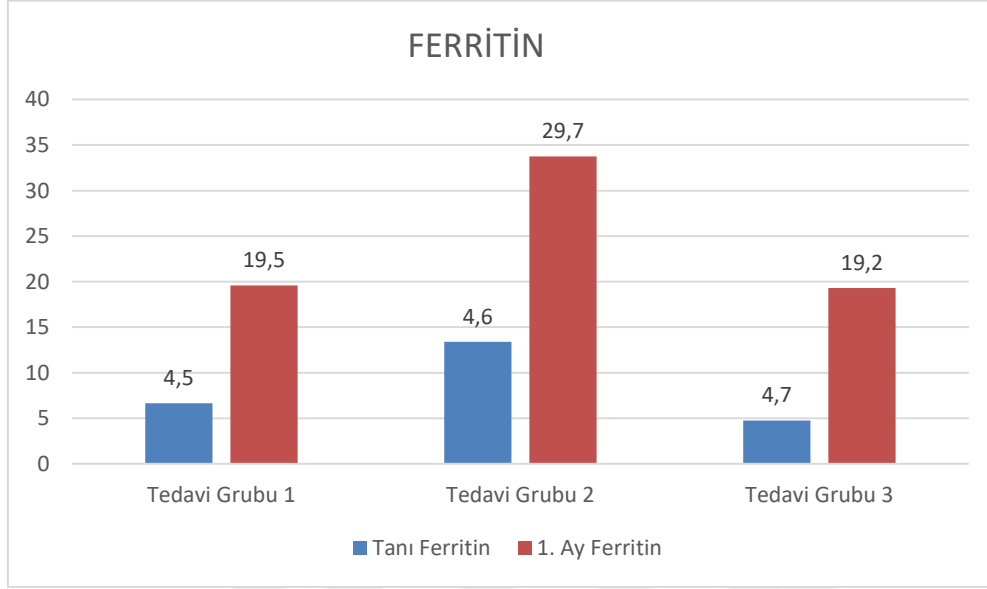


Grafik 1: Tedavi Grupları İle Hemoglobin Arasındaki İlişki Sütun Grafiği

Tedaviye başlamadan önce I. grubun tanı ferritin değeri 4,5 ng/ml, II. grubun tanı ferritin değeri 4,6 ng/ml iken III. grubun tanı ferritin değerinin 4,74 ng/ml olduğu tespit edilmiştir. 1 aylık tedavi sonrasında ise her üç grupta ferritin değerlerinin yükselerek sırası ile 19,5 ng/ml, 29,7 ng/ml ve 19,2 ng/ml'ye çıktığı tespit edilmiştir (Tablo 12). Grafik 2'de grupların ferritin değerleri verilmiştir. Bu grafiğe göre II. tedavi grubunda ferritin daha fazla artış gösterdiği gözlenmektedir. Grup 2 ile grup 1-3 arasında ferritin artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. (Grup 1, p:0,01) (Grup 3, p:0,09) Grup 1 ile grup 3 arasında ferritin artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir(p:0,99).

Tablo 12: Ferritin Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı Ferritin	4,5	4,6	4,7	0,03	0,96
1.ay Ferritin	19,5	29,7	19,2	5,74	0,00
t	6,2	8,2	6,4		
p	0,00	0,00	0,00		

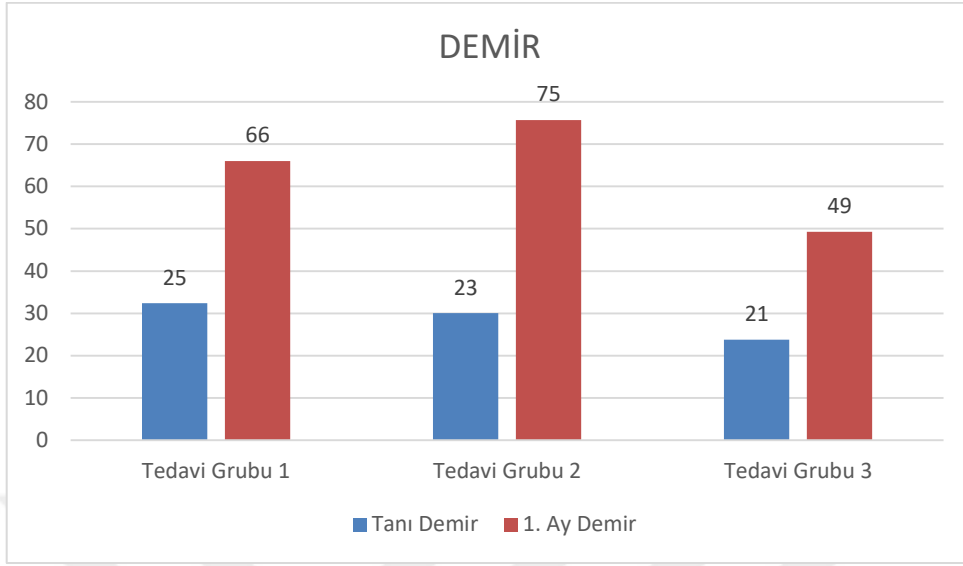


Grafik 2: Tedavi Grupları İle Ferritin Arasındaki İlişki Sütun Grafiği

Tedaviye başlamadan önce I. grubun tanı demir değeri 25 µg/dL, II. grubun tanı demir değeri 23 µg/dL iken III. grubun tanı demir değerinin 21 µg/dL olduğu tespit edilmiştir. 1 aylık tedavi sonrasında ise her üç grupta demir değerlerinin yükselerek sırası ile 66 µg/dL, 75 µg/dL ve 49 µg/dL'ye çıktığı tespit edilmiştir (Tablo 13).Grafik 3'de grupların demir değerleri verilmiştir. Bu grafiğe göre II. tedavi grubunda demirin daha fazla artış gösterdiği gözlenmektedir. Grup 2 ve grup 3 arasında demir artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p:0,03). Grup 2 ve grup 1 arasında demir artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p:0,64)

Tablo 13: Demir Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı Demir	25	23	21	1,06	0,34
1.ay Demir	66	75	49	3,26	0,04
t	5,2	5,7	6,6		
p	0,00	0,00	0,00		

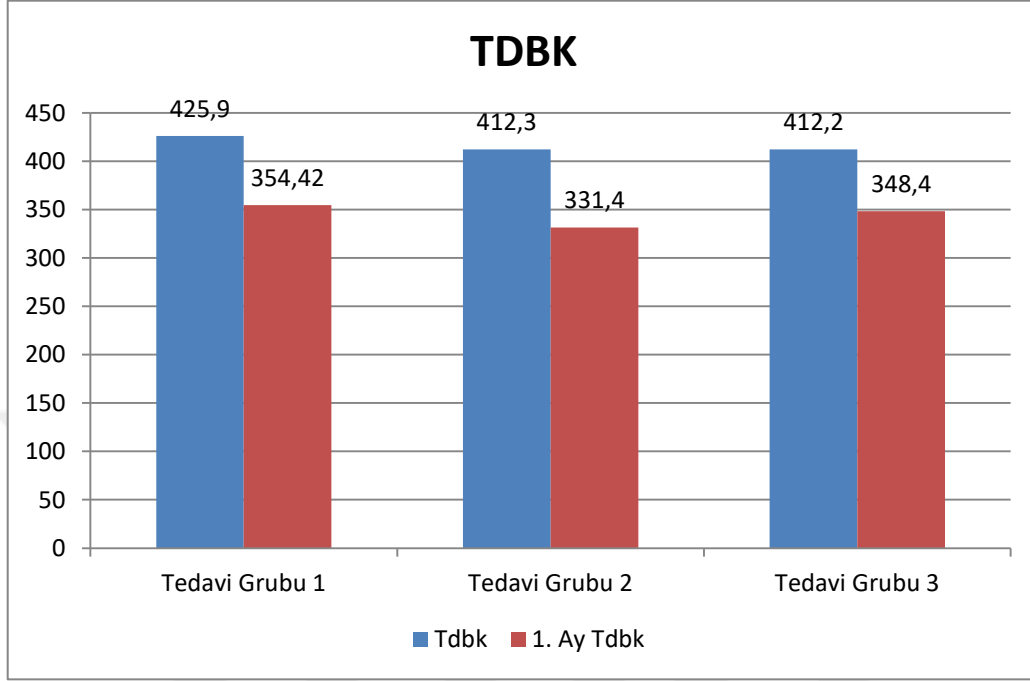


Grafik 3: Tedavi Grupları İle Demir Arasındaki İlişki Sütun Grafiği

Tedaviye başlamadan önce I. grubun tanı TDBK değeri 426ng/ml, II. grubun tanı TDBK değeri 412ng/ml iken III. grubun tanı TDBK değerinin 412ng/ml olduğu tespit edilmiştir. 1 aylık tedavi sonrasında ise her üç grupta TDBK değerlerinin düşerek sırası ile 354ng/ml, 336ng/ml ve 348ng/ml'ye indiği tespit edilmiştir (Tablo 14). Her üç grup içinde tanı anında ve 1. aydaki TDBK istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu (p:0,00). Üç grup arasında TDBK azalışı istatistiksel olarak benzerdi (p: 0,26).

Tablo 14: TDBK Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı TDBK	426	412	412	0,59	0,56
1. Ay TDBK	354	336	348	1,33	0,26
t	8,48	7,04	6,89		
p	0,00	0,00	0,00		



Grafik 4: Tedavi Grupları İle TDBK Arasındaki İlişki

Tablo 15’de transferin saturasyonunun tedavi grupları ile ilişkisi verilmiştir.Yapılan analiz sonucunda tanı transferrin saturasyonu ile 1. ay sonundaki transferrin saturasyonu değerinin her üç grupta da anlamlılık gösterdiği görüldü(p:0,00). Gruplar arası karşılaştırmada üç grupta da transferrin saturasyonu değerlerinde benzer bir artış olduğu tespit edilmiştir (p:0,07)

Tablo 15: Transferrin Saturasyonu Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı Transferrin sat.(%)	8,2	8,1	5,7	1,65	0,19
1.ay Transferrin sat. (%)	19,8	22,5	15,4	2,65	0,07
t	5	5,4	6,1		
p	0,00	0,00	0,00		

Tablo 16’da MCV’nin tedavi grupları ile ilişkisi verilmiştir. Yapılan analiz sonucunda Tanı MCV ile 1. ay sonundaki MCV değerinin her üç grupta anlamlılık gösterdiği (p:0,00) ve uygulanan tedavi sonucunda gruplar arası karşılaştırmada üç grupta da MCV değerlerinde benzer bir artış olduğu tespit edilmiştir (p:0,82).

Tablo 16: MCV Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı MCV	72,5	69,9	72,2	1,7	0,16
1.ay MCV	79,4	78,6	78,9	0,19	0,82
t	10,2	8,5	7,7		
p	0,00	0,00	0,00		

Tablo 17’de WBC değişiminin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi verilmiştir. WBC ile 1. ay sonundaki WBC değerinin sadece ikinci grupta anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir (p:0,02). WBC için gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,74).

Tablo 17: WBC Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı WBC	6,6	5,8	6,9	3,9	0,02
1.ay WBC	6,7	6,9	7,1	0,29	0,74
t	0,42	2,3	0,61		
p	0,67	0,02	0,53		

Tablo 17’de nötrofil değişiminin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi verilmiştir. Nötrofil ile 1. ay sonundaki nötrofil değerinin üç grupta da benzer olduğu tespit edilmiştir (p:0,14). Nötrofil için gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,52).

Tablo 18: Nötrofil Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı Nötrofil	3,7	3,3	4	2,3	0,10
1.ay Nötrofil	3,8	3,8	4,2	0,65	0,52
t	0,47	1,47	0,61		
p	0,63	0,14	0,53		

Tablo 19’de lenfositdeğişiminin grup içi ve gruplar arası değerlendirilmesi verilmiştir. Tanı lenfosit ile 1. ay sonundaki lenfosit değerinin sadece ikinci grupta anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir (p:0,00). Lenfosit için gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,66).

Tablo 19: Lenfosit Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı Lenfosit	2,2	1,8	2,2	5	0,00
1.ay Lenfosit	2,2	2,1	2,1	0,4	0,66
t	0,33	3,8	0,35		
p	0,73	0,00	0,72		

Son olarak ise tablo 20’da tanı PLT ile 1. ay sonundaki PLT değerinin her üç grupta da azaldığı (p:0,00) ve gruplar arası karşılaştırmada da bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir (p:0,10).

Tablo 20: Trombosit Sayısı Değişiminin Grup İçi ve Gruplar Arası Değerlendirilmesi.

	Tedavi Grubu 1	Tedavi Grubu 2	Tedavi Grubu 3	F	P
Tanı PLT	341,900	320,800	368,560	3,1	0,04
1.ay PLT	301,260	286,260	321,820	2,2	0,10
t	4,9	4,4	4,6		
p	0,00	0,00	0,00		

Tablo 21’da tedavi ile GİS irritasyonu değerlendirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda I. tedavi grubunda 12(%24) kişide GİS irritasyonunun olduğu, II. tedavi grubunda 34(%34) kişide III. tedavi grubunda ise 5 (%10) kişide GİS irritasyonu meydana geldiği tespit edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada II. grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek oranda GİS yan etkisi görülmüştür(p:0,00). Grup 1 ile grup 3 arasında istatistiksel fark olmadığı görülmüştür (p:0,20).

Tablo 21: Tedavi Grubu GİS İrritasyonu(1. ay sonunda)

			GİS İrritasyonu (1. ay sonunda)		Total
			Var	Yok	
Tedavi Grubu	1	Sayı	12	38	50
		Yüzde	24 %	76 %	100,0%
		% Total	0,0%	33,3%	33,3%
	2	Sayı	34	16	50
		Yüzde	68 %	32 %	100,0%
		% Total	0,0%	33,3%	33,3%
	3	Sayı	5	45	50
		Yüzde	10 %	90 %	100,0%
		% Total	0,0%	33,3%	33,3%
Total		Sayı	51	99	150
		Yüzde	34,0%	66,0%	100,0%
Ki-kare=87,931 p=0,001					

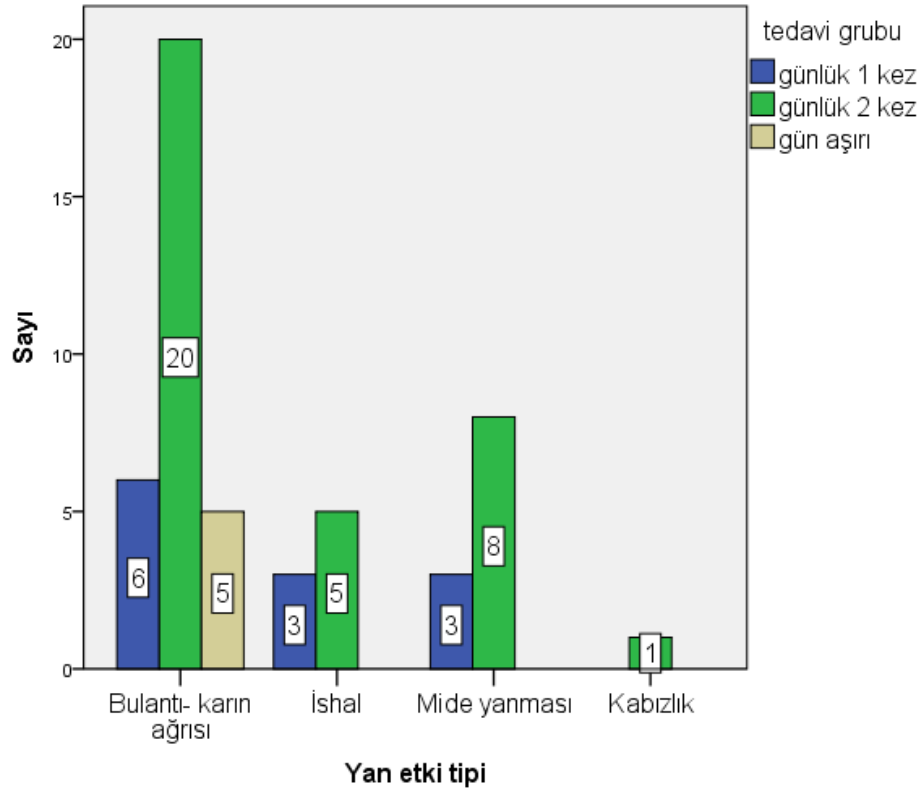
Tablo 22 ve Grafik 5’de tedavi sonrası meydana gelen GİS yan etkileri kendi içlerinde alt kategorilere ayrılarak hangi yan etkilerin meydana geldiği analiz edilmiştir. I. tedavi grubunda hastaların %19,4’de (n=6) bulantı karın ağrısı, %37,5’de (n=3) ishal, %27’3’de (n=3) mide yanması tespit edilmiştir. II. tedavi grubunda ise hastaların %64,5’de (n=20) bulantı karın ağrısı, %62,5’de (n=5) ishal, %72,7’de (n=8) mide yanması, 1 kişide ise kabızlık olduğu tespit edilmiştir. III. tedavi grubunda ise hastaların sadece %16,1’de (n=5) bulantı karın ağrısı tespit edilmiştir.

Yan etki tiplerinin tedavi grupları ile aralarında istatistiksel bir anlamlılığın olup olmadığı test edilmiş ve sonuç olarak yan etki tiplerinin tedavi gruplarına göre anlamlı bir farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir (p>0,05).

Tablo 22:Tedavi Grupları İle Yan Etki Tipi Arasındaki İlişki

Yan etki tipi		Tedavi grubu			Total
		I	II	III	
Bulantı- karın ağrısı	Sayı	6	20	5	31
	% Yan Etki Tipi	19,4%	64,5%	16,1%	100,%
İshal	Sayı	3	5	0	8
	% Yan Etki Tipi	37,5%	62,5%	0,0%	100,%
Mide yanması	Sayı	3	8	0	11
	% Yan Etki Tipi	27,3%	72,7%	0,0%	100,%
Kabızlık	Sayı	0	1	0	1
	% Yan Etki Tipi	0,0%	100,0%	0,0%	100,%
Total	Sayı	12	34	5	51
	% Yan Etki Tipi	23,5%	66,7%	9,8%	100,%
Ki-kare=4,689 p=0,584					

Tedavi grupları ile yan etki tipleri Grafik 5'te verilmiştir. Grafiğe göre I. tedavi grubunda 6 hastada bulantı-kusma, 3 hastada ishal ve 3 hastada mide yanması tespit edilmiştir. II. tedavi grubunda ise 20 hastada bulantı kusma, 6 hastada ishal 8 hastada mide yanması 1 hastada ise kabızlık tespit edilmiştir. III. tedavi grubunda ise sadece 5 hastada bulantı karın ağrısı tespit edilmiştir.



Grafik 5: Tedavi Grupları İle Yan Etki Tipi Arasındaki İlişki

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği, dünyadaki en yaygın beslenme sorunlarından biridir ve kadınları, çocukları ciddi oranlarda etkilemektedir. Demir eksikliği aşamaları, demir depolarının tükendiği yerlerde hafif eksiklik, demir bağımlı proteinlerin üretiminin yetersiz kalması, hemoglobin sentezinin azaldığı ve dokulara oksijen taşınmasının azalması şeklinde sıralanmaktadır. Demir eksikliği anemisi genellikle hemoglobin düzeylerini ölçerek değerlendirilmekte, ancak bu yaklaşımın hem özgüllüğü hem de duyarlılığı bulunmamaktadır (117). Menopoz öncesi kadınlar menstrüel kandaki demir kaybı nedeniyle genellikle düşük demir düzeylerine sahiptirler. Demir kaybını artıran, emilimini bozan veya sık kan bağışısıve hamilelik gibi demir ihtiyacını arttıran koşullarda günlük alınan demir miktarı yetersiz kalmaktadır ve demir eksikliğine bağlı metabolik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle üreme çağındaki kadınlar demir eksikliği riski altındadır ve DEA ile sonuçlanan klinik kadınları mental, fiziksel ve ruhsal olarak etkileyebilir.

DEA da oral demir tedavisi, demir eksikliği olan çoğu hasta için tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, optimal demir takviyesi için hem hasta hem de ilaç tipi ile ilgili birkaç faktöre dikkat edilmesi gerekmektedir. Öncelikle; dikkate alınacak faktörler arasında altta yatan patolojik durum, anemi derecesi, hızlı Hb artışı ihtiyacı, önceki tedavilere tolerans, refrakterlik, alerji öyküsü, ilaç maliyeti ve yan etkiler gelmektedir (118). Çalışma konumuzu oluşturan demir tedavisi ile birlikte gelişen GİS yan etkileri hastanın sağlık durumunu etkileyerek hem fizyolojik hemde psikolojik olarak iyilik halini bozmaktadır. Dolayısı ile bu çalışmanın amacı farklı doz ve şekillerde oral demir tedavileri ile yan etkilerin minimize edilip edilmeyeceğini araştırmaktır.

Doğurganlık yaşlarındaki kadınlarda menstrüel kayıplar dışardan karşılanamadığı zaman demir eksikliği anemisi kolayca gelişmektedir. Demir kaybı erkeklerde genellikle gastrointestinal sistemden kaynaklanırken, kadınlarda ise genital sistemden kaynaklanmaktadır (119). Van'da yapılan bir araştırmada kadın hastaların %32'de gastrointestinal kayıplar, %38'inde ise jinekolojik kanamalardan dolayı demir eksikliği anemisi gelişmiştir. Aynı çalışmada yetersiz demir alımının hastaların %11'inde görüldüğü belirtilmiştir (120). Ankara'da yapılan başka bir çalışma da ise kadın hastalarda demir

eksikliği anemisi nedeni olarak %36 jinekolojik kayıplar, %21 oranında ise gastrointestinal sistem kayıpları olduğu ifade edilmiştir (121).

Çalışmamız 18-50 yaş arasındaki premenopozal 150 demir eksikliği anemisi olan kadın üzerinde yapılmıştır. Hastalar 50'li 3 gruba ayrılarak birinci gruba 1*1 ikinci gruba 2*1 ve üçüncü gruba gūnaşırı 1*1 demir II sülfat verildi. I. tedavi grubunda hemoglobin ortalama tanı değeri değeri $10,44 \pm 1,30$, II. tedavi grubunun ortalama tanı değeri $9.61 \pm 1,30$; ve III. tedavi grubunun ortalama hemoglobin değeri $10,31 \pm 1,22$ olarak tespit edilmiştir. 1. ay sonunda ise 1. tedavi grubunda hemoglobin ortalama $12,76 \pm 0,97$, II. tedavi grubu $12,27 \pm 1,53$, III. tedavi grubu ise $12,35 \pm 1,00$ 'ye çıkmıştır. Her üç grupta da tedavi öncesi sonrası arasında istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Etkili bir demir replasmanında hemoglobin konsantrasyon artışı 4-6 haftada 2gr/dl olmalıdır (122). Bizim çalışmamızda başlangıçta 9-10gr/dl olan ortalama Hb değeri 1. ay sonunda ortalama Hb 2.5-3 gr/dl artış göstermiş ve ortalama Hb $12,00 \pm 1,01$ gr/dl değeri ile normal sınırlara çıkmıştır.

Oral demir tedavisinde CDC (Centers for disease control) tarafından önerilen günlük tedavi dozu, günde iki ila üç kez bölünmüş dozlar halinde uygulanan 150 mg / gün ila 180 mg / gün elementer demirdir ve 1-2 hafta içinde hemoglobin, ferritin ve demir molekülünde artış olacağı bildirilmektedir (123). Bizim çalışmamızda gruplara verilen demir miktarları; birinci gruba günlük 80mg ve bir aylık toplam 2400 mg demir, ikinci gruba günlük 160mg ve bir aylık toplam 4800mg demir, üçüncü gruba gūnaşırı 80mg ve toplam 1200mg demir olarak belirlendi. Farklı şekillerde bir ay boyunca uyguladığımız grupların üçünde de benzeroranda artışların olduğu tespit edilmiştir.

Hemoglobinin yanı sıra ferritin ve demir; demir dengesinin düzenlenmesinde kilit rol oynayan intrasellüler moleküllerdir ve demir eksikliği tanısında yaygın olarak kullanılmaktadırlar (124). Çalışmamızda ferritin ve demir değerlerinin tedavi öncesinde düşük olduğu ve 1 aylık oral demir tedavisi sonrasında ferritin ve demir değerlerinde yükselme olduğu ancak en fazla artışın günlük 2*1 doz verilen ikinci grupta olduğu tespit edilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan ve/veya D vitamini eksikliği olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası depresif bulguları araştıran Selim ve arkadaşlarının 139 hasta üzerinde yaptığı çalışma tedavi öncesinde hemoglobin düzeyini 10.5 ± 1.0 , tedavi sonrası 13.6 ± 1.0 ; ferritini tedavi öncesinde $7.2 \pm 0,9$, tedavi sonrasında $9.0 \pm 0,3$ olarak; demir ise tedavi öncesinde $26.0 \pm 3,2$, tedavi sonrasında ise $56.0 \pm 4,5$ olarak belirlemiştir. Çalışma

sonucunda tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlılık olduğunu ifade etmiştir (125). Özkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 3 hafta boyunca demir tedavisi uygulanan DEA'lı hastaların 3 hafta sonunda hemoglobin, ferritin ve demir düzeylerinde önemli oranda artışın olduğu ve bu artışın istatistiksel anlamlılık gösterdiği bildirmiştir (126). DEA'lı genç kadınlarda oral demir takviyelerinin emilim ile ilişkisini araştıran Moretti ve arkadaşları (2015); hastalara 20, 40, 60, 80 ve 240 mg'lık dozlar halinde demir takviyeleri yapmış ve bütün dozlarda hemoglobin, ferritin ve demir düzeylerinde artış olduğunu ancak 40 mg dozdan sonra yan etkiler görülmeye başladığını ifade etmiştir. Ayrıca 40 mg'dan yüksek dozlarda, doz aralığına bağlı olarak emilimde net farklılıklar olduğu; günlük 50 mg Fe takviyesi sırasında demir emiliminde (%13) anlamlı bir düşüş meydana geldiğini ifade etmiştir (127). Bu farkın en önemli nedeni doza bağlı olabilir, çünkü takviye başladıktan hemen sonra daha fazla inhibisyon meydana gelmekte ve kısa süreli diyet değişikliklerinin demir emiliminde daha güçlü inhibe edici veya arttırıcı etkilere neden olduğu görülmektedir (103).

Yapılan analiz sonucunda tanı MCV ile 1. ay sonundaki MCV değerinin her üç grupta da anlamlılık gösterdiği ve uygulanan tedavi sonucunda üç grupta da MCV değerlerinde bir artış olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tanı WBC ile 1. ay sonundaki WBC'nin ve tanı lenfosit ile 1. ay sonundaki lenfosit değerinin sadece ikinci grupta anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Son olarak ise tanı PLT ile 1. ay sonundaki PLT değerinin her üç grupta da azaldığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0,05$). Demir eksikliği anemisi gelişen menorajili kadınlarda trombosit fonksiyon bozukluklarını araştıran Akay (2002); 3 aylık demir tedavisi sonrasında hastaların MCV, WBC, Lenfosit ve PLT değerlerinde istatistiksel anlamlılık olduğunu MCV, WBC ve lenfosit değerlerinde artış olurken PLT değerlerinde anlamlı bir düşüş olduğunu belirtmiştir (3). DEA metabolizmasının araştırıldığı bir başka çalışmada ise günlük verilen 1 doz demir tabletlerinin düzenli kullanılması sonucunda (ortalama 3 ay) MCV, WBC' ve lenfositte artış PLT değerinde ise anlamlı bir düşüşün olabileceği ifade edilmiştir (67). DEA'lı 320 genç kadın üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise düzenli demir tedavisinin MCV, WBC ve lenfositleri artırdığı PLT değerini ise düşürdüğü belirtilmiştir (103). Çalışma sonuçlarımız literatür bilgileri ile uyumlu olup bizim çalışmamızda da MCV'nin her üç tedavi grubunda arttığı, PLT'nin azaldığı ancak WBC ve lenfosit'in sadece yüksek doz verilen II. tedavi grubunda artış meydana getirdiği tespit edilmiştir.

DEA tedavisine standart olarak iki değerlikli (+2) oral demir sülfat preparatları ile başlanmaktadır. +2 ferro sülfat dışında yine +2 ferro glukonat ve fumarat preparatlar da kullanılmaktadır. DEA’da kullanılan bu üç preparat aslında yüksek oranda kabızlık, bulantı ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler meydana getirmektedirler (128). Çalışmamızda özellikle II. tedavi grubunda yani 2*1 dozda verilen grupta ciddi GİS yan etkilerinin olduğu belirlenmiştir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Küçük dozların bile GİS yan etkileri oluşturabileceğini ifade eden çalışmalar olduğu gibi (89, 101) çok yüksek dozlarda (120 mg, 240 mg vs..) verilmediği müddetçe GİS yan etkilerinin oluşmayabileceğini tespit eden çalışmalarda bulunmaktadır (103, 129). Bazı durumlarda +3 değerlikli (ferik polimaltoz, ferik polisakkarit) demir preparatları da kullanılmaktadır ki bunların +2 preparatlara göre emilimleri daha kötüdür. Ancak yan etki profili açısından da +3 değerlikli demir preparatlarının farklı bir üstünlükleri yoktur. Gülertan ve arkadaşlarının çalışmasında ferro sülfatı günlük 1-3 doz halinde 160 mg olarak hastalara vermiş ve hastalarda herhangi bir yan etki meydana gelmediğini vurgulamıştır (72).

Yapılan çalışmalarda ferröz sülfat, ferrik sülfat gibi bileşiklerin gastrointestinal mukozada daha fazla hidroksil serbest radikalleri oluşmasını tetikledikleri için oral demir tedavisinde hastalarda GİS yan etkileri gözlenebildiği bildirilmiştir (127, 130). Demir eksikliği anemisi olan kadınlarda ferrik demir ve ferröz demir tedavilerini karşılaştıranDiri ve arkadaşları;2x40 mg. ferroglin sülfat draje (yemeklerden hemen sonra) ve 2x40 mg. ferrik protein süksinilat per-oral flakon (yemeklerden yarım saat önce) kullanılmış; sonuç olarak gruplar arasında yan etki gelişimi yönünden anlamlı bir farklılık olduğu ifade edilmiştir. Araştırmacı bunun esas nedeninin ferrik demirin sıvı formda olması, her iki ilacın da düşük dozda verilmesi veya ferröz demir ilacının yemeklerden sonra verilmesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (114).Bizim çalışmamızda ise gün aşırı ve günde bir kez kullanımın hergün iki kez kullanıma göre daha az yan etki geliştirdiği gösterilmiştir.

Çoğu oral demir takviyesi, mide bulantısı, kusma, ishal ve kabızlık gibi diğer GİS yan etkilerinin yanı sıra üst gastrointestinal sistemde eroziv mukozal hasar ile ilişkilendirilmiştir (130,131). Çalışmamızda I. tedavi grubunda hastaların %19,4’de bulantı karın ağrısı, %37,5’de ishal, %27’3’de mide yanması tespit edilmiştir. II. tedavi grubunda

ise hastaların %64,5’de bulantı karın ağrısı, %62,5’de ishal, %72,7’de mide yanması, 1 kişide ise kabızlık olduğu tespit edilmiştir. III. tedavi grubunda ise hastaların sadece %16,1’de bulantı karın ağrısı tespit edilmiştir. Özetle; en fazla yan etkinin birinci sırada bulantı, karın ağrısı, ikinci sırada ishal, üçüncü sırada mide yanması ve en sonda kabızlık şeklinde görüldüğü belirlenmiştir. Farklı demir bileşiklerinin DEA tedavisindeki yerini araştıran Yaşa (2010); hastaların %17,6’’sında bulantı karın ağrısı, %7,8’’inde (n=4/51) kabızlık, %25,4’’ünde ise her iki yakınmanın olduğunu belirtmiştir (132). GİS yan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda Yılmaz ve ark.(2011); bulantı kusmayı %16,6, ishali %10, kabızlığı %6,6, karın ağrısını ise %10 olarak (133); Geltman ve ar.(2009); bulantı kusmayı %7,2, ishali %12, kabızlığı %21, karın ağrısını %5,8 olarak (134); Jaber ve ark. (2010) ise bulantı kusmayı %8, kabızlığı ise %4 olarak bildirmişlerdir (135). Bu konuda yapılan bir başka çalışmada ise bulantı karın ağrısının %17,6, kabızlık %8,8, ishalin %3,3, kusmanın ise %5,5 oranında görüldüğü bildirilmiştir (136).

6. SONUÇ

Bu çalışma farklı şekillerde verilen demir sülfat preparatının DEA'lı kadınlardaki etkinliğini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

- Çalışma 18-50 yaş arasındaki 150 premenopozal kadın ile yapılmıştır.
- Hastalar 3 gruba ayrılmış birinci gruba günlük 1*1 tedavi, ikinci gruba günlük 2*1, üçüncü gruba ise günaşırı 1*1 ferröz sülfat tedavisi 1 ay süre ile uygulanmıştır.
- Tedaviye başlamadan önce I. grubun tanı hemoglob n değeri 10,44 g/dl, II. grubun tanı hemoglob n değeri 9,61 g/dl iken III. grubun tanı hemoglob n değerinin 10,31 g/dl olduğu tespit edilmiştir. Bir aylık tedavi sonrasında ise her üç grupta hemoglob n değerlerinin yükselerek sırası ile 12,76 g/dl, 12,27 g/dl ve 12,35 g/dl'ye çıktığı tespit edilmiştir. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmada üç grup arasında anlamlı fark bulunmamış olup üç grup tedavi seçeneği olarak birbirinin yerine kullanılabilir.
- Ferritin, günde iki kez kullanılan grupta daha fazla yükseldi.
- Demir, günde iki kez ve günde bir kez kullanılan grupta benzer şekilde yükselirken, gün aşırı grupta daha az yükseliş gösterdi.
- G S irritasyonunun belirgin bir şekilde II. grupta daha fazla olduğu tespit edilmiştir.
- Sonuç olarak her üç tedavi şeklinin de anlamlı bir şekilde hemoglob n düzeyinde artış meydana getirdiği ancak ikinci tedavi grubunda meydana gelen G S yan etkilerinden dolayı bunun yerine günlük 1*1 ya da gün aşırı 1*1 tedavi şeklinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. WHO. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control A guide for programme managers. World Health Organization; 2001.
2. The Global Prevalence Of Anaemia IN 2011 [press release]. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
3. Akay OM. Demir Eksikliği Anemisi gelişen Menarşlı Kadınlarda Konjenital veya Edinsel Trombosit Fonksiyon Bozukluklarının Tam Kan Trombosit Agregasyonu İle Araştırılması [Uzmanlık tezi]. Eskişehir2002.
4. Yılmaz N. ED, Yönden Z., Ulutaş K., Gürpınar B., Aydın M., Üstün İ. Demir Eksikliği Anemisiyle Lipid Profilinin İlişkisinin araştırılması. 2011.
5. Benoist Bd. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. Switzerland: World Health Organization; 2008.
6. Vural T ÖA, Sancı M. Güncel Bilgiler Işığında Gebelikte Demir Eksikliği Anemisi: Demir Desteği Kime? Ne Zaman? Ne Kadar? Van Tıp Derg 2016;23(4):369-76.
7. Joann Mcdermid BL. Iron. American Society for Nutrition Adv Nutr. 2012;4(3):532–3.
8. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Switzerland: Department of Nutrition for Health and Development (NHD); 2011.
9. Olcay Güngör DA. Samsun ilinde 7-14 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sıklığı. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi. 2018;8(2):122-6.
10. Pektaş E AY, Yenisey Ç. The Prevalance of Anemia and Nutritional Anemia in Primary School Children in the City of Aydın. Meandros Medical Journal. 2015;16(97):107 97.

11. R Andrew Moore HG, Peter Rose, Jonathan Allan. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disorders 2011;11(4):1-13.
12. Handan Çipil, Sinan Demircioğlu. Demir Eksikliği Anemisi. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2016;7(3):34-7.
13. Yetişkinde Demir Eksikliği Anemisi (DEA) Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. 2014 [cited http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Demir%20eks%2026_04_2011%5B1%5D.pdf]. [Erişim tarihi:01.03.2019]
14. Andrew F Goddard MWJ, Alistair S McIntyre, Brian B Scott. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011;60:1311-9.
15. THD. Eritrosit Hastalıkları Ve Hemogloblin Bozuklukları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ankara; 2011.
16. Tekin Akpolat CU. Anemi. 2017.http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/Demir%20eks%2026_04_2011%5B1%5D.pdf. [Erişim tarihi:01.03.2019]
17. Judith Partridge DH, Jessica Gossage, Jugdeep Dhesi. Anaemia in the older surgical patient: a review of prevalence, causes, implications and management. J R Soc Med 2013;106(6):269–77.
18. WHO. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief. Geneva 2014 [Erişim tarihi:01.03.2019]
19. WHO. WHO guidelines for control of anaemia adolescent division, Ministry of Health And Family Welfare, Government of India. 2013.
20. Yao Y ZL, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, Jin Y, Wu X, Fang Y A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015;8(9):14977-84.

21. Ahmet Ceylan MKE, Tamer Kutluay. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1990;10(3):198-201.
22. Ersin ŞE. Van ve yöresindeki geriatrik hasta popülasyonunda anemi sıklığı ve sınıflandırılması Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi.
23. Cecil ÜS. Textbook of Medicine 22. Baskı. L.Goldman DA, editor: Güneş Yayın Evi; 2006.
24. Benedict SL BT, Thompson TA, Von ormon CB, Bayer RS, bale JF, Filboux FM. . Cerebral Sinovenus Thrombosis in Children: An Other Reason to Treat iron Deficiency Anemia. Child Neurol 2004;19(7):526-31.
25. M KKÇeY. Hematopoetik sistem hastalıkları. Osborn LM DT, First LR, Zenel JA., editor. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2007.
26. R. A. Demir eksikliği anemisi. . İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2005.
27. göger M. Demir Eksikliği Anemisi olan hastalarda h.pylori enfeksiyonu sıklığı ve bu enfeksiyonun anemiye olan etkisinin İncelenmesi. Van: Yüzüncü Yıl Üniversitesi; 2012.
28. Anemia. managers. WHOIdaapacagfp. 2001. <https://www.who.int/topics/anaemia/en/> [Erişim tarihi:01.03.2019]
29. Haider BA OI, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW. Nutrition Impact Model Study Group (anaemia). Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. . BMJ. 2013(3): 346-3443.
30. World Health Organization.Ind Benoit B ME, Egli I CMe. Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005. WHO Global Database on Anaemia. . Geneva: World Health Organization.; 2008.
31. Ronnenberg AG WR, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. J Nutr 2004;134(10):2586-91.

32. Z. B. Demir Eksikliği Anemisi. 6 Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, ; Antalya2003.
33. Levy A FD, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. . European Journal of Obstetrics& Gynecology Reproductive Biology,. 2005;122(6):182-6.
34. K. Y. Gebelikte Anemi. . Yamaç K GR, Çakır N, , editor. İstanbul2002.
35. Yılmaz K KA, Bodur S, Koçar S, Köken T. [Reduced glutathione and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of patients with iron-deficiency anemia. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2004;24(2):305.
36. al. Be. Pica associated with iron deficiency o depletion: clinical andlaboratory correlates in 262 non-pregnant adult out patients. BMC BloodDisorders 2010;22(5):109.
37. Chokroverty. S. RestlessLegssyndrome. : SleepDisorders; 2010. 799-1801. p.
38. Eisenstaedt R PB, Woodman RC. . Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. Blood Rev 2006;20(4):213–26.
39. Lee Goldman DA. Cecil Textbook of Medicine. Türkçesi. 22. baskı İstanbul: Günes Kitabevi; 2002.
40. Çulha K. Demir eksikliği tanısında serum transferrin reseptörünün ve onun ferritin logaritmasına oranının önemi. . Ankara: Ankara Üniversitesi 2000.
41. Ioannou GN RD, Bryson CL, et al. . Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. Am J Med 2002;113:276.
42. Ünal B, editor Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 19-20 Nisan 2001; İstanbul.
43. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004;2(2):96-102.
44. Gümrük FAÇ. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. Katkı Pediatri dergisi 1995;16(1):265-86.

45. Koç MS. Demir Eksikliği Anemisine Bağlı Reaktif Trombositozu Olan Hastalarda *Helicobakter pylori* Sıklığına Araştırılması. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2012.
46. Adamson JW.çev. Nevruz O GB. Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In: In Brunwald E FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, Çeviri Editörü: Sağlıker Y., editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. p. 660-6.
47. GD. G. Microcytic and Hypochromic Anemias. In: In: Goldman L SAeGsCM, 24th ed. , editor.: United States of America, Elsevier Health Sciences; 2012. p. 1039-44.
48. Loukas A PP. Immune responses in hookworm infections. Clin Microbiol Rev. 2001;14:689-703.
49. Özcan K KS, Tanrıverdi S, ve ark. . Hatay'daki bazı ilkokullarda bağırsak parazitleri araştırması. . Türkiye Parazitol Derg 1994;18:461-8.
50. liçin G BK, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2.Baskı. Ankara: Günes Kitabevi; 2003.
51. Nandigam V NK, Badhe B A, Dutta T K. Is Adult Definition Of Anemia Applicable To A Geriatric Population? Study Of Erythrocyte Parameters In Indian Geriatric Inpatients. J Am Geriatr Soc. 2004;52:1589-90.
52. A Ö. Midenizdeki yabancı Hp. Ankara: TGV yayını; 2003.
53. Yoo JH MH, Sun YK, K,m YA, Park DW, Park TS, Lee ST, Choi JR. Oksidative Status in Iron-Deficiency Anemia. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2009;23:319–23.
54. Zager RA. Parenteral iron compounds: potent oxidants but mainstays of anemia management in chronic renal disease. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 2006;1(3):24-31.
55. Looker AC DP, Carroll MD, Gunter EW, johnson CL. . Prevalance of iron deficiency in the United States. JAMA. 1997;227(3):973-6.
56. Marshall A Lichtman EB, Thomas j Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kushansky, Josef T Prchal. Williams Hematology seventh edition, Chapter 40,. Philadelphia,2006.

57. Beers MH PR, Jones TV, Kaplan JL, Berwits M. . The Merck Manual 18th edition s, editor. USA2006.
58. Ronald Hoffman EBJJ, Sanford J Shattil, Bruce Furie, Harvey j Cohen, Leslie E Silberstein, Philip McGlave. . Hematology:Basic Principle and Practice fourth edition, Chapter 32, . 2005. p. 481-7.
59. Nielsen P GU, Durken M, et al. Serum ferritin iron in iron overload and liver damage: Correlation to body iron stores and diagnostic relevance. J Lab Clin Med,. 2000;135(4):413-24.
60. Petrat F dGH, SustmannR, Rauen U. . The chelatable iron pool in living cells: Amethodically defined quantity. Biol Chem. 2002;383(8):489.
61. Swanson CA. Iron intake and regulation: implications for iron deficiency and iron overload. Alcohol. 2003;30(7):99-102.
62. Auerbach M PJ, Bahrain H, Auerbach SA, Ballard H, Dahl NV. Safety and efficacy of rapidly administered (one hour) one gram of low molecular weight iron dextran (INFeD) for the treatment of iron deficient anemia. . Am J Hematol. 2011;86(10):860-2.
63. Auerbach M BH, Glaspy J. Clinical update: intravenous iron for anaemia. Lancet. 2007;369(12):1502-4.
64. Pena-Rosas JP VF. Effects and safety of preventive oral iron or iron and folic acid supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009;4(19):394-466.
65. Navab Farhad aRKY. A 52-Year-Old Man with Chronic Anemia and Sudden Severe Abdominal Pain N Engl J Med. 2001;344(6):510-7.
66. Dilek İ AS, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etiyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. Van Tıp Fak Derg. 2000;7(2):51-6.

67. Karakuş AG, SoysalDE, BozkurtS, KurtoğluE. Erişkin Hastalarda Anemi Etiyolojisi, Risk Faktörleri ve Nüksün Değerlendirilmesi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2016;3(1):1-6. 2016;3(1):1-6.
68. Goddard AF JM, Mc Intyr AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. . Gut. 2011;60(10):1309-16.
69. Aslıhan Çalım EK, Emrah Erkan Mazı, Şuayp Oygen, Umut Karabay, Fatih Borlu. Demir Eksikliği Anemisi ile Yatan Hastaların Etiyolojik Değerlendirilmesi. The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital. 2018.
70. ÜM S. Peptik Ülser Hastalığı ve İlgili Hastalıklar. editörü) SYç, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri: Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. baskı. ; 2004.
71. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Current Opinion in Gastroenterology. 2009;25:122-8.
72. Gülerstan SY. Demir eksikliği anemisi olan kadın hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2008.
73. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler In Goldman L AD, editors.Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. , editor. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006.
74. Dursun M GV, Canoruç F, Yıldız F, Tuzcu A. . İki mide malt lenfoma vakasının Helicobacter pylori eradikasyonu ile başarılı tedavisi. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2002;13(2):103-7.
75. Memik F. Peptik Ülser. Klinik Gastroenteroloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005. 160-6.
76. Uemura N OS, Yamamoto S, et al Helicobacterpylori infection and the development of gastric cancer. N Eng J Med. 2001;345(5):784-9.
77. Sung JJY LW, Go MYY, et al. . Cyclooxygenase-2 expression in Helicobacter pylori-associated premalignant and malignant gastric lesions. Am J Pathol. 2000;157(34):729-35.
78. THD. Yetişkinlerde demir eksikliği tanı ve tedavi klavuzu, III. Bölüm, Ulusal Tedavi Kılavuzu. Sağlık Bakanlığı; 2011.

79. Kuku İ. Demir Eksikliğinde Güncel Durum. 35 Ulusal Hematoloji Kongresi; Antalya2009.
80. Adams TR. Cecil Essentials of Medicine (Türkçe Baskı) 5. Edisyon, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
81. Shine JW. Microcytic anemia. Am Fam Physician. 1997;55.
82. Tunalı A. Kan Hastalıkları. Bursa: Güneş Kitabevleri; 1999.
83. Ülkü. B, editor Anemiler. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu; 2001.
84. Foirbanks VF BE. Iron Deficiency. USA: Mc Graw-Hill; 1995.
85. Demirel EE. Glokomlu hastalarda ve normal popülasyonda demir eksikliği anemisi sıklığının karşılaştırılması. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2014.
86. Bozdağ H EK, Kutlu T, Öztürk G, Eren S. Akut faz reaktanı olarak ferritin ve erken doğum doğum tehdidinde kullanımı Z Kamil Tıp Bülteni 2003;1(2):13–8.
87. Choi WJ PS, Im MW, Kim SK. Change in transferrin receptor concentrations with age. Clinical Chemistry 1999;45(9):1562-3.
88. Park Gea. Soluble transferrin receptor-ferritin index and estimated body iron in irondeficiency anemia in “select” chronic diseases. Ann Hematol 2009(88):913–5.
89. Brugnara C Zea. Reticulocyte Hemoglobin Content to Diagnose Iron Deficiency in Children Clinical Chemistry 2002;48:1066–76.
90. Stevens GA FM, De-Regil LM, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Global Health. 2013;1(1):e16-e25.
91. WHO. Worldwide Prevalence of Anemia. Geneva, Switzerland; 2008.
92. Peyrin-Biroulet L WN, Cacoub P. On the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2015;102:1585–94.

93. Anand T RM, Sharma P et al. Issues in prevention of iron deficiency anemia in India. Nutrition journal. 2014;30:764–70.
94. Alquaiz AM GM, Khoja TA, et al Prevalence of anemia and associated factors in child bearing age women in Riyadh, Saudi Arabia. . J Nutr Metab. 2013:636-585.
95. Alquaiz AJ KT, Alsharif A, et al. . Prevalence and correlates of anaemia in adolescents in Riyadh city, Kingdom of Saudi Arabia. Public Health Nutr. 2015;18(3):192–3200.
96. Fayet-Moore F PP, Samman S. Micronutrient status in female university students: iron, zinc, copper, selenium, vitamin B12 and folate. Nutrients. 2014;5(6):5103–16.
97. Hassan. NA. The prevalence of iron deficiency anemia in Saudi University female students. J Microsc Ultrastruct. 2015;3(6):25–8.
98. McLean E CM, Egli I et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Public Health Nutrition journal. 2009;12(5):444–54.
99. Abdelhafez AM SE-S. Prevalence and risk factors of anemia among a sample of pregnant females attending primary health care centers in Makkah, Saudi Arabia. Pak J Nutr. 2012;11(5):1113–20.
100. Shill KB KP, Kibria MG, et al. Prevalence of iron-deficiency anaemia among university students in Noakhali region, Bangladesh. J Health Popul Nutr. 2014;31:103–10.
101. Bekele A MT, Mekuria A Prevalence of anemia and its associated factors among pregnant women attending antenatal care in health institutions of Arba Minch Town Gamo Gofa Zone, Ethiopia: a cross-sectional study. Anemia. 2016:1073-192.
102. Erduran E. Türkiye’de demir eksikliği anemisi ve güncel yaklaşım. THD; Antalya 2010.
103. Cook JD FC, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. Blood Rev. 2003;101:3359.

- 104.Simpson E MJ, Longley E, et al. . Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico West J Med. 2000;173:20.
- 105.Rose MG BN. Red blood cells. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998.
- 106.JW. A. Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In: çev. Nevruz O GB, editor. Harrison iç hastalıkları prensipleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. p. 660-6.
- 107.Y. A. Demir eksikliği anemisi. In: In: Yazıcı H HV, Sonsuz A, editor. Cerrahpaşa iç hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. p. 145-7.
- 108.Algarine C PP, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: Long- lastinnig effects on auditory and visual system functioning. Pediatr Res. 2003(53):217-23.
- 109.Grant CC WC, Brewster D, et al. Policy statement on iron deficiency in pre-school-aged children. J Paediatr Child Health 2007;43:513-21.
- 110.Sant-Rayn S Pasricha SCF-B, Katrina J Allen, Peter R Gibson, Lawrence P McMahon, John K Olynyk,, Simon D Roger HFS, Ramdas Tampi, Amanda R Thomson, Erica M Wood and Kathryn L Robinson. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. MJA. 2010;193(9):525-35.
- 111.Mast A, Blinder, MA, Dietzen, DJ. . Am J Hematol. Reticulocyte hemoglobin content. 2008;83:307
- 112.Dilmener M BY, Değerli Ü. Tanı ve tedavi. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri; 2004.
- 113.Kamil K. Hematopoetik sistem hastalıkları. In: Mehmet. Y, editor. Pediatri. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2007.
- 114.Hasan. D. Demir eksikliği anemili kadın hastalarda ferik demir ve ferröz demir tedavilerinin karşılaştırılması. Malatya: İnönü Üniversitesi; 2007.
- 115.Matthew W JE. Iron Deficiency Anemia: Evaluation and Management. Physician. 2013;87(2):98-104.

- 116.Rekha K BR, Singh K, Sinha A, Kumar S, Saran A, Kumar A. Prevalence of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anaemia in Adolescent Girls in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2017;11(8):4-6.
- 117.Coad J PK. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2014;244:82-9.
- 118.Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *American Society of Hematology*. 2015;5(1):8-16.
- 119.Heinrch ÇK. Oral demir(II) ve (III) preparatlarının biyoyaralılık ve terapötik etkinlikleri. *Journal Suisse de Pharmacie* 1996;1231-56.
- 120.Dilek İ AS, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*; 2010;9(2).
- 121.Öztürk A ÖY, Sezer M, Kandemir G, Başak M, Üskent N. Demir eksikliği anemisi: üç yıllık sonuçlarımız. *GATA Bülteni*. 2007;39:204-7.
- 122.B. Ü, editor Demir eksikliği anemisi :Klinik hematolojinin ABC 'si. İÜ Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001.
- 123.CDC. Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States 2016 [<https://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/00051880.htm>].
- 124.Jehn M CJM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2422-8.
- 125.Selim C. Demir eksikliği anemisi olan ve/veya d vitamini eksikliği olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası depresif bulguların Araştırılması. Ankara: Dış kapı Eğitim Araştırma hastanesi; 2017.
- 126.Özkan A. Demir eksikliği anemili hastalarda oral demir tedavisinin serbest oksijen radikalleri, koruyucu enzimler ve lipid peroksidasyonu üzerine etkisi. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2013.
- 127.Diego Moretti JSG, Christophe Zeder, Markus Jiskra, Vaiya Chatzinakou, Harold Tjalsma, Alida Melse-Boonstra, Gary Brittenham, Dorine W Swinkels, Michael B

Zimmermann. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood. 2015.

- 128.Çetin M EB, Güven M, Ünal A, Altınbaş M Oral demir tedavisinde ferrosülfat ve ferrik polimaltoz etkinliğinin karşılaştırılması. THOD. 1999;9(2):96-100.
- 129.Akça E. Gebelerdeki Anemlinin Türkiye'deki Yöresel Dağılımı [Uzmanlık tezi]. İstanbul: T.C.Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.
- 130.Elkıran T ÇH, Aygen B. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral ferros sülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001;8(4):213-6.
131. Hidalgo MJSC, Branco CC, Palacios S, Palazuelos MB, Recasens MC. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Current Medical Research & Opinion, 2013;29(4): 291–303.
132. Yaşa B. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde Fe⁺⁺ İle Fe⁺⁺⁺ Preparatların Etkinliklerinin Değerlendirilmesi. İstanbul üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü [Uzmanlık Tezi], 2010.
133. Yılmaz R., Aral YZ., Dallar Y. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tedavisinde Ağızdan Günde Tek, İki veya Üç Doz Ferröz Sülfat Verilmesinin Karşılaştırması. Çocuk Dergisi. 2011;11(3):102-107.
134. Jaber L, Rigler S, Taya A, Tebi F, Baloum M, Yaniv I, et al. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32(8):585-8.
135. Geltman PL, Hironaka LK, Mehta SD, Padilla P, Rodrigues P, Meyers AF, et al. Iron supplementation of low-income infants: a randomized clinical trial of adherence with ferrous fumarate sprinkles versus ferrous sulfate drops. J Pediatr 2009;154(5):738-43.
136. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysisdependent CKD. Kidney Int 2005;68:2846-56

