



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GÜNLÜK VE GÜNAŞIRI ORAL DEMİR DOZLARININ
ETKİNLİK VE YAN ETKİ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim Nahit ŞENDUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**GÜNLÜK VE GÜNAŞIRI ORAL DEMİR DOZLARININ
ETKİNLİK VE YAN ETKİ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İbrahim Nahit ŞENDUR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan klinik şefimiz; sayın Prof. Dr. Seyit İbrahim AKDAĞ’a,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimini her zaman paylaşan, kendisinden doktorluğun yanında insanlığa dair de çok şey öğrendiğim sayın tez danışmanım ve kıymetli hocam Doç. Dr. Ümit Yavuz MALKAN’a,

Bilgi ve tecrübelerinden her daim istifade ettiğim, kendisinden hekimlik sanatının inceliklerini öğrendiğim, her daim desteğini yanımda hissettiğim, borcu ödenmeyecek kıymetli başasistanım Uzm. Dr. Sanem KAYHAN’a,

Kliniğe adım attığım ilk günden itibaren birlikte yol aldığım, bilgi ve tecrübelerimizin beraberinde hayatı da paylaştığımız kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. İbrahim Nahit ŞENDUR

Ankara/2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMATOPOEZ VE DEMİR METABOLİZMASI.....	3
2.1.1. Hematopoez ve Anemi.....	3
2.1.2. Demir Emilimi ve Demir Metabolizması	4
2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	8
2.2.1. Tanım	8
2.2.2. Epidemiyoloji.....	9
2.2.3. Risk Faktörleri ve Nedenler.....	10
2.2.3.1. Kan Kaybı	10
2.2.3.2. Demir Emiliminin Azalması	11
2.2.3.3. İlaçlar.....	13
2.2.3.4. Kalıtsal Hastalıklar.....	13
2.2.3.5. Hemosideroz	14
2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi Sınıflandırılması	14
2.2.5. Klinik Bulgular	15
2.2.6. Fizik Muayene	16
2.2.7. Tanı	17
2.2.8. Tedavi	20
2.2.8.1. Oral Demir Tedavisi.....	21
2.2.8.1.1. Preparat Seçimi.....	21
2.2.8.1.2. Doz ve Uygulama Şekli.....	24
2.2.8.1.3. Yan Etkiler	24
2.2.8.2. İntravenöz Demir Tedavisi.....	25

2.2.8.3. Özellikli Popülasyonlarda Tedavi.....	25
2.2.9. Tedavide Günaşırı Dozlamanın ve Doz Azaltmanın Yeri.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	28
3.1. YÖNTEM.....	28
3.2. HASTA SEÇİMİ.....	28
3.3. HASTA BİLGİLERİNİN TOPLANMASI VE VERİLERİN KAYDEDİLMESİ.....	29
3.4. VERİLERİN ANALİZİ.....	30
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	31
4.2. OLGULARIN KAN PARAMETRELERİ ÖZELLİKLERİ.....	31
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKÇA.....	52
8. ÖZGEÇMİŞ.....	57
9. EKLER.....	58
Ek-1: Etik Kurul Onayı.....	58

KISALTMALAR

Abcb-6	: Mitokondrial hem eksporter
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Blood urea nitrogen (Kan-üre azotu)
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)
Cr	: Kreatin
CRH	: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
DctB	: Dueodonal sitokrom B redüktaz
DMT1	: İki değerlikli metal taşıyıcı 1
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (The World Health Organization)
EPO	: Eritropoetin
Fe⁺³	: Ferrik demir
Fe⁺²	: Ferröz demir
GİS	: Gastrointestinal sistem
Hct	: Hematokrit
HEIRS	: Hemochromatosis and iron overload screening
Hg	: Hemoglobin
HPC1	: Hem protein taşıyıcı 1
IBH	: İnflamatuar Barsak Hastalığı
IL	: Interlökin
Ireg-1	: Ferroportin

IRIDA	: Iron refractory iron deficiency anemia (Demir refrakter demir ekdikliği anemisi)
IRP 1	: Demir regülatör protein 1
IRP 2	: Demir regülatör protein 2
LDH	: Laktat dehidrogenaz
NSAI	: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
Nramp-1	: Doğal makrofaj rezistans protein
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi (Mean Platelet Volume)
NICE	: The National Institute for Health and Care Excellence (İngiltere Ulusal Sağlık Ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü)
OEH	: Ortalama Eritrosit Hacmi
OEHb	: Ortalama eritrosit hemoglobin
OEHbk	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
PLT	: Platelet (Trombosit)
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
RBC	: Eritrosit (Red Blood Cell)
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TfR1	: Transferrin reseptörü 1
TfR2	: Transferrin reseptörü 2
TLR	: Toll-Like Receptors (Toll Benzeri Reseptör)
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
WBC	: Lökosit (White Blood Cell)

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Demir eksikliği anemisi risk faktörleri.....	10
Tablo 2.	Laboratuvar bulgularına göre demir eksikliği anemisinin derecelendirilmesi	15
Tablo 3.	Tüm hastaların 1. kontrol, 2. kontrol ve 3. kontrol vizitlerindeki kan parametreleri.....	32
Tablo 4.	Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak 1., 2. ve 3. kontrol parametreleri.....	34
Tablo 5.	Gruplar arası parametrelerin değişim hızı farkı bakılmadan, grup içi zamansal düzlemdeki 0., 14., 28. günlerdeki parametrelerin farkların anlamlılık değerleri	38
Tablo 6.	Gruplar arası hemoglobin değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması	39
Tablo 7.	Gruplar arası serum demir değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması	400
Tablo 8.	Gruplar arası doymamış demir bağlama kapasitesi değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması.....	411
Tablo 9.	Gruplar arası ferritin değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması	422
Tablo 10.	Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak 2. ve 3. Kontrollerindeki yan etki profili.....	433

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Demir emilimi şeması.....	6
Şekil 2. Demir transportu şeması.....	7
Şekil 3. Hücre içi demir metabolizması.....	8



ÖZET

Günlük ve Günaşırı Oral Demir Dozlarının Etkinlik ve Yan Etki Karşılaştırılması

Amaç: Fazla miktardaki demirin hepsidin düzeyini arttırdığı buna bağlı olarak demir emilimini azalttığı son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır ve bu nedenden dolayı günaşırı demir tedavisi önerilmiştir. Bu bilgilerden yola çıkılarak bu çalışmada; SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve demir eksikliği anemisi tanısı alan hastaların, her gün 1x1, günaşırı 1x1 ve günaşırı 2x1 verilen oral demir tedavilerinin etkinlik ve yan etki bakımından kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında, serum ferritin düzeyi 25 µg/L veya daha altında olan demir eksikliği anemisi tanısı olan toplam 52 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında, 18-65 yaş arasında olmak, serum ferritin düzeyi 25 µg/L veya daha altında olmak, hemoglobin miktarı 7 gr/dl'nin üstünde olmak (ciddi anemili hastaları ekarte etmek amacıyla), CRP düzeyi 5 mg/L'nin altında olmak (inflamasyonun ekartasyonu amacıyla), Vücut kitle indeksi 18,5-26,5 kg/m² olmak (kilolu hastalar genellikle subklinik inflamasyona sahip olması nedeniyle ekartasyon amacıyla), kronik ilaç kullanımı olmamak (kontraseptifler hariç), majör kronik hastalığı olmamak, gebe veya emziriyor olmamak, geçmiş 4 ay içerisinde kan bağışında bulunmamak (geçmiş kan bağışı eritropoezi stimüle edebilir), sigara kullanmamak, vitamin ve mineral desteği kullanmamak yer almaktadır. Çalışmadan dışlanma kriterleri arasında, gastrik operasyon öyküsü olmak, malabsorbiyon sendromu tanısı olmak (çölyak hastalığı, whipple hastalığı, bakteriyel aşırı çoğalma, atrofik gastrit), aktif kanaması veya gastrointestinal kanaması olmak yer almaktadır.

Değişik dozlarda oral demir tedavisi verilen olgular geriye dönük olarak incelendi ve verileri kaydedildi. Toplamda üç farklı dozda oral demir tedavisi verilen hasta grupları saptandı. Bu gruplar; günlük 1x1(100 mg elementer demir-ferro

fumarat) oral demir tedavisi, g naşıırı 1x1 (100 mg elementer demir-ferro fumarat) oral demir tedavisi ve g naşıırı 2x1(200 mg elementer demir-ferro fumarat) oral demir tedavisi alan gruplar olarak saptandı ve biz bu grupları inceledik.

İstatistiksel analizler SPSS V.25 ile yapıldı. Araştırmanın birincil sonuç değişkeni oral demir tedavi dozlamalarının etkinliğidir. Araştırmanın ikincil sonuç değişkeni oral demir tedavi dozlamalarının yan etkileridir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan hastalar 18-51 yaş aralığında idi. Çalışmaya katılan hastaların tamamını kadın popülasyon oluşturuyordu.

Tüm hastalarda 0.-14.gün ($p<0,001$), 14.-28.gün ($p<0,001$) ve 0.-28.gün ($p<0,001$) hemoglobin değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir artış saptandı. Tüm hastalarda 0-14. gün ($p=0,397$), 0-28. gün ($p=0,310$) ferritin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. 14-28. gün ($p<0,001$) ferritin değerleri arasında ise istatikselsel anlamlı fark saptandı.

Hastalar gruplara ayrıldıktan sonra hemoglobin değeri artışları hesaplandı. Grup 1 (her gün 1x1 oral demir tedavisi alan), grup 2 (g naşıırı 1x1 oral demir tedavisi alan) ve grup 3 (g naşıırı 2x1 orala demir tedavisi alan) olgulardaki artışlar gruplar birbirleriyle karşılaştırılarak ayrı ayrı değerlendirildi. Gruplar arası hemoglobin değerlerinin değişim hızı karşılaştırıldığına 0. gün-14.gün ($p=0,386$), 14. gün-28. gün ($p=0,210$) ve 0. gün-28.gün ($p=0,984$) olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatikselsel anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Gruplar arası ferritin değerlerinin değişim hızı karşılaştırıldığına 0.-14. gün ($p=0,572$) ve 0.-28. gün ($p=0,258$) olarak hesaplandı ve gruplar arasında belirgin farklılık gözlemlenmedi. Fakat 14.-28. gün ($p=0,012$) ferritin değerlerinin değişim hızında gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark gözlemlendi.

Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak yan etki profili incelendiğinde hastaların hiçbirinde ishal ve kusma semptomuna rastlanmadı. Bulantı, kusma, metalik tat ve şişkinlik semptomları her grup için ayrı ayrı ele alındı. Her grup için yapılan 14. gün ve 28. gün kontrollerde semptomların görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Metalik tat ve şişkinlik semptomları görülme sıklığı g naşıırı 2x1

ilaç kullanımı olan grupta 3.kontrolde istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı($p=0,094$).

Sonuç: Bizim çalışmamıza etkinlik açısından hemoglobin ve ferritin değerleri değerlendirilmiştir. Etkinlik açısından tek fark 14. ve 28. günler arasındaki ferritin değerlerinde gözlemlendi. Her gün 1x1 oral demir kullanan grupta ferritin değerleri artışının daha yüksek olduğu bulundu. Ancak 0. ve 28. günlerdeki ferritin değerleri arasında gruplar arası fark olmadığı ve hemoglobin değerleri açısından da gruplar arası fark gözlemlenmediği için her üç grup etkinlik açısından eşit olarak değerlendirildi. Yan etkiler temel olarak gastrointestinal yan etkileri açısından değerlendirildi. Günaşırı 2x1 oral tedavi alan grup, istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak daha yüksek yan etki oranına sahip olduğundan, diğer gruplara kıyasla hasta tolerasyonunun daha düşük olacağını öngörüyoruz. Her gün 1x1 ve günaşırı 1x1 oral demir tedavisi alan hasta grupları arasında etkinlik ve yan etki farkı olmadığından, hasta toleransı, tedaviye uyum ve farmakoeconomik açıdan günaşırı 1x1 kullanmanın oral demir tedavisi için en uygun tedavi yöntemi olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, oral demir, günlük kullanım, günaşırı kullanım, hepsidin, yan etki

ABSTRACT

A Comparison Of Activity and Side Effects of Daily and Alternate Day Oral Doses Of Iron

Objective: It has been proven in recent studies that excess iron increases hepcidin level and therefore decreases iron absorption, and for this reason, iron treatment alternate day has been recommended. Based on this information; the aim of this study was to compare the efficacy and side effects of oral iron treatments given daily 1x1, alternate day 1x1 and 2x1 alternate day in patients diagnosed with iron deficiency anemia who applied to the Internal Medicine Department of SBU Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital.

Materials and Methods: A total of 52 patients with a diagnosis of iron deficiency anemia, aged between 18-65 years, with serum ferritin level of 25 µg/L or less, who applied to SBU Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Internal Diseases Outpatient Clinic were included in this retrospective study.

Inclusion criteria for the study were to be between the ages of 18-65, serum ferritin level 25 µg/L or less, hemoglobin level above 7 g/dl (to exclude patients with severe anemia), CRP level below 5 mg/L (to rule out inflammation), having a body mass index of 18,5-26,5 kg/m² (for ruling out overweight patients usually have subclinical inflammation), not using chronic medication (except oral contraceptives), not be pregnant or breastfeeding, not to donate blood for the past 4 months (past blood donation can stimulate erythropoiesis), not to smoke, not to use vitamin and mineral supplements. Exclusion criteria from the study included gastric surgery history, malabsorption syndrome (celiac disease, whipple disease, bacterial overgrowth, atrophic gastritis), active bleeding, or GI bleeding.

The cases given oral iron therapy at different doses were examined retrospectively and their data were recorded. In total, three different doses of oral iron therapy were given to the patient groups. These groups are; The groups that received 1x1(100 mg elemental iron-ferrous fumarate) oral iron treatment daily, 1x1 (100 mg elemental iron-ferrous fumarate) oral iron treatment alternate day, and 2x1 (200 mg

elemental iron-ferrous fumarate) oral iron treatment alternate day, and we examined these groups.

Statistical analyzes were done with SPSS V.25. The primary outcome of the study was the efficacy of oral iron treatment dosing. The secondary outcome of the study is the side effects of oral iron treatment dosing.

Results: The patients included in our study were between the ages of 18-51. All of the patients included in the study were female.

A statistically significant increase was found between 0-14days ($p<0,001$), 14-28 days ($p<0,001$) and 0-28 days ($p<0,001$) hemoglobin values in all patients. There was no statistically significant difference between 0-14 days ($p=0,397$) and 0-28 days ($p=0,310$) ferritin values in all patients. A statistically significant difference was found between 14-28 days ($p<0,001$) ferritin values.

After the patients were divided into groups, increases in hemoglobin values were calculated. The increases in the cases in group 1 (receiving 1x1 oral iron treatment alternate day), group 2 (receiving 1x1 oral iron treatment alternate day) and group 3 (receiving 2x1 oral iron treatment alternate day) were evaluated separately by comparing the groups with each other. When the rate of change of hemoglobin values between the groups was compared, it was calculated as 0 days-14 days ($p=0.386$), 14 days-28 days ($p=0,210$) and 0 days-28 days ($p=0,984$), and no statistically significant difference was observed between the groups. The rate of change of ferritin values between the groups was calculated as 0-14 days ($p=0,572$) and 0-28 days ($p=0,258$), and no significant difference was observed between the groups. However, statistical significance was observed between the groups in the rate of change of ferritin values for 14-28 days ($p=0,012$).

When the side effect profile of all patients was examined in groups, diarrhea and vomiting symptoms were not observed in any of the patients. Nausea, vomiting, metallic taste and bloating symptoms were handled separately for each group. There was no significant difference in the frequency of symptoms in the 14th day and 28th day controls for each group ($p>0,05$). The incidence of metallic taste and bloating

symptoms was found to be statistically significant in the third control in the group with 2x1 drug use alternate day ($p=0,094$).

Conclusion: In our study, hemoglobin and ferritin values were evaluated in terms of effectiveness. The only difference in efficacy was observed in ferritin values between 14th and 28th days. It was found that the increase in ferritin values was higher in the group that used 1x1 oral iron every day. However, since no difference was observed between the groups in terms of ferritin and hemoglobin values on days 0 and 28, all three groups were evaluated equally in terms of efficacy. Side effects were mainly evaluated in terms of gastrointestinal side effects. Since the group that received 2x1 oral treatment alternate day had a statistically significantly higher rate of side effects at the border, we predict that patient tolerance will be lower compared to the other groups. Since there is no difference in efficacy and side effects between the patient groups receiving 1x1 daily and 1x1 alternate day oral iron therapy, we think that 1x1 use alternate day is the most appropriate treatment method for oral iron therapy in terms of patient tolerance, adherence to treatment and pharmacoeconomics.

Key Words: Iron deficiency anemia, oral iron, daily use, alternate day use, hepcidin, side effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, dünya popülasyonunun %33'ünü etkilemektedir ve en önemli nedeni demir eksikliği olarak saptanmıştır(1). Semptomatik olup olmadığına bakılmaksızın, anemiye sebep olmuş ya da olmamış tüm demir eksiklikleri tedavi edilmelidir(2). Primer tedavide oral ferröz sülfat (FeSO_4) önerilmektedir. Tedavide genellikle günlük 60-120 mg elementer demir dozlaması kullanılmaktadır(3).

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi, küresel çapta bir sağlık problemidir ve klinik günlük pratikte her gün karşımıza çıkmaktadır. Demir eksikliği anemisinin prevalansı azalmakta olsa da, küresel çapta anemi nedenlerinin başında gelmektedir(4). Vücuda alınan demir, aç karnına %5-28, tok karnına ise %2-13 oranında emilmektedir. Bu nedenle oral demir replasmanında genellikle yüksek dozlarda demir kullanılmaktadır. Ancak emilemeyen demir gastrointestinal sistemde inflamasyonu tetikleyerek ciddi yan etkilere sebebiyet vermektedir. Bu yan etkilerin başında; kabızlık, midede yanma ve hassasiyet, bulantı, kusma, ağızda metalik tat gelmektedir. Bu yan etkiler genellikle hastanın tedaviye uyumsuzluğuna ve tedavinin yarıda kesilmesine sebep olmaktadır(5).

Stoffel ve ark. , hafif demir eksikliği olan genç kadın popülasyonu ile yaptıkları çalışmalardan birinde her gün alınan oral demir tedavisi ile günde bir kez alınan oral demir tedavisini kıyaslamış, diğerinde ise günde bir kez alınan oral demir ile günde iki veya daha fazla alınan dozlamayı kıyaslamışlardır(6). Gün içerisinde bölünmüş olan oral demir dozu ile günde tek seferde alınan oral demir kıyaslandığında, total demir emilimi açısından bir fark izlenmemiştir. Ancak gün içerisinde bölünmüş olarak alınan oral demirin, hepsidin düzeyinde daha fazla artışa sebep olduğu gösterilmiştir(7). Hepsidin demir emiliminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve oral demir alımı hepsidin düzeyinde artışa sebep olmaktadır. Hepsidin düzeyindeki artış demir biyoyararlılığını azaltır(8). Alınan oral demirin dozu arttıkça hepsidin düzeyi daha fazla artmakta ve demir emilimi daha çok azalmaktadır. Günde iki veya daha fazla doza bölünmüş şekilde alınan oral demirin hepsidin düzeyini arttırarak demir emilimini negatif etkilediği düşünülmektedir. Stoffel ve ark.'nın yaptığı çalışma ayrıca, günde bir kez alınan

oral demir tedavisinde, her gün alınan tedaviye göre fraksiyone demir emilimin daha fazla olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte gastrointestinal yan etki görülme sıklığının, günaşırı demir kullanımında daha az oranda gözlemlendiği belirtilmiştir(6).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, günaşırı demir tedavisi ile her gün kullanılan demir tedavisi arasında ferritin düzeyi, hemoglobin düzeyi arasında belirgin fark olmaksızın günaşırı oral demir tedavisinde yan etki profilinin daha güvenli olması sonuçlarının elde edilmesi ile birlikte klasik oral demir tedavisinin yerini yeni tedavi rejimlerinin alabileceği öngörüsü oluşmuştur(6). Ancak yapılan çalışmalar henüz yeni, hasta sayıları yetersiz ve hasta takip sresinin kısa olması sebebi ile bu konuda daha geniş kapsamlı çalışma ihtiyaı doğmuştur(9). Aynı tedavi etkinliğine sahip olup, yan etkilerin az olması ve farmakoeekonomik açıdan avantajlı olması sebebi ile günaşırı demir tedavisi ile ilgili yapılan çalışmaların artması ve günlük pratikte kullanılması uygun görünmektedir. Biz de bu bilgilerden yola çıkarak; günaşırı alınan oral demir tedavisinin etkinliğini araştırmak amacı ile SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran demir eksikliği anemisi tanısı alan hastalar ve çeşitli dozlarda oral demir tedavisi verilen hastalarımızın dosyalarını geriye dönük olarak inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

Demir eksikliği anemisi, ilk kez 19. yüzyılda, periferik tam kan yaymasında mikrositer eritrositlerin görülmesi ile tanımlanmıştır. Bu dönemde anemi, sarılık nedenleri arasında sayılmıştır. İlk oral demir replasman tedavilerinin yine bu dönemde savaş yaralarının tedavisinde kullanıldığı düşünülmektedir(10). Aradan geçen yüzyıllar boyunca demir eksikliği anemisi, dünya popülasyonunun geniş bir bölümünü etkileyen ve birincil tedavisi oral demir takviyesi olmaya devam eden bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.1. HEMATOPOEZ VE DEMİR METABOLİZMASI

2.1.1. Hematopoez ve Anemi

Hematopoez, kanın şekilli elemanlarının hematopoetik kök hücreden üretilmesine verilen isimdir. Kanın asıl bileşenleri kemik iliğindeki kök hücreler tarafından üretilirler. Kök hücreler kendilerini yenileyebilirler ve kan bileşenlerinin oluşturma yeteneğine sahiptirler. Bu dönemde aşamaları belirleyenler ise interlökinler ve hematopoetik büyüme faktörleridir. İlk aşamada fetal hemoglobin yolk salk kesesinde üretilmeye başlar. Daha sonra ise üretime karaciğerde devam eder. Karaciğerde üretim başladığı dönemde aynı zamanda eritrosit ve lökosit üretimi başlar. Kemik iliği altıncı aydan sonra kan elemanları üretiminin ana merkezi olur (11).

Kemik iliğindeki ilk eritroid öncüsü hücre pronormoblasttır ve ardı ardına birkaç hücre bölünmesi sonucunda 16-32 olgun kırmızı kan hücresine (eritrosit) dönüşür. Olgun bir eritrosit 8 µm çapında, çekirdeksiz, disk şeklinde ve esnek yapıdadır. Eritrosit üretimi 120 gün kadar sürmektedir. Bir günde, bu üretim hızı ile dolaşımdaki eritrositlerin 0,8–1% kadarı değiştirilebilmektedir. Aneminin net anlaşılabilmesi için, eritrosit üretim ve tüketim mekanizmalarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Anemi, eritrosit kütlelerinin azalmasıdır. Kemik iliğinde eritrosit yapımının azalması ya da hemoliz sonucunda artmış hücre döngüsü ile anemi görülebilir.

Eritrosit üretimi için eritropoietin (EPO) birincil düzenleyici hormondur. EPO'daki artış ile birlikte progenitör hücre sayısında da artış izlenir ve böylece eritrosit sayısı artar. EPO böbreğin özelleşmiş peritubuler epitel hücrelerine sentezlenir. EPO üretimi, direkt olarak doku oksijenizasyonundan etkilenir. Oksijen, eritrositler içerisindeki hemoglobine bağlı olarak dokulara taşınmaktadır. Böbreğe giden kan akımının azaldığı durumlar (renal arter stenozu vb.), eritrosit sayısının azaldığı durumlar (anemi), hipoksemi gibi oksijene afinitenin arttığı durumlarda böbrek oksijenizasyonu bozulur. Oksijenizasyonun azalmasına cevaben EPO üretimi artırılır. Normalde kandaki EPO seviyesi 10–25 U/L olarak saptanır. Kandaki hemoglobin seviyesi 12 g/dL altına düştüğünde EPO seviyelerinde artış izlenmeye başlamaktadır. EPO, kemik iliğindeki eritrosit prekürsör hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptörlerine tutunarak eritroid serinin büyüme ve proliferasyonuna sebep olmaktadır. EPO, 1-2 hafta içerisinde eritrosit yapımını 3-4 kat artırabilir. EPO'nun etkisini gösterebilmesi için ortamda, demir, folat, B12 vitamini gibi vitamin ve minerallerin yeterli düzeyde bulunması gerekir(12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımına göre anemi, yetişkin erkeklerde hemoglobin seviyesinin 13 g/dL, kadınlarda ise 12 g/dL altında olmasıdır(13).

2.1.2. Demir Emilimi ve Demir Metabolizması

Vücutta bulunan demirin, %70'i hemoglobin ve eritrositlerde, %10'u miyoglobin ve sitokromlarda, %20-30 kadarı ise lüzum halinde kullanılmak amacı ile depo şeklinde karaciğer ve retiküloendotelial sistem makrofajlarında bulunur. Sistemde bulunan serbest demirin, toksik olan oksijen radikallerine dönüştürülmesi nedeni ile demir dolaşımında transferrin adı verilen bir protein ile taşınır. Transferrin karaciğerden sentezlenmektedir.

Normal bir diyetle alınan demir miktarı ortalama 15-20 mg olup bunun %10'u hem formunda, %90 'ı hem olmayan iyonize demir formunda bulunur. Demir en çok duodenumdan emilmektedir ve emilen miktar günde 1-2 mg kadardır. Diyetle alınan hem olmayan iyonize demir Fe^{+3} (ferrik) formda bulunur. Bu formu demirin biyolojik olmayan formudur. Emilimin sağlanabilmesi için Fe^{+2} formuna indirgenmesi gerekir. Burada ferrik redüktaz enzimi görev alır. Demirin indirgenmesi sonrasında enterosite

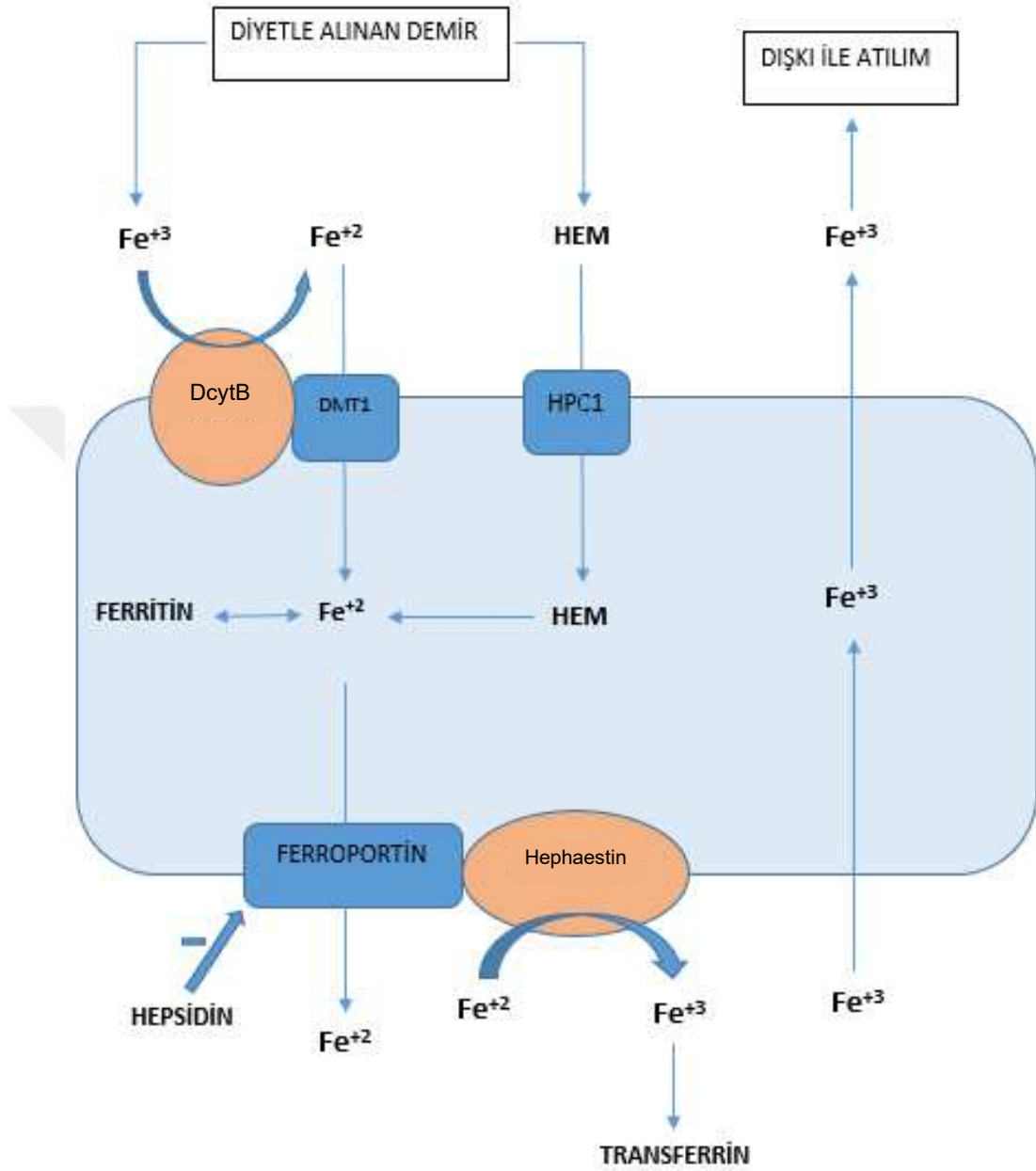
alımını sağlayan iki değerlikli metal taşıyıcı (DMT1) adı verilen bir proteindir. DMT1 aynı zamanda çinko, kobalt ve bakır gibi metallerin taşınmasından da sorumludur. Hem kaynaklı olan demir ise hem protein taşıyıcı 1 (HPC1) ile enterosite alındıktan sonra hem oksijenaz enzimi ile Fe^{+2} formuna indirgenir. Enterosit içerisindeki Fe^{+2} barsak epitel hücresinden ferroportin 1 ile bazolateral membranına salınır. Enterositin bazal membranına demir (Fe^{+2}) geçişini sağlayan ferroportin ayrıca hepatosit, makrofaj ve plasental sinsityotrofoblastlarda da salgılanmaktadır. Hephaestin tarafından Fe^{+2} formundaki demir tekrar Fe^{+3} (ferrik) forma dönüştürülür. Plazmadaki Fe^{+3} ise transferrine bağlanır.

Plazmadaki demir, hedef organlara transferrine bağlı olarak taşınır ve transferrine bağlı demir miktarı yaklaşık 4 mg'dır. Demirin hedef organlarından en önemlisi hematopoez için eritroid hücrelerdir. Bununla birlikte hepatositler ve immün hücreler de demiri reseptör bağımlı endositoz yoluyla almaktadır. Bu hücrelerde oluşan transferrin–transferrin reseptör kompleksi ile demir hücre içerisine alınır ve bir endozom oluşturulur. Bu endozomdaki asidik ortamın etkisi ile demir ile transferrin ayrıştırılır ve ferrik demir (Fe^{+3}) tekrar ferröz (Fe^{+2}) forma dönüştürülür. Fe^{+2} endozomdan sitoplazmaya DMT1 ile geçer ve burada kullanılır. İhtiyaç fazlası demir ise ferritin olarak hepatosit, eritroblast ve makrofajlarda depolanır. Demir için en önemli depolar karaciğer ve makrofajlardır. Ancak fonksiyonel demir ihtiyacını karşılayan en önemli unsur transferrine bağlı demirdir(14).

Makrofajlar fagositler ettikleri eritrositlerdeki demiri kullanarak ya ferroportin aracılığı ile demiri plazmaya salar ya da ferritin olarak kendisinde depolar. Makrofajdan ve hepatositin plazmaya demir salınabilmesi için demirin okside olması yani; Fe^{+2} formdan, Fe^{+3} (ferrik) forma dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu dönüşümü serüloplazmin denilen ve bakır bağımlı bir ferrik oksidaz görevi gören enzim gerçekleştirir(14).

Hepsidin demir emilimindeki görevleri özellikle son 10-15 yılda ortaya çıkmış bir peptittir. Karaciğerde üretilir. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, demirin makrofajdan ve eritrositten plazmaya salınımını baskılar. Böylece serum demirini azaltır(15). Vücutta demir miktarının artması ve inflamasyon ile hepsidin salınımı artmaktadır. Plazmaya demir salınımını sağlayan ferroportinlerin

ekspresyonunu kontrol ederler. Hipoksi ve demir eksikliğinde hepsidin miktarı azalmaktadır ve bu mekanizma halen net anlaşılamamıştır.

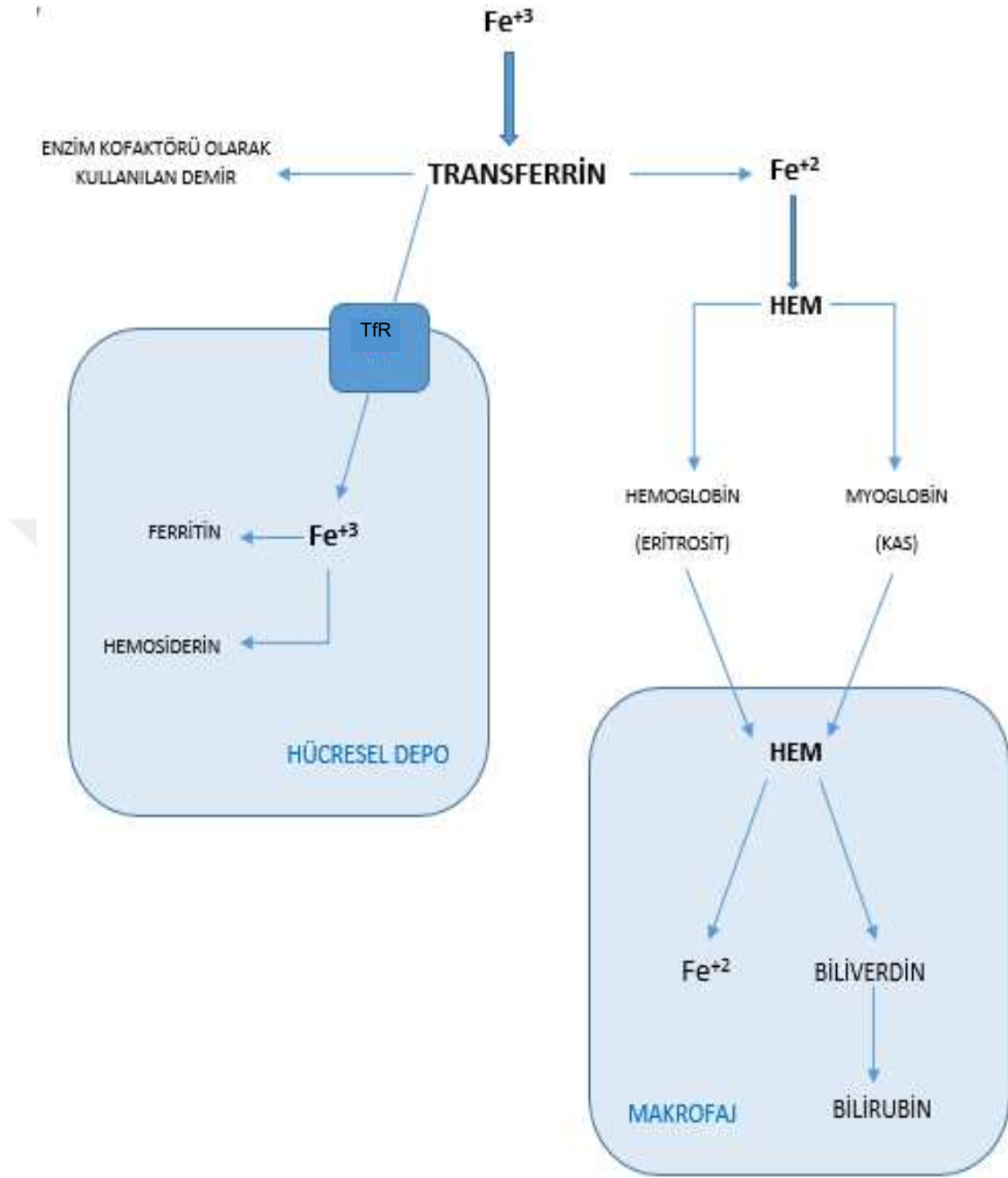


DcytB: Duodenal sitokrom B redüktaz

HPC1: Hem protein taşıyıcı 1

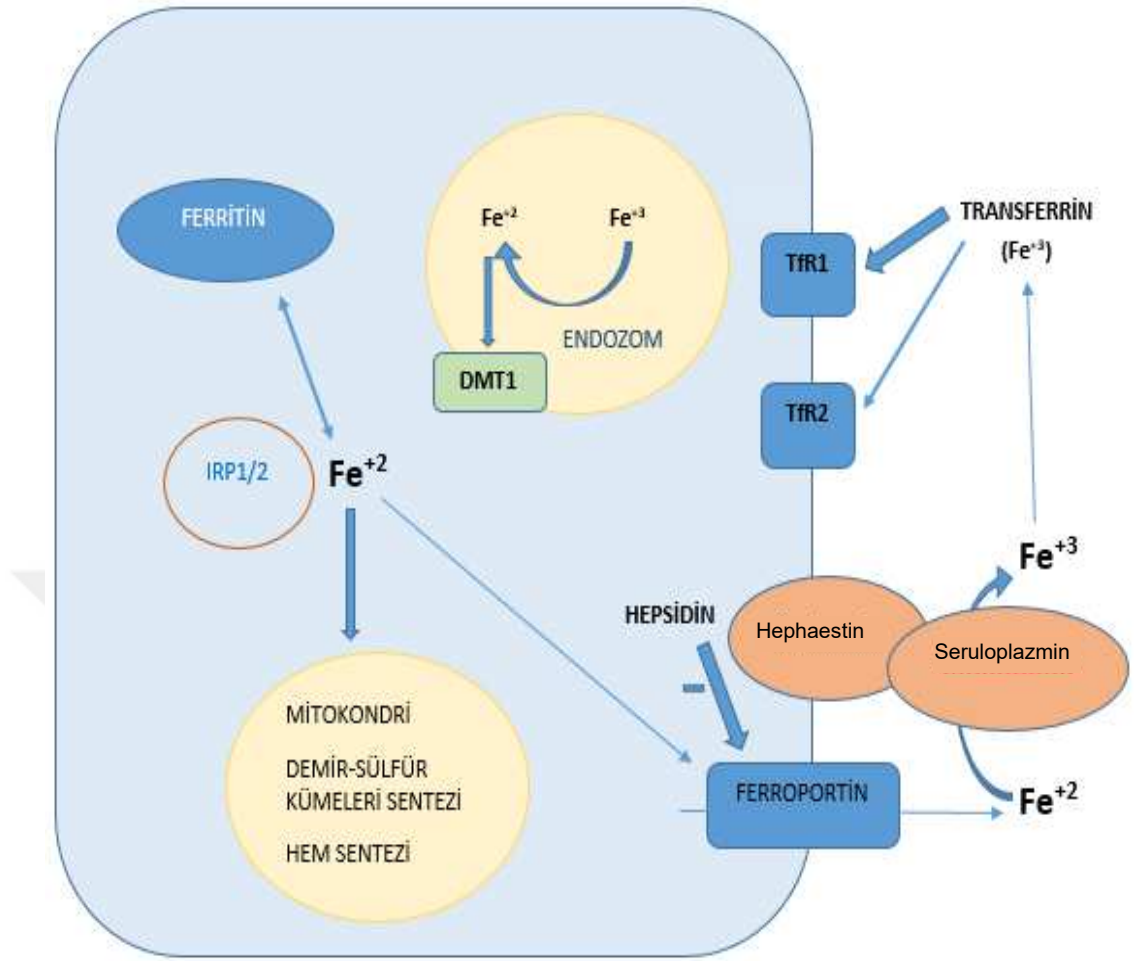
DMT1: İki değerlikli metal taşıyıcı

Şekil 1. Demir emilimi şeması



TfR: Transferrin reseptörü

Şekil 2. Demir transportu şeması



Tfr1: Transferrin reseptörü 1

Tfr2: Transferrin reseptörü 2

DMT1: İki değerlikli metal taşıyıcı

IRP1/2: Demir regülatör protein 1/2

Şekil 3. Hücre içi demir metabolizması

2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

2.2.1. Tanım

Demir eksikliği anemisi tanısı; serum ferritin düzeyinin <30 ng/mL olması, transferrin saturasyonunun <%19 olması, demir tedavisi ile düzelen bir anemi olması, kemik iliğinde demir boyanması olmaması durumlarından herhangi birinin sağlanması ile konulabilir(16).

2.2.2. Epidemiyoloji

Demir eksikliği, dünyadaki anemilerin en önde gelen nedenidir. Demir eksikliği, tüm nedenler arasında anemilerin %50'sinden sorumludur. Anemi sıklığı ile ilgili yapılan bir araştırmada, 1990-2010 yılları arasındaki dünyanın her yerinden hastalar çalışmaya dahil edilerek popülasyonlar içinde aneminin en sık nedenleri araştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, anemi prevalansı 1990 yılında %40,2 iken, 2010 yılında %32,9 olarak saptanmıştır. Anemi nedenleri detaylı değerlendirildiğinde ise, her iki yılda da tüm popülasyonlarda ve her iki cinsiyette en sık anemi nedeni demir eksikliği olarak saptanmıştır(1).

İngiltere'de 2020 yılında, 50 yaş altındaki ve anemisi olmayan 4451 hasta ile yapılan bir çalışmada, ferritin seviyelerine bakılarak anemiye sebep olmayan demir eksikliği değerlendirilmiştir. Ferritin seviyesi <30 ng/mL olması demir eksikliği olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya alınan hastalardan 389 (%8,7)'unda demir eksikliği tespit edilmiştir. Kadınlarda erkeklere kıyasla anemiye sebep olmayan demir eksikliği daha fazla saptanmıştır (%10,9'a karşılık %6,3)(17).

Kadınlarda demir eksikliği anemisi en çok doğurganlık çağında görülür. Bu durumun nedeni olarak mensturasyon kanaması ve doğumlar gösterilmektedir. Yaşlılarda da demir eksikliği anemisi normal popülasyondan daha sık görülmektedir. Yaşı 65'den fazla olan popülasyonda yapılan bir kohort çalışmasında demir eksikliği anemisi insidansı %12 olarak saptanmıştır. Bu grupta demir eksikliği anemisi nedeni olarak, özellikle gastrointestinal yolla olan kan kaybı gösterilmiştir(18).

Demir eksikliği prevalansı ırklar arasında farklılık göstermektedir. Farklı ırklardan 62685 kadının değerlendirildiği 2020 yılında yayınlanan HEIRS Çalışmasında, demir eksikliği sıklığı Hispanik Amerikanlarda %5,1, Siyahi-Amerikanlarda %4,3, Asyalı-Amerikanlarda %2,1, Beyaz-Amerikanlarda %2 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yerlilerde prevalans %5 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada tüm ırklarda demir eksikliğin en sık görüldüğü yaş aralığı 24-54 arası olarak belirtilmiştir(19). HEIRS çalışmasının demir eksikliği tanısında sınır değerlerini, ferritin <15 ng/dl, transferrin satürasyonu <%10 olarak almış olması,

demir eksikliği prevalansının normalden daha düşük oranlarda bulunmasına sebep olduğu düşünülmektedir.

2.2.3. Risk Faktörleri ve Nedenler

Demir eksikliği anemisinin en sık nedenleri, diyetle demir alımının az olması, demir emiliminin azalması ve kan kaybıdır.

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi risk faktörleri

Demir Eksikliği Anemisi Risk Faktörleri			
Diyetle İlişkili Faktörler	Kan Kaybı	Gastrointestinal Hastalıklar	Demir Metabolizma Bozuklukları
• Diyetle alımın az olması • Demir emilimini inhibe eden faktörler: Tanenler, Polifenoller, Anti-asitler • Demir emilimi kompetatif inhibitörleri: Magnezyum, Çinko, Kalsiyum • C Vitamini eksikliği • Biyoyararlılığın etkisi: $Fe^{+2} > Fe^{+3}$	• Aşırı kanamalar • Kan donörleri • Malignitelere bağlı kan kayıpları	• Gastrik ülser • Çölyak hastalığı • Parazitler • Bariyatrik cerrahi	• Transferrin eksikliği • Transferrin reseptör bozuklukları

2.2.3.1. Kan Kaybı

Gelişmiş ülkelerde demir eksikliği anemisinin en sık nedeni kan kayıplarıdır. En sık kaynaklar ise gastrointestinal yolla kayıp ve jinekolojik nedenlerle olan kayıplardır(20). Kan kaybı aşikar ya da okült(gizli) olabilir. Aşikar kayıplarda

hastadan alınan anamnez büyük önem taşımaktadır. Hasta, aşırı miktarda menstrual kanama, hematemez, melena, hemoptizi, hematüri tarifleyebilir. Travmaya sekonder oluşan kanamalar belirgin kan kaybı ile anemiye sebep olabilirler. Doğum ve gebelikte izlenen kanamalar da demir eksikliği anemisi ile sonuçlanabilmektedir. Bununla beraber bir kadının gebeliği boyunca ve doğumda yaklaşık 1000 mg demir kaybettiği bilinmektedir. Gebeliğin kendisi de demir eksikliği anemisi için bir risk faktörü olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sık yapılan kan bağışının demir eksikliği anemisine neden olabileceği gösterilmiştir(21).

Gizli kan kayıplarında en sık neden gastrointestinal kayıplardır. Gastritler, maligniteler, anjiyodisplaziler, gastrointestinal parazitler gizli kan kayıplarına sebep olarak demir eksikliği anemisi ile kendisini gösterebilmektedir. Demir eksikliği anemisi ile araştırılan 621 hasta ile yapılan 2012 tarihli çalışmada, endoskopi yapılması gereken hastaların(310 hasta) %16'sında malignite veya yüksek riskli adenom tespit edilmiştir(22). Tayvan'da 2005 yılında yapılan bir çalışmada, yaş ortalaması 66 olan, kronik demir eksikliği anemisi nedeni ile değerlendirilen 148 hastaya endoskopi yapılmış ve %12'sinde malign tümör tespit edilmiştir(23). Demir eksikliği anemisi özellikle erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda gastrointestinal kanserlerin öncü bulgusu olabilmektedir.

2.2.3.2. Demir Emiliminin Azalması

Demir gastrointestinal sistemde en çok duodenumda emilir. Demir emiliminin azalması nadir görülen anemi sebeplerindendir. En sık sebepler, demir emiliminden sorumlu mukozal hücreleri tahrip eden durumlardan olan çölyak hastalığı, helicobakter pylori enfeksiyonları, atrofik gastrit ve bariyatrik cerrahilerdir. Oral demir takviyesine cevap vermeyen ve eşlik eden gastrointestinal yakınması olan hastalarda demir emilim bozuklukları düşünülebilir. Demir emilim bozukluğu araştırılmadan önce mutlaka kanama dışlanmalıdır.

Diyetle alınan ve et ürünleri kaynaklı olan demir, bitkisel kaynaklı olanlara göre daha iyi emilir. Vejeteryan yetişkin popülasyonda 2018 yılında yapılan bir çalışmada, vejeteryan diyet tüketimi olan grupta demir eksikliği anemisinin daha sık olduğu gösterilmiştir(24). Birçok gıda ise içerdikleri maddeler ile demir emilimini

azaltmaktadır. Örneğin, çayda bulunan tanenler, kepek ve yulafta bulunan fitatlar, yüksek kalsiyum içeren gıdalar demir emilimini azaltmaktadır. Yine de çok yüksek miktarlarda alınmadığı sürece diyetle bağlı faktörlerin etkisi minimaldir. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, 20 yıl boyunca günde 1500 mL'den fazla çay tüketimi olan bir hastada demir eksikliği anemisi tanımlanmıştır. Hastada başka bir risk faktörü bulunamamış ve çay tüketiminin kesilmesi ile anemi düzelmiştir(25).

Çölyak hastalığı, demir emilimini azaltarak demir eksikliği anemisine sebep olabilmektedir. Bununla beraber eritrosit yapımında gerekli olan vitamini ve elementlerin emilimi de çölyak hastalığında azalmakta ve bu durum anemi ile sonuçlanmaktadır. Çölyak hastalığına bağlı gastrointestinal kan kaybının demir eksikliği anemisi ile sonuçlanması sık görülen bir durum değildir. Bununla beraber, çölyak hastalığında, kronik inflamasyon sebebiyle kronik hastalık anemisi de görülebilmektedir(26). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda ileri araştırmalar sonucunda beklenmedik bir şekilde çölyak hastalığı ile karşılaşıldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Anemi nedeni ile araştırılan 200 asemptomatik hasta ile İskandinav popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %5'ine bağırsak biyopsisi ile doğrulanmış çölyak hastalığı tanısı konulmuştur(27).

Helikobakter pylori gastriti ve otoimmün gastrit demir eksikliği anemisinin önemli nedenleri arasında yer almaktadır(28). Demir eksikliği anemisi ile araştırılan 373 hasta ile 2018 yılında yapılmış olan bir çalışmada, ferritin düzeyi <30 ng/mL, transferrin saturasyonu <%15 olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların %18'inde anti-pariyetal hücre antikoru pozitif olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada, hastaların %1'inde çölyak hastalığı tespit edilmiştir(29). Özellikle oral demir tedavisine yanıt alınamayan hasta popülasyonunda emilime bağlı bozukluklar akılda tutulmalı ve mutlaka hasta ileri incelemeye yönlendirilmelidir.

Demir, mideki gastrik asitten korunmak amacı ile vitamin C ve aminoasitlerle konjuge edilir. Bu konjugasyon sağlanamazsa, proksimal jejunumdaki alkali ortam etkisi ile demir ferrik hidroksit formuna dönüşür ve bu form emilemeyen bir formdur. Obezite cerrahilerinde mide rezervuar kapasitesinin azalması ve/veya fonksiyonel ince bağırsak segmentinin kısaltılması nedeni ile malabsorbsiyon gelişir. Demir emiliminde önemli rolü olan duodenumun baypas edildiği Roux-en-Y gastrik baypas

tekniki demir eksikligi anemisi için yüksek risk oluşturmaktadır. Obezite cerrahileri sonrası demir düzeylerinin takibi ve rutin demir takviyesi genellikle önerilmektedir.

2.2.3.3. İlaçlar

Midedeki gastrik asit demir emilimini kolaylaştırır. Demir alımı normal olsa dahi azalmış mide asiditesi demir eksikligine sebep verebilmektedir. Proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi mide asiditesini azaltan ilaçlar demir eksikligi anemisine sebep olabilmektedir. PPI kullanım süresi ve dozu ile demir eksikligi anemi arasındaki pozitif korelasyonu ortaya koyan çeşitli araştırmalar mevcuttur(30).

Gastrointestinal kanama riskini arttıran aspirin, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), antikoagülan ilaçlar da demir eksikligi anemisine neden olabilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliginde kullanılan EPO tedavisine yanıt olarak da demir eksikligi anemisi gelişebilir. EPO tedavisi sonucu, gereken demir miktarı kısa vadede demir depolarından alınan demir ile karşılanamaz(31). Yine EPO gibi eritropoez uyarıcı olan kanser ilaçları da demir eksikligi anemisine sebep olabilmektedirler. Bu hastalarda, fonksiyonel olarak demir eksikligine sebep olan hepsidinin artmış olması mevcut demirin kullanımını sınırlamakta ve eritropoez uyarıcı ajana yanıtı azaltabilmektedir. Bu nedenle bu hasta gruplarında demir seviyelerinin takibi ve rutin demir takviyesi önerilir.

2.2.3.4. Kalıtsal Hastalıklar

Serin proteaz kodlayan bir gen olan TMPRSS6 gen mutasyonu sonucunda demir refraktr demir eksikligi anemisi denilen kalıtsal hastalık görülebilir. Bu gen hemojuvelin denilen bir serin proteazı kodlar. Hemojuvelin, hepsidin sentezini azaltır ve demir emilimini arttırır. Bu gende oluşan herhangi bir mutasyon sonucunda ise hepsidin sentezi artar ve demir emilimi azalır. Artmış hepsidin seviyeleri ve azalmış demir emilimi ile birlikte makrofajlarda demir birikimi görülür. Genellikle, lyak hastalığı, H. pylori infeksiyonu, otoimmün gastrit veya kronik hastalık anemisi gibi demir tedavisine dirençli demir eksikligi nedenlerinin ortadan kaldırılmasından sonra tanı konur(32).

2.2.3.5. Hemosideroz

Demir yüklü hücrelerin bazı durumlar sonucunda kaybı ile demir eksikliği anemisi gelişebilmektedir. Kronik ya da intermitant olarak oluşan intravasküler hemoliz sonucunda, üriner epitel hücrelerinde biriken hemosiderinin idrarla kaybı sonucunda demir eksikliği anemisi görülebilmektedir. Bu durum paroksizmal nokturnal hemoglobinüri ve prostetik kapak ilişkili hemolizlerde karşımıza çıkmaktadır. Yoğun pulmoner kanamalar sonucunda ya da idiyopatik pulmoner hemosiderozlu hastalarda olduğu gibi pulmoner hemosideroz, demir yüklü alveolar veya bronş epitel hücreleri yoluyla demir kaybına neden olabilir. Bu durumlar ayrıca pulmoner makrofajlarda demir birikimi olması nedeni ile fonksiyonel bir demir eksikliğine de sebep olabilmektedir.

2.2.4. Demir Eksikliği Anemisi Sınıflandırılması

Yetişkin bir insanda yaklaşık 3-4 gr demir bulunmaktadır ve bunun en büyük kısmı (yaklaşık 2 gr) dolaşımdaki eritrositlerde bulunur. Myoglobin, sitokrom gibi demir içeren globinlerde 400 mg, ferritin ya da hemosiderinlerde depo halde ise 500-1000 mg olarak demir bulunmaktadır. Depo demir daha çok karaciğerdeki monosit-makrofaj sisteminde, dalak ve kemik iliğinde bulunur. Yetişkin bir erkekte depo demir 10 mg/kg olarak bulunmaktadır. Kadınlarda gebelik, doğum, laktasyon ve menslere bağlı olarak depo demir daha az miktardadır. Depo demir, özellikle akut kan kaybı, gebelik, büyüme çağındaki çocuklar ve EPO tedavisine yanıt gibi demir kullanımının arttığı durumlarda bir rezerv görevi görmektedir. Demir eksikliği hemen anemiye sebep olmaz. Öncelikler depo demir formlarının tükenmesi, kanda ferritin düzeyinin azalması ve kemik iliğindeki depo demirin tükenmesi gerekmektedir. Demir eksikliğini bu ilerleme safhaları ile sınıflandırmak mümkündür.

İlk evrede demir depoları tamamen tükenmiştir ancak anemiye sebep olmaz. Demir depoları tükenmiş olmasına rağmen, hemoglobin sentezi için kırmızı kan hücrelerinin günlük döngüsünden gelen demir havuzunda hala yeterli miktarda demir bulunur. Ancak daha fazla demir kaybı olması durumunda anemi gelişimi de kaçınılmaz bir son olacaktır. Anemi olmadan kandaki düşük ferritin seviyeleri olan hastalarda, yorgunluk ve egzersiz intoleransı görülebilir. İkinci evrede ise, kanda

demir ve ferritin daha belirgin olarak düzeylerinin azalması ile birlikte transferrin artmış, transferrin saturasyonu azalmış olarak izlenir. Daha derin demir kayıplarında ise kırmızı kan hücreleri mikrositer ve mikrokromik hale gelirler. Buna bağlı olarak kanda ortalama eritrosit hacmi ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu azalır.

Tablo 2. Laboratuvar bulgularına göre demir eksikliği anemisinin derecelendirilmesi(16)

PARAMETRELER	NORMAL	ANEMİYE SEBEP OLMAYAN DEMİR EKSİKLİĞİ	HAFİF ANEMİ İLE SEYREDEN DEMİR EKSİKLİĞİ	AĞIR ANEMİ İLE SEYREDEN DEMİR EKSİKLİĞİ
HEMOGLOBİN	NORMAL	NORMAL	9 -12 g/dl	6 -7 g/dl
RBC SAYISI VE ŞEKLİ	NORMAL	NORMAL	NORMAL ya da HAFİF HİPOKROMİK	MİKROSİTER MİKROKROMİK
SERUM FERRİTİN	40-200 ng/ml	<40 ng/ml	<20 ng/ml	<10 ng/ml
SERUM DEMİR	60-150 mcg/dl	60-150 mcg/dl	<60 mcg/dl	<40 mcg/dl
TRANSFERRİN	300-360 mcg/dl	300-390 mcg/dl	350-400 mcg/dl	>410 mcg/dl
TRANSFERRİN SATURASYONU	%20-50	%20	<%15	<%10
KEMİK İLİĞİ DEMİR BOYANMASI	YETERLİ	NEGATİF	NEGATİF	NEGATİF

2.2.5. Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular, anemi şiddeti ile orantılı olarak ortaya çıkmaktadır. En sık görülen semptomlar; yorgunluk, güçsüzlük, egzersiz intoleransı, baş ağrısı, huzursuz bacak sendromu, PİKA, dispne olarak sıralanabilir. Çoğu hasta bu semptomları tedavi sonrasında retrospektif olarak tanımlamaktadır.

Pika Sendromu: Pika, kişinin normalde yenilemeyen, gıda olmayan şeyleri yeme arzusudur. Kelime olarak Latince saksagan kuşu manasına gelen ‘pica pica’ kelimesinden türetilmiştir. Saksagan kuşlarının gıda olmayan nesneleri toplama huyu olmasından dolayı bu hastalığa Pika adı verilmiştir(33). Hastalar genellikle kağıt, karton, tebeşir, kömür, toprak ve buz gibi ürünleri yeme isteği duyar ve bu ürünleri tüketirler. Pika demir eksikliğine spesifik bir semptom olmamakla beraber demir eksikliği anemisi olan hastalarda özellikle pagofaji denilen buz yeme isteği anlamlı olarak artmıştır(33). Gastrointestinal kan kaybına sekonder olarak demir eksikliği anemisi görülen 55 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %51’inde Pika saptanmıştır. Pika görülen bu hastaların %88’inde ise pagofaji izlenmiştir(33). Demir eksikliği anemisinde görülen Pika’nın mekanizması ise net bilinmemektedir.

Beetüri: Pancar tüketimi sonrası idrada kırmızı-pembe renk izlenmesine beetüri denmektedir. Normal sağlıklı popülasyonda %10-14 izlenmekle beraber demir eksikliği anemisi olan hasta popülasyonunda bu oran %49-80’lere kadar çıkmaktadır(34).

Huzursuz Bacak Sendromu: Huzursuz bacak sendromu, hareketsiz dönemlerde görülen, bacağın istem dışı ve rahatsız edici şekilde ani olarak hareket ettirilmesi olarak tanımlanabilir. Semptomlar hareket ile aniden düzelmektedir. Merkezi sinir sistemindeki demirin azalması huzursuz bacak sendromu nedenlerinin başında yer almaktadır. Demir eksikliği anemisinin en sık görülen semptomlarından biri huzursuz bacak sendromudur. Ayrıca huzursuz bacak sendromunun en sık nedenlerinden biri de demir eksikliği anemisidir(35).

2.2.6. Fizik Muayene

Demir eksikliği anemisinde görülen fizik muayene bulguları şöyle sıralanabilir;

- Solukluk
- Ciltte kuruluk
- Dilde papiller atrofi ve ağrı
- Ağız kuruluğu

- Koilonişi (Kaşık tırnak)
- Özofarengial web ve disfaji
- Alopesi
- Sarılık
- Taşikardi
- Hemodinamik bozukluklar

2.2.7. Tanı

Demir eksikliği anemisi tanısında en önemli tetkik tam kan sayımıdır. Bununla beraber, tanıda altın standart kemik iliği aspiratında demir boyanması ile demir depolarının saptanmasıdır. Kemik iliğinde eritroid öncül hücrelerinde azalmış demir boyanması demir eksikliği anemisi tanısı koydurmaktadır. Ancak günümüzde girişimsel bir işlem olması nedeni ile kemik iliği aspirasyonu demir eksikliği anemisi tanısında çok sık kullanılmamakta, ayırıcı tanıda gereklilik halinde uygulanmaktadır(36).

Tam kan sayımında, kırmızı kan hücresi, hemoglobin, hemotokrit ve retikülosit sayısında azalma başlıca bulgulardır. Mikrositer bir anemi olan demir eksikliği anemisinde OEH ve OEHB azalmış olarak tespit edilmektedir(37).

Demir eksikliği anemisini diğer anemilerden ayırmada tam kan parametrelerinden faydalanılmaktadır. Kırmızı kan hücresi sayısının demir eksikliği anemisinde düşük tespit edilmesi, demir eksikliği anemisini talasemiden ayırmakta kullanılmaktadır. Demir eksikliğine bağlı anemide kırmızı kan hücresi yapımında azalma ile birlikte retikülosit sayımı azalmış olarak izlenirken, hemoliz ve akut kan kaybı gibi eritrosit yıkımının arttığı durumlarda retikülosit sayısı artmış olarak tespit edilmektedir. Retikülosit sayımı, kemik iliğindeki eritropoetik aktiviteyi göstermektedir(38).

Demir eksikliği anemisinde demir depoları azalmış, eritrosit öncüllerinin kemik iliğine transportunu sağlayan transferrin proteinleri artmış olarak izlenmektedir.

Demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin mutlaka değerlendirilmesi gereken tetkiklerdir(39).

Serum ya da plazmadaki demir seviyesi ölçülebilir. Dolaşım sistemindeki demirin çoğunluğu transferrine bağlı olarak bulunmaktadır. Kandaki demir seviyesi alınan gıdalara bağlı olarak değişebileceği için kan örneğinin sabah aç karnına alınması önerilmektedir. Demir eksikliği anemisinde ve kronik hastalık anemisinde kandaki demir seviyesi düşük olarak tespit edilmektedir.

Transferrin; dolaşımda demiri bağlayarak transportunu sağlayan proteindir. Demir eksikliği anemisinde azalmış demir seviyesine sekonder olarak transferrin seviyesi artmış olarak görülmektedir. Kronik hastalık anemisinde, demir eksikliği anemisinden farklı olarak transferrin miktarı da azalmış olarak saptanır(40).

Total demir bağlama kapasitesi (mcg/dl); transferrin konsantrasyonunun (mg/dL) 1.389 ile çarpılması sonucunda elde edilen bir veridir(41). Dolayısı ile demir eksikliği anemisinde total demir bağlama kapasitesi artmış olarak tespit edilmektedir.

Transferrin satürasyonu, serum demir seviyesinin, total demir bağlama kapasitesine bölünmesinin, 100 ile çarpımı ile elde edilen bir değerdir. Demir eksikliği anemisinde görülen azalmış demir seviyesi ve artmış total demir bağlama kapasitesi nedeni ile transferrin satürasyonu düşük olarak tespit edilmektedir. Transferrin satürasyonu için normal aralık % 25-45 olarak tespit edilmiştir(42).

Ferritin, vücutta demir depolayan proteindir. Demir eksikliği anemisinde ferritin düzeyi azalmış olarak saptanmaktadır. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanı olması sebebi ile demir eksikliği anemisi olan hastalarda dahi normal ya da yüksek saptanabilir(43). Özellikle enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar, maligniteler ve karaciğer hastalıklarında ferritin düzeyi artmış olarak saptanabilir. Ferritin için normal aralık 30-200 ng/mL'dir ve bu seviyenin altı demir eksikliği anemisi için anlamlıdır.

Tanı için kan alınmadan önce en az 4 saat süre ile hastanın oral ya da intravenöz demir almamış olması gerekmektedir. Oral demirler serum demir konsantrasyonunda geçici bir yükselmeye sebep olurlar ve bu yüksekliğin doruk noktası yapılan çalışmalarda 4 saat olarak belirlenmiştir(44). Romatoid artrit, inflamatuvar barsak

hastalığı gibi durumlarda kullanılan tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerinin ferritin düzeyini azalttığı, transferrin saturasyonunu ise arttırdığı gösterilmiştir(45). Tanıda altın standart olan kemik iliğinde demir boyanmasına en yakın öngörü değeri olan tetkik ferritin olarak saptanmıştır(46). Ferritin seviyesinin <15 ng/mL olarak saptanmasının, demir eksikliği anemisi için özgüllüğü %99, duyarlılığı ise %59 olarak saptanmıştır. Ferritin alt sınırın <30 ng/mL olarak kullanılmasının sensitiviteyi %90-92'ye kadar arttırdığı gösterilmiştir(47).

Demir eksikliği anemisinden şüphelenilen hastada demir replasmanı sonrası klinik ve laboratuvar olarak düzelme görülmesi demir eksikliği anemisi tanısı koydurmaktadır. Bu yaklaşım, ayırıcı tanıda bir fayda sağlamaması sebebi ile sadece kan kaybı ve ek hastalığı olmayan genç popülasyonda uygulanabilir. Genç hastalarda demir profili ve tam sayımı ile birlikte ilk basamak tanı yöntemi olarak kullanımı yaygındır(48).

Demir eksikliği anemisi tanısının konulabilmesi için;

- Serum ferritin düzeyinin <30 ng/mL olması
- Transferrin saturasyonunun <%19 olması (özellikle inflamatuvar bozukluk varsa)
- Demir replasmanı ile düzelen anemi olması
- Kemik iliğinde demir boyanması olmaması

kriterlerinden bir tanesinin karşılanması yeterlidir.

Tedavi öncesinde demir eksikliği anemisinin altında yatan nedeni saptamak ve tedaviyi bu planda yapmak esastır. Diyet alışkanlıkları mutlaka sorgulanmalıdır. Anne sütü yerine inek sütü ile beslenen çocuklar ve demirden fakir diyet alışkanlıkları demir eksikliği anemisinin nedeni olabilir. Özellikle kadınlarda ağır menstural kanama, gebelik ve laktasyon demir eksikliğine neden olmaktadır. Gastrointestinal sisteme ait semptomlar hem kan kaybı yolu hem de emilim azalması yolu ile demir eksikliği anemisi nedeninin saptanmasında rol oynar. Çölyak, otoimmün gastrit ve helicobakter pylori enfeksiyonları demir emilimini azaltarak demir eksikliğine sebep olmaktadır. Özellikle 50 yaşından büyük hastalarda gastrointestinal kaynaklı kan kaybını tanımak

için gaitada gizli kan bakılması önemlidir. Eğer demir eksikliği anemisinin nedeni tam olarak tespit edilemez ise her yaştaki hastaya gizli gastrointestinal kanamayı saptamak için endoskopi, kolonoskopi gibi ileri tetkikler gerekmektedir(49).

Demir eksikliği anemisini erken tanımak ve komplikasyonların önüne geçmek için, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri, yayımladığı rehberde bazı popülasyonlarda tarama önermiştir. Adolesanlar ve üreme çağındaki kadınların beş yılda bir tam kan sayımı ile taranması, eğer aşırı menstural kanama mevcut, demir alımı az ise yıllık tarama yapılması önerilmiştir(3).

2.2.8. Tedavi

Semptomatik olup olmadığına bakılmaksızın, anemiye sebep olmuş ya da olmamış tüm demir eksiklikleri tedavi edilmelidir(2). Altta yatan nedene yönelik tedavi planlanmaz ve demir depoları yeterince doldurulmaz ise anemi derinleşir ve organ hasarları gelişir.

Demir eksikliği saptanmış fakat anemi henüz gelişmemiş, ferritin düzeyi ≤ 50 ng/mL ve yorgunluk semptomu olan 90 premenapozal kadın ile yapılan çalışmada; intravenöz demir replasmanı yapılan grup ile plasebo verilen grup arasında kıyaslama yapılmıştır. Demir replasmanı verilen grupta yorgunluk semptomunda belirgin azalma görülmüştür(50). Bu ve benzeri çalışmalar demir eksikliğinde anemi gelişmemiş bile olsa tedavi verilmesini desteklemektedir(50, 51).

Demir eksikliği tedavisi demir replasmanından çok daha komplike bir tedavidir. Öncelikle demir eksikliğinin nedeninin saptanması gerekmektedir. Özellikle üreme çağında olmayan kadınlarda ve erkeklerde ani başlangıçlı gelişen demir eksikliğinde mutlaka gastrointestinal sistem kaynaklı kanamalar ve kanamaya sebep olabilecek diğer lezyonlar araştırılmalıdır. Demir eksikliği anemisi nedeni ile ileri araştırma gereken 142 hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların 9'unda (%6,3) kolorektal kanser, bir hastada ise özofagus kanseri tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların %46'sında gastrit ve %24'ünde Helikobakter pylori enfeksiyonu tespit edilmiştir(52).

2.2.8.1. Oral Demir Tedavisi

Demir eksikliği anemisi olan çoğu hasta kolay erişilebilir, ucuz, etkili ve güvenli olması sebebi ile oral demir preparatları ile tedavi edilmektedir. Bununla beraber, özellikle ferröz sülfat etken maddesi içeren oral demir kullanımı olan hastaların %70'i gastrointestinal yan etkiler bildirmiştir(53). Oral demir damar yolu gerektirmemesi, anafaksi riskinin düşük olması, kolay kullanılabilir olması, daha az monitörizasyon gerektirmesi gibi nedenlerle intravenöz demire üstündür.

Demir eksikliği anemisinde, oral demir tedavisi ile hemoglobin 2-4 hafta içinde 1-2 g/dl kadar artar. Tedavi başladıktan en erken 2-4 hafta sonra tam kan sayımı tekrarı istenmeli ve hasta değerlendirilmelidir. Uygun takviye yapılmış olan hastada aneminin 2-4 ay içerisinde düzelmesi beklenir. Hemoglobin normalleştikten sonra demir depolarını doldurmak için üç ay daha demir tedavisine devam edilmelidir(54).

2.2.8.1.1. Preparat Seçimi

Birçok farklı demir preparatı bulunmaktadır ve aralarında etkinlik olarak çok büyük bir fark izlenmemektedir(41). Tablet ve sıvı formlar mevcuttur. Sıvı formlar özellikle dozu titre etme imkanıyla yan etki profilinin azaltılmasında kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Herhangi bir oral demir preparatının diğerinden daha etkin olduğunu gösteren ya da daha az yan etkisi olduğunu gösteren kesin bir kanıt yoktur. Erken çocukluk döneminde yapılan bir çalışmada ferröz sülfat içeren preparatlar daha etkin bulunmuştur(55).

• *Demir Bivalan formlar*

Ferrik maltol:

– Accrufer®: 30 mg elementer demir içermektedir. Kapsül formda olup ülkemizde bulunmamaktadır.

Ferröz Fumarat:

– Feramat®: Kapsül formda bulunur. Her bir kapsül 100 mg demire eşdeğer 304,2 mg ferröz fumarat içermektedir.

– Ferrozinc®: Kapsül ve şurup formları mevcuttur. Kapsül formunda 79,87 mg demire eşdeğer 261,29 mg demir fumarat, 25 mg çinkoya eşdeğer 68,7 mg çinko sülfat monohidrat, 400 µg folik asit ve 25 mg C vitamini bulunur.

Ferröz Glukonat: Ülkemizde ferröz glukonat içeren preparat bulunmamaktadır. Her bir mg başına ortalama %10-14 elementer demir içermektedir.

Ferröz Sülfat:

– Oroferon Depot®: Her bir draje 80 mg demire eşdeğer miktarda demir sülfat içerir.

– Tardyferon®: Her bir draje 80 mg demire eşdeğer miktarda demir sülfat içerir.

– Gynoferon®: Her bir draje 80 mg demire eşdeğer miktarda demir sülfat ve 0,35 mg folik asit içerir.

• **Demir Trivalan formlar:**

Demir Hidroksit:

– Ferifer® şurup: 5 ml'sinde 100 mg demire eşdeğer demir hidroksit bulunmaktadır.

– Ferimax® damla 30 ml: 1 ml 50 mg elementer demir'e eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 1-2 defa 40 damla (100-200 mg demir) olarak önerilir.

– Ferimax ® şurup 150 ml: Her 5 ml (1 ölçek); 50 mg elementer demire eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 2-3 kez 1 ölçek (5 ml) kullanılabilir.

– Ferrum Hausmann® damla 30 ml: Her 1 ml (20 damla); etken madde olarak 50 mg elementer demir'e eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 1-2 defa 40 damla (100-200 mg demir) olarak önerilir.

– Ferrum Hausmann Fort® 100 mg/0,35 mg film tablet: Bir film tablet 100 mg elementer demir’e eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi ve 0.35 mg folik asit içerir.

– Fervion® 100 mg/2ml İM: Bir ampul 100 mg elementer demir’e eşdeğer 333 mg demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 1 ampül olarak kullanılır.

– Maltofer® şurup 20 x 5 ml: Her 5 mL (1 oral solüsyon); 100 mg elementer demire eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 1-2 kez kullanılması önerilir.

– Santafer® damla 50 mg/ml: 1 ml 50mg elementer demir’e eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 1-2 defa 40 damla (100-200 mg demir) olarak önerilir.

– Solufer® şurup 150 ml: Her 5 ml (1 ölçek); 50 mg elementer demire eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 2-3 kez 1 ölçek (5 ml) kullanılabilir.

– Vegaferon® damla 50 mg/ml: 1 ml 50mg elementer demire eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir. Günde 1-2 defa 40 damla (100-200 mg demir) olarak önerilir.

– Vegaferon® solüsyon 20x5ml: Her 5 ml (1 oral solüsyon); 100 mg elementer demire eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir.

– Veltifer® 100 mg/5 ml 20 flakon: Her 5 ml (1 oral solüsyon); 100 mg elementer demire eşdeğer demir III hidroksit polimaltoz kompleksi içerir.

Demir Protein Süksinilat:

– Ferplex® Oral Süspansiyon: 15 ml’lik her bir flakon, 40 mg Fe⁺³(üç değerli demir) elementer demire eşdeğer demir protein süksinilat içerir. Günde 1-2 flakon kullanılması önerilir.

– Komfer® Oral solüsyon: 15 ml’lik her bir flakon 40 mg Fe⁺³(üç değerli demir)’e eşdeğer miktarda demir protein süksinilat ve (0,185 mg folinik aside eşdeğer) 0,235 mg kalsiyum folinat pentahidrat içerir.

– Oligofer® 40 mg/15 ml Oral çözelti: 15 ml’lik her bir flakon, 40 mg Fe⁺³(üç değerli demir)’e eşdeğer miktarda demir proteinsüksinilat içerir.

2.2.8.1.2. Doz ve Uygulama Şekli

Yetişkinlerde günlük doz 100-200mg arasında değişebilir. Demir Emilimi çeşitli ilaçlardan etkilenmektedir. Demir emiliminin azalmaması amacı ile beraberinde kullanılan ilaç ile oral demir preparatı arasında en az iki saat boşluk bırakılmalıdır. Asitli gıdalar veya C vitamini oral alınan demirin emilimi artırırken, kalsiyum ve antiasitler emilimi azaltırlar. Enterik kaplı tabletler ve yavaş salınımlı kapsüller, barsakta geç çözündüğü için demir emilimi bu formülasyonlarda daha az olabilmektedir ve preparat tercihi yapılırken göz önüne alınması gereken bir unsurdur.

Demir takviyesi ile ilgili yapılan çalışmalarda aşırı miktarda demir verilmesinin, demir emilimini azalttığı, demir düzeyini ve anemiyi düzeltmeden yan etkileri arttırdığı gösterilmiştir(53). Bu durum, doz azaltarak ya da gün atlayarak tedavi rejimlerini ortaya çıkartmıştır. Günde bir defadan fazla alınan dozların etkinliği kanıtlanmamakla beraber gerekliliği de yoktur. Son zamanlarda gün aşırı oral demir desteği ile ilgili çalışmalar artmakla beraber bu konuda henüz net bir sonuca varılamamıştır. Yapılan çalışmalarda gün aşırı doz ile tedavide aynı düzeyde etkinlik saptanmış bununla beraber yan etki görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir(10).

2.2.8.1.3. Yan Etkiler

Oral demir tedavisinin en sık yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinde görülmektedir. Özellikle ağızda metalik tat, bulantı, kusma, kabızlık, midede hassasiyet ve yanma en sık görülen semptomlardır ve plaseboya kıyasla oral demir kullanımı olan hastalarda daha sık izlenmiştir(6). Dışkı renginde değişim, siyah-yeşil renkli dışkılama görülebilir. Farklı demir preparatları kullanan on bin hasta ile yapılan bir çalışmada, gastrointestinal yan etkiler tüm preparatlarda hemen hemen aynı

düzeyde izlenmiştir (ferröz fumarat %43; ferröz glukonat %31; ferröz sülfat %30)(56).

2.2.8.2. İntravenöz Demir Tedavisi

Oral alınan demir emilimini azaltacak patolojiye sahip olan ya da oral demir kullanımını tolere edemeyen hasta grubunda intravenöz (iv) demir kullanımı yaygındır. Önceki dönemlerde kullanılan ancak anafilaksi gibi ciddi yan etkileri nedeni ile piyasadan çekilen yüksek molekül ağırlıklı demir dekstran gibi ürünlerin yerini alan yan etki profili düşük intravenöz demir preparatları da intravenöz demir kullanımını arttırmıştır. Buna rağmen oral demir takviyesi ile kıyaslandığında intravenöz demir tedavisinde infüzyona bağlı reaksiyonlar, anafilaksi ve ölüm riski daha fazladır. Tek ya da iki doz intravenöz infüzyon ile gerekli olan desteğin sağlanması en büyük avantajdır.

Oral demir alımını tolere edemeyen popülasyonda, çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromlarında, bariatrik cerrahi nedeni ile demir emilimi defekti olan hastalarda intravenöz demir tercih edilmektedir. Ayrıca eşlik eden inflamatuvar durumlar nedeni ile artan hepsidin miktarının demir emiliminde azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak hepsidin düzeyi yüksek olan hasta popülasyonunda intravenöz demir tercih edilmesi önerilmektedir(57).

Ülkemizde birçok farklı intravenöz demir preparatı bulunmaktadır. Bunlar başlıca; ferrik karboksimaltoz (Ferinject®), demir süktroz (Venofer®), ferrik hidroksit süktroz (Ferroven®) olarak sıralanabilir. Bu formların etkinlik olarak birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır(58,59). Formülasyonlar arasında fiyat farkı ve uygulanması gereken doz miktarı açısından farklılıklar bulunmaktadır ve hastaya en uygun olan yaklaşıma göre uygun formülasyonun seçilmesi önemlidir.

2.2.8.3. Özellikli Popülasyonlarda Tedavi

Şiddetli anemide, hemodinamik olarak instabil olan, aktif kanaması olan ve organ hasarı olan hastalarda eritrosit transfüzyonu hayati önem taşımaktadır. Bir eritrosit süspansiyonu 300 ml hacimde olup, 200 mg demir içerir ve hemoglobin

değerini ortalama 1 gr/dl kadar yükseltmesi beklenir. Hastanın akut durumu kontrol altına alındıktan sonra demir replasmanı için diğer yöntemler değerlendirilebilir(60).

Gebelikte, fetoplental gelişimdeki ihtiyaç, maternal kan hacminin artması ve doğumda meydana gelen kanamalar nedeni ile demir ihtiyacı artmıştır. Gebelik boyunca demir ihtiyacı günde 1000 mg'a kadar çıkabilir(61). Gebelikte demir takviyesi hem anne hem de fetus gelişimi için önem arz eder ve 4. aydan itibaren profilaktik olarak tüm gebelere demir takviyesi önerilmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterından sonra Hb değerinin 10,5'in altında olması intravenöz demir tedavisi için bir endikasyon olarak kabul edilebilir(62).

Yaşlı hastalarda oral demir tedavisi özellikle gastrointestinal yan etkileri nedeni ile çok iyi tolere edilemeyebilir. Bu tip durumlarda hastaya günde tek seferden fazla tablet reçete edilmemesi ya da intravenöz demir tercih edilmesi uygundur. Ayrıca özellikle son yapılan çalışmalarda daha etkin olduğu gösterilen gūnaşırı oral demir replasman tedavisinin bu hasta grubunda kullanımı önerilmektedir(63).

İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda, oral demir preparatlarının, inflamatuvar barsak hastalığı semptomlarını kötüleştirmesi ve hasta tarafından tolere edilememesi nedeni ile intravenöz demir tedavisi daha uygun bir yöntem olarak görülmektedir(64). Yine oral alımın bozulduğu ve oral demir emiliminin azaldığı durumlardan olan bariatrik cerrahilerde intravenöz demir replasmanının oral demire tercih edilmesi akılcı bir yaklaşım olmaktadır.

2.2.9. Tedavide Gūnaşırı Dozlaşmanın ve Doz Azaltmanın Yeri

Özellikle %70 gibi yüksek bir oranda görülen gastrointestinal yan etki profilini azaltmak amacı ile doz azaltarak ya da gün atlayarak tedavi rejimleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda gūnaşırı doz ile tedavide aynı düzeyde etkinlik saptanmış bununla beraber yan etki profilinin azaldığı gösterilmiştir(10).

Moretti ve ark. tarafından 2015 yılında yayınlanan çalışmada demir eksikliği olan kadın popülasyonunda günde tek doz demir tedavisi ile günde iki kez uygulanan replasman tedavisi karşılaştırılmıştır. Anemi geliştirmemiş ancak demir eksikliği olan

54 kadın ile yapılan bu çalışmada, doz kısıtlamalı ve daha az sıklıkla verilen dozlarda demir emiliminin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Uygun demir dozu, günde tek sefer 40-80 mg olarak tespit edilmiştir(65).

Stoffel ve ark. , 2017 yılında 40 kadın ile yaptığı çalışmada hastaları iki gruba ayırmış ve bir gruba 60 mg demir 14 gün boyunca her gün, diğer gruba ise 60 mg demir 28 gün boyunca günaşırı, total demir dozu aynı olacak şekilde oral demir takviyesi vermişlerdir. Total demir emiliminin günaşırı verilen grupta daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir(6).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. YÖNTEM

Erişkin demir eksikliği hastalarında önerilen günlük tedavi dozu 150-200 mg elementer demir arasında değişmektedir. Uzun zamandır, oral demir tedavisi tercih edilen hastalarda bu miktarda demir, günlük bir veya birden fazla demir hapı verilerek karşılanmaktaydı. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalarda gūnaşırı oral demir tedavisinin, günlük oral demir tedavisine göre daha başarılı olduğu ileri sür÷lmektedir. Çalışmanın amacı Türk toplumu için etkinlik ve yan etkiler göz önünde bulundurularak en uygun oral demir tedavi dozunu saptamaktır. Bu amaç için günlük ve gūnaşırı demir tedavisi karşılaştırılmıştır.

Araştırmanın birincil sonuç değişkeni oral demir tedavi dozlamalarının etkinliğidir. Bu etkinlik hemoglobin, transferrin saturasyonu ve ferritin seviyeleri takip edilerek belirlenmiştir. Araştırmanın ikincil sonuç değişkeni oral demir tedavi dozlamalarının yan etkileridir. Bu yan etkiler, metalik tat, bulantı, şişkinlik, kabızlık, ishal ve / veya kusma ve diğer yan etkilerdir.

Araştırma retrospektif bir çalışmadır.

Araştırmamızın etik kurul onay karar tarihi: 06.07.2020 ve karar no: 91/02'dür.

Çalışmaya alınan hastaların dosya numaraları, yaş, cinsiyet, kilo, ek hastalık öyküleri, hastalık tanı tarihleri, tanı anındaki laboratuvar sonuç değerleri, 14 ve 28. günlerdeki laboratuvar sonuç değerleri ve yan etki profilleri sorgulanmış ve kayıt altına alınmıştır.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Araştırmaya alınacak olgular, SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında, 18-65 yaş arasında olmak, serum ferritin düzeyi 25 µg/L veya daha altında olmak, hemoglobin miktarı 7 gr/dl'nin üstünde

olmak, CRP düzeyi 5 mg/L'nin altında olmak, Vücut kitle indeksi 18,5-26,5 kg/m² olmak, kronik ilaç kullanımı olmamak (kontraseptifler hariç), majör kronik hastalığı olmamak, gebe veya emziriyor olmamak, geçmiş 4 ay kan bağışında bulunmamak, sigara kullanmamak, vitamin ve mineral desteği kullanmamak yer almaktadır. Çalışmadan dışlanma kriterleri arasında, gastrik operasyon öyküsü olmak, malabsorbiyon sendromlu olmak (çölyak hastalığı, Whipple hastalığı, bakteriyel aşırı çoğalma, atrofik gastrit), aktif kanaması veya gastrointestinal kanaması olmak yer almaktadır.

3.3. HASTA BİLGİLERİNİN TOPLANMASI VE VERİLERİN KAYDEDİLMESİ

Araştırmaya, SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında, serum ferritin düzeyi 25 µg/L veya daha altında olan demir eksikliği anemisi tanısı olan hastalar dahil edilmiş ve bilgileri kayıt altına alınmıştır. Değişik dozlarda oral demir tedavisi verilen olgular geriye dönük olarak incelendi. Toplamda üç farklı dozda oral demir tedavisi verilen hasta grupları saptandı. Bu gruplar; günlük 1x1 (100 mg elementer demir-ferro fumarat) oral demir tedavisi, gūnaşırı 1x1(100 mg elementer demir-ferro fumarat) oral demir tedavisi ve gūnaşırı 2x1(200 mg elementer demir-ferro fumarat) oral demir tedavisi alan gruplar olarak saptandı. Hastaların retrospektif olarak, tanı anındaki, 14. gūndeki ve 28. gūndeki kan parametreleri kıyaslandı. Hastalardan 0. gūnde bakılan, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT, CRP, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin B12, folat, sedimantasyon, haptoglobulin, retikulosit, indirekt bilirubin, LDH tetkiklerinin sonuçları kaydedildi. Tedavinin 14. ve 28. gūnlerinde ise hastalardan bakılan tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT, CRP, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, sedimantasyon, haptoglobulin, retikulosit, indirekt bilirubin, LDH tetkikleri kaydedilmiştir. Tūm örnekler aynı tip cihazda çalışılmıştır. Hastalar her kontrol muayenesinde yan etki profili açısından sorgulanmış ve yan etkiler kayıt altına alınmıştır.

3.4. VERİLERİN ANALİZİ

Dosya incelemeleri ve hastane kayıt sistemi ile veri toplanması aşaması sonrasında tüm istatistiksel analizler Windows için IBM©,SPSS© Statistics Version 25.0 programıyla yapılmıştır (Armonk, NY: IBM Corporation, 2017).

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS V.25 ile yapıldı. Araştırmanın birincil sonuç değişkeni oral demir tedavi dozlamalarının etkinliğidir. Araştırmanın ikincil sonuç değişkeni oral demir tedavi dozlamalarının yan etkileridir. Hastaların kategorik verileri Fisher's Exact test veya Ki-kare testiyle incelendi. Hastaların sürekli verilerinin dağılım analizleri Kolmogorov-Smirnov testiyle gerçekleştirildi. Parametrik bağımlı sürekli değişkenler eşleştirilmiş T-test ile, non-parametrik bağımlı sürekli değişkenler Wilcoxon testi ile analiz edildi. Parametrik bağımsız sürekli değişkenler T-test veya ANOVA testiyle, non-parametrik bağımsız sürekli değişkenler Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis yöntemiyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran yaş aralığı 18 ve 65 arasında değişen, kronik ilaç kullanımı olmayan, majör kronik hastalığı bulunmayan, gebelik ve emzirme öyküsü bulunmayan, geçmiş dört ay içerisinde kan bağışında bulunma öyküsü olmayan, sigara kullanım öyküsü bulunmayan, vücut kitle indeksi 18,5-26 kg/m² arasında olan toplamda 52 hasta dahil edildi. Değişik dozlarda oral demir tedavisi verilen olgular geriye dönük olarak incelendi. Her gün 1x1 ilaç kullanımı olan grupta 19 hasta, günde bir 1x1 ilaç kullanımı olan grupta 18 hasta ve günde bir 2x1 ilaç kullanımı olan grupta 15 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde 52 (%100) hastanın tümünü kadın popülasyon oluşturmuyordu. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 40 olarak saptandı. Tüm hastalar gruplara ayrılmış olarak değerlendirildiğinde her gün 1x1 ilaç kullanan grupta ortalama yaş 19, günde bir 1x1 kullanan grupta yaş ortalaması 42,5 ve günde bir 2x1 ilaç kullanımı olan grupta yaş ortalaması 35 olarak saptandı.

4.2. OLGULARIN KAN PARAMETRELERİ ÖZELLİKLERİ

Gruplara ayırmadan tüm hastaların 0, 14 ve 28. gün kan parametreleri değerlendirildi. Hastaların sürekli verileri Kolmogorov-Smirnov testi ile parametrik ve parametrik olmayan veriler olmak üzere ayrıldı. Hemoglobin, OEH, OEHB, EDG (eritrosit dağılım genişliği), folat, haptoglobulin üre ve ferritin değerlerinin normal dağılım gösterdiği gözlemlendi. Tüm hastalarda yapılan 0. gün-14. gün, 14. gün-28. gün ve 0. gün- 28. gün kontrollerinde farkların dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Hemoglobin verisi 0. gün-28. gün ve 14. gün-28. gün normal dağıldığı için ANOVA testiyle, 0. gün ve 14. gün anormal dağıldığı için Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Tüm hastaların hemoglobin değerleri incelendiğinde 0.gün hemoglobin değerleri 11,3 (7-12) mg/dl, 14.gün 11,7 (7-13,6) mg/dl ve 28.gün 12,2 (8,2-15) mg/dl olarak hesaplandı. Tüm hastalarda 0.-14.gün (p<0,001), 14.-28.gün

($p<0,001$) ve 0.-28.gün ($p<0,001$) hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tüm hasta gruplarının serum demir değerlerine bakıldığında 0. gün serum demir değeri 37 (13-751) $\mu\text{g/dl}$, 14. gün 61 (19-4034) $\mu\text{g/dl}$ ve 28. gün 57 (12-3280) $\mu\text{g/dl}$ olarak hesaplandı. Tüm hastalarda 0.-14. gün ($p=0,04$), 0.-28. gün ($p<0,001$) serum demir değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Serum demir düzeyinde, 14.-28. gün ($p=0,936$) değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Doymamış demir bağlama kapasitesine bakıldığında 0. gün doymamış demir bağlama kapasitesi değeri 363 (101-519) $\mu\text{g/dl}$, 14. gün 330,5 (6-500) $\mu\text{g/dl}$ ve 28. gün 331 (41-506) $\mu\text{g/dl}$ olarak hesaplandı. Tüm hastalarda 0-14. gün arasında ($p<0,001$) ve 0-28. gün arasında ($p<0,001$) doymamış demir bağlama kapasitesinde istatistiksel anlamlı azalma saptandı. 14-28. gün ($p=0,612$) doymamış demir bağlama kapasitesi değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm hasta gruplarında ferritin değerlerine bakıldığında 0. gün ferritin değeri 6 (1,39-25) ng/ml , 14. gün 25,25 (3,67-131) ng/ml ve 28.gün 23,35 (5,25-110) ng/ml olarak hesaplandı. Tüm hastalarda 0-14. gün ($p=0,397$), 0-28. gün ($p=0,310$) ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 14-28. gün ($p<0,001$) ferritin değerleri arasında ise istatistiksel anlamlı artış saptandı. (Tablo 3).

Tablo 3. Tüm hastaların 1. kontrol, 2. kontrol ve 3. kontrol vizitlerindeki kan parametreleri

PARAMETRELER	1. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	2. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	3. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)
<i>Yaş</i>	40 (18-51)	40 (18-51)	40 (18-51)
<i>Beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)</i>	6,2 (3,9-10,4)	6 (4,3-10,5)	6.15 (3,60-9,70)
<i>Eritrosit sayısı ($\times 10^6/\mu\text{l}$)</i>	4,4 (4,2-5,3)	4.6 (4-5,6)	4,4 (4-5,4)
<i>Hemoglobin (g/dl)</i>	11,3 (7-11,9)	11,7 (7-13,6)	12,2 (8,2-15)

Tablo 3 (devam)

PARAMETRELER	1. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	2. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	3. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)
--------------	---	---	---

<i>Hematokrit (%)</i>	36 (28-95)	36 (33-41)	36 (31-41)
<i>OEH (fl)</i>	79,1 (60-88)	78 (65-89)	80,4 (62-88)
<i>OEHb (pg)</i>	24,5 (17-28)	24 (18-29)	25 (19-30)
<i>OEHbk (g/dl)</i>	30,5 (28-33)	31 (17-33)	31,5 (28-37)
<i>OED (%)</i>	15 (12,1-20)	17,05 (13-23)	17,35 (13-26)
<i>Trombosit sayısı (x10³/μl)</i>	262,5 (198-470)	265,5 (186-336)	262 (218-344)
<i>Vitamin B12 (pg/ml)</i>	299 (212-562)	N/A	N/A
<i>Folat (ng/ml)</i>	5,74 (2,30-12)	N/A	N/A
<i>Haptoglobulin (mg/dl)</i>	1,36 (0,60-3,47)	N/A	N/A
<i>AST (U/L)</i>	16 (9-24)	16 (10-35)	15,5 (10-68)
<i>ALT (U/L)</i>	11,5 (6-25)	13 (8-48)	13,4 (7-89)
<i>İndirekt billirubin (mg/dl)</i>	0,24 (0,14-2)	0,225 (0,11-0,86)	0,21 (0,08-0,25)
<i>Glukoz (mg/dl)</i>	88 (79-103)	85,5 (79-105)	95 (75-100)
<i>Üre (mg/dl)</i>	22 (12-28)	24,5 (10-30)	22 (10-29)
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	0,6 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-1,15)
<i>Sodyum (mEq/L)</i>	139 (134-141)	139 (136-142)	140 (133-145)
<i>Potasyum (mEq/L)</i>	4,25 (3,8-4,6)	4,3 (3,8-4,7)	4,5 (3,5-5)
<i>CRP (mg/L)</i>	1,05 (0,1-3,5)	0,75 (0,2-6)	1,15 (0,1-7)
<i>LDH (U/L)</i>	181,5 (111-223)	178 (147-259)	175 (116-213)
<i>Retikülosit (%)</i>	1,5 (0,66-1,6)	1,9 (1-2,59)	1,65 (1-3,4)
<i>Demir (μg/dl)</i>	37 (13-751)	61 (19-4034)	57 (12-3280)
<i>Serum demir bağlama kapasitesi (μg/dl)</i>	363 (101-519)	330,5 (6-500)	331 (41-506)
<i>Ferritin (μg/dl)</i>	6 (1,39-24)	25,25 (3,67-131)	23,35 (5,25-110)

Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak yaş, tam kan, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları ve hemoliz parametreleri 0. gün, 14. gün ve 28. günlerde gruplar arası değişime bakılmadan gruplar içi zamansal düzlemde değerlendirildi (Tablo 4). Daha sonra spesifik parametreler (hemoglobin,

demir, doymamış demir bağlama kapasitesi, ferritin) ayrılarak hem grup içi zamansal düzlemde hem de gruplar arası değişim düzeyine bakılarak ayrı ayrı değerlendirildi.

Tablo 4. Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak 1., 2. ve 3. kontrol parametreleri

PARAMETRELER	1. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	2. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	3. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)
Yaş			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	19 (20-51)	19 (20-51)	19 (20-51)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	42,5 (18-49)	42,5 (18-49)	42,5 (18-49)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	35 (19-50)	35 (19-50)	35 (19-50)
Beyaz küre sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	8,4 (5,1-11,7)	7,6(4,1-11,8)	7,17 (4,4-11,8)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	6,25 (3,5-10,2)	5,45(4,3-10,8)	5,25 (3,6-10,6)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	6,3 (4,6-10,4)	6,5 (5,1-10,5)	6,3 (5-9,7)
Eritrosit sayısı ($\times 10^6/\mu\text{l}$)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	4,5 (4-5,89)	4,7 (3,8-5,7)	4,6 (4,2-5,32)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	4,45 (3,5-5,2)	4,6 (3,8-5,2)	4,8 (4-5,4)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	4,4 (4,3-6)	4,5 (4-5,6)	4,6 (4-5,4)
Hemoglobin (g/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	11,6 (7,6-11,9)	11,7 (7,9-13,3)	12,8(8,4-15)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	11,25 (7-11,8)	11,8 (7-13,1)	12 (8,2-13,4)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	11 (7,4-11,6)	11,7 (8,4-13,60)	12,1 (9,3-14,3)
Hematokrit (%)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	37 (28-40)	39(30-42,1)	40 (32-46)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	36 (25-95)	37 (26-41)	36,5(30-43)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	36 (28-39)	35 (33-41)	35 (31-41)
OEH (fl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	78 (59-89)	81,9 (19,3-89,1)	83,8 (62-93)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	78 (58-85)	78 (58-89)	79,5(39-87)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	72 (60-88)	74 (65-87)	75 (62-88)
OEHb (pg)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	24 (16-28)	25 (15-29)	26(16-34,2)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	25,4 (21,9-28)	24,4 (15,4-29)	25 (24,5-29)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	24 (17-28)	23 (18-29)	23.6 (19-30)
OEHbk (g/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	31 (27-36)	31,1 (25-33)	31,9(26-33,6)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	24 (15,1-28)	31 (26,1-33)	32 (30-33)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	30 (28-33)	31 (17-33)	31,3 (28-37)

Tablo 4 (devam)

PARAMETRELER	1. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	2. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	3. KONTROL ORTANCA DEĞERLER (MİNİMUM VE MAKSİMUM)
--------------	---	---	---

OED (%)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	15(12,8-20,7)	18 (10,5-26,5)	16,9 (12-24)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	15,5 (12,1-27,9)	16,5 (13,1-29)	16 (13,1-21)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	16 (13-20)	20 (13-23)	20 (13-26)
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{l}$)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	327 (199-486)	297 (191-451)	311 (184-620)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	267 (198-413)	261,5 (178-477)	252 (248-265)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	220 (207-470)	230 (186-336)	270 (218-334)
Vitamin B12 (pg/ml)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	305 (209-443)	N/A	N/A
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	264 (195-512)	N/A	N/A
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	317 (212-443)	N/A	N/A
Folat (ng/ml)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	6,18 (3,67-14,20)	N/A	N/A
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	7 (2,39-20)	N/A	N/A
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	5 (2,3-8,01)	N/A	N/A
Haptoglobulin (mg/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	1,65 (0,76-3,47)	N/A	N/A
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	1,27 (0,6-1,78)	N/A	N/A
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	0,96 (0,6-2)	N/A	N/A
AST (U/L)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	16 (10-24)	165(9-21)	15 (5-20)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	13 (10-21)	14 (9-35)	17 (11-68)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	15 (9-20)	14 (10-21)	14 (10-25)
ALT (U/L)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	11,5 (6,9-25)	13 (6-24)	13 (5-27)
<i>Gün aşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	10 (6-23)	11 (7,3-48)	13 (10-89)
<i>Gün aşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	13 (9-17)	13 (10-19)	16 (7-29)
İndirekt billirubin (mg/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	0,28 (0,06-0,83)	0,2 (0,04-0,76)	0,16 (0,05-0,6)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	0,20 (0,5-1,04)	0,18 (0,08-0,84)	0,17 (0,14-0,5)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	0,35 (0,14-2,0)	0,15 (0,11-0,86)	0,18 (0,03-0,28)
Glukoz (mg/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	88 (81-100)	88 (79-115)	86 (67-97)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	90,5(75-113)	89 (79-111)	92,5 (79-115)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	87 (79-95)	84 (84-103)	88 (77-100)
Üre (mg/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	24 (9-30)	20(11-34)	21 (10-35)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	21,5 (12-31)	23 (14-38)	25 (22-29)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	22 (20-27)	25 (10-30)	21 (15-24)
Kreatinin (mg/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	0,6 (0,4-0,95)	0,6 (0,4-0,94)	0,66 (0,4-0,88)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	0,6 (0,5-1,05)	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,7)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	0,6 (0,5-0,7)	0,5 (0,5-0,7)	0,5 (0,4-0,6)

Tablo 4 (devam)

PARAMETRELER	1. KONTROL ORTANCA DEĞERLER	2. KONTROL ORTANCA DEĞERLER	3. KONTROL ORTANCA DEĞERLER
--------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

	(MİNİMUM VE MAKSİMUM)	(MİNİMUM VE MAKSİMUM)	(MİNİMUM VE MAKSİMUM)
Sodyum (mEq/L)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	139(135-140)	139 (134-142)	139 (133-145)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	139 (134-142)	139 (136-142)	138 (136-142)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	138 (136-141)	140 (139-142)	140 (136-142)
Potasyum (mEq/L)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	4,4(3,68-4,87)	4,5 (3,64-5)	4,5 (3,7-5,2)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	4,3 (3-4,8)	4,25 (3,8-4,8)	4,1 (4-4,7)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	4,3 (3,9-4,6)	4,3 (4,1-4,7)	4,5 (3,5-4,6)
CRP (mg/L)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	1,3(0,4-6,7)	0,3 (1,79-5,9)	1,11 (0,5-5,9)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	1,5(0,3-4,1)	1,5 (0,2-4,3)	1,4 (0,4-1,9)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	1,6 (0,10-3,5)	2,5 (0,2-6)	1,7 (0,1-7)
LDH (U/L)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	164 (114-223)	170 (130-242)	173 (143-224)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	175 (111-273)	166 (121-259)	170 (116-193)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	185 (115-210)	180 (155-232)	175 (130-205)
Retikülosit (%)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	1,44 (0,61-2,16)	1,82 (0,93-3,75)	1,61 (0,86-3,3)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	1,29 (0,6-4,1)	1,55(0,6-2,4)	1,6 (1,1-3,4)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	1,5 (0,7-1,6)	1,8 (1,2-2,4)	1,9 (1-2,1)
Demir (µg/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	52,1(13-751)	131(30,3-4034)	130 (18-3280)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	38 (13-314)	54,5 (21-878)	62 (12-898)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	31,6 (14-328)	39 (19-131)	41,6 (16-471)
Serum demir bağlama kapasitesi (µg/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	357 (212-465)	298 (6-401.8)	308 (50-506)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	385 (280-494)	338 (21-455)	350 (44-489)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	366 (101-519)	351 (140-500)	320 (41-407)
Ferritin (ng/dl)			
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	6,8 (1,38-23)	25,5 (3,67-45)	25,3 (6,15-61)
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	5 (1,7-24)	24 (6,7-54)	20,5 (5,25-50)
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	6(1,4-24)	26 (7-131)	32 (13-110)

Tüm hastaların kan parametreleri gruplara ayrılmış olarak incelendi. Her gün 1x1 ilaç kullanan grubun (Grup 1) 0. gün hemoglobin değeri 11,6 (7,6-11,9) g/dl olarak saptanırken, 14. gün 11,7 (7,9-13,3) g/dl ve 28. gün 12,8 (8,4-15) g/dl olarak hesaplandı. Grup 1'deki hastalarda 0-14. gün (p<0,001), 14-28.gün (p<0,001) ve 0-28. gün(p<0,001) hemoglobin değerleri arasında anlamlı artış saptandı. Günaşırı 1x1 ilaç kullanımı olan grubun (Grup 2) 0. gün hemoglobin değeri 11,25 (7-11,8) mg/dl, 14. gün 11,8 (7-13,1) mg/dl ve 28. gün 12 (8,2-13,4) mg /dl olarak saptandı. Grup 2'deki hastalarda 0-14. gün (p<0,001), 14-28.gün(p<0,001) ve 0-28.gün(p<0,001) hemoglobin değerleri arasında anlamlı artış saptandı. Günaşırı 2x1 ilaç kullanımı olan

grubun (Grup 3) hemoglobin değeri, 0. gün 11 (7,4-11,6) mg/dl, 14. gün 11,7 (8,4-13,6) mg/dl ve 28. gün 12,1 (9,3-14,3) mg/dl olarak saptandı. Grup 3'deki hastalarda 0-14. gün ($p<0,001$), 14-28. gün ($p<0,001$) ve 0-28. gün ($p=0,001$) hemoglobin değerleri arasında anlamlı artış saptandı.

Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak serum demir değerlerine bakıldığında her gün 1x1 ilaç kullanan grubun (Grup 1) 0. gün serum demir değeri 52,15 (13-751) µg/dl olarak saptanırken, 14. gün 131 (30,3-4034) µg/dl ve 28. gün 130 (18-3280) µg/dl olarak saptandı. Grup 1 hastalarda 0-14. gün ($p=0,094$), 0-28. gün ($p=0,02$) serum demir değerleri arasında anlamlı artış saptandı. 14-28. Gün ($p=0,601$) değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Günaşırı 1x1 ilaç kullanımı olan ikinci grubun (Grup 2) 0. gün serum demir değeri 38 (13-314) µg/dl, 14. gün 54,5 (21-878) µg/dl ve 28. gün 62 (12-898) µg/dl olarak saptandı. Grup 2 hastalarda 0-14. gün ($p=0,003$), 0-28. gün ($p=0,004$) serum demir değerleri arasında anlamlı artış saptandı. 14-28. gün ($p=0,586$) değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Günaşırı 2x1 ilaç kullanımı olan grubun (Grup 3) serum demir değeri, 0. gün 31,6 (14-328) µg /dl, 14. gün 39 (19-131) µg /dl ve 28. gün 41,6 (16-471) µg /dl olarak saptandı. Grup 3 hastalarda 0-14.gün ($p=0,776$), 14-28. gün ($p=0,955$) ve 0-28. gün($p=0,363$) serum demir değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Doymamış demir bağlama kapasitesi değerlerine bakıldığında, her gün 1x1 ilaç kullanan grubun (Grup 1) 0. gün doymamış demir bağlama kapasitesi değeri 357 (212-465) µg/dl olarak saptanırken, 14. gün 298 (6-401,8) µg/dl ve 28. gün 223µg/dl olarak saptandı. Grup 1 hastalarda 0-14. gün ($p=0,001$) ve 0-28. gün ($p=0,015$) doymamış demir kapasitesi değerlerinde anlamlı azalma saptandı. 14-28. Gün ($p=0,647$) değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Günaşırı 1x1 ilaç kullanımı olan grubun (Grup 2) 0. gün doymamış demir bağlama kapasitesi değeri 385(280-494) µg/dl, 14. gün 338 (21-455) µg/dl ve 28. gün 350 (44-489) µg/dl olarak saptandı. Grup 2 hastalarda 0-14. gün ($p=0,001$), 0-28. gün ($p=0,001$) doymamış demir kapasitesi değerleri arasında anlamlı azalma saptandı. 14-28. gün($p=0,981$) değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Günaşırı 2x1 ilaç kullanımı olan grubun (Grup 3) doymamış demir bağlama kapasitesi değerleri, 0. gün 366 (101-519) µg/dl, 14. gün 351 (140-500) µg/dl ve 28. gün 320 (41-407) µg/dl olarak saptandı. Grup 3 hastalarda 0-14. gün ($p=0,460$),

14-28. gün ($p=0,125$) ve 0-28.gün($p=0,125$) doymamış demir kapasitesi değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Grupların ferritin değerlerine bakıldığında her gün 1x1 ilaç kullanan grubun (Grup 1) 0. gün ferritin değeri 6,87 (1,38-23) ng/ml olarak saptanırken, 14. gün 25,5 (3,67-45) ng/ml ve 28. gün 25,3 (6,15-61) ng/ml olarak saptandı. Grup 1 hastalarda 14-28.gün ($p<0,001$) ferritin değerleri arasında anlamlı artış saptandı. 0.-14. gün ($p=0,05$) ve 0.-28. gün ($p=0,056$) ferritin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Günaşırı 1x1 ilaç kullanımı olan grubun (Grup 2) 0. gün ferritin değeri 5 (1,7-24) ng/ml, 14. gün 24 (6,7-54) ng/ml ve 28. gün 20,5 (5,25-50) ng/ml olarak saptandı. Grup 2 hastalarda 14.-28.gün ($p=0,02$) ferritin değerleri arasında anlamlı artış saptandı. 0.-14.gün($p=0,307$) ve 0.-28. Gün ($p=0,263$) ferritin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Günaşırı 2x1 ilaç kullanımı olan grubun (Grup 3) ferritin değerleri, 0. gün 6 (1,4-24) ng/ml, 14. gün 26 (7-131) ng/ml ve 28. gün 32 (13-110) ng/ml olarak saptandı. Grup 3 hastalarda 14.-28.gün ($p=0,001$) ferritin değerleri arasında anlamlı artış saptandı. 0.-14. gün ($p=0,358$) ve 0.-28. gün ($p=0,122$) ferritin değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Gruplar arası parametrelerin değişim hızı farkı bakılmadan, grup içi zamansal düzlemdeki 0., 14., 28. günlerdeki parametrelerin farkların anlamlılık değerleri

PARAMETRELER	1. KONTROL ORTANCA DEĞERİ (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	2.KONTROL ORTANCA DEĞERİ (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	3. KONTROL ARASINDA ORTANCA DEĞERİ (MİNİMUM VE MAKSİMUM)	1. ve 2. KONTROL ARASINDAKİ DEĞİŞİM P-DEĞERİ	2. ve 3. KONTROL ARASINDAKİ DEĞİŞİM P-DEĞERİ	1. ve 3. KONTROL ARASINDAKİ DEĞİŞİM P-DEĞERİ
Serum demir ($\mu\text{g/dl}$)						
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	52,1 (13-751)	131 (30,3-4034)	130 (18-3280)	0,094	0,601	0,002
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	38 (13-314)	54,5 (21-878)	62 (12-898)	0,003	0,586	0,004
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	31,6 (14-328)	39 (19-131)	41,6 (16-471)	0,776	0,955	0,363
Demir bağlama kapasitesi ($\mu\text{g/dl}$)						
<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	357 (212-465)	298 (6-401,8)	308 (50-506)	0,001	0,647	0,015
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	385 (280-494)	338 (21-455)	350 (44-489)	0,001	0,981	0,001
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	366 (101-519)	351 (140-500)	320 (41-407)	0,460	0,125	0,125
Ferritin ($\mu\text{g/dl}$)						

<i>Her gün 1x1 ilaç kullanan</i>	6,87(1,38-23)	25,5(3,67-45)	25,3(6,15-61)	0,056	0,001	0,05
<i>Günaşırı 1x1 ilaç kullanan</i>	5(1,7-24)	24(6,7-54)	20,5(5,25-50)	0,307	0,002	0,263
<i>Günaşırı 2x1 ilaç kullanan</i>	6(1,4-24)	26(7-131)	32(13-110)	0,358	0,001	0,122

Tüm hasta gruplarında parametrelerin (hemogloblin, demir, doymamış demir bağlama kapasitesi, ferritin) değişim hızı paterni Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. 28. gün-0. gün kontrol hemogloblin, 28. gün-14. gün kontrol hemogloblin ve 28. gün-0. gün ferritin değerleri Kolmogorov-Smirnov testine göre parametrik dağıldığı için ANOVA testi ile incelendi. Parametrik dağılan veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer veriler non-parametrik olarak dağılıyordu. Non-parametrik dağılan veriler Kruskal Wallis testi ile incelendi. 28. gün-14. gün ferritin değerleri (p=0,012) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. 14. gün-0. gün doymamış demir bağlama kapasitesi (p=0,085) değerleri arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık saptandı.

Hastalar gruplara ayrıldıktan sonra hemogloblin değeri artışları hesaplandı. Her gün 1x1 oral demir kullanan (Grup 1), günaşırı 1x1 oral demir kullanan (Grup 2) ve günaşırı 2x1 oral demir kullanan (Grup 3) olgulardaki artışlar gruplar birbirleriyle karşılaştırılarak ayrı ayrı değerlendirildi. 0.-28. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 0,9 (-0,1, 3,7), Grup 2’de 1 (-0,3, 5,6) ve Grup 3’te 1,4 (-0,5, 3,3) olarak saptandı. 0.-14. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 0,6 (-1,3, 1,3), Grup 2’de 0,65 (-0,3, 4,2) ve Grup 3’te 0,9 (-0,9, 2,6) olarak saptandı. 14.-28. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 0,6 (-0,1, 2,4), Grup 2’de 0,55(-0,6, 1,4) ve Grup 3’te 0,4 (-0,1, 1,8) olarak saptandı (Tablo 6). Gruplar arası hemogloblin değerlerinin değişim hızı karşılaştırıldığına 0. gün-14.gün (p=0,386), 14. gün-28. gün (p=0,210) ve 0. gün-28.gün (p=0,984) olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Tablo 6. Gruplar arası hemogloblin değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması

PARAMETRE	ORTANCA (MİN-MAKS)	P- Değeri
1. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Hb Değişimi (g/dl)		

(0. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Hb Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	0,9(-0,1, 3,7)	<0,001
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	1(-0,3, 5,6)	0,002
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	1,4(-0,5, 3,3)	0,001
1. ve 2. Kontrol Vizit Arasındaki Hb Değişimi (g/dl) (0. gün-14. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Hb Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	0,6(-1,3, 1,3)	<0,001
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	0,65(-0,3-4,2)	<0,001
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	0,9(-0,9, 2,6)	<0,001
2. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Hb Değişimi (g/dl) (14. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Hb Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	0,6(-0,1, 2,4)	<0,001
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	0,55(-0,6, 1,4)	<0,001
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	0,4(-0,1, 1,8)	<0,001

Hastalar gruplara ayrıldıktan sonra serum demir değeri artışları hesaplandı. Her gün 1x1 oral demir kullanan (Grup 1), günaşırı 1x1 oral demir kullanan (Grup 2) ve günaşırı 2x1 oral demir kullanan (Grup 3) olgulardaki artışlar gruplar birbirleriyle karşılaştırılarak ayrı ayrı değerlendirildi. 0.-28.gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 58,65 (-63,3055), Grup 2’de 24 (-5,647) ve Grup 3’te ise 7 (-302,456) olarak saptandı. 0.-14. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 12,15 (-355,3089), Grup 2’de 20 (-19,564) ve Grup 3’te 4 (-299,110) olarak saptandı. 14.-28.gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 1,5(-93,353), Grup 2’de -5(-420,502) ve Grup 3’te 0,7(-44,452) olarak saptandı (Tablo 7). Gruplar arası serum demir değerlerinin değişim hızı karşılaştırıldığına 0.-14.gün (p=0,102), 14.-28. gün (p=0,585) ve 0.-28. gün (p=0,141) olarak hesaplandı ve gruplar arasında belirgin farklılık gözlemlenmedi.

Tablo 7. Gruplar arası serum demir değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması

PARAMETRE	ORTANCA (MİN-MAKS)	P- Değeri
1. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Serum Demir Değişimi ($\mu\text{g/dl}$) (0. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Serum Demir Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	58,65(-63,3055)	0,002
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	24(-5,647)	0,004
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	7(-302,456)	0,363
1. ve 2. Kontrol Vizit Arasındaki Serum Demir Değişimi ($\mu\text{g/dl}$) (0. gün-14. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Serum Demir Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	12,15(-355,3089)	0,094

Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	20(-19,564)	0,003
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	4(-299,110)	0,776
2. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Serum Demir Değişimi ($\mu\text{g/dl}$) (14. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Serum Demir Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	1,5(-93,353)	0,601
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	-5(-420,502)	0,586
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	0,7(-44,452)	0,955

Hastalar gruplara ayrıldıktan sonra doymamış demir bağlama kapasitesi değerleri hesaplandı. Her gün 1x1 oral demir kullanan (Grup 1), günaşırı 1x1 oral demir kullanan (Grup 2) ve günaşırı 2x1 oral demir kullanan (Grup 3) olgulardaki artışlar gruplar birbirleriyle karşılaştırılarak ayrı ayrı değerlendirildi. 0.-28. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de -44 (-415,187), Grup 2’de -38 (-256, 25) ve Grup 3’te -42 (-478, 251) olarak saptandı. 0.-14.gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de -35 (-421, 22), Grup 2’de -35,5 (-439, 23) ve Grup 3’te -10 (-150, 275) olarak saptandı. 14.-28. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 1,5 (-754,646), Grup 2’de -11 (-224, 354) ve Grup 3’te -24 (-459, 36) olarak saptandı (Tablo 8). Gruplar arası doymamış demir bağlama kapasitesi değerlerinin değişim hızı karşılaştırıldığına 0.-14. gün ($p=0.141$) ve 0.-28. gün ($p=0.328$) olarak hesaplandı ve gruplar arasında belirgin farklılık gözlemlenmedi. Fakat 14.-28.gün ($p=0.085$) doymamış demir bağlama kapasitesi değerlerinin değişim hızında gruplar arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlılık gözlemlendi

Tablo 8. Gruplar arası doymamış demir bağlama kapasitesi değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması

PARAMETRE	ORTANCA (MİN-MAKS)	P- Değeri
1. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi ($\mu\text{g/dl}$) (0. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	-44(-415,187)	0,015
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	-38(-256,25)	0,001
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	-42(-478,251)	0,125
1. ve 2. Kontrol Vizit Arasındaki Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi ($\mu\text{g/dl}$) (0. gün-14. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	-35(-421,22)	0,001
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	-35,5(-439,23)	0,001

Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	-10(-150,275)	0,460
2. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi Değişimi ($\mu\text{g/dl}$) (14. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	1,5(-93,353)	0,647
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	-11(-224,354)	0,981
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	-24(-459,36)	0,125

Hastalar gruplara ayrıldıktan sonra ferritin değeri artışları hesaplandı. Her gün 1x1 oral demir kullanan (Grup 1), günaşırı 1x1 oral demir kullanan (Grup 2) ve günaşırı 2x1 oral demir kullanan (Grup 3) olgulardaki artışlar gruplar birbirleriyle karşılaştırılarak ayrı ayrı değerlendirildi. 0.-28. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 21 (-8, 35), Grup 2’de 12 (-45, 48) ve Grup 3’te 28 (-22,9, 107,48) olarak saptandı. 0.-14. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 9 (-8,3, 0,43), Grup 2’de 19 (-37, 52) ve Grup 3 için de 13,6 (-22,129) olarak saptandı. 14.-28. gün kontrol vizitleri arasındaki değişim Grup 1’de 5 (-11,22), Grup 2’de -5 (-29,2, 23) ve Grup 3’te 3 (-66, 47) olarak saptandı (Tablo 9). Gruplar arası ferritin değerlerinin değişim hızı karşılaştırıldığına 0.-14. gün ($p=0,572$) ve 0.-28. gün ($p=0,258$) olarak hesaplandı ve gruplar arasında belirgin farklılık gözlemlenmedi. Fakat 14.-28. gün ($p=0,012$) ferritin değerlerinin değişim hızında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlemlendi.

Tablo 9. Gruplar arası ferritin değerlerinin 0.-14.-28. günlerdeki değişim hızının araştırılması

PARAMETRE	ORTANCA (MİN-MAKS)	P- Değeri
1. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Ferritin Değişimi (ng/dl) (0. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Ferritin Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	21(-8,35)	0,05
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	12(-45,48)	0,263
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	28(-22,9,107,48)	0,122
1. ve 2. Kontrol Vizit Arasındaki Ferritin Değişimi (ng/dl) (0. gün-14. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Ferritin Değişimi)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	9(-8,3, 0,43)	0,056
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	19(-37,52)	0,307
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	13,6(-22,129)	0,358
2. ve 3. Kontrol Vizit Arasındaki Ferritin (ng/dl)		

(14. gün-28. gün Kontrol Vizitleri Arasındaki Ferritin)		
Her gün 1x1 ilaç kullanan	5(-11, 22)	<0,001
Günaşırı 1x1 ilaç kullanan	-5(-29,2, 23)	0,002
Günaşırı 2x1 ilaç kullanan	3(-66, 47)	0,001

Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak yan etki profili incelendiğinde hastaların hiçbirinde ishal ve kusma semptomuna rastlanmadı. Bulantı, kusma, metalik tat ve şişkinlik semptomları her grup için ayrı ayrı ele alındı. Her grup için yapılan 14. gün ve 28. gün kontrollerde semptomların görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Metalik tat ve şişkinlik semptomları görülme sıklığı günaşırı 2x1 ilaç kullanımı olan grupta 3. kontrolde istatistiksel olarak sınırda anlamlı saptandı($p=0,094$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm hastaların gruplara ayrılmış olarak 2. ve 3. Kontrollerindeki yan etki profili

PARAMETRELER	HER GÜN 1X1 İLAÇ KULLANAN 2. KONTROL VİZİT	GÜNAŞIRI 1X1 İLAÇ KULLANAN 2. KONTROL VİZİT	GÜNAŞIRI 2X1 İLAÇ KULLANAN 2. KONTROL VİZİT	P-DEĞERİ	HER GÜN 1X1 İLAÇ KULLANAN 3. KONTROL VİZİT	GÜNAŞIRI 1X1 İLAÇ KULLANAN 3. KONTROL VİZİT	GÜNAŞIRI 2X1 İLAÇ KULLANAN 3. KONTROL VİZİT	P-DEĞERİ
Bulantı								
Var	0	1	1	0,542	1	2	4	0,18
Yok	19	17	14		18	16	11	
Metalik tat								
Var	0	0	1	0,284	1	1	4	0,094
Yok	19	18	14		18	17	11	
Şişkinlik								
Var	1	0	1	0,564	1	1	4	0,094
Yok	18	18	14		18	17	11	
Kabızlık								
Var	1	1	0	0,655	0	1	2	0,254
Yok	18	17	15		19	17	13	

5. TARTIŞMA

Demir yaşam fonksiyonlarının devamının sağlanması için temel elementlerden biridir. Bununla beraber vücut kendisini, serbest oksijen radikallerine dönüşerek toksik hale gelen aşırı miktardaki serbest demirden korumak zorundadır. Demir emiliminde bu dengeyi sağlamakla yükümlü birçok mekanizma görev almaktadır(14).

Diyetle alınan demirin %10'u hem formunda, %90 'ı hem olmayan iyonize demir formunda bulunur. Demir en çok duodenumdan emilir. Diyetle alınan hem olmayan iyonize demir, biyolojik olarak aktif olmayan Fe^{+3} formunda bulunur. Emilimin sağlanabilmesi için Fe^{+2} formuna ferrik redüktaz enzimiyle indirgenmesi gerekir(14). Fe^{+2} 'nin enterosite alımını sağlayan DMT1 adı verilen proteindir. Hem kaynaklı olan demir ise hem protein taşıyıcı 1 (HPC1) ile enterosite alındıktan sonra hem oksijenaz enzimi ile Fe^{+2} formuna indirgenir. Enterosit içerisindeki Fe^{+2} barsak epitel hücresinden ferroportin 1 ile bazolateral membrana salınır(14). Enterositte bazal membrana Fe^{+2} geçişini sağlayan ferroportin ayrıca hepatosit, makrofaj ve plasental sinsityotrofoblastlarda da salgılanmaktadır. Hephaestin tarafından Fe^{+2} formundaki demir tekrar Fe^{+3} (ferrik) forma dönüştürülür. Plazmadaki Fe^{+3} transferrin adı verilen karaciğerden sentezlenen ve iki demir bağlama alanı bulunan bir glikoprotein ile taşınır. Demirin en önemli hedef organı hematopoez için eritroid hücrelerdir. Ayrıca; hepatositler ve immün hücreler de demiri endositoz yoluyla almaktadır. Hücre içinde oluşan endozomdaki asidik ortamın etkisi ile demir ile transferrin ayrıştırılır ve Fe^{+3} tekrar Fe^{+2} forma dönüştürülür. Fe^{+2} endozomdan sitoplazmaya DMT1 ile geçer ve burada kullanılır. İhtiyaç fazlası demir ise ferritin olarak depolanır. Demir için en önemli depolar karaciğer ve makrofajlardır (14).

Hepsidin; karaciğerden salınan ve demir emilimindeki görevleri özellikle son yıllarda ortaya çıkmış bir peptittir. Hepsidin ince barsaktan demir emilimini azaltır, demirin makrofajdan ve eritrositten plazmaya salınımını baskılar. Böylece serum demirini azaltır(15). Vücutta demir miktarının artması ve inflamasyon ile hepsidin salınımı artmaktadır. Plazmaya demir salınımını sağlayan ferroportinlerin ekspresyonunu kontrol ederler. Hepsidin diurnal ritme sahip bir moleküldür(6). Sabah

verilen demir takviyesinin hepsidinin seviyesini yükselttiği ve böylece akşam alınan dozdaki demir emiliminin azalmasına sebep olduğu gösterilmiştir. Yine akşam alınan demirin 24 saat içerisindeki hepsidin düzeyini arttırarak sabah alınan demirin emilimini azalttığı tespit edilmiştir(65). Bu nedenle gün aşırı demir alımının, hepsidin düzeyindeki artışa bağlı oluşan demir emilimindeki azalmayı ortadan kaldırdığı düşünülmektedir.

Demir eksikliği anemisinin rehberlerde yer alan standart tedavisi günde 2-3 kez 60 mg oral demir içeren tabletlerin kullanılmasıdır(41). Ancak verilen fazla demirin hepsidin düzeyini arttırdığı buna bağlı olarak demir emilimini azalttığı son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır ve bu nedenden dolayı gūnaşırı demir tedavisi önerilmiştir(65). Ayrıca okul öncesi dönemdeki çocuklarda ve gebe popūlasyonda aralıklı demir tedavisinin efektif olduğu gösterilmiştir(66, 67).

İlk olarak 1943 yılında Hahn ve ark. tarafından köpekler üzerinde yapılan çalışmada mukozal blok teorisi ortaya atıldı(68). Bu teoriye göre; ilk dozdan sonra verilen demir dozu ilk doza kıyasla daha az emilmekte idi. Yüksek doz demire maruz kalan enterositlerin yeterince demir emilimi sağlayamadığı gösterildi ve emilimin aynı oranda sağlanabilmesi 5-6 gün geçmesi, yeni enterositlerin emilimde rol alması gerektiği gösterildi. Bu nedenle demir tedavisinin haftalık uygulanmasının emilimi arttırabileceği düşünüldü (68). Sonraki zamanlarda bu teori çeşitli hayvan deneyleri ile desteklendi(69). Granick ve ark.'nın 1946 yılında yaptıkları çalışmada, gine domuzlarına yüksek doz demir verilmiş ve duodenal mukozal hücrelerde ferritin kristalleri oluştuğu ve bu kristallerin 3-6 gün boyunca hücrelerde varlığını sürdürebildiği gösterilmiştir(70). Bu çalışma ile demir emiliminde ferritin rolü olabileceği öngör÷lmüştür. Daha sonra 1963 yılında Crosby ve ark. tarafından mukozal blok teorisi modifiye edildi ve deney hayvanlarında yapılan incelemelerde duodenal mukozadaki demir içeriğinin demir emiliminde rolü olduğu belirlendi(71). 1960'lı yıllarda ise demir emilim mekanizmaları insanlar üzerinde araştırılmaya başlandı. 1998 yılında Hallberg ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hayvan deneylerinin tam tersi bir sonuçla karşılaşıldı. Bu çalışmaya göre hayvan deneylerinin aksine ilk verilen demir dozu, sonrasında verilen dozlar üzerine etki etmemekte ve demir emilimini azaltmamakta idi(72).

Young ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışmada demir homeostazında hepsidin rolü ortaya konuldu. Yapılan bu çalışmada, genç kadınlarda hepsidin düzeyi ve demir emilimi arasında negatif korelasyon olduğu gösterildi(73). Yine aynı dönemlerde Zimmermann ve ark; genç kadınlarda diyetle alınan demir biyoyararlanımında hepsidinin önemli bir prediktör olduğunu ortaya koymuştur(8). 2017 yılında Sangkhae ve Nemeth, demir homeostazının düzenleyici hormonu olarak belirttikleri hepsidinin, demir eksikliği durumunda hepatik BMP-SMAD yolağı ile ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir. Dolaşan hepsidin düzeyinin azalması ile birlikte ferroportin ve DMT-1'in enterositlerdeki ekspresyonunun arttığı ve böylece demir emiliminin arttığı belirtilmiştir(74).

Moretti ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada anemi olmaksızın demir eksikliği bulunan ($Hb > 11,7$ gr/dl ve ferritin < 20 ng/dl) 54 kadın hastaya, çeşitli dozlarda iki gün işaretlenmiş oral ferröz sülfat verildi. Çalışmanın amacı demir replasmanından sonra akut hepsidin yüksekliğini göstermekti. 60 mg, 80 mg, 160 mg ve 240 mg elementer demir verilmesi sonrası ilk 24 saatte plazma hepsidin düzeyinde belirgin artış saptandı($p < 0,05$). Doz artışı ile birlikte fraksiyone demir emiliminin azaldığı gösterildi($p < 0,01$). Ancak total demir emiliminin doz artışı ile birlikte arttığı tespit edildi ($p < 0,01$) (65). Yine aynı çalışmada 2x60 mg demir verilen grupta, saat 10:00, 16:00 ve ertesi sabah saat 08:00'da bakılan plazma hepsidin düzeylerinde anlamlı farklılıklar izlendi($p < 0,01$). İlk dozdan sonra, öğlen dozundaki demir emilimi ilk doza göre %26, ertesi sabah bakılan demir emilimi ise %46 azalmış olarak saptandı ($p < 0,01$). Total demir emilimi açısından; 2x60 mg verilen grupta, 1x60 mg verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Moretti ve ark.'nın yaptığı çalışma bizim çalışmamıza kıyasla değerlendirilme süresi olarak (2 gün) kısa idi(65).

Stoffel ve ark. 2017 yılındaki ilk çalışmalarında, demir eksikliği bulunan anemisi bulunmayan 40 kadın hastayı iki gruba ayırdı(7). İlk gruba 60 mg elementer demir 14 gün boyunca her gün (grup A), ikinci gruba ise 28 gün boyunca gün aşırı olarak (grup B) verildi. Günaşırı demir verilen grupta, demir emilimi istatistiksel olarak anlamlı artmış saptandı (%16,3 ve %21,8, $p < 0,01$). Total demir emilimi iki grup için benzer olarak izlendi($p < 0,05$). Grup A hastalarda serum hepsidin düzeyi belirgin olarak artmış izlendi(7). Aynı ekip tarafından yapılan ikinci çalışmada; dozların gün

içerisine bölünmesinin hepsidin düzeyi ve demir emilimine etkisinin incelenmesi amacıyla hastalar randomize gruplara ayrıldı. Grup 1'e saat 08:00'da 120 mg elementer demir verilirken grup 2 hastalara 08:00'da 60 mg ve 18:00'da 60 mg olmak üzere toplam 120 mg elementer demir verildi. Her iki grupta serum hepsidin düzeyinde anlamlı artış saptandı($p<0,001$). Günde 2 kez demir verilen gruptaki hepsidin artışı, günde tek doz verilen gruba kıyasla daha yüksek olarak saptandı($p=0,013$). Günde tek doz demir verilen grupta serum hepsidin ve fraksiyone demir emilim düzeyi korele seyreliyordu (1. gün için $p=0,035$, 2. gün için $p=0,001$, 3. gün için $p=0,001$). Günde iki doz olarak demir replasmanı yapılan grupta ise hepsidin ve fraksiyone demir emilimi 1. gün için korele seyretilmiş ($p=0,013$) ancak 2. ve 3. günler korelasyon saptanmamıştır (2. gün için $p=0,17$, 3. gün için $p=0,33$). Bölünmüş dozlamada fraksiyone ve total demir emiliminde artış gözlemlenmedi(7).

Stoffel ve ark.'nın 2019 yılında yayınlanan çalışmasında; demir eksikliği anemisi olan 16 kadında yüksek doz verilen oral demir (100mg, 200 mg) tedavisinin serum hepsidin seviyesini 24 saat boyunca arttırdığını, bu etkinin 48 saat boyunca sürmediği gösterilmiştir(6). Fraksiyone demir emiliminin bir sonraki gün azaldığı fakat 48. saatten sonra bazal emilim düzeyine ulaştığı gösterilmiştir. Bu durum mukozal blok teorisi ile tezat düşmektedir. Fraksiyone demir emiliminin 200 mg demir alan olgularda, 100 mg alanlara kıyasla daha az olduğu bu çalışmada ispatlanmıştır. Hastalar bu çalışmada 6 gün boyunca takip boyunca takip edildi. Hastalara 2. gün, 3. gün ve 5. gün olarak üzere işaretlenmiş ferröz sülfat verildi. İlk gruba 100 mg demir ikinci gruba ise 200 mg demir verildikten sonra 2. gün, 3. gün ve 5. gün serum hepsidin düzeyleri değerlendirildi. Serum hepsidin düzeyinin zamana bağlı olarak her iki grupta da arttığı gösterildi($p<0,001$). Her iki dozlamada da serum hepsidin düzeyi 3. günde, 2 ve 5. günlere kıyasla anlamlı olarak artmış izlendi (2. gün için $p<0,002$, 5. gün için $p<0,001$). Serum hepsidin düzeyinde 2 ve 5. günler arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı zamanda her iki dozlamada da bakılan fraksiyone ve total demir emilimi 2. günde ve 5. günde, 3. güne göre anlamlı artmış olarak izlendi($p<0,001$). Dozdan bağımsız olarak, fraksiyone ve total demir emiliminde 2. gün ve 5. gün arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki doz için de ferritin düzeyi incelendiğinde, ferritin düzeyi 3. günde ve 5. günde, 2. güne göre anlamlı artmış olarak saptandı($p<0,05$). Serum demir değeri ve transferrin saturasyonu 3. günde ve 5. günde,

2. güne göre anlamlı artmış olarak izlendi ($p<0,05$) ancak 3. gün ve 5. gün arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Total demir bağlama kapasitesi ise 3. günde ve 5. günde, 2. güne göre anlamlı azalmış olarak saptandı ($p<0,05$, $p<0,01$) ancak yine 3. gün ve 5. gün arasında anlamlı bir fark saptanmadı. 100 mg demir alan grup yan etki profili açısından değerlendirildiğinde bulantı, kusma ve ishal gibi semptomlar %40 daha az görüldü. Fakat yan etki açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,105$)(6). Sonuç olarak 2017'deki ilk çalışmayla birleştirildiğinde anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği bulunan olgularda demir replasmanında gün aşırı dozlama şemasının fraksiyone demir emilimini arttırdığı ve bu emilimin düşük doz rejiminde daha fazla olduğu ispat edilmiştir. Bizim çalışmamızda ferritin düzeylerine grup içi zamansal düzlemde baktığımızda 0. ve 28. günlerde, grup 1 ($p=0,05$), grup 2 ($p=0,2$) ve grup 3 ($p=0,122$) için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Fakat 14. ve 28. günlerde grup 1 ($p<0,001$) grup 2 ($p<0,002$) ve grup 3 ($p=0,001$) için istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi. Gruplar arasında ferritin değişim hızı karşılaştırıldığında ise her gün 1x1 alan grupta artış daha fazla gösterildi (her 1x1 alan grup için ortanca değer: 5(-11,22)). Bu sonuçlar bize hemoglobin seviyeleri yükseldikten sonra ferritin artışının anlamlı olduğunu düşündürdü. Zamansal düzlemde serum demir düzeyleri değerlendirildiğinde, grup 1 ($p=0,002$) ve grup 2 ($p=0,004$) açısından demir düzeyinde anlamlı bir artış saptandı. Grup 3'de ($p=0,363$) ise anlamlı bir fark saptanmadı. Doymamış demir bağlama kapasitesi değerlendirildiğinde; grup 1 ($p=0,013$) ve grup 2 ($p=0,001$) hastalarda 28. günün sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Grup 3 hastalarda ise doymamış demir bağlama kapasitesi açısından anlamlı bir azalma saptanmadı ($p=0,123$). Yan etki açısından bakıldığında ise; bizim çalışmamızda hiçbir olguda kusma ve ishal semptomlarına rastlanmadı. Bulantı ve kabızlık semptomlarında ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. İkinci ve üçüncü kontrol günlerinde metalik tat ($p=0,09$) ve şişkinlik ($p=0,09$) grup 3 hastalarda daha fazla saptandı.

Kaundal ve ark., 2019 yılında yayınladıkları çalışmalarında demir eksikliği anemisi olan toplam 62 hastayı randomize olarak iki gruba ayırmışlardır(75). Bir gruba günde iki defa ve toplamda 120 mg elementer demir/gün olacak şekilde ($n=31$) diğer gruba ise günde bir kez toplamda gün aşırı 120 mg elementer demir olacak şekilde ($n=31$) oral demir tedavisi verilmiş ve Hb artışı, hepsidin seviyesi ve yan etki

profili incelenmiştir. Çalışmada 3. hafta sonunda Hb değerinin ≥ 2 gr/dl yükselmesi referans olarak alınmıştır. Günde iki defa demir verilen grupta bu referansın elde edilmesi yüzde %33,3 olarak görülürken gün aşırı 1x1 demir verilen grupta bu oran %6,5 olarak izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Plazma hepsidin düzeyleri açısından ise 2 grup arasında belirgin bir fark saptanmamıştır($p=0,8$). Yan etki açısından bakıldığında, gün aşırı 1x1 ilaç kullanımı olan grupta bulantı %22,5 olarak görülürken, 2x1 her gün demir kullanımı olan grupta %38,7 oranında ve anlamlı olarak daha sık izlenmiştir ($p=0,03$). İki grup arasında dispepsi, kusma, kabızlık ve ishal açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir(75). Bu çalışmada önceki çalışmaların aksine bir sonuç bulunmasının nedeni olarak, her derecede anemiye çalışmaya dahil etmiş olmaları gösterilebilir. Bu çalışmaya katılan hastaların Hb median değerleri 8,9 gr/dl olarak izlenmiştir ve bu medyan değer literatürdeki benzer çalışmalardan daha düşüktür. Yine bu çalışmada hepsidin düzeyinin değişmemiş bulunması önceki çalışmalarda her gün demir alımı olan hastalarda hepsidin düzeyinin artmış olarak bulunması ile tezat oluşturmaktadır(6).

Karakoç ve ark. , 2021 yılında gebeliğin ikinci trimesterindeki (14-28 hafta) 264 gebe kadında günlük ve gūnaşırı demir tedavisinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışma yapmıştır(76). Hastalara her gün ve gūnaşırı olarak 100 mg ferröz sülfat verilmiş ve 2 ay sonunda hastalarda hemoglobin ve ferritin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da 2. ayın sonundaki hemoglobin ve ferritin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,05$). Bu çalışma zamansal düzlemde yapılmış olup iki grup arasındaki hemoglobin ve ferritin düzeyi değişimini karşılaştırmaması bakımından eksiklikler içermektedir. Bu çalışmada yan etki profili açısından, her gün ilaç kullanımı olan grupta yan etki sıklığı %41,1 olarak görülürken, gūnaşırı demir alan grupta %15,7 olarak izlenmiştir. İki grup arasında yan etki profili açısından kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmiştir($p=0,005$). Bizim çalışmamızda da her üç gruptaki olgularda 28.günün sonunda Hb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı($p<0,001$). Gruplar arası hemoglobin değişim düzeyi değerlendirildiğinde ise herhangi bir fark gözlenmedi. Her üç tedavi protokolünde de tedavi yanıtı gözlemlendi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları görece hasta sayısının az olması, erkek cinsiyette hasta bulunmaması ve çalışmanın geriye yönelik tasarımıdır. Ancak çalışmamız güncel alanda yapılan bir çalışma olması, gerçek yaşam verilerini içermesi ve literatüre uyumlu bulgular içermesi açısından değerlidir. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda üç farklı tedavi modalitesinin verileri değerlendirilmiş olup bunların hem kendi içlerinde hem de birbirileri arasındaki değişim ve yanıtları değerlendirilmiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, bizim çalışmamızda demir eksikliği tedavisinde uygulanan klasik oral demir replasman tedavisinin alternatif tedavi modaliteleriyle karşılaştırılması yapılmıştır. Etkinlik açısından hemoglobin ve ferritin değerleri değerlendirilmiştir. Etkinlik açısından tek fark 14. ve 28. günler arasındaki ferritin değerlerinde gözlemlendi. Her gün 1x1 oral demir tedavisi kullanan grupta 14. ve 28. günler arasında ferritin değerleri artışının daha yüksek olduğu bulundu. Ancak hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında fark olmadığı için ve aynı zamanda 0. ve 28. günlerdeki ferritin değerleri açısından gruplar arasında fark olmadığından, etkinlik açısından her üç grup eşit olarak değerlendirildi.

Yan etkiler temel olarak gastrointestinal yan etkiler açısından değerlendirildi. Günaşırı 2x1 oral demir tedavisi alan grup istatistiksel olarak sınırda anlamlı olmak üzere daha yüksek yan etki oranına sahip olduğundan, diğer gruplara kıyasla hasta tolerasyonunun daha düşük olacağını öngörüyoruz. Her gün 1x1 ve günaşırı 1x1 oral demir tedavisi alan gruplar arasında etkinlik ve yan etki farkı olmadığından hasta toleransı, tedaviye uyum ve farmakoeconomik açıdan günaşırı 1x1 oral demir kullanmanın en uygun tedavi yöntemi olduğunu düşünüyoruz.

Aynı zamanda bizim çalışmamız; ilk olarak deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla karşımıza çıkan oral demir dozu ve kullanım sıklığının hepsidin düzeyleri üzerindeki etkisi ve bu bulguların klinik çalışmalarla uyumluluğunu değerlendiren çalışmalardan biridir.

Çalışmamızın sonucu olarak hem tedaviye yanıt hem de yan etki sıklığı değerlendirildiğinde günaşırı 1x1 oral demir kullanımı daha düşük doz kullanımına rağmen eşit etkinlik, farmakoeconomik ve hasta uyumu açısından ön plana çıkmaktadır. Bugüne kadar olan çalışmalarda günaşırı oral demir tedavisinin demir emilimi, tedavi yanıtı, hasta uyumu ve yan etki profili açısından etkinliği gösterildi. Ama hâlâ bu verilerin daha büyük prospektif randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(5):615-24.
2. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2016;2016(1):57-66.
3. CDC A. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-3):1-29.
4. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine*. 2015;372(19):1832-43.
5. Cook JD, Reddy MB. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(1):117-20.
6. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232.
7. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet Haematology*. 2017;4(11):e524-e33.
8. Zimmermann MB, Troesch B, Biebinger R, Egli I, Zeder C, Hurrell RF. Plasma hepcidin is a modest predictor of dietary iron bioavailability in humans, whereas oral iron loading, measured by stable-isotope appearance curves, increases plasma hepcidin. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(5):1280-7.
9. Sheikh AB, Javed N, Ijaz Z, Barlas V, Shekhar R, Rukov B. Iron deficiency anemia in males: a dosing dilemma? *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2021;11(1):46-52.
10. Auerbach M, Schrier S. Treatment of iron deficiency is getting trendy. *The Lancet Haematology*. 2017;4(11):e500-e1.
11. Turgeon ML. *Clinical hematology: theory and procedures*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
12. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine 20/E (Vol. 1 & Vol. 2)(ebook)*: McGraw Hill Professional; 2018.
13. Organization WH. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. World Health Organization; 2011.
14. GÜRSEL O, İbrahim E, KÜREKÇİ AE. Demir metabolizması ve bozuklukları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2015;9(1):71-7.
15. ÇİFCİ A, ÖZKAN M. Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2018;1(2):40-4.

16. Auerbach M, Mentzer W, Tirnauer J. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults. UpToDate. com. Retrieved from: [https://www.uptodate.com/contents/causes ...](https://www.uptodate.com/contents/causes...); 2020.
17. Philip KE, Sadaka AS, Polkey MI, Hopkinson NS, Steptoe A, Fancourt D. The prevalence and associated mortality of non-anaemic iron deficiency in older adults: a 14 years observational cohort study. *British journal of haematology*. 2020;189(3):566-72.
18. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011;46(2):159-65.
19. Barton JC, Wiener HH, Acton RT, Adams PC, Eckfeldt JH, Gordeuk VR, et al. Prevalence of iron deficiency in 62,685 women of seven race/ethnicity groups: The HEIRS Study. *PloS one*. 2020;15(4):e0232125.
20. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
21. Spencer B. Blood donor iron status: are we bleeding them dry? *Current opinion in hematology*. 2013;20(6):533.
22. Khadem G, Scott I, Klein K. Evaluation of iron deficiency anaemia in tertiary hospital settings: room for improvement? *Internal medicine journal*. 2012;42(6):658-64.
23. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, You JY, Chen CC. Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *American journal of hematology*. 2005;78(2):108-12.
24. Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron status of vegetarian adults: a review of literature. *American journal of lifestyle medicine*. 2018;12(6):486-98.
25. Fan FS. Iron deficiency anemia due to excessive green tea drinking. *Clinical case reports*. 2016;4(11):1053.
26. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American journal of hematology*. 2007;82(11):996-1000.
27. Corazza G, Valentini R, Andreani M, D'anchino M, Leva M, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1995;30(2):153-6.
28. Hershko C, Lahad A, Kereth D. Gastropathic sideropenia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18(2):363-80.
29. Kulnigg-Dabsch S, Resch M, Oberhuber G, Klinglmueller F, Gasche A, Gasche C, editors. Iron deficiency workup reveals high incidence of autoimmune gastritis with parietal cell antibody as reliable screening test. *Seminars in hematology*; 2018: Elsevier.
30. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CD, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case–control study. *Journal of internal medicine*. 2019;285(2):205-14.
31. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wünsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *American journal of kidney diseases*. 1995;26(2):292-9.

32. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(3):326-33.
33. Rector WG. Pica. *Journal of general internal medicine*. 1989;4(6):512-3.
34. Watson W, Luke R, Inall J. Beeturia: Its incidence and a clue to its mechanism. *British medical journal*. 1963;2(5363):971.
35. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2013;88(4):261-4.
36. Naigamwalla DZ, Webb JA, Giger U. Iron deficiency anemia. *The Canadian Veterinary Journal*. 2012;53(3):250.
37. Hempel EV, Bollard ER. The evidence-based evaluation of iron deficiency anemia. *Medical Clinics*. 2016;100(5):1065-75.
38. Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. *The American journal of medicine*. 1964;37(1):62-70.
39. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *American family physician*. 2007;75(5):671-8.
40. Cacoub P, Vandewalle C, Peoc'h K. Using transferrin saturation as a diagnostic criterion for iron deficiency: A systematic review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2019;56(8):526-32.
41. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2016;91(1):31-8.
42. Cook J, editor *Clinical evaluation of iron deficiency*. Seminars in hematology; 1982.
43. Koorts AM, Viljoen M. Acute phase proteins: Ferritin and ferritin isoforms. *Acute phase proteins-regulation and functions of acute phase proteins: Citeseer*; 2011.
44. Brittenham GM, Andersson M, Egli I, Foman JT, Zeder C, Westerman ME, et al. Circulating non-transferrin-bound iron after oral administration of supplemental and fortification doses of iron to healthy women: a randomized study. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(3):813-20.
45. Cavallaro F, Duca L, Pisani LF, Rigolini R, Spina L, Tontini GE, et al. Anti-TNF-mediated modulation of prohepcidin improves iron availability in inflammatory bowel disease, in an IL-6-mediated fashion. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;2017.
46. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. *Journal of general internal medicine*. 1992;7(2):145-53.
47. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical chemistry*. 1998;44(1):45-51.
48. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematology/Oncology Clinics*. 2014;28(4):729-45.
49. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(23):1691-5.

50. Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(12):3222-7.
51. Verdon F, Burnand B, Stubi CF, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *Bmj*. 2003;326(7399):1124.
52. Raje D, Mukhtar H, Oshowo A, Ingham Clark C. What proportion of patients referred to secondary care with iron deficiency anemia have colon cancer? *Diseases of the colon & rectum*. 2007;50(8):1211-4.
53. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(2):e0117383.
54. Valberg L. Plasma ferritin concentrations: their clinical significance and relevance to patient care. *Canadian Medical Association Journal*. 1980;122(11):1240.
55. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit TL. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia: a randomized clinical trial. *Jama*. 2017;317(22):2297-304.
56. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Current medical research and opinion*. 2013;29(4):291-303.
57. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2013;88(2):97-101.
58. Abdulrehman J, Tang GH, Auerbach M, Santesso N, Sholzberg M. The safety and efficacy of ferumoxytol in the treatment of iron deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2019;59(12):3646-56.
59. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, Bernard KE, Auerbach M, Kaper RF, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: a randomized trial. *American journal of hematology*. 2018;93(5):683-90.
60. Muady GF, Bitterman H, Laor A, Vardi M, Urin V, Ghanem-Zoubi N. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in Internal Medicine Departments. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16(1):1-8.
61. Achebe MM, Gafer-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2017;129(8):940-9.
62. Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;110(1):2-7.
63. Röhrig G, Steinmetz T, Stein J, Geisel T, Virgin G, Schaefer R, et al. Efficacy and tolerability of ferric carboxymaltose in geriatric patients with anemia. Data from three non-interventional studies. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2014;156:48-53.

64. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40(9):1058-65.
65. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;126(17):1981-9.
66. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Malave HG, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(10).
67. De-Regil LM, Jefferds MED, Sylvestsky AC, Dowswell T. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(12).
68. Hahn P, Bale W, Ross J, Balfour W, Whipple G. Radioactive iron absorption by gastro-intestinal tract: influence of anemia, anoxia, and antecedent feeding distribution in growing dogs. *The Journal of Experimental Medicine*. 1943;78(3):169.
69. Fairweather-Tait SJ, Swindell TE, Wright A. Further studies in rats on the influence of previous iron intake on the estimation of bioavailability of Fe. *British Journal of Nutrition*. 1985;54(1):79-86.
70. Granick S. NAL Mucosa as a direct response to iron feeding. The function of ferritin in the regulation of iron absorption.
71. Crosby WH. Editorial review: the control of iron balance by the intestinal mucosa. *Blood*. 1963;22(4):441-9.
72. Hallberg L. Combating iron deficiency: daily administration of iron is far superior to weekly administration. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(2):213-7.
73. Young MF, Glahn RP, Ariza-Nieto M, Inglis J, Olbina G, Westerman M, et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(2):533-8.
74. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the iron homeostatic hormone hepcidin. *Advances in nutrition*. 2017;8(1):126-36.
75. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, Jain A, Nampoothiri RV, Mishra K, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Annals of Hematology*. 2020;99(1):57-63.
76. Karakoc G, Orgul G, Sahin D, Yucel A. Is every other day iron supplementation effective for the treatment of the iron deficiency anemia in pregnancy? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022;35(5):832-6.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: İbrahim Nahit Şendur

Doğum yeri ve tarihi:

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi:

Yabancı dili: İngilizce

II.Eğitimi

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi(2004-2008)

Yeditepe Üniveristesi Tıp Fakültesi (2008-2015)

III. Görev Yerleri

- Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2015 (Pratisyen Tabip Devlet Hizmet Yükümlülüğü)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilimdalı (2017-2018)
- T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 2018-Halen (Asistan Doktor)

9. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

