



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA KARDİYAK
REPOLARİZASYON PARAMETRELERİ VE
EKOKARDİYOĞRAFİK KALP DUVARI ÖLÇÜMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fadime DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İLİ 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA KARDİYAK
REPOLARİZASYON PARAMETRELERİ VE
EKOKARDİYOĞRAFİK KALP DUVARI ÖLÇÜMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Fadime DEMİR

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Dilek GÜRLEK GÖKÇEBAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde büyük emeği olan, hoşgörülü, naif yaklaşımla örnek aldığım, hekimlik tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam Prof. Dr. Sacit GÜNBEY'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın planlanmasında, yürütülmesinde ve yazımı aşamasında destek olan, her aşamasında vakit ayırıp yardımcı olan, sayın tez danışmanım Doç. Dr. Dilek Gürlek Gökçebay'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince kendisinden çok şey öğrendiğim, tez çalışmamın planlanmasında, veri toplama aşamasında destek olan ve her aşamasında vakit ayırıp yardımcı olan ve aynı zamanda manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ablam Dr. Şeyma Kayalı'ya teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında her konuda destek ve yardımlarını eksik etmeyen Klinik Eğitim Sorumlumuz Doç Dr. Aslı Çelebi Tayfur ve idari sorumlumuz Doç. Dr. Mehmet Fatih Kışlal başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği hocalarına; uzman doktorlarına, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Ecem Karaokur, Dr. Gizem Eşme Kocaman, Dr. Emel Düzgün başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hastanemiz hemşire, sekreter ve yardımcı personeline teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel verilerinin değerlendirilmesinin her aşamasında vakit ayırıp yardımcı olan sevgili arkadaşım Dr.Berna Yazar Aslan'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana destek olan, sevgisini ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Ömer İldeniz Demir'e; doğduğu andan itibaren hayatı daha da anlamlandırıp güzelleştiren biricik oğlum İbrahim Kağan Demir'e, tüm hayatım boyunca sevgi ve desteğini yanımda hissettiğim, sevgili annem İsmet Erdem; sevgili babam Cemil Erdem; abim Orhan Selçuk Erdem'e ve varlıklarıyla hayatımızı güzelleştiren ve büyük bir aile olmamızı sağlayan eşimin ve abimin sevgili ailesine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DEMİR VE DEMİR METABOLİZMASI.....	3
2.1.1. Demir ve Oksidatif Stres	3
2.1.2. Demirin Vücuttaki Dağılımı.....	4
2.1.3. Demirin Besinlerle İlişkisi ve Emilimi.....	5
2.1.3.1. İntestinal Demir Emilimi.....	7
2.1.3.2. Demirin Diğer Hücreler Tarafından Alınması	8
2.1.4. Demir Homeostazı.....	9
2.1.4.1. Sistemik Demir Düzenlenmesinin Kontrolü	9
2.1.4.2. Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesinin Kontrolü.....	10
2.1.5. Demirin Depolanması	11
2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	12
2.2.1. Demir Eksikliği Etiyolojisi.....	13
2.2.1.1. Alım Eksikliği ve Artmış Demir İhtiyacı.....	13
2.2.1.2. Emilim Bozukluğu	14
2.2.1.3. Kan Kaybı	14
2.2.2. Klinik Belirti ve Bulgular.....	16
2.2.3. Tanı ve Laboratuvar	17
2.2.4. Ayırıcı Tanı	21
2.2.5. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi.....	22
2.2.5.1. Önlenmesi	22
2.2.5.2. Medikal tedavi.....	25

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİNİN KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ	28
2.3.1. Patofizyoloji	28
2.3.2. Tanı Metodları	30
2.3.2.1. Elektrokardiyografi	30
2.3.2.2. Transtorasik Ekokardiyografi.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	35
3.2. ARAÇ-GEREÇ VE LABARATUVAR YÖNTEMLERİ	35
3.3. ELEKTROKARDİYOĞRAFI	36
3.4. TRANSTORASİK EKOKARDİYOĞRAFI (TTE)	37
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	53
KAYNAKLAR	54
ÖZGEÇMİŞ.....	61
EKLER.....	62
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	62
EK-2. TEZ KABUL ONAY FORMU	65
EK-3. BEYAN FORMU.....	74
EK-4. HASTA TAKİP FORMU	75

KISALTMALAR DİZİNİ

AF	: Atrial Fibrilasyon
ALAS1	: Delta-Aminolevulinat Sentaz1
BMP	: Kemik Morfogenetik Protein
CHr	: Retikülosit
DCytB	: Duodenal Sitokrom B (Ferrik Redüktaz)
DE	: Demir Eksikliği
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DMT-1	: Divalent Metal Transporter-1 (İki Değerlikli Metal Taşıyıcı)
EKG	: Elektrokardiyografi
Fe⁺²	: Ferröz Demir
Fe⁺³	: Ferrik Demir
FtH	: H-Ferritin (Ağır Zincir)
FtL	: L-Ferritin (Hafif Zincir)
HAMP	: Hepsidin Anti Mikrobiyal Peptid
HCP 1	: Hem Taşıyıcı Protein 1
Hct	: Hematokrit
Heph	: Hephistin
HFE	: Hemakromatoz
Hgb	: Hemoglobin
HJV	: Hemojuvelin
HO-1	: Hem Oksijenaz-1
IRE	: Demir Duyarlı Element (İron Responsive Element)
IRP	: Demir Düzenleyici Protein (İron Regülatuar Protein)
IVST	: İnverventriküler Septum Kalınlığı
KF	: Kısalma Fraksiyonu
KH	: Kalp Atım Hızı
LV CO	: Sol Ventrikül Kardiyak Output
LV EF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LV KF	: Sol Ventrikül Kısalma Fraksiyonu
LV MI	: Sol Ventrikül Myokardiyal Kitle İndeksi

LV	: Sol Ventrikül
LVDD	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemogloblin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MTP1=Fpn1=ireg1	: Ferroportin 1
MVA	: Malign Ventriküler Aritmiler
PVCs	: Prematür Ventriküler Kontraksiyon
Pw dis	: P Dalga Dispersiyonu
Pw max	: Maksimum P Dalga Süresi
Pw min	: Minumum P Dalga Süresi
Pw	: P Dalgası
PWT	: Posterior Duvar Kalınlığı
QT dis	: QT Dispersiyonu
QT	: QT intervali
QTc dis	: Düzeltilmiş QTc Dispersiyonu
QTc	: Düzeltilmiş QT İntervali
RBC	: Kırmızı Küre (Eritrosit) Sayısı
RDW	: Kırmızı Küre Dağılım Genişliği
SCD	: Ani Kardiyak Ölüm
SD	: Serum Demir Düzeyi
SDBK	: Toplam Serum Demir Bağlama Kapasitesi
SMAD	: Sinyal Transdüseri
STAT	: Transkripsiyon Aktivatörü
STfR	: Serum Transferrin Reseptör
Tf	: Transferrin
Tfsat	: Transferrin Saturasyonu
Tp-Te dis	: T Dalga Dispersiyonu
Tp-Te	: Tp-Te intervali
TTE	: Transtorasik Ekokardiografi
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VT	: Ventriküler Taşikardi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Cinsiyet ve Yaşa Göre Günlük Demir İhtiyacı	4
Tablo 2. Demir Emilimini Arttıran ve Azaltan Faktörler	6
Tablo 3. Demir Eksikliğinin Nedenleri	15
Tablo 4. Hgb, Hct ve MCV'nin Normal Ortalama ve Alt Sınır Değerleri	19
Tablo 5. Demirden Zengin Besinler	23
Tablo 6. Demir Tedavisine Yanıt	26
Tablo 7. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı (n=135)	39
Tablo 8. Grupların Demografik Özelliklerinin ve Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırması.....	40
Tablo 9. Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 10. Grupların Elektrokardiyografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 11. Ferritin, Hematokrit, Hemoglobin Düzeyleri ve Elektrokardiyografik Parametreler arasındaki korelasyon	43
Tablo 12. Grupların TTE Özelliklerinin Karşılaştırılması	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Demir ve serbest oksijen radikalleri arasındaki reaksiyon	4
Şekil 2. Duodenumdan Demirin Emilimi	8
Şekil 3. Aritmi öngören parametreler	30
Şekil 4. Çalışma Grubundaki Cinsiyet Dağılım Yüzdesi (n=135).....	39
Şekil 5. Katılımcıların Yaş Gruplarının Dağılımı (n = 135)	40



ÖZET

Giriş: Serum demir parametrelerinin kardiyovasküler sağlık ile yakın ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu parametrelerin fazlalığı ya da azlığı önemli kardiyak problemlere yol açabilir. Özellikle demir eksikliğinin sol ventrikül disfonksiyonunun yanı sıra; sinüs taşikardisi, T dalga ve atrioventriküler iletim anormallikleri, prematür supraventriküler ve ventriküler atımlar gibi elektrokardiyografik değişikliklere neden olduğu farklı erişkin klinik çalışmalarında mevcuttur.

Amaç: Demir eksikliğinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar çocuklarda sınırlı sayıda olup bu amaçla çalışmamızda düşük demir depolarının aritmi öngörmeye kullanılan kardiyak repolarizasyon parametreleri (Pw dis, Tp-Te dis vb) üzerine etkisini değerlendirmenin yanısıra; transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV EF), sol ventrikül kısalma fraksiyonu (LV KF), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDd), posterior duvar kalınlığı (PWT), interventriküler septum kalınlığı (IVST) gibi kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Göğüs ağrısı, üfürüm, spora katılım öncesi değerlendirme gibi çeşitli nedenlerle Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne sevk edilen ve yapısal kalp hastalığı olmayan 2-18 yaş arasındaki 135 olgu (84'ü kız, 51'i erkek) prospektif olarak incelendi. Olgular serum ferritin seviyelerine göre üç gruba ayrılarak (Grup 1: ferritin <15 ng/mL (n = 48); Grup 2: ferritin 15-25 ng/mL (n = 51); Grup 3: ferritin >25 ng/mL (n = 36)) 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile değerlendirildi. Tüm EKG'ler tarayıcıda tarandıktan sonra bilgisayar ortamına aktarılarak MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts, U.S.A) isimli program yardımı ile hastaların Pw (ms), Pw max (ms), Pw min (ms); QT (ms); Tp-Te (ms) ölçümleri yapıldı. Bazal 2D sisto-diyastolik ve M-modu EKO kayıtları kullanılarak LVDd; IVST ve PWT kayıt altına alındı. M-modu ölçümlerinden LV EF ile LV KF hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya katılan olguların olguların 84'ünü kız (% 62,2), 51'ini erkek olgular (%37,8) oluşturmaktadır. Grupların yaş ortalaması benzer özellik göstermektedir (grup 1'in ortalama yaşı 9 yaş 5 ay, grup 2'in ortalama yaşı 9 yaş 2

ay, grup 3'ün ortalama yaşı 9 yaş 5 ay). Ferritin düzeyi düşük olgularda Pw, Pw max ve Pw dis; QT, QTc ve QTc dis; Tp-Te, Tp-Te dis ve Tp-Te /QT ve Tp-Te /QTc'de kontrol grubuna göre belirgin uzun saptanmıştır ($p<0,05$). Ferritin düzeyi ile Pw, P max ve Pw dis; QT, QT dis, QTc ve QTc dis; Tp-Te ve Tp-Te dis ile Tp-Te /QT ve Tp-Te /QTc arasında negatif korelasyon mevcuttur ($p<0,05$). Bununla beraber ferritin düzeyi ile Pw min arasında korelasyon bulunamamıştır. Grupların ejeksiyon faz indeksleri, kalp duvarı ölçümleri ve diyastol sonu çap ölçümleri arasında bir farklılık bulunamamıştır.

Sonuç: Demir eksikliği yapısal kalp hastalığı olmayan çocuklarda aritmiye yatkınlık yapabilir. Bu nedenle, düşük demir depoları olan sağlıklı çocukların EKG parametrelerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi; aralıklı izlem ve takiplerinin yapılması büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Aritmi, Demir eksikliği, EKG değişiklikleri, Ekokardiyografi, Ferritin, Kardiyovasküler fonksiyon.

ABSTRACT

Introduction: It is well known that serum iron parameters are closely related to cardiovascular health. As both excess of iron and iron deficiency may lead to significant cardiac problems. Along with left ventricular dysfunction, some electrocardiographic (ECG) abnormalities such as sinus tachycardia, T wave and atrioventricular conduction abnormalities, and premature supraventricular and ventricular contractions have been described in adult populations with iron deficiency.

Aim: Studies related with the effect of iron deficiency on cardiac functions are limited in children; for this purpose, besides evaluating the effect of low iron stores on cardiac repolarization parameters which used to predict arrhythmia (Pw dispersion, Tp-Te dispersion etc.); in echocardiography, it was aimed to evaluate the effects on cardiac structure and functions such as left ventricular ejection fraction (LV EF), left ventricular shortening fraction (LV KF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), posterior wall thickness (PWT), interventricular septum thickness (IVST).

Materials and methods: 135 cases (84 females, 51 males) between the ages of 2-18 years without structural heart disease who were referred to the Pediatric Cardiology Department for different reasons such as chest pain, heart murmurs, and evaluation before attendance to sports were examined prospectively. The cases were divided into three groups according to their ferritin levels (Group 1: ferritin<15 ng/mL (n=48), group 2: ferritin 15–25 ng/mL (n=51), group 3: ferritin >25 ng/mL (n=36)) and evaluated with a detailed 12-lead surface electrocardiography (ECG) and transthoracic echocardiogram (TTE). After all EKG's were scanned in the scanner, transferred to a computer environment and Pw (ms), Pw max (ms), Pw min (ms); QT (ms); Tp-Te (ms) were measured using a program called MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts, U.S.A). By using baseline 2D systo-diastolic and M-mode ECHO recordings, LVDd; IVST and PWT were recorded. From M-mode measurements, LV EF and LV FS were calculated.

Results: Of the cases participating in the study, 84 of the cases were girls (62.2%) and 51 of the cases were boys (37.8%). The average age of the groups shows similar characteristics (average age of Group 1: 9 years 5 months, Group 2: 9 years 2 months, Group 3: 9 years 5 months). In cases with low ferritin levels; Pw, Pw max and Pw dis; QT, QTc and QTc dis; Tp-Te, Tp-Te dis, Tp-Te /QT and Tp-Te /QTc were significantly longer compared to the control group ($p<0,05$). There was a negative correlation between ferritin level and Pw, P max and Pw dis; QT, QT dis, QTc and QTc dis; Tp-Te, Tp-Te dis, Tp-Te /QT and Tp-Te /QTc ($p<0,05$). However, no correlation was found between ferritin level and Pw min. There was no difference between the ejection phase indices, heart wall measurements and end-diastolic diameter measurements of the groups.

Conclusion: Iron deficiency can be related to the tendency of arrhythmias in children without constitutional heart disease. Therefore; careful evaluation of ECG parameters of healthy children with low iron stores; performing intermittent monitoring and follow-up is highly important.

Keywords: Anemia, Arrhythmias, Cardiovascular function, ECG Changes, Echocardiography, Ferritin, Iron deficiency.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Demir eksikliği (DE); tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık görülen nutrisyonel eksikliklerdendir. Özellikle süt çocukları, adolesanlar, gebeler ve sosyoekonomik düzeyi düşük bireyler için önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). Tedavi edilmemiş bireylerde zamanla anemi gelişir (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)' nün verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanda DE olduğu ve bunların 500 milyonunda demir eksikliği anemisi (DEA) geliştiği bildirilmiştir. Bu grubun da yaklaşık 300 milyonunu çocuklar oluşturmaktadır. Güney Asya (%53,8) ile orta ve batı Afrikada (% 62,3) oran daha yüksektir (3).

Ülkemizde demir eksikliği anemisi'nin görülme sıklığının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda farklı oranlar bulunmasıyla birlikte; bu oran %15,2 ile % 62,5 arasında değişmektedir (4).

Demir vücutta tüm hücrelerin ihtiyaç duyduğu esansiyel bir elementtir. Bu nedenle eksikliğinde birçok sisteme ait belirti ve klinik bulguya rastlanılabilir (5). DE çoğunlukla asemptomatik seyretmekle beraber iştahsızlık, halsizlik, solukluk gibi nonspesifik belirti ve bulgulardan özellikle süt çocukluğu döneminde eksikliğinde nörokognitif ve fiziksel gelişim üzerinde kalıcı olumsuz etkilenmeye kadar geniş spektrumlu klinik özellikler gösterir (6). Bu nedenle DEA'nin gelişmesini önlemeye çalışmak ve anemi gelişmeden DE saptanan vakaların en kısa sürede tespit edilip tedavi edilmesi bir devlet politikası olmalıdır (7).

Vücut demir durumunun kardiyovasküler sağlık ile yakından ilişkili olduğu iyi bilinmektedir; serum demirin seviyesinin yüksekliği ya da düşüklüğü önemli kardiyak problemlere yol açabilir. Özellikle DE'nin sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun yanı sıra; sinüs taşikardisi, T dalga ve atrioventriküler iletim anormallikleri, prematür supraventriküler ve ventriküler atımlar gibi elektrokardiyografik değişikliklere neden olduğu farklı erişkin klinik çalışmaları ile mevcuttur (8).

Çocuklarda demir eksikliğinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup; çalışmamızda bu amaçla düşük demir depolarının;

elektrokardiyografide P dalga dispersiyonu (Pw dis), QT dispersiyonu (QT dis), Tp-Te intervali (Tp-Te), Tp-Te dispersiyonu (Tp-Te dis), düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTc dis) gibi kardiyak repolarizasyon parametreleri üzerine etkisini değerlendirmenin yanısıra; transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV EF) ile kısalma fraksiyonu (LV KF); sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDd); sol ventrikül diyastol sonu posterior duvar kalınlığı (PWT) ile interventriküler septum kalınlığı (IVST) gibi kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

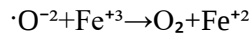
2.1. DEMİR VE DEMİR METABOLİZMASI

Çocukluk döneminde sürekli devam eden büyüme gelişme sürecinde mikrobeyinler normal hücreyel ve moleküler fonksiyonların yerine getirilebilmesi ve sürdürülebilmesi için önemli yer tutar (9). Bu mikrobeyinlerden biri olan demir, vücut için hayati öneme sahip esansiyel bir elementtir (10). Demir elektron transferi yapabilme özelliğı ile dokulara oksijen taşınması ve depolanması; DNA, RNA ve protein sentezi (hücre büyümesi ve çoğalması) ile yaşamsal öneme sahip pek çok enzimin yapı ve fonksiyonunda rol oynar (11).

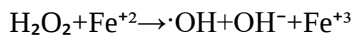
2.1.1. Demir ve Oksidatif Stres

Demir iki oksidatif durumun içinde yer alır (ferröz demir (Fe^{+2})) ve ferrik demir (Fe^{+3})). Bu durum ona geri dönüşümlü olarak elektron transferi yapabilme ve redoks olaylarında yer alma imkanı tanır (12). Demirin elektronları kolayca alıp verebilme özelliğı sitokromların ve oksijen bağlayıcı moleküllerin yararlı bir bileşeni olarak görev yapmasını sağlamakta beraber; demir fazlalığı gibi patolojik durumlarda hidrojen peroksitin (H_2O_2) serbest radikal iyonlara dönüşümünü katalize ederek hücrenin DNA, protein, lipid membran gibi birçok biyolojik yapısına zarar verebilmesine olanak sağlar (13,14). Bu nedenle biyolojik sıvılardaki demir konsantrasyonu, gerektiğinde demir sağlamak ve fazlalığında toksisiteyi önlemek için sıkı bir şekilde düzenlenir (12).

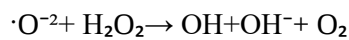
REDÜKSİYON



FENTON REAKSİYONU



HARBER-WEISS REAKSİYONU



Şekil 1. Demir ve serbest oksijen radikalleri arasındaki reaksiyon (15)

2.1.2. Demirin Vücuttaki Dağılımı

Yetişkinde vücuttaki toplam demir miktarı 4-5 gr kadardır ve bu miktar diyetteki demir alımı ile vücuttan kaybedilen demir arasındaki hassas bir denge ile sağlanmaktadır. Çoğunlukla hemoglobin sentezinde kullanılmakla beraber, hemoglobin üretimi için gerekli demir miktarı 25 mg/gün'dür. Cinsiyet ve yaşa göre günlük demir ihtiyacı Tablo 1'de verilmiştir. Karaciğer en önemli demir deposudur (16).

Term bebekler yaklaşık 350 mg demir deposu ile dünyaya gelirler. Sağlıklı bebeklerde bu demir deposu; bebeklerin kilosu ikiye katlanıncaya kadar vücudun ihtiyacını karşılar ancak kilo alımı ile beraber artan kan hacmi bebeklerin ihtiyacını karşılayamaz ve demir takviyesi gereksinimi doğar (16).

Tablo 1. Cinsiyet ve Yaşa Göre Günlük Demir İhtiyacı (17)

Günlük Demir İhtiyacı	
Süt Çocuğu	
0-6 ay	0,27 mg
7-12 ay	11 mg
Çocuk	
1-3 yaş	7 mg
4-8 yaş	10 mg
Erkek	
9-13 yaş	8 mg
14-18 yaş	11 mg
19 ve üstü yaş	8 mg
Kadın	
9-13 yaş	8 mg
14-18 yaş	15 mg
19-50 yaş	18 mg
51 ve üstü yaş	8 mg
Gebelik	27 mg
14-18 yaş emziren kadın	10 mg
19 ve üstü yaş emziren kadın	9 mg

Vücuttan demir atılımını kontrol eden demire spesifik bir mekanizma yoktur. Her gün 0,5-1 mg kadar demir deri ve mukozal yüzeylerden kaybedilir. Kadınlar menstrual sikluslarında 1mg/gün demiri vücuttan kanama yoluyla atarlar (18). Gebelikte yaklaşık olarak 680 mg demir kaybedilir. Emziren annelerde ise süte geçen demir miktarı 0,5-1 mg dır (16,18).

Demirin vücuttaki dağılımı incelendiğinde ortalama olarak hemoglobinde %60-70; ferritin, hemosiderin, myoglobin ile sitokrom, katalaz gibi diğer enzimlerin yapısında %10 oranında bulunmakla beraber; %20-30 kadar da gerektiğinde kullanılmak üzere karaciğer ve retiküloendotelyal sistem makrofajlarında depolanır (19).

2.1.3. Demirin Besinlerle İlişkisi ve Emilimi

Et ve et ürünleri, iyi pişmiş kuru baklagiller, soya fasulyesi, yumurta, kuru meyveler (kuru üzüm ve kuru kayısı vb), pekmez, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak vb), fındık, fıstık, susam, tahin gibi besinler yüksek oranda demir içerir ve her besinin demir emilim oranı birbirinden farklıdır (20).

Demir gastrointestinal sistemin her bölümünden emilebilmekle birlikte, çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdan emilir. Besinlerle alınan demir non-hem demir (inorganik demir) ve hem demir (organik demir) olmak üzere vücutta başlıca 2 şekilde bulunur (21,22).

Hem demiri (organik demir): Besinlerdeki demirin %10 kadarı hem demiridir. Hayvansal gıdalarda bulunur (23). Hem demirinin emilimi için duodenal düşük pH ve emilimi kolaylaştıran askorbik asit, fruktoz gibi faktörlere ihtiyaç yoktur. Besinlerdeki demirle etkileşen ve emilimi bozan maddelerden etkilenmez. Bu nedenle yüksek emilim oranına sahiptir (%30) (21,22). Hem içindeki demir emilimini yalnızca kişideki demir düzeyi, besindeki demir miktarı ve birlikte aldığı Ca oranı etkiler (23).

Non-Hem Demir (İnorganik Demir): Besinlerdeki demirin çoğu (%90) non-hem demiridir. Et dışındaki besin maddelerinde; başlıca meyveler, sebzeler, baklagillerle birlikte tahıllarda bulunur ve emilimi hem demire oranla daha azdır (%10). Non-hem demir Fe^{+3} ya da Fe^{+2} halinde bulunur. Fe^{+3} demir fizyolojik pH'da

çözünmez, bu yüzden biyolojik olarak önemsizdir. Fe^{+2} demir ise suda çözünebilen ve vücut tarafından emilebilen formdur. Yaklaşık %5'i emilir. Emilimi diyetteki faktörlerden ve vücut demir durumundan etkilenir (5).

Günlük aldığımız besinlerin çoğunu non-hem demir içeren besinler oluşturduğu için, düşük biyoyararlanımına rağmen non-hem demir genellikle demir beslenmesine hem demirden daha fazla katkıda bulunur (21,22).

Demir emilimini artıran ve azaltan faktörler: Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Demir Emilimini Arttıran ve Azaltan Faktörler (5,11,23,24)

Demir emilimini artıranlar	Demir emilimini azaltanlar
- C Vitamini: Demir mideden dudenuma aktarıldıkça ortam asiditesinin de etkisiyle demirin biyoyararlanıma uygun formda kalmasını sağlar (Fe^{+2} demir).	- Fitatlar: Kepekli un, kepekli ekmek, iyi pişirilmemiş kuru baklagiller, un ve çerezler (demirle birleşip suda erimez birleşikler oluşturur)
-Midenin asit salgısı	- Tanenler: Çay, kahve, kakao (emilimi %40 - 60 azaltır)
-Gereksinim artması	- Malabsorbsiyonlar
-Depoların azalması	- Antasitler, proton pompa inhibitörleri ve tetrasiklinler
-Hipoksemi	- Diyetle yüksek miktarda posa alımı
-Artmış eritropoez	- Okzalatlara
-Hidroksikinon	-Proteinden yoksun diyetler
Malik asit, sitrik asit, tartarik asitler(prınç)	- Aluminyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve çinkonun ortamda fazla bulunması (Bu minerallerin hepsi +2 değerlikli olup Fe emilimini engeller)
Et, balık, tavuk tüketimi	Selülöz ve pektin içeren posalar: Vücuttan demir atılımını hızlandırarak emilimi engeller.
Sorbitol	Polifenoller: Sebze, meyve, bazı tahıllar ve baklagiller, çay, kahve ve şarap gibi bazı bitki yiyecek ve içeceklerde çeşitli miktarlarda bulunarak demir emilimini azaltır.
Süksinat	Helicobacter pylori infeksiyonu: gastrik atrofi yaparak mide asit sekresyonunu bozar ve demir emilimini olumsuz yönde etkiler.
Pirüvat	Nitrit, nitrat ile yüksek ısıda uzun süreli pişirme et ürünlerindeki demir emilimini azaltır.

Demir emilimini artıranlar	Demir emilimini azaltanlar
Laktat (fermente bira)	
Fruktoz	

2.1.3.1. İntestinal Demir Emilimi

İntestinal demir emiliminin regülasyonu eritropoezin ihtiyacını karşılamak için önemli rol oynar. Diyetteki non-hem ve hem demirin emilimi gastrointestinal sistemde çoğunlukla duodenum ve jejunumun üst kısımlarında görülür (25).

Non-hem demirin emilimi: Diyetteki okside Fe^{+3} demir vücudun biyoyararlanımı için uygun değildir. Biyoyararlanıma uygun hale gelmesi için duodenum kript hücrelerinde koenzim olarak C vitaminini kullanan duodenal sitokrom b (DCytB) (ferrik redüktaz) tarafından redükte Fe^{+2} demire indirgenmesi gerekir (21). Bu işlem için ortam pH'sını düşüren mide asiditesine ihtiyaç vardır (15). Fe^{+2} demir fırçamsı kenar apikal membranda bulunan iki değerlikli metal taşıyıcı (DMT-1, Divalent Metal Transporter-1) tarafından enterosit içine alınır (21).

Hem demirin emilimi: Hayvansal gıdalarda bulunan hem demir ise hem taşıyıcı protein aracılığı (HCP1) ile doğrudan enterosit içine alınır. Enterosit içinde Hem Oksijenaz-1(HO-1) enzimi aracılığı ile Fe^{+2} demir açığa çıkarılır (15).

Hücre içine alınan non-hem demir ve hem demirin büyük kısmı ihtiyaç durumuna göre ya ferritin şeklinde depolanır ya da kullanılmak üzere bazolateral membrandan ferroportin 1 (Fpn1= ireg1= MTP1) aracılığı ile dolaşıma verilir (21). Fpn1 hepatosit ve makrofajlardan da sistemik dolaşıma demir çıkışını sağlar (25). Fe^{+2} demir dolaşıma çıkmadan hemen önce bir transmembran proteini olan Hephaestin (Heph) tarafından Fe^{+3} demire okside edilerek Transferrinle (Tf) dolaşımda taşınır (22). DE ve hipoksi DCytB, DMT-1, Fpn1'in sentezini artırır (26).

2.1.4. Demir Homeostazı

Demir homeostazı sistemik ve hücresele düzeyde düzenlenir (29).

2.1.4.1. Sistemik Demir Düzenlenmesinin Kontrolü

Hepsidin; demirin sistemik taşınmasının ana düzenleyicisidir. Esas olarak hepatositlerden sentezlenerek sistemik dolaşıma verilen, 25 aminoasitten oluşan ve vücuttan idrarla atılan bir peptid hormondur. 19. kromozomda bulunan HAMP (hepsidin antimikrobiyal peptid) geninde kodlanır (22,29). Hepatositlerden hepsidin salınımı karaciğer demir seviyeleri, inflamasyon, hipoksi, anemi gibi demir ve demir algılayan mekanizmalar ile düzenlenir. Demir fazlalığında veya inflamasyonda hepsidin seviyeleri artarak hücre membranındaki ferroportin (Fpn1)'e bağlanıp Fpn1'in hücre içine alımını ve yıkımını uyarır ve hücre membranından kaybına yol açar. Makrofajlar, hepatositler ve duodenal epitel hücreleri gibi Fpn1 eksprese eden hücrelerde böylelikle demirin dolaşıma çıkışı önlenerek aşırı demir Emilimi ve demirin dokularda birikimi engellenir. Anemi ve hipoksi gibi durumlarda ise hepsidin tersi yönde etki gösterir (30).

Hepsidin salınımı transkripsiyonel olarak Tf saturasyonu (Tfsat), eritropoietik aktivite, hipoksi ve inflamasyon gibi çeşitli sinyallerle kontrol edilir (27,32).

İnfeksiyon ve inflamasyonda, inflamatuvar mediatörlerden özellikle interlekin-6 (IL-6) salınımı HAMP (hepsidin antimikrobiyal peptid) transkripsiyonunu transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3) aktivasyonu ile uyararak plazma hepsidin düzeyini artırır (IL-6/STAT yolu) (27).

Enfeksiyona yanıt olarak hepsidin sentezinin artması hepsidin/ Fpn1 sistemi ile plazma demirini azaltarak büyüme için demire ihtiyaç duyan mikroorganizmaların demir almasını önler ve böylece antimikrobiyal etkinlik gösterir (33).

Hepsidin düzenlenmesinin diğer yolu kemik morfogenetik protein (BMP6) aracılığı ile olur. BMP'ler TGF-alfa (transforminggrowthfaktor-alfa) ailesinden otokrin hormonlardır. Hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, migrasyonu ve apoptozisde rol oynar. BMP'nin uyarılması GPI (glikofosfatidilinozitol) bağımlı bir membran proteini olan BMP ko-reseptör hemojuveline (HJV veya HFE2) bağımlıdır.

HJV BMP6'ya bağlanarak SMAD (TGF-beta ailesinin reseptörleri için görev gören ana sinyal transdüseri) transkripsiyon faktörleri ailesini aktive eder ve HAMP geninin transkripsiyonu uyarılır. Hepatositlerden hepsidin sentez ve salınımı azalır (34).

Hepsidin ekspresyonunun bozukluğu vücutta demir metabolizması ile ilişkili hastalıklara yol açar. Hepsidin aşırı ekspresyonu kronik hastalık anemisine yol açarken, ekspresyonunda azalma hayati organlarda demir birikimi ile sonuçlanan Herediter Hemokromatozis (HFE gen bozukluğu) ile sonuçlanır. Bozulmuş hepsidin ekspresyonunun 4 farklı genden herhangi birindeki mutasyonlardan kaynaklandığı gösterilmiştir: TfR-2, HFE, Hemokromatoz tip 2 (HFE2) ve HAMP. Hepsidin üretiminin düzenlenmesinde diğer genlerin (TfR2, HFE ve HFE2) rolü belirsizdir (29).

Holotransferrin (diferrik transferrin); plazma demir durumunu yansıtan hepsidinden sonra en önemli proteinlerden birisidir. Holotransferrin, sTfR'ne bağlanır. Tf-TfR-1 kompleksi oluşur ve hücre içine alınarak endozom oluşturulur. Düşük pH yardımıyla Tf demirden ayrılır ve demir redükte forma geçer. DMT1 aracılığı ile endozomal membrandan Fe^{+2} demir sitoplazmaya geçer. Sitoplazmadaki demir vücut demir durumuna göre ya ferritin şeklinde depolanır ya hem sentezi için mitokondri tarafından alınır ya da diğer metabolik yollara katılır. Demirini kaybetmiş Transferrin yani **apotransferrin;** TfR reseptörü ile kompleksi yapar ve tekrar hücre yüzeyine gönderilerek plazmaya salınır (27).

2.1.4.2. Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesinin Kontrolü

Demirin kullanımı ile ilgili (hücre içerisine alınması, taşınması, depolanması, kullanımı, hücre dışına salınımı) tüm temel proteinlerin sentezini posttranskripsiyonel seviyede hücre içi demir miktarı düzenler. Bu düzenlenme sitoplazmada bulunan ve hücre içinde demiri algılayan hücresel demir sensör proteinleri olan demir düzenleyici proteinler (IRP= iron regulatuar proteinler) ile demir duyarlı elementler (IRE = iron responsive elementler) (demir proteinlerinin mesajcı RNA (mRNA)'ları üzerinde 30 nükleotidlik bölgeyi içerir) arasındaki ilişkiye bağlıdır (28).

Demir duyarlı elementler sitozolik ribonükleik asitlerdir. Demir ilişkili protein genlerini (Transferrin, ferritin, delta-aminolevulinat sentaz 1 (ALAS1) vb) kodlayan mRNA'ların 5' ya da 3' ucundaki çevrilmemiş bölgelerin düğüm bölgeleridir. DE'nde IRP'ler demire bağlanmaz, IRE'ler ile hücre içinde birbirine bağlanırlar. Bu bağlanma TfR ve DMT1'i kodlayan mRNA'ların 3' ucuna olursa TfR ve DMT1 sentezi artar. Eğer bağlanma Tf, ferritin, ALAS1'i kodlayan mRNAların 5' ucuna olursa Tf, ferritin, ALAS1 sentezi artar (21).

Demir fazlalığında ise, IRP demirle bağlanarak yapısal olarak değişip IRE'lere bağlanma özelliğini yitirir. Böylece hücreye demir alımı azalır ya da dururken, ferritin sentezi artarak demir depolanır (21).

2.1.5. Demirin Depolanması

Ferritin sitozolik bir proteindir ancak mitokondride, çekirdekte ve serumda da bulunur. Hücre içinde ihtiyaç fazlası demir sitozolde ferritin veya lizozomda hemosiderin olarak iki şekilde depolanabilir. Tüm ferritinler küresel bir yapı oluşturmak üzere bir araya gelen 24 tane apoferritin alt ünitesinden oluşur ve bu yapı 4500 Fe^{+3} iyonu depolama kapasitesine sahiptir (21,31).

Memeli hücrelerinde ferritinin H-ferritin (ağır zincir) (FtH) ve L-ferritin (hafif zincir) (FtL) olarak tanımlanmış, farklı genlerle kodlanmış 2 monomeri bulunur. FtL zincirleri demirin bağlanabilmesi için çekirdek oluştururken, FtH ferrioksidaz aktivitesi ile demirin holoferritine bağlanmasında görev almaktadır. FtH kalp ve beyin dokularında, FtL ise dalak ve karaciğer dokularında yoğun olarak bulunur. FtL yüksek demir içeriğine sahipken, FtH nin demir içeriği nispeten daha düşüktür (31,32).

Ferritin, demirin güvenli bir şekilde depolanmasını ve detoksifiye edilmesini sağlamak için önemlidir, bu da Haber–Weiss veya Fenton gibi reaksiyonların neden olabileceği oksidatif hasarı önler (32).

Çoğunlukla bulunan sitozolik H ve L-ferritinin yanı sıra, son zamanlarda mitokondride lokalize yeni bir ferritin formu da tanımlanmıştır. Bu peptid beyin, testis ve kalp gibi yüksek enerji ihtiyacına sahip dokularda yoğun olarak bulunur (32).

Ferritin serumda da bulunabilir; serum ferritini, FtL'nin dolaşımdaki izoformudur. Demir depolama ya da metabolik görevlerde rol oynamaz (31). Geleneksel olarak, demir aşırı yük durumlarını tanımlamak veya DE olan veya DE olmayan anemi türlerini ayırt etmek için vücuttaki doku demir seviyelerinin bir göstergesi olarak kullanılır. Bununla birlikte, inflamasyonun serum belirteçlerinden birini temsil ettiği bilinmektedir ve bu bağlamda, otoimmün hastalıklar, Still hastalığı, nörolojik bozukluklar veya kanser de dahil olmak üzere çeşitli patolojik durumların teşhisine yardımcı olabilir (33).

Ferritin molekülünün sentezi IRE/IRP mekanizması kullanılarak post transkripsiyonel düzeyde düzenlenir (32).

Hemosiderin ferritin yıkım ürünleri ve demir oksit kümelerinden oluşmaktadır. Her zaman hücre içinde bulunur; dolaşımda bulunmaz. Çoğunlukla makrofajlarda normal vücut demir depolarının küçük bir kısmını oluşturur. Ancak kanama gibi aşırı demir yükü olan durumlarda önemli ölçüde artar. Bu da oluşumunun kırmızı kan hücreleri ve hemoglobin fagositozu ile ilişkili olabileceğini düşündürür (30,32).

2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği, vücuttaki demir miktarının hemoglobin (Hgb) sentezini engellemeyecek oranda azalmasıdır (35). Zamanla eksikliğin devam etmesi durumunda anemiye ilerleyebilir, aynı şekilde kalabilir ya da nutrisyonel eksiklikte demirden zengin beslenme ile kendiliğinden düzelebilir. Demir eksikliği anemisi ise DE sonucu Hgb miktarının azalmasıdır. Aneminin en yaygın nedenlerinden birisidir.

Tüm yaş gruplarının önemli bir halk sağlığı sorunu olsa da en sık hayatın ilk iki yılında, özellikle 6–24. aylar arasında ve adolesanlarda daha sık görülür. Diyetle yetersiz demir alımı, zayıf gastrointestinal absorpsiyon veya aşırı veya gizli kan kaybı etyolojide en sık yer alan faktörlerdir (36).

Demir eksikliği iki ana formda ortaya çıkar: mutlak veya fonksiyonel. Mutlak DE, toplam vücut demir depoları düşük veya tükendiğinde ortaya çıkar. Artmış demir ihtiyacı, azalmış demir alımı, malabsorpsiyon veya kronik kan kaybı gibi durumlar mutlak DE'ne sebep olabilir. Fonksiyonel DE ise toplam vücut demir

depolarının normal veya arttığı, ancak kemik iliğine demir arzının yetersiz olduğu bir bozukluktur. Fonksiyonel DE'ne birçok akut ve kronik inflamatuvar durum sebep olabilir ve demir homoeostazının ana düzenleyicisi olan hepsidin demir emilimini azaltarak patogeneizde kilit bir rol oynar. Mutlak ve fonksiyonel eksiklikler bir arada olabilir (37).

2.2.1. Demir Eksikliği Etiyolojisi

Demir eksikliği anemisi'ne yol açan demir eksikliğinin birçok fizyolojik, çevresel, patolojik ve genetik nedeni olmakla beraber, DE çocuklarda başlıca üç ana başlıkta toplanabilir (38). DE'nin nedenleri Tablo 3'de gösterilmiştir (39).

2.2.1.1. Alım Eksikliği ve Artmış Demir İhtiyacı

Diyette yer alan besinlerin demir niteliği (hem ve non-hem demir) emilimi belirleyen esas unsurdur. Et tüketimin düşük olduğu gelişmekte olan ülkelerde anemi sıklığı yüksek bulunmuştur (18).

Sağlıklı annelerden doğan yenidoğan bebeklerin hemoglobin değerleri yüksektir; doğum sonrası hızlı büyümeyle beraber artmış hemoglobin yapımı nedeni ile demir ihtiyacı giderek artar. İlk 4-6 ay anne sütünden aldığı demir ile daha büyük oranda sahip olduğu demir deposu bu ihtiyacı karşılamaya yeter. Anemi ya da başka sağlık sorunları olan annelerden doğan bebeklerde, prematür bebeklerde, düşük doğum ağırlıklı veya perinatal kan kaybı olan bebeklerde ise hemoglobin değeri ve demir depoları daha düşüktür; bu nedenle demir depoları erken tükenir. Anne sütündeki demir miktarı ilk aylarda daha fazla olmakla beraber 4-6. aya doğru giderek azalır. Anne sütündeki demir oranı az olmasına rağmen demir emilimi oldukça iyidir. Buna rağmen bebekler hızlı büyüdükleri için ihtiyaç duydukları demirin kalanını demir depolarından tüketirler (27).

Diyetle alım azlığı 4- 6 aydan önce çok nadirken 9-12 ay gibi diyet demir kaynakları önem kazanır. Fazla miktarda inek sütü tüketimi (günlük >600 ml olması), demir profilaksisinin başlanmamış olması, anne sütü almayan bebeklerde erken ek gıdaya başlanması ile anne sütü alan bebeklerde anne sütü alımı ile beraber eş zamanlı ek besinin verilmesi ya da demirden zengin mamaların verilmemesi ve ek

gıdalardaki demir içeriğinin düşük olması başlıca DE nedenleridir. Daha sonraki yaşlarda demir içeriği zayıf beslenme, yemek seçme ve hızlı büyüme dönemleri gibi nedenler DE'nin önemli sebepleridir (27, 40, 41).

2.2.1.2. Emilim Bozukluğu

Bazı bağırsak hastalıkları; fonksiyonel bağırsak kaybı, Çölyak, Crohn gibi inflamatuvar barsak hastalıkları demir emilimini bozar. Demir, mide asidi yardımıyla proksimal duodenumdan emildiğinden, gastrik bypass cerrahisi yöntemleri veya gastrik atrofi yapan *Helicobacter pylori enfeksiyonu* demir emilimini engelleyebilir (42).

Çinko, bakır, kurşun, kobalt, mangan gibi demirin emilimini yarışarak engelleyen mineraller; fitat, tanin, kalsiyum gibi mineraller (Tablo 2) ile 'pika' ismi verilen yiyecek dışı maddelerin tüketimi demir emilimini olumsuz etkiler (27).

2.2.1.3. Kan Kaybı

Her demir eksikliği anemisi'nde kan kaybı olası bir neden olarak düşünülmelidir. Peptik ülser, polip, Meckel divertikülü, intestinal telenjektaziler, hemanjiyom veya inflamatuvar barsak hastalıkları gibi nedenlerle gastrointestinal sistemden aşikar ya gizli kan kayıpları akut ya da kronik DEA'ne neden olabilir. Yine kronik konstipasyona bağlı hemoroid ve fissürler ciddi kanamalara sebep olabilirler. Pulmoner hemosiderosis akciğerlerde tekrarlayan kanama yapar. Gelişmekte olan ülkelerde, kancalı kurt, *Trichuris Trichiura* ve *Plasmodium* gibi enfeksiyonlar genellikle DE'ne katkıda bulunur. Erken çocukluk döneminde sık geçirilen enfeksiyöz ishaller önemli ölçüde kan kaybına neden olabilirler. İnek sütü protein alerjisi olan ya da fazla inek sütü içen çocuklarda bağırsak mukozasından kanamalar olabilmektedir. Ergen kız çocuklarında hızlı büyümeyle beraber menstürel sikluslar vücuttan kanama yoluyla demir kaybını artırır. Ayrıca tekrarlayan hematüriler, tekrarlayan burun kanamaları da DE yapabilir (27, 40, 41).

Akut enfeksiyonların seyri sırasında demirin emilimi ve kullanımı azalır (44).

Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçların, antikoagülanların ve kortikosteroidlerin kullanılması, mide mukozasının doğrudan tahrişine veya bu

ajanların kanama riskini arttırma eğilimine bağlı olarak ilaca bağlı kan kaybına neden olabilirler (43).

Tablo 3. Demir Eksikliğinin Nedenleri (18, 27, 39).

I.	Diyete Bağlı Alım Azlığı ve Artmış Demir İhtiyacı:
A-	Demir ihtiyacını arttıranlar:
•	Düşük doğum ağırlıklı bebek
•	Prematüre bebek
•	Çoğul gebelik (İkiz, üçüz bebekler...)
•	Doğumsal kalp hastalıkları (özellikle siyanotik olanlar)
•	Hızlı Büyüme Dönemleri (Süt çocukluğu dönemi, ergenlik dönemi)
II.	Vücuttan Demir Kaybı Olması:
A-	Prenatal, Perinatal Dönem:
•	Plasenta previa gibi plasenta kaynaklı kanamalar
•	Feto-maternal, feto-fetal kanamalar
•	Umbilikal kord rüptürü
B-	Postnatal Dönem:
1.	Akciğer kaynaklı olanlar:
•	Good-Pasture Sendromu
•	Pulmoner hemosiderozis
2.	Gastrointestinal sistem patolojileri:
•	Mide-barsak kaynaklı olanlar: Peptik ülser, polip, Meckel divertikülü, intestinal telenjektaziler, hemangiom, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi
•	İnek sütü protein duyarlı enteropati
•	İntestinal parazitler: Trichuris trichiura, Plasmodium...
•	İlaçlar: Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, antikoagülanlar
•	Anatomik defektler: Meckel divertikülü, polip, hemanjiomlar
3.	Böbrek patolojileri:
•	Hematüri yapan hastalıklar
•	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
•	Good-Pasture Sendromu
•	Nefritik Sendrom
•	Hemodiyaliz ve kronik böbrek yetmezliği
4.	Kanama bozuklukları
5.	Menstrual Kayıplar:
III.	Emilim Azalması
•	Biyoyararlanımın azalması: hem $Fe^{+2} > Fe^{+3}$
•	Anti asit tedavisi / yüksek gastrik pH
•	Bazı iki değerlikli metaller: Co, Ca, P, Al, Zn, Pb
•	Enterosit kaybı veya işlev bozukluğu ile giden hastalıklar: Malabsorbsiyon Sendromları, Çölyak, kronik ishal, gastrektomi sonrası, inflamatuvar bağırsak hastalıkları

2.2.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Demir eksikliği anemisi'nin klinik özellikleri aneminin başlangıç hızına, eşlik eden hastalık varlığına, akut ya da kronik olmasına bağlı değişkenlik gösterir. Demir eksikliği ve DEA olan çocukların çoğu asemptomatiktir, herhangi bir nedenle istenen tetkiklerde tesadüfen saptanır (42).

Solukluk, demir eksikliği anemisi'nin en spesifik klinik bulgusudur, ancak hemoglobin 7-8 g / dl'ye düşene kadar genellikle görülmez. Avuç içi, palmar kırışıklıklarda veya tırnak yataklarında kolaylıkla farkedilir. Ebeveynler genellikle zaman içinde hemoglobinin tipik yavaş düşüşü nedeniyle solukluğu fark edemezler (40). Hafif ve orta derecede DEA'nde kompensasyon mekanizmaları ile anemi semptomları hafif olabilir; çocuk iştahsız, hafif huzursuz ve halsizdir. Süt çocuklarında çevreyle iletişimde ve aktivitede azalma görülebilir (27). Hemoglobin düşmeye devam ederse; mavi sklera, kas iskelet sisteminde egzersiz intoleransı, fiziksel performansda azalma, yorgunluk, mide asiditesinde azalma, anoreksi, büyüme geriliği, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, enfeksiyonlara artmış yatkınlık, termoregülasyonda bozulma, kalpte üfürüm, taşikardi gibi semptomlar belirgin hale gelir (1, 4, 27). %10-15 olguda karaciğer ve dalak büyüklüğü görülebilir (18). Kronik DE özellikle epitel hücrelerini etkiler; cildin kuruluğuna ve pürüzlü olmasına, kuru ve hasar görmüş saçlara, yaygın veya orta derecede alopesiye ve koilonişiye (kaşık tırnak) neden olur. Atrofik glossit, angüler stomatit, postkrikoid özofagus striktörü veya web ve gastrik atrofi gelişebilir (37). Kelly-Paterson Sendromu olarak da adlandırılan Plummer-Vinson Sendromu çocuklarda nadir bir disfaji nedenidir. Bu sendrom, üst özofagustaki tek veya çoklu weblerle karakterizedir ve DE ile ilişkilendirilir (44).

Kil, toprak, nişasta, tebeşir, sabun, kağıt, karton veya çiğ pirinç dahil olmak üzere çeşitli pika formları DE ile ilişkilendirilmiştir. Pagophagia (buz yeme isteği) DE durumu için özellikle yaygın ve oldukça spesifik (45).

Doku demir eksikliğinin henüz anemi gelişmeden dahi nörokognitif fonksiyonların gelişimini olumsuz etkilediği bilinmektedir ve bu etkiler özellikle myelinizasyonun en hızlı olduğu ilk 2 yaşta çok önemlidir. Bu dönemde tedavi edilmemiş DE muhtemelen geri dönüşümsüz zeka testinde düşüklüğe, okuma-yazma,

aritmetik ve yetenek testlerinde başarı düşüklüğüne neden olabilmektedir (27). Nörokognitif bozukluğun sebebi olarak yapılan bazı çalışmalarda DE'nin dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığı, sinir sistemi miyelinizasyonunu bozduğu veya sinir dokusunda görevli çeşitli enzimlerin işlevlerini yapmasına engel olduğu; bazı çalışmalarda da kronik hipoksinin beyin enerji metabolizmasını etkilediği gösterilse de; mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, dikkat dağınıklığı, uyku ritminde bozulma, depresyon, Huzursuz Bacak Sendromu denilen bacaklarda özellikle geceleri ortaya çıkan ağrı da sık rastlanan diğer nörolojik şikayetlerdir (38, 41, 46).

Demir eksikliğinde, lenfosit aracılı immunitedeki defekt ile myeloperoksidaz (MPO) enzim aktivitesinin bozulması sonucu bakterilerin fagositozu bozulur. Yardımcı T lenfositler ile sitotoksik T lenfositler azalır. Kandida, difteri, trikofotonlara karşı yapılan deri testi anerjik (yanıtsız) dir. Ayrıca DEA ile otoimmunnite arasında ters ilişki mevcuttur (23)

Kronik enflamatuvar koşulları olan hastalarda, DEA hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Hafif aneminin bile birden fazla kronik hastalığı olan yaşlı hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DEA kronik kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlarda hastalığın ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalması ve kardiyovasküler mortalitenin artması ile ilişkili negatif prognostik bir faktördür. Anemi gelişmemiş DE'nde bile yorgunluk artışı, egzersiz intoleransı azalması, yaşam kalitesinin azalması ve hastaneye yatış oranlarının artmasına sebep olur. DEA, enflamatuvar bağırsak hastalığında en sık görülen ekstra-intestinal bulgudur ve karın ağrısı ve ishal gibi yaşam kalitesini etkiler (38).

2.2.3. Tanı ve Laboratuvar

Anemi tanısı için yapılması gereken ilk laboratuvar tetkiki tam kan ve periferik yaymanın değerlendirilmesidir. Periferik yayma; eritrositlerin büyüklük ve morfolojisini değerlendirmenin yanı sıra lökosit formülünün ve trombositlerin değerlendirilmesi için de kullanılır. Kemik iliği aspirasyonu incelemesi ise lösemi gibi kemik iliğini infiltre eden hastalıkların ayırıcı tanısında ve hematopoezin nitelik ve niceliğinin değerlendirilmesinde gerektiğinde kullanılacak testtir (43).

Çocuklarda yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit hacmi düzeylerinin normal sınırları değerlendirilerek anemi olup olmadığına karar verilir (47) (Tablo 4).

Hemoglobin (Hgb) ve hematokrit (Hct): Hgb, dokulara oksijen verilmesinden sorumlu olan kırmızı kan hücrelerinde bulunan proteindir. Hct ise, toplam kan hacmine (eritrositler ve plazma) kıyasla eritrositlerin hacmini ölçer (47). Hgb konsantrasyonunun, aynı cinsiyet ve yaştaki sağlıklı bir populasyon ile karşılaştırıldığında ortalamanın 2 standart sapma altında olmasına DEA denir (51). Hgb ve Hct, DE'ni taramak için en sık kullanılan testler olmakla birlikte, DEA'ne özgü değildir ve DEA'nin prevalansı azaldıkça daha az öngörücü değere sahiptir (48).

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve Ortalama eritrosit hemoglobini (MCH): Hemoglobin içeriği azalan eritrosit normalden küçük (mikrositoz) ve soluk (hipokromi) görünür. Tam kan değerlendirmesinde yaşa göre bakılan MCV ve MCH'nin azalması bu durumu yansıtır. MCV eritrositlerin hacimlerinin ortalamasını vererek aneminin mikrositik, makrositik (büyük) ve normositik olup olmadığını belirler. MCH ile MCV birbirleriyle ilişkilidir; yani mikrositik anemi aynı zamanda hipokromdur (41,47). (MCH < 27 pg, MCHC < % 30 DEA'ni yansıtır (40).)Ancak bu parametreler hemoglobinopatiler (talasemi vb) ve sideroblastik anemiler dahil olmak üzere çeşili kronik hastalıklarda da azalır. Bununla beraber nutrisyonel eksikliklerde MCV normal de kalabilir (37).

Ferritin: Serum ferritin seviyeleri toplam vücut demir depoları ile ilişkili en spesifik testtir (37). 5 yaş üstü bireylerde serum ferritin düzeyinin <15 µg/L(ng/ml) den daha az olması (5 yaş altı bireylerde <12 µg/L ya da ng/ml olması) DE olarak tanımlanır (40). DE'nin en erken belirticidir. Serum ferritin, özellikle Hgb gibi diğer belirteçlerle kombine edildiğinde DE için yüksek özgüllüğe sahiptir. Enflamasyon, kronik enfeksiyon gibi durumlarda serum seviyesi etkilenir (48).

Tablo 4. Hgb, Hct ve MCV'nin Normal Ortalama ve Alt Sınır Değerleri (49).

YAŞ	HEMOGLOBİN (g/dL)		HEMATOKRİT (%)		ORTALAMA KORPUSKÜLER HACİM (µm ³)	
	ORTALAM A	ALT SINIR	ORTALAM A	ALT SINIR	ORTALAM A	ALT SINIR
0,5-1,9	12,5	11,0	37	33	77	70
2-4	12,5	11,0	38	34	79	73
5-7	13,0	11,5	39	35	81	75
8-11	13,5	12,0	40	36	83	76
12-14 Kadın	13,5	12,0	41	36	85	78
12-14 Erkek	14,0	12,5	43	37	84	77
15-18 Kadın	14,0	12,0	41	36	87	79
15-18 Erkek	15,0	13,0	46	38	86	78

Tanıda kullanılan diğer hematolojik ve biyokimyasal parametreler şunlardır:

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW): Eritrositlerin boyutundaki değişim RDW ile ölçülür, RDW DEA'nde artar (47). (RDW'nin normal aralığı %11,5-%14'dür (40)).

Serum demir düzeyi (SD) , Toplam serum demir bağlama kapasitesi (SDBK): Demir metabolizmasının incelenmesinde ilk adım testlerdendir. Transferrin ve ferritin ile birlikte en sık kullanılan vücut depo demirini değerlendirmede sık kullanılan parametrelerdir. Serum demir düzeyi diurnal ritm, demir içeren ilaçların alımı, et ve et ürünlerinin tüketimi ile etkilenerek geçici yüksek bulunabilir. Serum örneğinin hemolizli olması da sonucu etkiler. Serum demirin ortalama değeri $72 \pm 3,4$ (20-124) g/dl'dir. SDBK Tf'nin indirek ölçümüdür, demirin bağlanacağı miktarı gösterir. SDBK ise kronik infeksiyon, enflamasyon, karaciğer, böbrek hastalıkları, malnutrisyon gibi durumlardan etkilenir. Her ikisinde DE'nin tespitinde serum ferritinin düzeyinden daha düşük hassasiyete sahiptir (47,50). (SD <30 mcg/dl , SDBK >480 mcg/dl olması DEA'ni yansıtmakla beraber; SD ve SDBK yaşa cinsiyete ve diğer etmenlere göre değerlendirilmelidir (50)).

Transferin saturasyonu (Tfsat): Transferrin doygunluğu (Tfsat), işgal edilen demir bağlama alanlarının oranını gösterir ve depolamadan ziyade demir taşınmasını yansıtır. Tfsat ölçülen iki değerden hesaplanır: SD, SDBK ile bölünür, yüzde olarak ifade edilir ($SD/SDBK \times 100$). Düşük Tfsat, düşük SD düzeyini ve düşük demir depolarını yansıtır. Tfsat; SDBK ve SD düzeyini etkileyen aynı faktörlerden etkilenir ve demir depolarındaki değişikliklere serum ferritinden daha az duyarlıdır (48).

Retikülosit (CHr): Eritrosit yapımının kemik iliğindeki göstergesidir. DE’nde hemoglobin yapımı azaldığından kemik iliğinde eritrosit yapımı azalır buna bağlı olarak da retikülosit düşer, bazen normal de olabilir (47) (Normal aralığı bebek ve küçük çocuklarda: $<27,5$, yetişkinlerde: $\leq 28,0$ (39)).

Serum Transferrin reseptörü (sTfR): Hücre içine demir alımını düzenleyen transmembran proteindir. Bu nedenle hücre yüzeyindeki düzeyi demir ihtiyacını belirler. Yani doku DE’ni eksikliğini ferritinden de önce yansıtır (27). Vücuttaki demirin çoğunluğu hemoglobin yapımında kullanıldığından sTfR en çok eritroid prekürsör serilerinde bulunur. Dolayısıyla sTfR reseptörü eritroid proliferasyonunun derecesini gösterir (1). Retikülosit ile birlikte sTfR; enflamatuar olaylardan etkilenmedikleri için doku DE’ni eksikliğini tespit etmede daha güvenilirlerdir ancak kullanımları henüz yaygınlaşmamıştır (40).

Hepsidin: Demir eksikliği anemisi’nin tanısında diğer tanı parametrelerini desteklemek amacıyla kullanılır. DEA’de seviyeleri azalan hepsidinin, sirkadiyen ritim, karaciğer ve böbrek fonksiyonu gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği için sınırlı kullanımı mevcuttur. Rutinde kullanımı da henüz yoktur. Az sayıda çalışmada yüksek hepsidin düzeylerinin oral demir takviyesine yanıtı öngörmeye yararlı olabileceğinden bahsedilmiştir (38).

Demir eksikliği anemisi’nin periferik yayma incelemesinde hipokrom (eritrosit hemoglobin içeriğinin azalması) ve mikrositik özellikte eritrositler görülür; talaseminin aksine, hedef hücreler (solukluğu artmış eritrositlerin nokta şeklinde boyanmış alan görünümü) ve poikilositoz (anormal şekilde eritrositler) genellikle belirgin değildir. Anizositoz (eritrositlerin boyutlarında değişiklik) sıklıkla görülür (52).

Kemik iliği aspirasyonunun incelenmesinde Prusya mavisi ile demir depolarının boyanarak gösterilmesi halen DE'nin tanısında altın standart olarak görülmektedir. Ancak hasta için invaziv ve pahalı bir yöntemdir (53). Lökosit sayısı genellikle normaldir, ancak trombositoz sıklıkla saptanır. Trombositopeni nadiren DE ile birlikte görülür, bu da tanıda kemik iliği yetmezliği bozukluklarını düşündürür (40).

Demir eksikliğinin nedeni olarak kan kaybını dışlamak için ayrıca gaitada gizli kan taraması yapılabilir (40).

Demir eksikliğinin laboratuvar bulguları hastalığın dönemlerine göre değişiklik gösterebilir:

Evre 1, azalmış kemik iliği demir depoları ile karakterizedir; Hgb ve SD normal kalır, ancak serum ferritin seviyesi düşmeye başlar. Demir emilimindeki telafi edici artış, SDBK (Tf seviyesi)'da artışa neden olur.

Evre 2, eritropoezis bozulmuştur. Tf seviyesi artsa da SD seviyesi azalır; Tfsat azalır ve sTfR yükselir.

Evre 3, anemi gelişmiştir ancak eritrositler normositerdir (mikrositoz ya da hipokromi yoktur).

Evre 4, eritrositlerde mikrositoz ve hipokromi gelişmiştir.

Evre 5, DE dokuları etkiler; semptom ve bulgular ortaya çıkar (54).

2.2.4. Ayırıcı Tanı

Demir eksikliğinin ayırıcı tanısında diğer hipokrom mikrositik anemi yapan hastalıklar (hemoglobinopatiler, bakır eksikliği, kurşun entoksikasyonu, sideroblastik anemiler) ve kronik enflamasyon anemisi (kollajen doku hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, malignite) öncelikle düşünülmelidir (18).

Tam kan sayımında anemi ile birlikte RDW artmışsa nutrisyonel eksiklik akla gelmeli; buna MCV'deki azalma da eşlik ediyorsa demir eksikliği anemisi düşünülmeli; MCV yüksekse vitamin eksiklikleri akla gelmelidir (vitamin B12 ve folik asit). Normal RDW ile düşük MCV talasemi taşıyıcılığını düşündürür (18).

Demir eksikliği anemisi'nde kemik iliğinde eritrosit yapımı azaldığından retikülosit normal ya da düşük bulunur. Kan kaybına bağlı anemilerde kemik iliğinde eritrosit yapımının artmasına bağlı hafif retikülositoz (retikülosit yapımında artma) gözlenir (47).

Kurşun zehirlenmesinde serum kurşun seviyesi, eritrosit serbest protoporfirin düzeyinde ve idrarda kaptoporfirin düzeyi artışı ile eritrositlerde bazofilik noktalanma görülür. Yine serbest protoporfirin DE ve kronik hastalık anemisinde de artmıştır, talasemi taşıyıcılığında normaldir (18).

Beta talasemi taşıyıcılığında hemoglobin elektroforezinde HgbA2 (>%3,5) yüksek, Mentzer indeksi (MCV/RBC) 13'ün altındadır. DEA de ise Mentzer indeksi 13'ten yüksektir. Bunun sebebi eritrosit sayısı DE'nde azalırken talasemi taşıyıcılığında artmasıdır (18).

Kronik hastalık anemisinde eritrositler hem mikrositik, hipokromik hem de normositik, normokromik olabilir. SD ve SDBK azalmıştır. Serum ferritin düzeyi normal ya da artmış olabilir. Son zamanlarda DE ile tanısal ayırımında sTfR kullanılmaktadır. DE'nde sTfR artmış, kronik hastalık anemisinde azalmıştır (18).

Ferritin talasemi taşıyıcısında normaldir, DE'nde azalmıştır, kronik hastalık anemisinde normal ya da artmış bulunabilir (27).

2.2.5. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

2.2.5.1. Önlenmesi

Çocuk beslenmesi ve demir: Süt çocukluğu dönemi beslenme açısından 3 döneme ayrılır. İlk dönem olan emzirme döneminde bebeklerin ilk altı ay sadece anne sütü alması, anne sütü alamayan bebeklerin ise demirden zengin formül mamalarla (12 mg demir/L) beslenmesi sağlanmalıdır. İkinci dönem bebeğin 6 aylık olmasıyla anne sütü yanında ek besinlere başlandığı geçiş dönemidir. Bu dönemden sonra tek başına anne sütü bebeğin besin ihtiyaçlarını karşılamada yetersizdir. Bu nedenle demirden zengin ek gıdaya geçilmesi ve emzirmenin 2 yaşına kadar desteklenmesi DE gelişiminin önlenmesinde en önemli adımdır. Bu amaçla ebeveynlerin ek gıdaya geçiş ve ayına uygun doğru beslenme konusunda eğitim

almaları sağlanmalıdır. Kırmızı ete 6. ayda başlanmalı ve ayına uygun besinlerden et, tavuk, balık ya da yumurta her gün ya da olabildiğince sık diyetinde yer almalıdır. Anne sütünün demir içeriği düşük olmasına rağmen, biyoyararlanımı yüksektir. Anne sütü ısıtıldığında içerisindeki laktoferrin zarar görsede demir emilimi olumsuz etkilenmemektedir (20, 40).

1 yaşına kadar inek sütünden kaçınılarak inek sütü kaynaklı enteropatiye bağlı kan kaybının önüne geçilmelidir. İnek sütündeki demir içeriği fazla olmakla beraber biyoyararlanımı düşüktür. 1 yaşından sonra eğer verilecekse 600 ml/gün miktarını geçmemelidir (40).

Üçüncü dönem erişkin tipi beslenmeye geçiştir. Bebek bu dönemde aile sofrasına oturtularak beslenmesi çeşitlendirilmelidir (20,40). Demirden zengin besinler Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Demirden Zengin Besinler (54)

DEMİR TÜRÜ	DİYET KAYNAKLARI
Hem Demir	Sığır Eti
	Tavuk
	Balık
	Et ve et ürünleri
	İstiridye
Non-hem Demir	Koyu Yeşil Yapraklı Sebzeler
	Fasulye
	Mercimek
	Soya Peyniri
	Fırınlanmış Patates
	Kaju Fıstığı
	İşlenmiş tahıllar, ekmek ve makarna

Sağlık Bakanlığının “Bebek ve Çocuk İzlem Protokolü”ne göre tüm çocuklar belirli aralıklarla izlenmeli ve büyüme gelişmeleri takip edilmelidir. Ebeveynleri her dönemde beslenme ve bakım konusunda bilgilendirilmeli, ihtiyaç halinde vitamin ve mineral destek ve tedavileri sağlanmalıdır. Hgb veya Hct ölçümü ile rutin tarama en erken 9-12 aylıkken yapılmaktadır, ancak DE açısından yüksek

risk altında bulunan çocuklar 9 aydan önce DE açısından tetkik ve tedavi edilmelidir (1).

Demir profilaksisi: Gelişmekte olan ülkelerde DE'ni kontrol edebilmek için sıklıkla uygulanan bir yöntem de demir desteğidir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın "Demir Gibi Türkiye Programı" kapsamında tüm bebeklere 2004 yılından itibaren 1 yaşına kadar ücretsiz demir profilaksisi verilmektedir. Miadında doğan normal doğum ağırlıklı bebeklere 4. aydan itibaren 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg), düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (2500-2000 gr) 2 aydan itibaren 2 mg/kg/gün (maksimum 15 mg), çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere (1000-1500 gr) de 3mg/kg/gün, 1000 gr'dan az doğum ağırlıklı bebeklere 4 mg/kg/gün demir profilaksisi başlanmaktadır (56).

Uyum sorunu demir desteğindeki en büyük sorundur. En sık sebep ilaca bağlı yan etkilerdir. Dişlerin ve gaitanın siyaha boyanması, kabızlık ya da ishal en sık görülen yan etkilerdir. Bu yan etkiler genellikle yüksek dozda demir alımında görülür (>60 mg/kg/gün). Bu sebeple aileleri demir profilaksisinin önemi ve karşılaşılabilecekleri yan etkiler açısından önceden bilgilendirmek demir destek programına katılım ve programı sürdürme şansını artırır (42).

Demir eksikliği anemisi'nin yaygın görüldüğü toplumlarda adet (mens) gören tüm adolesanlara da haftada bir gün 60 mg demir ve 2,8 mg folat takviyesi 3 ay süreyle yapılmalı ve 6 ayda bir tekrarlanmalıdır (57).

Gebelik ve Demir: Demir eksikliği gebelik döneminde rastlanan aneminin en sık nedenidir (57).

Annede yeterli demir seviyeleri, fetüste DE'nin önlenmesi için gereklidir. Özellikle birinci ve ikinci trimesterda anemik gebelerin preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski yüksektir. Hamilelik sırasında demir ve folik asitin ortak takviyesinin, sadece folik asit uygulamasına kıyasla, gelişmekte olan ülkelerde bebek ölümlerinin ana nedenlerinden biri olan erken doğumları ve erken neonatal mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (57).

2.2.5.2. Medikal tedavi

Oral tedavi: Çocuklarda demir eksikliği anemisi'nin başarılı tedavisi için oral demir tedavisinin uygun dozda belirlenmesi, DE'nin altında yatan etiyolojiye yönelik diyet değişiklikleri yapılması ve DEA'nin demir tedavisine düzenli cevabının izlenmesi tanı ve tedavide kritik rol oynar (58).

Tedavide basit demir tuzlarının (çoğunlukla demir sülfat) oral kullanımı ucuz ve etkili bir yöntemdir. Terapötik doz elementer demir cinsinden hesaplanmalıdır. Bir veya iki dozda günlük toplam 3-6 mg/kg elementer demir dozu yeterlidir, daha şiddetli vakalarda daha yüksek doz tercih edilebilir. Maksimum doz günlük 150-200 mg elementer demiri geçmemelidir. Optimal emilim için demir aç karnına ya da yemekler arasında su veya meyve suyu ile verilmelidir, süt ve süt ürünleri ile beraber verilmemelidir (40).

Fe^{+2} demir, Fe^{+3} demirden daha iyi emilir. En sık kullanılan Fe^{+2} demir preparatları: ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz fumarat ve ferröz süksinattır. Bazı demir preparatlarında demir emilimini artırdığı iyi bilinen C vitamini yine bazı preparatlarda da çinko ve folik asit birlikteliği bulunmaktadır. Büyüme gelişme geriliği, beslenme yetersizliği, sık enfeksiyon geçiren bağışıklık sistemi zayıf çocuklarda çinko içeren demir preparatlarının birlikte kullanımı tercih edilebilir. Fe^{+3} demir preparatlarına örnek ise demir protein süksinilat ve Demir III hidroksit polimaltoz kompleksidir (41).

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi: Tüm çocukların tedaviye uyumunu izlemek; tedaviye cevap vermeyen ve parenteral tedavinin değerlendirilmesini gerektiren vakalarda, aneminin nedenini belirlemek için daha fazla değerlendirme yapılmasını gerektirmeyen çocukları belirlemek için yakın takip edilmesi gerekir. Demir tedavisine organizmanın yanıtı Tablo 6'da özetlenmiştir. Takibe gelen çocuklardan hemogram bakılırken akut bir hastalık belirtisi olmamalıdır, çünkü viral bir enfeksiyon Hgb'de geçici bir azalmaya neden olabilir. Takip planının yapılması DEA'nin şiddetine bağlıdır (58).

Hafif anemisi olan çocuklar ($Hgb \geq 9$ g/dL) tedavinin başlamasından yaklaşık dört hafta sonra Hgb veya tam kan sayımı kontrol edilerek yeniden

değerlendirilmelidir. Hemoglobinin genellikle en az 1-2 g / dL yükselmesi beklenir. Sıklıkla da normalleşir (58).

Orta veya ciddi anemisi (Hgb <9 g / dL) olan çocukların, tedaviye ilk yanıtı değerlendirmek için genellikle tedaviye başlanmasından en erken 48-96 saat sonra ya da 7 ila 10 gün sonra tam kan sayımı kontrol edilerek veya retikülositozun ortaya çıkmasıyla tanının doğrulanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gerekmektedir. Hgb daha sonra aneminin şiddetine bağlı olarak 0,1-0,4 g/dL/ gün artmaya devam eder (40,58).

Tablo 6. Demir Tedavisine Yanıt (40)

Tedaviye Yanıtın Takibi	Yanıt
12-24 saat	Hücre içi demir enzimlerinin yeniden sentezlenmesi; sinirlilik azalması; iştah artışı; artmış SD
36-48 saat	İlk kemik iliği yanıtı; eritroid hiperplazi
48-72 saat	Retikülositoz, 5-7 günde zirve yapar.
4-30 gün	Hgb, MCV de ve ferritin seviyesinde artış
1-3 ay	Depoların tamamlanması

Demir ilaçlarına Hbg düzeldikten sonra da demir depolarını yeniden oluşturmak için 2-3 ay daha devam edilmelidir. Demir tedavisi sırasında istenilen yanıt alınamadığında ayırıcı tanılar tekrar gözden geçirilmelidir. Adherans (uyum) veya emilim ile ilgili endişeler varsa, bir oral demir emilim testi yapılmalıdır (40,58).

Demirin damla ya da süspansiyon formları bazen dişlerin veya diş etlerinin gri lekelenmesine neden olur. Bu etkiler geçici olmakla beraber demir verildikten hemen sonra ağız su ile çalkalamak, su ya da meyve suyu ile karıştırarak içirmek, pipetle içirmek ya da hemen sonrasında dişleri fırçalamak nispeten bu etkileri en aza indirilebilir ya da önleyebilir (1,18). Demir takviyesinin enfeksiyon riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur (58).

Oral Demir Tedavisine Yanıt Alınamayan Durumlar:

- Demir dozunun yetersiz olması
- Demir emiliminin yetersiz olması (demir emilimini bozan besinlerle birlikte demir preparatının kullanılması, altta yatan bağırsakta emilimin

bozuk olduğu Çölyak gibi hastalıklarla birliktelik, bozulmuş mide asit salgısı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu)

- Devam eden kan kayıpları (Konjenital pıhtılaşma bozuklukları, Herediter Telanjiektazi, menoraji, protez kalp kapakçıklarından kronik hemoglobinüri)
- Eşlik eden B12 vitamini veya folat eksikliği ya da kemik iliğı hastalığı bulunması
- Yanlış tanı (hemoglobinopatiler, kronik enfeksiyon anemisi vb) (59,60).

Parenteral tedavi: Oral demir tedavisine yanıt alınamayan durumlara ilaveten; eritropoietin tedavisi aldıktan sonra fonksiyonel anemi gelişen hastalar (diyalize giren ve kemoterapi alan hastalar), demire dirençli DEA'nde, gastrointestinal emilim bozukluklarında (inflamatuvar barsak hastalıkları), kan transfüzyonu ihtiyacı doğduğunda dini nedenlerle hasta tarafından kabul edilmediğinde, DE kardiyak disfonksiyona sebep oluyorsa parenteral tedavi tercih edilir (59).

Parenteral tedavide intravenöz olarak demir sükroz veya demir dekstran verilebilir (34). Parenteral demir ihtiyacı,

(Normal Hgb-Hasta Hgb) x Kan volümü (80 ml x vücut ağırlığı) x 3,4/100; formülüne göre hesaplanır (34).

Anafilaksi, eklem ağrısı, kas ağrısı, ateş, kızarma (flushing), hipotansiyon parenteral demir tedavisinde görülebilecek yan etkilere dir. Hastaların % 0,5-1'inde anafilaksi gelişme riskinden dolayı küçük bir test dozunu takiben 30 dk beklendikten sonra ilacın uygulanması önerilir. Günlük toplam dozu, 100 mg/günü geçmemelidir. Parenteral tedaviye cevap oral tedaviye alınan cevaptan daha hızlı değildir. Çocuklarda kas kitlesi fazla olmadığından intramusküler enjeksiyonla emilim değişken kabul edilir ve zorunlu olmadıkça tercih edilmemelidir (34).

Kan transfüzyonu: Tipik DE'nde hızlı bir hematolojik yanıt güvenle tahmin edilebileceğinden, kan transfüzyonu nadiren gereklidir (59). Hemoglobin seviyesi 4 g / dl veya daha az olduğunda ve ciddi kardiyak fonksiyon bozukluğu belirtileri mevcut olduğunda kan transfüzyonu tercih edilmelidir (60).

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİNİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Demir eksikliği ve yol açtığı demir eksikliği anemisi; sinir sistemi, dolaşım sistemi ve bağışıklık sistemi gibi birçok organ ve sistemlerini etkiler. Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık sonuçları için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (12).

Demir eksikliği anemisi olan hastalar, sepmom vermeyebileceği gibi; sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ciddi kalp yetmezliğine ait semptom ve bulgularla başvurabilir. Klinik tablo, aneminin başlangıcının hızına, şiddetine, hastanın yaşına ve kardiyovasküler sistemin buna uyum sağlama kapasitesine bağlıdır (61). Hafif anemisi olan hastalar (Hgb ≥ 9 g/dL), dinlenme durumunda kendilerini rahatsız hissetmezler. Anemi belirginleştikçe yorgunluk, istirahatte nefes darlığına ilerleyen efor dispnesi, senkop, taşikardi ve sistolik üfürüm ortaya çıkar (12). Ciddi DEA (Hgb < 5 g/dL) geliştiğinde ise altta yatan kardiyovasküler bozuklukların yokluğunda anemi; sol ventrikül (LV) disfonksiyonuna ve konjestif kalp yetmezliğine (KKY) yol açarken; altta yatan kalp hastalığı olan olgularda kardiyovasküler sisteme ait klinik belirtileri ve bulguları şiddetlendirerek yüksek kardiyovasküler komplikasyon insidansına katkıda bulunur (61-63).

2.3.1. Patofizyoloji

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi'nde azalmış Hgb konsantrasyonu nedeni ile dokulara oksijen transportunun azalması doku hipoksisine yol açar. Bu durum çeşitli hemodinamik ve non-hemodinamik kompensatuar mekanizmaları devreye sokar. Eritropoezi uyarmak için artan eritropoietin (EPO) üretimi ve eritrosit içerisinde 2,3 difosfoglisarat konsantrasyonunun artışı non-hemodinamik kompensatuar mekanizmalar içerisinde yer alır. Hgb seviyesi 10g/dl'nin altına düştüğünde ise hemodinamik kompensatuar mekanizmalar devreye girer (64).

Anemide azalan kan vizkozitesi, doku hipoksis ve artmış nitrik oksit salınımının bir sonucu olarak sistemik arteriyal dilatasyon ve buna bağlı sistemik vasküler dirençte azalma meydana gelir (62). Sistemik vasküler dirençte azalma venöz dönüşü, dolayısıyla ön yükü (preload) artırır; art yükü (afterload) azaltır. LV

dolumu artar, bu da LV diyastol sonu hacminin artmasına ve yüksek atım hacmine yol açar (65).

Sistemik arteriyel vazodilatasyon aynı zamanda mikro damarların gelişimi ve çoğalmasını uyarak damarlarda anjiyogenezisi uyarır (62).

Aneminin sebep olduğu hipoksi aynı zamanda karotisteki kemoreseptörler vasıtasıyla solunum ve kardiyovasküler reflekslerini de uyarak otonom sinir sisteminde değişikliklere yol açar ve KH'nı artırır (64).

Azalmış art yük ile artmış ön yük, KH ve atım hacminin ortak sonucu, hemodinamik kompensatuar mekanizmaların en önemlisi olan artmış kardiyak output (kalp debisi)' tur (65).

Uzun vadede artmış kardiyak output, hiperdinamik myokardiyumun oksijen ve metabolit ihtiyacını giderek artırır; ancak anemi nedeniyle karşılanamayan bu durum zamanla mitokondriyal enzimleri de etkileyerek enerji üretiminin azalmasına yol açar ve kalbin kasılma yeteneğini azaltır (67). Artmış sol ventrikül kavite boyutları ve normal duvar kalınlığı oranı ile karakterize sol ventrikül genişlemesine ve eksantrik sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açar. Kalp progresif olarak büyür ve KKY gelişir (65).

Kardiyak outputtaki kronik artış aynı zamanda aort ve karotis arter gibi merkezi elastik arterlerin arteriyel yeniden yapılanmasına (remodelling) neden olur. Bu yeniden yapılanma esas olarak arteriyel dilatasyon ve buna bağlı olarak arteriyel intima-medya kalınlaşmasından oluşur. Bu değişiklikler LVH ve anormal koroner perfüzyonun gelişimine katkıda bulunur (66).

Azalmış hemoglobin konsantrasyonu nedeni ile meydana gelen doku hipoksisi ile azalmış kan vizkozitesine bağlı kan akışkanlığındaki değişiklikler aterojenik rol oynayabilir (66).

Klinik semptomların yoğunluğu, aneminin geliştiği hıza ve altta yatan kardiyovasküler bozuklukların varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Kalp hastalığı olmayan hastalarda semptomlar siliktir ve KKY nadir gözlemlenir. KKY, 5 g/dl ve altı şiddetli anemi vakalarında ortaya çıkar (63).

Akut veya kısa süreli anemide meydana gelen tüm klinik ve hemodinamik değişiklikler, tekrar normal Hgb konsantrasyonları sağlandığında geri dönüşümlüdür (62).

2.3.2. Tanı Metodları

2.3.2.1. Elektrokardiyografi

Malign ventriküler aritmiler (MVA); ventriküler taşikardi (VT) ile ventriküler fibrilasyon (VF) ani kardiyak ölümün (SCD) önde gelen nedenidir (68). MVA' ya bağlı SCD, altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda sıklıkla görülse de, yapısal olarak normal kalpleri olan bireylerin yaklaşık %15-20'sinde de görülmektedir (69). VT/VF'ye duyarlı hastalar her zaman ani kardiyak ölüm riski taşır. Bu nedenle, VT/VF'yi öngörmek, ortaya çıkmasını önlemek için hayati önem taşır (68).

Birçok çalışma elektrokardiyografi (EKG) parametrelerinin ölümcül ventriküler aritmileri öngörmeye yararlı olduğunu göstermiştir (68). Son zamanlarda atrial aritmileri tahmin etmek için P dalgası (Pw); ventriküler aritmileri tahmin etmek için de düzeltilmiş QT (QTc) ve Tp-Te intervali (Tp-Te) gibi bazı EKG parametreleri kullanılmaktadır (70).



Şekil 3. Aritmi öngören parametreler (71)

Elektrokardiyografi yorumu geleneksel olarak P dalgasının (Pw) değerlendirilmesi ile başlar. Pw atrial depolarizasyonu göstermektedir. Uzun Pw interatriyal iletim bozukluğunun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (72,73). P dalga dispersiyonu (Pw dis), atriyal miyokard boyunca sinüs düğümü uyarılarının homojen dağılımını değerlendirmek için kullanılan önemli bir parametredir (74). Son

zamanlarda, Pw, maksimum P dalga süresi (Pw max) ile Pw dis; belirgin kalp hastalığı olmayan hastalar dahil olamak üzere; koroner arter hastalığı olanlarda, koroner arter bypass ameliyatı geçirenlerde; konjenital kalp hastalıklarının yanı sıra çeşitli kardiyak veya non-kardiyak hastalıklara sahip olanlarda; paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) riskinin değerlendirilmesi veya tekrarlayan atriyal fibrilasyonu (AF) tahmin etmek için kullanan basit EKG belirteçleri olarak önerilmiştir (72,73).

Hem P dalgası(Pw) hem de Pw dis; yaş, kalp atım hızı (KH), alkol alımı, akut kafein alımı, vücut kitle indeksi (VKİ), egzersiz ve yüksek rakım gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. VKİ, sol atriyal boyutun en önemli belirleyicilerinden biridir. Atriyumun boyut ve kütleindeki artış, Pw ile Pw dis'ndaki artışa katkıda bulunabilir. Ek olarak bazı elektrolit dengesizlikleri, doku hipoksisi ve kardiyak otonom değişiklikler de Pw ve Pw dis'i etkiler (8).

Ventriküler miyokarda farklı elektrofizyolojik özelliklere sahip üç miyosit tipi vardır: endokardiyal, epikardiyal ve midmyokardiyal M hücreleri. Midmyokardiyal M hücreleri tipik olarak en uzun repolarizasyon fazına sahiptir; repolarizasyon fazı T dalgasının sonuna kadar devam eder. Öte yandan, epikardiyal hücrelerin repolarizasyon fazı T dalgasının zirvesinde sona erer. T dalgasının zirvesi ile sonu arasındaki süre, repolarizasyonun transmural dağılımının (TDR) bir indeksi olarak Tp-Te intervali olarak bilinir (Tp-Te). Kardiyak repolarizasyon fazının süresindeki heterojenlik, aritmilere yol açan elektriksel instabiliteye neden olur (76). Tp-Te; Tp-Te/QT ile Tp-Te/QTc (ventriküler aritmojenite indeksi) olarak bilinir (77)) farklı klinik durumlarda ventriküler taşikardi/fibrilasyon (VT/VF) ve ani kardiyak ölümü tahmin etmek için yeni kullanılan EKG belirteçleridir, hatta KH ve vücut ağırlığı değişikliklerinden etkilenmedikleri için ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini değerlendirmede bu belirteçlerin diğer EKG parametrelerine kıyasla daha güvenilir olduğu söylenmiştir (78). Uzamış Tp-Te, uzun QT Sendromu ve Brugada Sendromu gibi konjenital iyon kanal defekti hastalıklarında; AMI, kardiyomiyopatiler ve pulmoner emboli, hipertansiyon ve Chagas hastalığı gibi diğer bazı hastalıklarda da hastalarda VT/VF riskini öngörmeye prediktif değere sahiptir ve artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (77,79).

QT intervali (QT), ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun toplam süresini yansıtır. Uzun QT süresi hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere yatkındır; bu nedenle her zaman değerlendirilmelidir; konjenital (uzun QT sendromu) ya da edinsel (ilaçlar, elektrolit bozuklukları vb) olabilir. KH ile ters orantılı olduğundan QT'nin normal sınırlar içinde olup olmadığını belirlemek için KH'na göre ayarlanmış QT intervali yani düzeltilmiş QT intervali (QTc) kullanılır (80). Hem QT hem de QTc dispersiyonları (QT ve QTc dis) miyokard repolarizasyonunun homojen dağılımını yansıtır; bu nedenle sürelerinin uzaması ventriküler aritmileri ve SCD'yi öngörmeye potansiyel belirteçler olarak birçok yayında önerilmiştir (81). Yine birçok yayında QT ve QTc dis'lerinin, yapısal olarak normal kalpleri olan çocuklarda prematüre ventriküler kasılmaların (PVC) insidansı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir (82). Dilate KMP, AMI, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, çocuklardaki nefes tutma nöbetleri ve Kawasaki hastalığı ile Behçet hastalığı gibi farklı klinik durum ve tanımlı hastalarda QT ve QTc dis sürelerinin uzadığı farklı araştırmalarda gösterilmiştir (83,84).

Elektrokardiyografi, aneminin tüm komplikasyonlarını değerlendirmede ucuz ve güvenli olarak yol gösteren birincil tanı metodudur (85). Birçok çalışma, EKG parametrelerinin malign ventriküler aritmileri tahmin etmek için yararlı olduğunu göstermiştir. Bu durumda, EKG parametrelerini analiz ederek aralıklı kardiyak izlem, malign VT/VF'nin gelecekteki oluşumunu belirlemenin etkili bir yoludur (68).

Yapılan çalışmalar P dalga dispersiyonu (Pw dis) ve QT dispersiyonu (QT dis) gibi atriyal depolarizasyon ve ventriküler repolarizasyonu temsil eden bazı EKG belirteçlerinin sırasıyla atriyal ve ventriküler aritmilerin gelişimini tahmin edebileceğini göstermiştir (8). Bununla birlikte Tp-Te dispersiyonu; parçalı QRS (fQRS), kalp atış hızı değişkenliği (HRV), Tp-Te / QTc oranı (aritmojenik indeks), kalp atış hızı türbülansı (HRT) ve T dalgası alternans (TWA) gibi bazı EKG parametrelerinin aritmileri öngörmeye değerli olduğunu göstermiştir (67).

Demir eksikliğinde görülen EKG değişiklikleri ile alakalı çok sayıda görüş çeşitliliği bulunmakla birlikte; anemi ciddiyeti ile EKG değişikliklerinin önemli oranda arttığı gösterilmiştir (85,86). Sinüs taşikardisi ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) en yaygın görülen EKG bulgularıdır (63). EKG'de düşük voltaj, ST

depresyonu, T dalga ve atrioventriküler iletim anormallikleri; U dalga değişiklikleri, uzamış P-R ve QT intervalı, sol ventriküler strain, RVH (sağ ventrikül hipertrofisi), supraventriküler ve ventriküler prematüre kasılmalar, P dalga değişiklikleri, QRS amplitüdünün azalması ile bazı nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri de görülebilen çeşitli EKG değişiklikleridir (87).

2.3.2.2. Transtorasik Ekokardiyografi

Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) kardiyak morfoloji, hemodinami ve fonksiyonları belirlemede non-invaziv, nispeten kolay, ucuz ve yaygın olarak kullanılan bir metoddur (88).

Günümüzde Transtorasik Ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ekokardiyografi modlarından, M-mod ve iki boyutlu görüntüleme (2D-mod) ile yapılmaktadır (89). 2D görüntüleme kardiyak boyutların değerlendirilmesini sağlar. Sol ventrikül diyastolik duvar kalınlıkları (interventriküler septum kalınlığı (IVSTd) ile LV posterior duvar kalınlığı (PWT)); LV boşlukları (LV diyastol sonu çap (LVDd) ile LV sistol sonu çapı (LVDs)); LV hacimleri (LV sistol sonu volüm (LVESV) ile LV diyastol sonu volüm (LVEDV)); sol atrium çapı ile aort sinüs çapı tipik ölçümler arasındadır (90).

M-mode ekokardiyografi; kardiyak boyutların yanı sıra; kalbin ritmik hareketlerini de ekrana yansıtabildiğinden sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır (90). LV sistolik fonksiyonu ön yük (preload), art yük (afterload), kontraktilite ve KH'na bağlıdır. Günlük klinik uygulamada LV ejeksiyon fraksiyonu (LV EF) ve kardiyak output (kardiyak debi, LV CO) ölçümü ile sıklıkla değerlendirilir (91,93). LV EF; diyastol ve sistol sonu LV volüm farkının diyastol sonu LV volümüne bölünmesi ile elde edilir ($LV\ EF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV}$). Kalbin kasılmasının azalması, artıyük artışı LV EF'nu azaltır; ön yük artışı ise artırır. LV sirkumferensiyal lif kısalma hızı (Kısalma Fraksiyonu) (KF) ise kalbin sistolik fonksiyonlarını yansıtan; EF ile birlikte ejeksiyon faz indeksi olarak EF'yi destekleyen diğer bir parametredir. LV EF; diyastol ve sistol sonu LV çap farkının diyastol sonu LV çapına bölünmesi ile elde edilir ($LV\ KF = \frac{LVDd - LVDs}{LVDd}$) (91).

Transtorask Ekokardiyografi; DEA'ne eşlik eden bazı hemodinamik değişiklikleri göstermede yardımcı olur. DEA'nde aneminin ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacim ve çap artışı, sol ventrikül diyastolik duvar kalınlıklarında artış TTE ile gösterilmiştir (92,93).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ VE ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Bu prospektif çalışmaya S.B.Ü Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği'ne Kasım 2019- Mart 2020 tarihleri arasında göğüs ağrısı, üfürüm, spora katılım öncesi değerlendirme gibi çeşitli nedenlerle Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nden yönlendirilen 2-18 yaş arasındaki olgulardan organik patolojiyi ekarte etmek için zaten yapılan elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi gibi medikal testlerden sonra; yapısal ve ritimsel kalp hastalığı olmayıp başvuru öncesi yakın dönemde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'nde detaylı fizik muayeneleri yapılarak tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum lipid profili, renal fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, tiroid fonksiyonları ve demir parametreleri değerlendirilmiş 135 olgu dahil edildi (8).

Kronik hastalığı bulunan, herhangi bir nedenle ilaç kullanan, son 1 yıl içerisinde demir tedavisi almış ya da demir profilaksisi almış olgular ile bilinen hematolojik hastalığı olan ve akut enfeksiyonu bulunan olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir (8). Ferritin üst sınırı erkeklerde 200, kızlarda 150 kabul edilmiş olup bu değerin üzerinde ferritin değerine sahip olgular çalışmaya alınmamıştır (1).

Bu çalışma protokolü 1975 Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi etik kılavuzuna uygundur ve S.B.Ü Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komitesi tarafından 2020 tarihinde yapılan, 2012-KAEK-15/1988 numaralı Etik Kurul toplantısında görüşülerek onaylanmıştır.

Bu çalışmada araştırmaya katılacak gönüllü katılımcılar ve katılımcıların velilerinden yazılı onam alınmıştır.

3.2. ARAÇ-GEREÇ VE LABARATUVAR YÖNTEMLERİ

Katılımcıların demir durumu ferritin (ng/ml), serum demir (SD) (mikrogram/dl), serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) (mikrogram/dl), hemoglobin (Hgb) (gr/dl), hematokrit (Hct) (%), ortalama eritrosit hacmi (MCV) (fl) ile değerlendirildi (8).

Katılımcıların venöz kan örnekleri; ferritin, SD ve SDBK'ni değerlendirmek için jelli biyokimya tüpüne ve tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere, diurnal değişimleri en aza indirmek için sabah saat 8.30-10.00 saatleri arasında açken alındı. Alınan kanın 2 ml'si tam kan sayımı için günlük rutin kalibrasyonu yapılmış ABX Pentra 80 cihazında elektriksel impedans yöntemi ile çalışıldı. SD ve SDBK 2 ml numune ile Beckman Coulter Lx 20 cihazında spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Serum ferritin ise 1 ml numune ile Immulite Bio DPC cihazında kemiluminisan yöntemi ile çalışıldı.

Katılımcılar ferritin seviyelerine göre, 3 gruba ayrıldı (40,70).

Grup 1: Ferritin <15 ng / mL (n = 48) (1-5 yaş arası ferritin <12 ng/ml alındı).

Grup 2: Ferritin 15-30 ng/mL (n = 51) (1-5 yaş arası ferritin 12-30 ng/ml alındı).

Grup 3: Ferritin >30 ng/mL (n = 36).

Bütün katılımcıların yaş, cinsiyet, boy ve kilo ölçümleri kayıt altına alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ) "Ağırlık (kg)/boy(m²)" formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı 5-15 dk istirahat sonrası manuel sfingomanometre ile ölçüldü (77).

3.3. ELEKTROKARDİYOGRAFI

12 derivasyonlu EKG kayıtları bütün olgularda sırtüstü yatar pozisyonda, 10 dk istirahatten sonra standart EKG cihazı (Nihon Kohden, Tokyo, Japonya) ile 25 mm/sn hızında ve 10 mm/mV amplitüdünde alındı. Tüm EKG'ler tarayıcıda tarandıktan sonra bilgisayar ortamına aktarılarak MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts, U.S.A) isimli program yardımı ile hastaların Pw (ms), Pw max (ms), Pw min (ms); QT (ms); Tp-Te (ms) ölçümleri yapıldı (78).

P dalgasının çıkan kolunun izoelektrik hatla kesiştiği nokta P dalgasının başlangıcı, inen kolunun izoelektrik hatla kesiştiği nokta ise P dalgasının sonu olarak kabul edilerek; P dalga süresi ölçüldü (Pw). Pw net olarak seçilebilen tüm derivasyonlardan (≥ 10 derivasyon) ölçülerek, Pw'nin ortalaması alındı. Ölçümlerin

net olmadığı derivasyonlar çalışmaya alınmadı. En uzun Pw, Pw max, en kısa Pw, Pw min olarak kaydedildi. Pw dispersiyonu (Pw dis) (ms) en uzun ve en kısa Pw arasındaki fark olarak hesaplandı (75).

Q dalgasının çıkan kolunun izoelektrik hatla kesiştiği nokta Q dalgasının başlangıcı, T dalgasının inen kolunun izoelektrik hatla kesiştiği nokta ise T dalgasının sonu olarak kabul edildi ve bu aralık D1, D2 ve V5 derivasyonlarından QT intervali (QT) (ms) olarak ölçüldü. T dalgasının görülmediği derivasyonlardan QT ölçümü alınmadı (95). QT hesaplanan değerlerin ortalaması olarak alındı. Düzeltilmiş QT (QTc) (ms) Bazett formülü ($QT\ dis\ (ms) = QT\ süresi / \sqrt{RR\ aralığı}$) ile hesaplandı (77). En uzun ve en kısa QT ve QTc arasındaki fark QT dispersiyonu (QT dis) (ms) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTc dis)(ms) olarak alındı (95).

T dalgasının tepe noktası ile inen kolunun izoelektrik hatla kesiştiği nokta Tp-Te intervali (Tp-Te) (ms), olarak tanımlandı ve seçilebilen tüm göğüs derivasyonlarından ölçülerek değerlerin ortalaması alındı. T dalgası negatif veya bifazik ise ölçüme dahil edilmedi (8). En uzun Tp-Te, Tp-Te max, en kısa Tp-Te, Tp-Te olarak kaydedildi. Tp-Te dispersiyonu (Tp-Te dis) (ms); en uzun ve en kısa Tp-Te (ms) arasındaki fark olarak hesaplandı. Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc oranı ayrıca hesaplanarak kayıt altına alındı (96).

3.4. TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ (TTE)

Bütün hastaların, hastalarla ilgili herhangi bir bilgiye sahip olmayan tek ve aynı pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından; istirahat halinde sırt üstü ya da sol lateral dekübit pozisyonda 3 MHz probları kullanılarak Vivid 3 (General Electric, ABD) ekokardiyografi cihazı ile 2 boyutlu (2D) ve M-Mod ekokardiyografi ile muayeneleri yapıldı. Ölçümler ve kayıtlar Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartlarına uygun olarak alındı. Standart LV 2D parametreleri istirahatte elde edildi. Bazal 2D Sisto-diastolik ve M-modu kayıtlar kullanılarak LVDd, IVST ve PWT kayıt altına alındı. M-modu ölçümlerinden LV EF ile LV KF hesaplanarak kayıt altına alındı. Her parametre için en az 3 ölçüm yapılarak değerlerin ortalaması alındı (97).

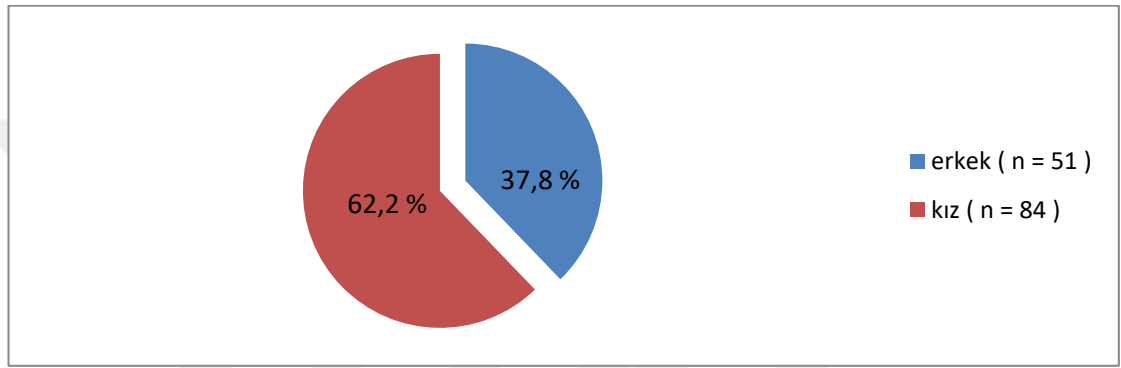
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25,0 paket programı ile yapıldı. Verilerin dağılım paterni Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma/ortanca (minimum-maksimum) ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. İki grup arasında ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan verilerin Kruskal-Wallis (K-W) testi, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) F testi kullanıldı. Gruplar arasında farklılık tespit edildiği durumda farklılığın hangi kriterler arasında olduğunu tespit etmek için Post Hoc (Dunnett C Testi) yöntemi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Fisher's Exact test kullanıldı. Uygun durumlarda numerik değişkenler arasındaki ilişki Pearson veya Spearman korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde hata düzeyi olarak $\alpha=0,05$ seçildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri için istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2-18 yaşları arasında toplamda 135 olgu dahil edilerek; 3 gruba ayrıldı: Grup 1: ferritin <15 ng / mL (n = 48), Grup 2: ferritin 15-30 ng/dl (n=51), Grup 3: ferritin >30 ng/dl (n = 36).

Bu olguların 84'ünü kız (% 62,2), 51'ini erkek olgular (%37,8) oluşturmaktadır (Şekil 4). Çalışma gruplar arasında cinsiyet açısından farklılık göstermektedir (p=0,037) (Şekil 4).

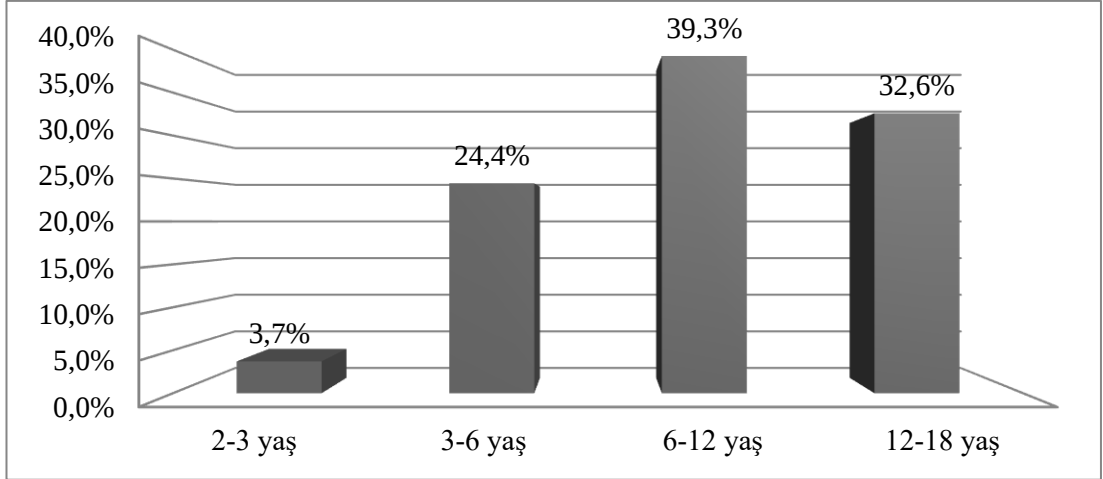


Şekil 4. Çalışma Grubundaki Cinsiyet Dağılım Yüzdesi (n=135)

Tablo 7. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımı (n=135)

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Cinsiyet	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Kız	33 (68,7)	35 (68,6)	16 (44,4)
Erkek	15 (31,2)	16 (31,3)	20 (55,5)
Toplam	48	51	36

Gruplarda 2-3 yaş arası olguların bulunma oranı %3,7; 3-6 yaş arası %24,4; 6-12 yaş arası %39,3 ve 12-18 yaş arası %32,6 olarak tespit edilmiştir (Şekil 5). Ancak grupların yaş ortalaması benzer özellik göstermektedir: Grup 1'in ortalama yaşı 9 yaş 5 ay, grup 2'nin ortalama yaşı 9 yaş 2 ay, Grup 3'ün ortalama yaşı 9 yaş 5 ay' dır (p=0,971) (Tablo 8).



Şekil 5. Katılımcıların Yaş Gruplarının Dağılımı (n = 135)

Grupların ortalama vücut kitle indeksi $15,5 \pm 1,3$ olup; gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (0,309) (Tablo 8).

Grupların ortalama sistolik kan basıncı (SKB) değeri $105 \pm 11,7$ mm/Hg ve diyastolik kan basıncı (DKB) değeri $63 \pm 8,7$ mm/Hg olup, gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (p=0,989 ve p=0,969) (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların Demografik Özelliklerinin ve Kan Basıncı Değerlerinin Karşılaştırması

Değişkenler (Ortalama $\pm$ SD)	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=51)	Grup 3 (n=36)	P değeri
Yaş (ay)	114,6 $\pm$ 55,3 (24-215)	111,5 $\pm$ 49,1 (24-208)	114 $\pm$ 52,4 (30-210)	0,971
Cinsiyet (kız/erkek)	33/15	35/16	16/20	0,037
VKİ (kg/m²)	18,4 $\pm$ 4,2	16,9 $\pm$ 2,9	17,9 $\pm$ 3,8	0,309
SKB (mm/Hg)	105,8 $\pm$ 11,7	105,8 $\pm$ 9,7	106,1 $\pm$ 11,2	0,989
DKB (mm/Hg)	62,8 $\pm$ 8,7	63,4 $\pm$ 8,8	63,2 $\pm$ 7,9	0,969

VKİ (kg/m²): Vücut kitle indeksi, SKB (mm/hg): Sistolik kan basıncı, DKB (mm/Hg): Diyastolik kan basıncı.

Grup 1'in ortalama ferritin değeri 8,2 ng/ml, Grup 2'nin ortalama ferritin değeri 19,6 ng/ml'dir (Tablo 9).

Grup 1'in ortalama hemoglobin değeri $12,5 \pm 1,57$ gr/dl, Grup 2'nin ortalama hemoglobin değerleri $13,7 \pm 0,8$ gr/dl' dir. Grup 1'de Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC ve SD belirgin şekilde diğer gruplara göre daha düşüktür, SDBK belirgin şekilde artmıştır. RBC gruplar arasında farklılık göstermezken, RDW Grup 1 'de artmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişkenler (Ortalama $\pm$ SD)	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=52)	Grup 3 (n=36)	P değeri
Hgb (gr/dl)	$12,5 \pm 1,57$	$13,7 \pm 0,8$	$13,8 \pm 1,2$	0,000
Hct (%)	$38,3 \pm 3,9$	$40,5 \pm 2,4$	$41,1 \pm 3,6$	0,002
MCV (fl)	$77,7 \pm 7,3$	$84 \pm 3,9$	$83,6 \pm 4,7$	0,000
MCH (pg),	$25,5 \pm 3$	$28,4 \pm 1,4$	$28,1 \pm 1,9$	0,000
MCHC (gr/dl)	$32,7 \pm 1,4$	$33,8 \pm 0,9$	$33,6 \pm 1$	0,000
RBC($\times 10^6/\text{mm}^3$)	$4,9 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,3$	0,218
RDW (%)	$15,4 \pm 2$	$13,5 \pm 1,2$	$14 \pm 1,5$	0,000
Ferritin (ng/ml)	$8,2 \pm 3,8$	$19,6 \pm 2,8$	$44,3 \pm 18,1$	0,000
SD ($\mu\text{g} / \text{dl}$),	$57,4 \pm 32,9$	$90,6 \pm 32,8$	$77,7 \pm 44,2$	0,000
SDBK ($\mu\text{g} / \text{dl}$)	$354,5 \pm 66,4$	$252,7 \pm 44,8$	$262,2 \pm 55,7$	0,000

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark var. Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, SD: Serum demir düzeyi, SDBK: Serum demir bağlama kapasitesi, RBC: Kırmızı küre sayısı, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu.

Grup 1'in ortalama kalp atım hızı 94,6 atım/dk, Grup 2'nin ortalama KH 91,4 atım/dk, Grup 3'ün ortalama KH 91,8 atım/dk olarak hesaplanmış olup, ortalama KH açısından gruplar benzer bulunmuştur ($p=0,605$) (Tablo 10).

P dalgası (Pw), Pw max ve Pw dis; QT ile QTc ve QT dis ile QTc dis; Tp-Te, Tp-Te max, Tp-Te dis, Tp-Te /QT ve Tp-Te /QTc Grup 1'de kontrol grubu (Grup 3)'na göre belirgin olarak uzamıştır (Tablo 10)

Tablo 10. Grupların Elektrokardiyografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler (Ortalama $\pm$ SD)	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=51)	Grup 3 (n=36)	P değeri
KH (atım/dk)	94,6 $\pm$ 15,3	91,4 $\pm$ 16,4	91,8 $\pm$ 20,7	0,605
Pw (ms)	95,6 $\pm$ 9,9	86,2 $\pm$ 7	76,8 $\pm$ -9,7	0,000
Pw max (ms)	102,3 $\pm$ 11,1	94,9 $\pm$ 6,4	86 $\pm$ 10	0,000
Pw min (ms)	63,6 $\pm$ 12,0	73 $\pm$ -9,9	67,9 $\pm$ 11,1	0,000
Pw dis (ms)	37,3 $\pm$ 11,1	21,8 $\pm$ 7,6	18 $\pm$ 7,2	0,000
QT (ms)	352,8 $\pm$ 24,5	340 $\pm$ 26,7	328,1 $\pm$ 31,5	0,001
QT dis (ms)	42,7 $\pm$ 9,9	26,9 $\pm$ 14,7	12,2 $\pm$ 13,4	0,000
QTc (ms)	449 $\pm$ 21,9	419,3 $\pm$ 20,4	396,3 $\pm$ 25,1	0,000
QTc dis (ms)	64,6 $\pm$ 17,8	39,3 $\pm$ 14,4	19,1 $\pm$ 8,8	0,000
Tp-Te (ms)	94,2 $\pm$ 18,9	81,8 $\pm$ 7,9	75,4 $\pm$ 12,6	0,000
Tp-Te min (ms)	64,8 $\pm$ 11,3	68,5 $\pm$ 11,9	66,6 $\pm$ 15,2	0,005
Tp-Te max (ms)	104,5 $\pm$ 15,7	92,6 $\pm$ 7,8	81,8 $\pm$ 12,2	0,000
Tp-Te dis (ms)	39,7 $\pm$ 11,1	24,1 $\pm$ 9,5	15,1 $\pm$ 7,6	0,000
Tp-Te /QT	0,26 $\pm$ 0,5	0,24 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,3	0,000
Tp-Te /QTc	0,20 $\pm$ 0,4	0,19 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,3	0,004

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark var. KH: Kalp atım hızı, Pw: P dalgası, Pw max: Maksimum P dalga süresi, Pw min: Minimum P dalga süresi, Pw dis: P dalga dispersiyonu, QT: QT intervali, QT dis: QT dispersiyonu, QTc: Düzeltilmiş QT intervali, QTc dis: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, Tp-Te: T dalga intervali, Tp-Te dis: T dalga dispersiyonu.

Ferritin düzeyi azaldıkça Pw, P max ve Pw dis; QT ile QTc; QT ile QTc dis; Tp-Te, Tp-Te max, Tp-Te dis ile Tp-Te /QT ve Tp-Te /QTc parametrelerinde uzama saptanmıştır. Ferritin düzeyi Pw min arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 11).

Hemoglobin düzeyi azaldıkça Pw dis, QTc, QT dis, QTc dis, Tp-Te dis ve Tp-Te/QT parametrelerinde uzama saptanmıştır. Hgb düzeyi ile Pw, Pw max, QT, Tp-Te, Tp-Te max, Tp-Te /QTc arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 11).

Hematokrit düzeyi azaldıkça Pw dis, QT, QTc, QT dis, QTc dis, Tp-Te dis ve Tp-Te/QT parametrelerinde uzama saptanmıştır. Hct düzeyi ile Pw, Pw max, Tp-Te, Tp-Te max ve Tp-Te /QTc arasında ilişki saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Ferritin, Hematokrit, Hemoglobin Düzeyleri ve Elektrokardiyografik Parametreler Arasındaki Korelasyon

	Ferritin		Hgb		Hct	
	r	p	r	p	r	p
Pw (ms)	-0,510	0,000	-0,039	0,652	0,053	0,541
Pw max (ms)	-0,444	0,000	-0,023	0,795	0,060	0,488
Pw min (ms)	0,128	0,138	0,336	0,000	0,331	0,000
Pw dis (ms)	-0,507	0,000	-0,327	0,000	-0,250	0,003
QT (ms)	-0,261	0,002	0,166	0,055	0,211	0,014
QT dis (ms)	-0,528	0,000	-0,312	0,000	-0,259	0,000
QTc dis (ms)	-0,610	0,000	-0,362	0,000	-0,334	0,000
QTc (ms)	-0,547	0,000	-0,414	0,000	-0,366	0,000
Tp-Te (ms)	-0,386	0,000	-0,154	0,075	-0,123	0,154
Tp-Te max(ms)	-0,498	0,000	-0,153	0,076	-0,123	0,156
Tp-Te min(ms)	0,040	0,629	0,164	0,057	0,156	0,070
Tp-Te dis (ms)	-0,583	0,000	-0,318	0,000	-0,277	0,001
Tp-Te /QT (ms)	-0,306	0,000	-0,254	0,003	-0,241	0,005
Tp-Te /QTc (ms)	-0,192	0,025	0,017	0,842	0,031	0,725

Aritmi öngören parametrelerden çoklu karşılaştırmada anlamlı çıkan parametrelerin, farklılığın hangi gruptan olduğunu tespit etmek için yapılan Dunnett-T3 testi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Tp-Te max paramatresinde her üç grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ($p<0,000$).

Çalışma grubu ile kontrol grubunun Transtorasik ekokardiyografi değerlendirmesinde; LV EF, LV KF, LVDd, PWT ve IVST parametreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların TTE Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler (Ortalama ±SD)	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=51)	Grup 3 (n=36)	P değeri
LV EF (%)	74,7±5,7	75,0±5,5	74,3±6,1	0,868
LV KF (%) (mm)	43,5±4,9	43,6±5,4	43,1±5,5	0,298
LVDd (mm)	39,2±6,7	39,3±5,5	39,3±8,4	0,996
IVST (mm)	6,6±1,4	6,4±1,3	6,6±1,6	0,188
PWT (mm)	5,9±1,3	5,7±1,1	6,1±1,5	0,797

Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark var. LV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV KF: Sol ventrikül kısalma fraksiyonu, LVDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, IVST: İnterventriküler septum kalınlığı, PWT: Posterior duvar kalınlığı

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği, dünyanın gelişmiş ve gelişmekte olan bölgelerinde en sık görülen nutrisyonel eksikliklerdir. Bireylerde vücut demir durumu kardiyovasküler sağlıkta önemli rol oynayabilir; fazlalığı veya eksikliği önemli kardiyak sorunlara yol açar (64). Serum ferritin seviyesi vücudun toplam demir rezervuarı ile ilişkilidir ve serum ferritin seviyesinin ölçülmesi vücut demir yükünü tahmin etmek için kullanılan en uygun laboratuvar testidir (70).

Demir eksikliğinin yol açtığı vücut demir miktarının azalması, myokardiyal demir rezervinin de azalmasına bağlı olarak myokardiumdaki elektrofizyolojik özellikleri değiştirir ve bu durum artımı öngörmede kullanılan bazı EKG parametrelerini uzatarak malign aritmiye yol açabilir (67,70). Malign aritmiler ani kardiyak ölüm için risk faktörüdür (67). Bununla beraber kronik şiddetli DEA olan hastalarda kardiyak genişleme, sol ventrikül hipertrofisi(LVH) ve sol ventrikül sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu gibi kardiyak yapı ve fonksiyonlarda etkilenmeler yaygın rastlanan bulgulardır (62, 63, 65).

Çalışmamız sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında ferritin düzeyi düşük olgularda EKG'nin tüm aritmi öngören parametrelerinin (Pw, Pw max ile Pw dis; QT ile QTc; QT ile QTc dis ve Tp-Te, Tp-Te dis, Tp-Te /QT ile Tp-Te /QTc gibi) Grup 1 (ferritin<15ng/ml)'de en uzun; Grup 3 (ferritin>30 ng/ml)'te en kısa (ferritin>30 ng/ml) olduğunu ve bu farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0,001$). Ayrıca serum ferritin düzeyi ile tüm aritmi öngören parametreler arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Çalışmamızda sol ventrikül boşluklarından LVDd, sol ventrikül kontraktilite indexi (LV EF ve KF) ile sol ventrikül diastolik duvar kalınlıklarının (IVST ve PWT) ferritin düzeyi düşük olgularda sağlıklı gruba göre değişiklik göstermediği görülmüştür.

Anemiye fizyolojik yanıt; ön yük, KH ve atım hacmindeki artışların eşlik ettiği kardiyak outputta kompanse artıştır. Bu nedenle, artan sempatik aktiviteye bağlı olarak ortaya çıkan taşikardi anemik hastalarda sık tanımlanmıştır (86). Khatri ve ark.'ları (85), Shashikala ve ark. (86) ile Renuka ve ark.'larının (87) yetişkin

hastalarda aneminin ciddiyeti ile EKG bulgularının değerlendirilmesini içeren çalışmalarında; sinüs taşikardisi, ST segment ve T dalga değişiklikleri başta olmak üzere; Hgb seviyesi azaldıkça EKG bulgularının görülme sıklığının arttığını ve bu artışın aneminin ciddiyeti ile doğrudan ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Hgb>7gr/dl'nin üzerindeki değerlerde ise EKG bulgularına rastlamamışlardır. Bunun nedeninin Frank-Starling yasası ile hemodinamik ve non-hemodinamik kompensasyon mekanizmaları ile kardiyak fonksiyonun korunması olabileceğini düşünmüşlerdir. Shashikala ve ark. (86) rastladıkları taşikardinin kardiyak outputu artırmak için devreye giren fizyolojik mekanizmaya ilaveten, azalmış bazal parasempatik aktivitenin de taşikardiye katkısı olabileceğini söylemişlerdir. Hayashi ve ark. (88) DEA tanımlı yetişkin hastaların demir tedavisi öncesi ve sonrası kardiyak fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında, KH'nın demir tedavisi öncesinde, tedavi sonrasına göre belirgin derecede yüksek olduğunu görmüşlerdir. Çalışmamızda Grup 1'de KH 61-114 atım/dk arasında değişkenlik göstermekle beraber, diğer gruplarla (Grup 2 ve 3) benzer özellik göstermektedir. Bu durum çalışmaya alınan olguların yaş aralığının geniş dağılım içermesi ve yaşa göre KH'nın değişkenlik göstermesine bağlanmıştır.

Kronik demir eksikliği ile demir eksikliği anemisinde hipoksiye yanıt olarak volüm yükünün artması ile artan kalp boşluklarının çapları ve otonom sinir sisteminin yanıtındaki değişikliklere bağlı olarak atriumların mikroyapısının değişmesi uyarı iletiminin homojen olmamasına yol açar (64). Pw dis bu anormal iletiyi yansıtarak çeşitli çalışmalarda gösterildiği üzere altta yatan kalp hastalığı olmayan, hipertansif olan ya da diğer çeşitli kalp hastalıklarına sahip olanlarda AF için prediktif bir değere sahip olmuştur (75). Pw dis AF gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve paroksizmal AF tahmini için kullanılabilecek basit bir EKG belirteçidir (64). DE'nde hemodinamik kompensatuar mekanizmaların neden olduğu sempatik aktivitedeki artış da atriumlardaki remodellinge ilaveten Pw dis 'da önemli bir uzamaya neden olur (75). Karadeniz ve ark. (8)' larının düşük demir deposu olan çocukların EKG parametrelerini değerlendirdikleri araştırmalarında; demir deposu normal olan çocuklara kıyasla Pw ve Pw dis'in uzadığını ancak serum ferritin düzeyi ile Pw arasında korelasyon olmadığını bulmuşlardır. Bunun sebebini hasta gruplarının yaş aralığı, vücut ağırlığı, VKİ açısından geniş dağılım göstermesi;

egzersiz durumunun sorgulanmayarak göz ardı edilmesine bağlamışlardır. Şimsek ve ark.'nın (75) yetişkinlerde DEA'nın Pw, Pw dis parametreleri üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında; DEA olgularında Pw, P min, P max ve Pw dis'unun uzadığını, anemi düzeldikten sonra Pw ve Pw dis'da anlamlı derecede kısalma olduğunu ve Pw dis'nun aneminin ciddiyeti ile ilişkili olarak arttığını göstermişlerdir (79,100). Shahriari ve ark. (70)'nın çocuklarda DE tedavisinin EKG değişiklikleri üzerine yaptıkları bir araştırmada Karadeniz ve ark. ve Şimsek ve ark. na benzer şekilde ferritin<15 ng/ml olan olgularda Pw ve Pw dis'nunun sağlıklı kontrol grubuna kıyasla uzamış olduğunu bulmuşlardır. Shahriari ve ark. Şimsek ve ark. gibi olguları demir replasman tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirmişler; diğer aritmi öngören parametrelerle beraber (QTc ve QTc dis ile Tp-Te, Tp-Te dis ve Tp-Te/QTc) Pw ve Pw dis'unda anlamlı kısaltmaya rastlamışlardır. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde Pw, Pmax ve Pw dis'nun ferritin düzeyi düşük olgularda (Grup1: ferritin<15 ng/ml) önemli ölçüde uzamış olduğu görüldü. Karadeniz ve ark.'na kıyasla bu parametreler ile ferritin seviyesi arasında diğer aritmi öngören tüm parametrelerle birlikte negatif korelasyon saptandı. Çalışmamız Karadeniz ve ark.'na benzer şekilde yaş aralığı, vücut ağırlığı, VKİ açısından geniş dağılım göstermekle beraber bu parametreler açısından homojen dağılmaktadır. Çalışmamızda Karadeniz ve ark.'na benzer şekilde demir replasmanı sonrası EKG bulgularında değişikliğin değerlendirilmesi yapılmamıştır.

Myokardiyal repolarizasyonun göstergesi olan QT ve QTc ile miyokard repolarizasyonunun homojenliğini yansıtan QT ve QTc dis; yapılan birçok çalışmada potansiyel aritmilerin ve ani kardiyak ölümün göstergeleri olarak önerilmiştir (8,70). Anemi ve uzun QT aralıkları arasındaki patofizyolojik bağlantı muhtemelen anemik olguların koroner fizyolojisinde oksijen arz/talep uyumsuzluğunun neden olduğu olası bir subendokardiyal iskemiye atfedilebilir (101). Khode ve ark. (80) 20-40 yaş aralığındaki ciddi anemisi olan 30 kadın hastalarla yaptıkları çalışmada (Hgb $3,7\pm 1,12$) kontrol grubuna kıyasla QT ve QTc süresinde kısalma tespit etmişler; serum ferritin ve QTc arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır. Bunun nedenini hiperdinamik dolaşıma ikincil olan artan sempatik aktivitenin repolarizasyon fazını kısaltarak QTc'yi kısaltmasına bağlamışlardır. Khatri ve ark.'larının (85) yetişkinlerde aneminin ciddiyeti ile EKG değişiklikleri üzerine yaptıkları

çalışmalarında hafif anemisi olan vakalarda (n=130) QT uzaması saptamamakla beraber, orta derecede anemisi olan vakalarda (n=117) 1, ciddi anemisi olan vakalarda da (n=53) da 3 olguda QT uzaması saptayarak aneminin şiddeti ile uzamış QT varlığı arasında önemli bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Shahriari ve ark (70).’nın serum ferritin düzeyi düşük (ferritin<15 ng/ml) çocuklarda demir replasman tedavisinin EKG sonuçlarına etkisini değerlendirdikleri çalışmaları ile Karadeniz ve ark. (8)’nin yaptıkları çalışmada; düşük demir deposu olan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla QT ve QTc ile QT ve QTc dis’nunda uzama görmüşler; serum ferritin düzeyi ile bu parametreler arasında negatif korelasyon bulmuşlardır; ancak Hgb ve Hct düzeyi ile QT ve QTc dis arasında korelasyon bulamamışlardır. Shahriari ve ark. demir replasman tedavisi sonrası da bu parametrelerde kısalma saptamışlardır. Çalışmamızda düşük demir deposu olan çocuklarda; Shahriari ve ark. ile Karadeniz ve ark.’nın çalışmalarına benzer şekilde olgular serum ferritin düzeyine göre gruplara ayrılmış ve EKG parametreleri değerlendirilmiştir. Hgb de anlamlı bir fark olmayan gruplar arasında ferritin azalmasının QT, QTc ile QT ve QTc dis’nda uzama ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Muhtemelen miyokardiyal demir rezervindeki azalmaya bağlı olarak vücut demir miktarındaki eksiklik, anemi gelişmeden bile kalbin elektrofizyolojik özelliklerini değiştirir ve aritmi öngören parametrelerin uzamasıyla kendini gösteren repolarizasyonda heterojenliği indükler (70). Çalışmamızda aynı zamanda bu çalışmalara benzer şekilde serum ferritin düzeyi azaldıkça QT ve QTc disp’nda uzama saptanmıştır.

T dalgasının şekli ventriküler miyokard repolarizasyonunun bir yansımasıdır. Son zamanlarda bildirilen çalışmalar, Tp-Te, Tp-Te dis ve Tp-Te/QT ile Tp-Te/QTc ventriküler aritmiler ve SCD için aritmojenik eğilimi temsil ettiğini göstermiştir ve bu parametrelerin KH’ndan nispeten bağımsız oldukları için ventriküler aritmileri öngörmede; QT dispersiyonuna kıyasla daha yararlı belirteç oldukları bulunmuştur (70, 78, 99). Findikli ve ark. (101) yetişkin kadınlarda, ciddi DEA’nin (Hgb <8 gr/dl, ferritin<14 mcg/L, MCV<80 mm³, n=30) Tp-Te üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında ölçülen Tp-Te ve QTc’nin anemi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa olduğunu göstermişler; her iki parametredeki değişikliklerin aneminin şiddeti ile yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Her iki parametredeki kısalmayı hiperdinamik dolaşıma sekonder sempatik aşırı aktiviteye bağlamışlardır.

Shahriari ve ark (70). ile Karadeniz ve ark. (8)'nın yaptıkları çalışmalarında ise düşük demir deposu olan çocuklarda kontrol grubuna kıyasla Tp-Te ve Tp-Te dis'nun uzadığını; serum ferritin düzeyi ile bu parametreler arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Shahriari ve ark. ilave olarak aritmojenik indeks olarak bilinen Tp-Te/QTc oranında uzadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde ferritin düzeyi düşük olgularda; Tp-Te, Tp-Te dis, Tp-Te/QT ve Tp-Te/QTc indekslerinde uzama saptanmıştır ve ferritin düzeyi azaldıkça bu parametrelerde uzama saptanmıştır.

Demir eksikliği anemisi, dokulara oksijen sunumunu azaltarak kardiyak fonksiyonlarda kompensatuar değişikliklere neden olur. Kronik anemide kompensasyon mekanizması bozulur ve kalp yapısal değişikliklere uğrayarak kardiyak fonksiyonlar giderek bozulur (83,92). Yetersiz oksijenlenmenin yol açtığı doku hipoksisi sonucu devreye giren kompensatuar mekanizmaların başında gelen sistemik vasküler rezistanstaki azalma sonucu artırılan kardiyak output (hiperdinamik myokardiyum) kalbin iş yükünü artırır; sol ventrikül hipertofisi ve kalp boşluklarında genişlemeye yol açarak myokardiyal remodellinge neden olur. Bunun sonucunda sol ventrikül miyokardiyal kitle indeksi (LV MI) ile sol ventrikül diyastolik duvar kalınlıkları (IVST and PWT); sol ventrikül boşlukları (LVDd ile LVDs) ile hacimlerinde (sol ventrikül sistol sonu volüm (LVESV), sol ventrikül diyastol sonu volüm (LVEDV), artışlar olur ve bu artışlar aneminin ciddiyeti ile orantılıdır (64, 92, 94). Doku hipoksisine yol açacak kadar şiddetli DE aynı zamanda myosit disfonksiyonu ile beraber, mitokondriyal enzimler üzerine de olumsuz etkiyle yol açarak yetersiz enerji üretimine neden olur ve kalbin kontraktilesinin yani sistolik fonksiyonunun bozulmasına katkıda bulunur (81,101).

Aneminin düzeltilmesi, kardiyak remodelingdeki iyileşmelerle ilişkilidir; kardiyak output ve kardiyak indeks azalır, periferik direnç artar ve LVDd, LVDs, LVEDV ve LVESV'nin çoğu çalışmada azaldığı gösterilmiştir (92).

Zhou ve ark. (94) demir eksikliği anemisi tanılı yetişkin hastaların LV sistolik fonksiyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; Hgb seviyesine göre $9 \text{ g/dL} \leq \text{Hgb} \leq 12$ (erkeklerde 13) g/dL aralığını hafif anemi; $6 \text{ g/dL} \leq \text{Hb} \leq 9 \text{ g/dL}$ arasını da orta düzeyde anemi olarak tanımlamış; hafif anemisi olan hastalarda sol ventrikül boşluk,

hacim ve ejeksiyon faz indekslerinde değişiklik olmamakla beraber; orta şiddete anemisi olan olgulara LVMI, LVEDV ve LVESV'ün sağlıklı gruba göre arttığını; LVDd, LVDs, IVST, PWT ile LV EF'de herhangi bir değişiklik olmadığını söylemişlerdir. Georgieva ve ark. (103) yetişkin hastalarda Kronik DEA'nin sol ventrikül fonksiyonlarında kompensatuar ve adaptif değişikliklerini araştırdıkları çalışmalarında; çalışma gruplarını kontrol grubu ile hafif (9gr/dl-10,5 gr/dl)-orta (7 gr/dl- 9gr/dl)-ciddi (<7gr/dl) anemi olarak 4 gruba ayırmış; aneminin ciddiyeti ile sol ventrikül boşluklarında genişlemenin arttığını göstermişlerdir. Hem orta şiddette hem de ciddi anemi olgularında sol ventrikül boşlukları ile hacimlerinde ve kardiyak kontraktilede artış gözlemlenmişler; orta şiddette anemide ise kardiyak kontraktilede değişiklik gözlemlenmemişlerdir. Demir replasmanı sonrası ise orta şiddette DEA olan hastaların sol ventrikül fonksiyonunun un sağlıklı kontrol grubuyla aynı olduğunu belirtmişlerdir. Ciddi DEA olan hastalarda ise kalp fonksiyonlarının geriye dönmesinin daha fazla zaman aldığı ve LV boyutları ile hacimlerinin sağlıklı kontrol grubuna tam olarak benzemediğini gözlemlenmişlerdir. Chove ark. (92)'nın DEA'nin yetişkinlerde sol ventrikül yapısı ve dolum basıncı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği ciddi anemi olgularını içeren araştırmalarında (n=36, Hgb =5,8±1,4, ferritin: 4,3±5); LVDd ve LVDs ile LVESV ve LVEDV'de anlamlı artma gözlemlenmekle beraber; altta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda anemi düzeltildikten sonra KH, LV MI ve LV boşlukları da dahil olmak üzere LV geometrisinde anlamlı bir iyileşme ve LV dolum basıncında azalma gözlemlenmişlerdir (92). Myokardiyal yapı ve kardiyak sistolik fonksiyonlardaki bozulma Hgb 7 g/dl'nin altına düşmeye başlayınca ortaya çıkmaya başlar ve Hgb düşmeye devam ettikçe LV fonksiyonu da giderek bozulur e Hgb< 5gr/dl altında kompanse kalp yetmezliği dekompanse kalp yetmezliğine ilerler (62,94). Çalışmamızda LV diyastol sonu duvar kalınlıkları (IVST, PWT) ile LVDd de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bunun nedeni çalışma grubumuzun ortalama Hgb değerinin ciddi anemiye ilerlememiş olguları içermesinin yanı sıra çocuk olgulara erişkinlere kıyasla anemi süresinin daha kısa olması olabilir.

Ejeksiyon faz indeksleri (LV EF ile LV KF) sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (91,92).

Özellikle LV EF, genel kardiyolojik çalışmalarda klinik ve prognostik değişkenlerle en güçlü korelasyona sahip olan parametredir (93).

Odemis ve ark.'ları'nın (67) anemiye ilerlememiş demir eksikliği olan çocuklarda kardiyak fonksiyonu değerlendirdikleri araştırmalarında (n=28, Hgb=12,59±0,77) sol ventrikül kontraktilite indekslerinde (EF ve KF) anlamlı değişiklik gösterememişlerdir. Bu çalışma ciddi anemiye ilerlememiş DE olgularını içerdiğinden ön yük değişmemiş; ön yükün etkilediği sol ventrikül hacimleri (LVEDV ve LVESV) ile çapları da değişmemiş ve kalbin kontraktilitesi etkilenmemiştir (94). Çalışmamızda Odemis ve ark.'na benzer şekilde sol ventrikül kontraktilite indekslerinde (EF ve KF) serum ferritin düzeyi düşük olgularda kontrol grubuna kıyasla fark rastlanmamıştır. Bunun nedeni çalışma grubumuzun ciddi anemiye ilerlememiş olguları içermesi olabilir. Aynı zamanda M-mod TTE sistolik fonksiyonları değerlendirmede yetersiz kalabilir; bu amaçla Doku dopler ile myokard indekslerinin değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar verebilir.

Sonuç olarak çalışmamız; düşük serum ferritin seviyesinin, yapısal kalp hastalığı olmayan sağlıklı çocuklarda uzamış Pw, Pw dis, QT dis Tp-Te dis ve Tp-Te /QTc dis gibi bazı aritmi öngören EKG parametrelerindeki değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterdi. Mevcut bilgiler ışığında ferritin düşüklüğünün aritmi gelişimi yönünden bir risk faktörü olduğu düşünülebilir. Bu nedenle, düşük demir depoları olan sağlıklı çocukların EKG parametrelerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi; aralıklı izlem ve takiplerinin yapılması büyük önem arz etmektedir. Bununla birlikte Demir eksikliği anemisi'nde izlenen sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ve sol ventrikül diyastol sonu çap artışı gibi ekokardiyografik bulgular çalışmamız hafif orta düzeyde anemi olan çocuk olguları içerdiğinden izlenmemiştir. Bu nedenle bahsedilen ekokardiyografik değişikliklerin, aneminin ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmanın Sınırlılıkları:

1. Serum ferritin değerlerine göre belirlenen çalışma gruplarının örneklem büyüklüğü kısıtlı sayıdadır.
2. Kardiyak yapı ve fonksiyonları etkileyebilecek aneminin süresi hakkında veri yoktur.
3. Serum ferritin düzeyi düşük olgularda tedavi edilmemiş grupların tedavi sonrası prospektif olarak izlem ve muayeneleri yapılamamış olup, kardiyak remodelling ve elektrokardiografi bulgularındaki değişim (kalp atım hızındaki azalma, atrial ve ventriküler repolarizasyon parametrelerinde düzelme) değerlendirilememiştir.
4. Olguların egzersiz durumları, adolesan yaş grubunda sigara kullanımının da KH ve EKG üzerine değişikliklere sahip olduğu bilinmekle beraber öyküde sorgulanamamıştır.
5. Çalışma cinsiyet farklılıkları açısından homojen değildir (çalışmanın 84' ünü kız cinsiyet (% 62,2), 51' ini erkek cinsiyet (%37,8) oluşturmaktadır). Böylece bazı EKG parametrelerin cinsiyetten etkilenme durumları göz ardı edilmiş olabilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Grup 1’de hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), ve serum demir düzeyi (SD) diğer gruplara göre belirgin şekilde daha düşüktür, serum demir bağlama kapasitesi (SDBK) belirgin şekilde artmıştır.
- 2- Kırmızı küre sayısı (RBC) gruplar arasında farklılık göstermezken, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) daha geniştir.
- 3- Ortalama kalp atım hızı açısından gruplar benzerdir.
- 4- P dalgası(Pw), Pw max ve Pw dis; QT ile QTc ve QT dis ile QTc dis; Tp-Te, Tp-Te max, Tp-Te dis, Tp-Te /QT ve Tp-Te /QTc Grup 1’de kontrol grubu (Grup 3)’na göre belirgin olarak uzamıştır
- 5- Ferritin düzeyi ile Pw, P max ve Pw dis; QT, QT dis, QTc, ve QTc dis; Tp-Te ve Tp-Te dis ile Tp-Te /QT ve Tp-Te /QTc arasında negatif korelasyon mevcuttur. Ferritin düzeyi ile Pw min arasında korelasyon bulunamamıştır.
- 6- Hemoglobin düzeyi ile Pw dis, QTc, QT dis, QTc dis, Tp-Te dis ve Tp-Te/QT arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Hgb düzeyi ile Pw, Pw max, QT, Tp-Te, Tp-Te max, Tp-Te /QTc arasında korelasyon bulunamamıştır.
- 7- Hematokrit düzeyi ile Pw dis, QT, QTc, QT dis, QTc dis, Tp-Te dis ve Tp-Te/QT arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Hct düzeyi ile Pw, Pw max, Tp-Te, Tp-Te max ve Tp-Te /QTc arasında korelasyon bulunamamıştır.
- 8- Dunnett-T3 testi ikili karşılaştırma sonuçlarına göre; Tp-Te max min parametresinde her üç grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmaktadır.
- 9- Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında sol ventrikül diyastolik duvar kalınlıkları, sol ventrikül boşlukları ile sol ventrikül ejeksiyon faz indeksleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. TUNC, Bahattin. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2008, 2,2: 43-57.
2. MANTADAKIS, Elpis. Advances in pediatric intravenous iron therapy. *Pediatric blood & cancer*, 2016, 63,1: 11-16.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015. 2017
4. NAİBOĞLU, Emrah, et al. Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Demir Eksikliği Anemisi Açısından Araştırılması. *Medical Journal of Bakirkoy*, 2019, 15,3.
5. YURDAKÖK, Kadriye; OT, İnce. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2009, 52,4: 224-31.
6. ROGANOVİĆ, Jelena; STARINAC, Ksenija. Iron Deficiency Anemia in Children. *Current Topics in Anemia*, 2018, 47-71.
7. ERDURAN, Erol. TÜRKİYE'DE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE GÜNCEL YAKLAŞIM. *TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ*, 2010.
8. KARADENİZ, Cem, et al. Low iron stores in otherwise healthy children affect electrocardiographic markers of important cardiac events. *Pediatric cardiology*, 2017, 38,5: 909-914.
9. ÖRNEK, Zuhal. Okul Çağındaki Çocuklarda Demir, Çinko ve A Vitamini Eksikliği Prevalansının Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2019, 1-6.
10. ASLAN, Aslı. Çocuk Sağlığı İçin Beslenmede Demir ve Çinkonun Önemi. *Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler-Özel Konular*, 2018, 14,4: 310-317.
11. BÜLBÜL, Selda Hızıl. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2004, 13,12: 446-450.
12. ANDREWS, N; ULLRICH, C. K.; FLEMING, M. D. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. Orkin S, Nathan D, et al. 2009.
13. EMERIT, J.; BEAUMONT, C.; TRIVIN, F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2001, 55,6: 333-339.
14. KOCA, N.; KARADENİZ, F. Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 2003, 16: 32-37.
15. OLIVEIRA, Fernando; ROCHA, Sara; FERNANDES, Rúben. Iron metabolism: from health to disease. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2014, 28,3: 210-218.

16. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2004;16(3):327-45.
17. DRI. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. 2005.
18. YILDIZ, Inci, et al. Iron deficiency anemia. *Turkish Archives of Pediatrics*, 2009, 44.Supp: 1: 14-18.
19. ÇIFCI, Aydın; ÖZKAN, Melike. Demir fizyopatolojisi ve demir eksikliği anemisine yaklaşım: yeni tedavi stratejileri. *Journal of Health Sciences and Medicine*, 1,2: 40-44.
20. BÜLBÜL, Selda Hızıl. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 2004, 13.12: 446-450.
21. ÖZTÜRK, Şule Mine BAKANAY. Demir Metabolizması. *Türkiye Klinikleri Hematoloji-Özel Konular*, 2017, 10,3: 161-166.
22. SEZGIN EVİM, Melike; BAYTAN, Birol; MERAL GÜNEŞ, Adalet. Demir ve Demir Metabolizması. *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri*, 2012, 10,2.
23. BOLAMAN, Zahit. Demir Eksikliği Anemisi. 6. *Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Program ve Bildiri Özetleri Kitabı*, 2004, 50-57.
24. ÜNÜSAN, Nurhan. Okulöncesi dönem çocuklarında demirin önemi ve bilişsel davranış üzerine etkisi. 2003.
25. BAŞOL, Güneş; BARUTÇUOĞLU, Burcu; BOZDEMİR, A. Erkin. Demir homeostazının yeni düzenleyicisi hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2007, 5: 117-125.
26. ZIMMERMANN, Michael B.; HURRELL, Richard F. Nutritional iron deficiency. *The lancet*, 2007, 370.9586: 511-520.
27. UYSAL, Zümrüt. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi.
28. GÜRSEL, Orhan; İBRAHİM, E. K. E. R.; KÜREKÇİ, Ahmet Emin. Demir metabolizması ve bozuklukları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2015, 9,1: 71-77.
29. ABBASPOUR, Nazanin; HURRELL, Richard; KELISHADI, Roya. Review on iron and its importance for human health. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2014, 19,2: 164.
30. MUÑOZ, Manuel; VILLAR, Isabel; GARCÍA-ERCE, José Antonio. An update on iron physiology. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2009, 15.37: 4617.
31. WANG, Jian; PANTOPOULOS, Kostas. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochemical Journal*, 2011, 434,3: 365-381.
32. Anderson, G. J. & McLaren, G. D. (Eds.). (2012). Iron physiology and pathophysiology in humans. New York: Humana Press.

33. MESQUITA, Ana C.; GOMES, Gonalo; Ferritin: An Inflammatory Player Keeping Iron at the Core of Pathogen-Host Interactions. *Microorganisms*, 2020, 8.4: 589.
34. WALLACE, Daniel F. The regulation of iron absorption and homeostasis. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2016, 37,2: 51.
35. DERNEĞİ, Türk Hematoloji. ocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Ulusal Tedavi Kılavuzu*, 2011, 2.
36. BESARAB, Anatole; HEMMERICH, Stefan. Iron-Deficiency Anemia. In: *Management of Anemia*. Springer, New York, NY, 2018. p. 11-29.
37. LOPEZ, Anthony, et al. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 2016, 387,10021: 907-916.
38. CAPPELLINI, Maria Domenica; MUSALLAM, Khaled M.; TAHER, Ali T. Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of internal medicine*, 2020, 287,2: 153-170.
39. NC. Andrews, Iron Deficiency and Related Disorders. In: Greer JP, Foerster J, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 980-1004.
40. ROTHMAN, Jennifer A. . Iron deficiency. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2020 2007:1387-9. Chapter 482, 2522-2526.e1
41. ZDEMİR, Nihal, et al. ocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2015, 50,1: 11-19
42. BRITTENHAM, Gary M. Disorders of iron homeostasis: iron deficiency and overload. In: *Hematology*. Elsevier, 2018. p. 478-490.
43. ÖZKAN, Esra AKYÜZ. Çocuklarda Anemiye Yaklaşım. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 10.1: 17-21.
44. ACAR, A. R. E. N. Plummer-Vinson Sendromu ve Dilatasyon Tedavisi.
45. PHILLIPS, S., et al. Laboratory and radiologic evaluation of nutritional status in children. *Recuperado el*, 2016, 14.
46. DEĞİRMENCI, Yıldız; KEÇECİ, Hulusi. Demir Eksikliği Anemisinde Elektrofizyolojik Değişiklikler: Polinöropati. 2009.
47. ÖZYÜREK, Emel. Demir Eksikliği Anemisi ve Demir Yükünün Tayininde Hematoloji Laboratuvarının Doğru Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*, 2012, 5.4: 40-47.
48. WU, Ann Chen; LESPERANCE, Leann; BERNSTEIN, H. Screening for iron deficiency. Policy Statement, 2016, 23: 171-177.

49. Brugnara C, Oski FJ, Nathan DG: Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood , ed 7, Philadelphia, 2009, Saunders, p 456.
50. ÜLKÜ, Birsen. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. Anemiler Sempozyumu, 2001, 23-32.
51. ABRAMS, S. A. Iron requirements and iron deficiency in adolescents. 2010.
52. HARPER, James L., et al. Iron deficiency anemia. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009; 5: 6, 2014, 14.
53. CLARK, Susan F. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Current opinion in gastroenterology, 2009, 25,2: 122-128.
54. Braunstein, Evan M, MD, PhD, İron deficiency anemia, Johns Hopkins School of Medicine, 2020.
55. Evans, Susan, MD, Iron deficiency anemia. Conn's Current Therapy 2020, 427-430.
56. T.C Sağlık Bakanlığı Ana ve Çocuk Sağlığı ve Aile planlaması Genel Müdürlüğü. Demir Gibi Türkiye Projesi.2004, Ankara
57. VURAL, Tayfun; ÖZCAN, Aykut; SANCI, Muzaffer. Güncel bilgiler ışığında gebelikte demir eksikliği anemisi: Demir desteği kime? Ne zaman? Ne kadar? Van Tıp Dergisi, 23,4: 369-376.
58. POWERS, Jacquelyn M; MAHONEY JR, Donald H.; DRUTZ, Jan E. Iron deficiency in infants and children< 12 years: Treatment.
59. LANZKOWSKY, Philip. Iron-deficiency anemia. In: Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press, 2016. p. 69-83.
60. Baird-Gunning, J. & Bromley, J. (2016). Correcting iron deficiency. Australian prescriber, 39(6), 193.
61. DHAMANGAONKAR, Manjiri P.; DESHMUKH, Deepali. Electrocardiographic Abnormalities in Severe Anaemia and its Reversibility after Correction of Anaemia. *NJBMS*, 2017, 7.
62. METIVIER, Fabien, et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2000, 15.suppl_3: 14-18.
63. HEGDE, Nikita; RICH, Michael W.; GAYOMALI, Charina. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Texas Heart Institute Journal*, 2006, 33,3: 340.
64. ŞİMŞEK, Hakkı, et al. Demir eksikliği anemisi ve tedavisinin P dalga süreleri ve diyastolik fonksiyon parametreleri üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2010, 1,3: 187-194.

65. PEREIRA, Arema A; SARNAK, Mark J. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease: Management of comorbidities in kidney disease in the 21st century: Anemia and bone disease. *Kidney International*, 2003, 64: S32-S39.
66. MOZOS, Ioana. Mechanisms linking red blood cell disorders and cardiovascular diseases. *BioMed research international*, 2015, 2015.
67. ODEMIS, Ender, et al. Assessment of cardiac function in iron-deficient children without anemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2006, 28,2: 88-90.
68. MANDALA, Satria; DI, Tham Cai. ECG parameters for malignant ventricular arrhythmias: a comprehensive review. *Journal of medical and biological engineering*, 2017, 37,4: 441-453.
69. CASTRO-TORRES, Yaniel; CARMONA-PUERTA, Raimundo; KATHOLI, Richard E. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 2015, 3,8: 705.
70. SHAHRIARI, Vahid; TAHERI, Fatemeh; SALEHI ABARGHOUEI, Forod. The Effect of Iron Replacement Therapy on Electrocardiographic Consequences in Pediatric Patients. *International Journal of Pediatrics*, 2019, 7,10: 10299-10309.
71. KAYALI, Seyma; DEMIR, Fadime. The effects of cigarette smoking on ventricular repolarization in adolescents. *Einstein (São Paulo)*, 2017, 15,3: 251-255.
72. SALIH, Aso Faeq; BRAZINJI, Aras Fathi Abdulaziz. Value of P wave dispersion in pediatric patients with secundum atrial septal defect. *Electronic Journal of General Medicine*, 2019, 16,6.
73. DILAVERIS, Polychronis E.; STEFANADIS, Christodoulos I. P wave dispersion: A valuable non-invasive marker of vulnerability to atrial arrhythmias. *Hospital chronicles*, 2006, 1,3: 130-137.
74. AYTEMIR, Kudret, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2000, 23,7: 1109-1112.
75. SIMSEK, Hakki, et al. The effects of iron deficiency anemia on p wave duration and dispersion. *Clinics*, 2010, 65,11: 1067-1071.
76. ANTZELEVITCH, Charles. Tpeak–Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *European journal of clinical investigation*, 2001, 31,7: 555-557.
77. KARAAGAC, Kemal, et al. Relationship between fibroblast growth factor and arrhythmogenesis in normotensive patients with polycystic kidney disease. *The European Research Journal*, 2015, 1,3: 106.
78. KARAAGAC, Kemal, et al. Tp-Te Interval and Tp-Te/QT Ratio in Polycystic Ovary Syndrome. *JOURNAL OF CLINICAL AND ANALYTICAL MEDICINE*, 2015, 6: 5-8.

79. TSE, Gary, et al. The Tpeak– Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*, 2017, 14,8: 1131-1137.
80. KHODE, Vitthal H.; KAMMAR, K. F. QTc Changes in Non-pregnant Females with Severe iron Deficiency Anaemia. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 2012, 6,5.
81. OKIN, Peter M., et al. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation*, 2000, 101,1: 61-66.
82. DAS, B. B.; SHARMA, J. Repolarization abnormalities in children with a structurally normal heart and ventricular ectopy. *Pediatric cardiology*, 2004, 25,4: 354-356.
83. Akalin F, Turan S, Güran T, Ayabakan C, Yilmaz Y (2004) Increased QT dispersion in breath-holding spells. *Acta Paediatr* 93: 770–774
84. FAK, Ali Serdar; TEZCAN, Hakan; OKTAY, Ahmet. QT Dispersiyonu: İlginç Bir Araştırma Konusu mu, Klinik Değer Taşıyan Bir Tanı Yöntemi mi?. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2000, 28: 51-59.
85. KHATRI, Mohit, et al. Study of Electrocardiographic Changes in Mild, Moderate and Severe Anaemia in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Contemporary Medical Research*, 2018, 5,12: L9-L13.
86. SHASHIKALA, G. V, et al. Correlation between haemoglobin level and electrocardiographic (ECG) findings in anaemia: a cross-sectional study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014, 8,4: BC04.
87. RENUKA B.G. et al. Study of ECG changes in anaemia and correlation with respect to severity of anaemia. *International Journal of Biomedical Research*, 2019;10(11):e5297
88. HAYASHI, R. I. K. U. et al. Cardiovascular function before and after iron therapy by echocardiography in patients with iron deficiency anemia. *Pediatrics international*, 1999, 41,1: 13-17.
89. DEREELI, Didem, et al. Tip İki Diyabetli Olgularda Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu Ve Mikroalbuminüri İlişkisi.
90. Otto CM. *Textbook of Clinical Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Goldman-Cecil Medicine, 2018; 49, 253-260.e2
91. ZERBIB, Yoann; MAIZEL, Julien; SLAMA, Michel. Echocardiographic assessment of left ventricular function.

92. CHO, In-Jeong, et al. Effect of anemia correction on left ventricular structure and filling pressure in anemic patients without overt heart disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2014, 29,4: 445.
93. SUTIL-VEGA, Mario; RIZZO, Marcelo; MARTÍNEZ-RUBIO, Antoni. Anemia and iron deficiency in heart failure: a review of echocardiographic features. *Echocardiography*, 2019, 36,3: 585-594.
94. ZHOU, Qiao, et al. Assessment of left ventricular systolic function in patients with iron deficiency anemia by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Anatolian journal of cardiology*, 2017, 18,3: 194.
95. KARADENİZ, Cem, et al. Increased P-wave and QT dispersions necessitate long-term follow-up evaluation of Down syndrome patients with congenitally normal hearts. *Pediatric cardiology*, 2014, 35,8: 1344-1348.
96. KILICASLAN, Fethi, et al. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 2012, 35,8: 966-972.
97. KAYALI, Seyma; YILDIRIM, Fatma Tuba. Echocardiographic assessment of children participating in regular sports training. *Northern clinics of Istanbul*, 2019, 6,3: 236.
98. TUNCER, Mustafa, et al. Heart rate variability in patients with iron deficiency anemia. *Arq Bras Cardiol*, 2009, 92,5: 368-371.
99. HÜNÜK, Burak, et al. The Impact of Anemia on QT Interval: A Population Based Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 62.18 Supplement 2: C146.
100. GABER, Rania, et al. Tissue Doppler and strain rate imaging detect improvement of myocardial function in iron deficient patients with congestive heart failure after iron replacement therapy. *Echocardiography*, 2012, 29,1: 13-18
101. MOZOS, Ioana; SERBAN, Corina; MIHAESCU, Rodica. Anemia and the QT interval in hypertensive patients. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*, 2012, 4,12: 0-0.
102. FINDIKLI, Huseyin Avni; TUTAK, Ayse Sahin. The Effects of Severe Iron Deficiency Anemia on T-wave Intervals
103. GEORGIEVA, Z; GEORGIEVA, M. Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 1997, 17,1: 21-30.
104. Oğuz, Fatma; *Pediatric Semiyoloji*, 2016, 16.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Fadime Demir
Doğum yeri ve tarihi : Sivas-05.01.1983
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
E-mail : mavsd83@hotmail.com
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

2015-2020 SBÜ Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi–
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği (Asistan doktor)
2002-2010 Erciyes üniversitesi Tıp Fakültesi -
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

III- Mesleki Deneyimi

Kahramanmaraş Ilıca Sağlık Ocağı
Kahramanmaraş 1 Nolu Acil Sağlık Hizmetleri
Ankara Acil Sağlık Hizmetleri Komuta Kontrol Merkezi
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/1988
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

08.07.2020

KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

“Demir Eksikliği Olan Çocuklarda Kardiyak Repolarizasyon Parametreleri ve Ekokardiyografik Kalp Duvarı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi” adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı’na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.


Op.Dr. Ömer Faruk TANER
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25Keçiören / ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Demir Eksikliği Olan Çocuklarda Kardiyak Repolarizasyon Parametreleri ve Ekokardiyografik Kalp Duvarı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2012-KAEK-15
	AÇIK ADRESİ:	Pınarbaşı Mah. Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:25 06380 Keçiören / Ankara
	TELEFON	0312 356 90 00-1065
	FAKS	
	E-POSTA	etikkurulkeah@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm Dr Şeyma KAYALI			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/ Çocuk Kardiyoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒ Uzmanlık Tezi		
Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TUNÇER
İmza:

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

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Başkanı
Hacer SELAMOĞLU

ASLI GİBİDİR

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Demir Eksikliği Olan Çocuklarda Kardiyak Repolarizasyon Parametreleri ve Ekokardiyografik Kalp Duvarı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SIGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1988	Tarih:08.07.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Op.Dr.Ömer Faruk TANER			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza	
Op.Dr.Ömer Faruk TANER Bşk.	Plastik Ve Rekonstrüktif Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Op. Dr. S. Ş. Erkenen GÜLHAN Bşk. Yrd.	Göğüs Cerrahisi	Atatürk Göğüs Hst. Ve Göğüs Cer.E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Dr. Öğr.Üyesi Ayşe Şebnem İLHAN	Fizyoloji	Gülhane Dış Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. İsmet Faruk ÖZGÜNER	Çocuk Cerrahisi	Dr Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları E. A. H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç Dr. İslıl ÖZAKÇA	Farmakoloji (PhD)	Ankara Univ.Ecz.Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Selma UYSAL RAMADAN	Radyodiagnostik	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Prof. Dr. Mustafa ALTAY	Endokrinoloji ve Metabolizma Hst.	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç.Dr.Ash ÇELEBİ TAYFUR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları/çocuk Nefroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç.Dr.Gülçin GÜLER ŞİMŞEK	Patoloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç.Dr.Osman KORUCU	Nöroloji	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Uzm. Dr Volkan MEDENİ	Halk Sağlığı	Atatürk Göğüs Hst Ve Göğüs Cer.E.A.H	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Doç Dr Emine EMEKTAR	Acil Tıp	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Uzm Dr Mutlu ŞAHİN	Genel Cerrahi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Av. Abdullah Emin TEKİN	Avukat	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		
Necmeddin TEKİN	Din Görevlisi	Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐		

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Op.Dr.Ömer Faruk TANER
İmza:

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

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Sekreteri

Hacer SELAMCI

ASLI GİBİDİR

EK-2. TEZ KABUL ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/04/2020-E.12269



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Hamidiye Tıp Fakóltesi Dekanlığı



Sayı : 48865165-302.14.01
Konu : Dr. Fadime DEMİR'in Tez Konusu
Onayı

ANKARA KEÇİÖREN SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
MÜDÜRLÜğÜNE

Hastanenizde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Fadime DEMİR'in tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuştur.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA
Dekan

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	Fadime DEMİR
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	SBÜ Ankara Keçiören SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı
Prof Dr. Murat ELEVİLİ

Akademik Kurul Karar Tarihi:	25/03/2020
Karar No:	167
Tez Konusu:	(X) Uygundur. () Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:
1-Tez konusu onay formu
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 21/02/2020-E.7101



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğü



Sayı : 46418926-929
Konu : Dr. Fadime DEMİR (Tez Konusu
Değişimi Hk.)

HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 01.03.2018 tarih ve E-6539 sayılı yazınız.

İlgi sayılı yazınız ile Hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği uzmanlık öğrencisi Dr. Fadime DEMİR'in uzmanlık eğitimi bitirme tez konusu onayı verilmiştir. Adı geçen Tez konusu değişikliğinden dolayı yeniden düzenlenen "Tez Konusu Onay Formu" yazımız ekinde sunulmuştur.

Gereğini arz ederim.

e-imzalıdır

Doç.Dr. Davut AKDUMAN
SUAM Müdürü

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Fadime Demir
Telefon:	0 530 373 02 46
E-Posta:	mavsd83@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim Kurumu:	S.B.Ü Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	21.07.2015
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	25.06.2020
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	Doç. Dr. Aslı Çelebi Tayfur
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	Doç. Dr. Dilek Gürlek Gürlebay
Telefon:	0 505 642 33 29
E-Posta:	drdilekgurlek@hotmail.com

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle) : Demir Eksikliği Olan Çocuklarda Kardiyak Repolarizasyon Parametreleri ve Ekokardiyografik Kalp Duvarı Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

1-Araştırma Sorusu (Research problem) : Çocuklarda demir eksikliğine bağlı kardiyak etkilenim olmakta mıdır? Olası aritmiye yatkınlık, kardiyak yapı ve fonksiyonlarda değişiklik nasıl tespit edilebilir?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Vücut demir durumunun kardiyovasküler sağlık ile yakın ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Özellikle demir eksikliğinin; sol ventrikül disfonksiyonunun yanı sıra , sinüs taşikardisi, T dalga ve atrioventriküler iletim anormallikleri, prematür supraventriküler ve ventriküler atımlar gibi elektrokardiyografik değişikliklere neden olduğu farklı erişkin klinik çalışmaları ile ispatlanmıştır. Ancak, pediatrik yaşta, demir eksikliği ile ilişkili, sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonu, sinüs ve atriyal taşiaritmilerle ilişkisini bildiren çalışmalar olmakla birlikte, patogenezi aydınlatma adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Çalışmamızda amaç; düşük demir depolarının; P dalga dispersiyonu (PWd), QT dispersiyonu (QTd), TP-e aralığı, TP-e dispersiyonu, düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) gibi aritmi öngörmeye kullanılan kardiyak repolarizasyon parametreleri üzerine etkisini değerlendirmenin yanı sıra; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (FK), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), posterior duvar kalınlığı (PWT),

 Doç. Dr. Dilek Gürlek Gürlebay

interventriküler septum kalınlığı (IVS) gibi kardiyak yapı ve fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmaktır.
4-Hipotez (Hypothesis) : Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi;yapısal kalp hastalığı olmayan çocuklarda, aritmiye yatkınlığın yanı sıra kardiyak yapı ve fonksiyonlarda değişikliğe yol açabilir.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Çalışma prospektif kesitsel çalışmadır.
6- Araştırma yeri (StudySetting/ Location) : TC Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Poliklinliği
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation) : Çalışmaya Çocuk Kardiyoloji Poliklinliği'ne göğüs ağrısı, üfürüm, spora katılım gibi çeşitli nedenlerle yönlendirilen 2-18 yaş arasındaki olgulardan organik patolojiyi ekarte etmek için zaten yapılan elektrokardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi gibi medikal testlerden sonra, yapısal ve ritimsel kalp hastalığı olmayıp başvuru öncesi yakın dönemde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinliği'nde tam kan sayımı ve demir parametreleri değerlendirilmiş çocuklar dahil edilecektir. Kronik hastalığı bulunan, herhangi bir nedenle ilaç kullanan, yakın zamanda demir tedavisi görmüş hastalar ve bilinen hematolojik hastalığı olan çocuklar çalışmaya dâhil edilmeyeceklerdir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome) : Katılımcıların zaten istenen ve bazal değerlendirilmesi yapılan elektrokardiyografilerinde, demir durumu hakkında bilgisi olmayan tek deneyimli pediatrik kardiyolog tarafından P dalga dispersiyonu (PWd), QT dispersiyonu (QTd), TP-e aralığı, TP-e dispersiyonu ile düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) ölçülecektir. Ayrıca yine aynı pediatrik kardiyolog tarafından başvuru esnasında ekokardiyografik değerlendirme sırasında zaten ölçülmüş olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), posterior duvar kalınlığı (PWT) ile interventriküler septum kalınlığı (IVS) kayıt altına alınacaktır.
9- Araştırma Süreçleri (Studyprocedures) : Çalışma 6 ay olarak planlanmıştır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower) : (2019 yılı ilk 6 ayı içerisinde TC Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Poliklinliği'ne üfürüm, göğüs ağrısı, spora katılım gibi çeşitli nedenlerle yönlendirilen 2-18 yaş arası olgulardan demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi bulunan kişi sayısı 1000 yığın olarak

Q

Dr. Dr. Dilek Gökmen Gökmen

kabul edilmiştir. P ve q değerleri, maksimum örnek büyüklüğünü elde etmek amacıyla mevcut çalışmada $P=0.50$, $q=0.50$ olarak kabul edilmiştir. Örneklem hatası $d=0.05$ olarak alınmıştır. Alfa= 0.05’de t değeri 1.96’dır. Tüm bu değerler ile ilgili formüller kullanılarak hesaplama dahil edildiğinde, bu tez kapsamında yapılacak olan araştırmada örnek çapı 150 kişi olarak hesaplanmıştır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) : Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 25.0 paket programı ile yapılacaktır. Sürekli veriler ortalama±standart sapma/ ortanca(minimum-maksimum) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edilecektir. İki grup arasında ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılıma uymayan verilerin Kruskal-Wallis (K-W) testi, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) F testi kullanılması planlanmaktadır. Gruplar arasında farklılık tespit edildiği durumda farklılığın hangi kriterler arasında olduğunu tespit etmek için Post Hoc yöntemi uygulanacaktır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, Fisher's Exact test kullanılacaktır. Uygun durumlarda numerik değişkenler arasındaki ilişki Pearson veya Spearman korelasyon analizi yapılacaktır. İstatistiksel değerlendirmelerde hata düzeyi olarak $\alpha=0.05$ seçilmiştir. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri için istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations) : Mevcut klinik çalışma Helsinki deklarasyonuna uygun gerçekleştirilecek olup, araştırmaya katılacak gönüllüler ve velilerinden yazılı onam formu talep edilecektir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): Demir, ferritin, demir metabolizması , demir eksikliği, anemi, Tp-e interval , Tp-e dispersion

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (StudyTitle): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere

 Doç. Dr. Dilek Gökten Gökçe

sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (StudySetting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (StudyPopulation): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (PrimaryandSecondaryOutcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/nocaesarean, bloodloss ≥ 500 mL/bloodloss < 500 mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, bloodloss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Studyprocedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size andstatisticalpower): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (EthicalConsiderations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords): MesH (MedicalSubjectHeading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

 Dr. Dilek Gökçe Gökçe

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	DR. FADİME DEMİR
Kurumu	S.B.Ü KEÇİÖREN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
Uzmanlık Alanı	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	YETERLİ
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	YETERLİ
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	YETERLİ
3-Araştırma amacı (Objectives)	YETERLİ
4-Hipotez (Hypothesis)	YETERLİ
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	YETERLİ
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	YETERLİ
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	YETERLİ
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	YETERLİ
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	YETERLİ
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	YETERLİ
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	YETERLİ
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	YETERLİ
13- Anahtar kelimeler (Key words)	YETERLİ
Hakemin kararı	(.....X....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU:	DOÇ.DR. CENGİZ BAYRAM, SBÜ KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TARİH:	17.03.2020

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız..

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

Öğrenci Adı Soyadı	Dr. Fadime Demir
Kurumu	SBÜ. Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Uzmanlık Alanı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
	DEĞERLENDİRME
*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)	YETERLİ
1-Araştırma Sorusu (Research problem)	YETERLİ
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)	YETERLİ
3-Araştırma amacı (Objectives)	YETERLİ
4-Hipotez (Hypothesis)	YETERLİ
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)	YETERLİ
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)	YETERLİ
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)	YETERLİ
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)	YETERLİ
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)	YETERLİ
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)	YETERLİ
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)	YETERLİ
12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)	YETERLİ
13- Anahtar kelimeler (Key words)	YETERLİ
Hakemin kararı	(.....X....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU: TARİH:	Doç. Dr. Tuba Hilkey KARAPINAR Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi – İzmir 05.03.2020

*Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.

**Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.

EK-3. BEYAN FORMU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

___/___/2020

Dr. Fadime Demir

EK-4. HASTA TAKİP FORMU

HASTA TAKİP FORMU				
AD SOYAD :				
T.C. KİMLİK NO :				
CİNSİYET :				
YAŞ				
FİZİK MUAYENE :	VA:	VB :	BMI:	TA:
ÖYKÜ :	1-Bilinen Kronik Hastalığı Var Mı (Kc /Böbrek)?			
	2-Troid Hastalığı Var Mı (Hipo-Hipertroidi) ?			
	3-Akut İnflamatuvar Hastalık Var Mı?			
	4-İlaç Kullanıyor Mu? (Digital ,B Bloker, Antiaritmik, Psikostimülan..)			
	5-Kanama Hastalığı Var Mı?			
	6-Orak Hücreli Anemi/ Talasemi Hastalığı Var Mı?			
TETKİKLER :	CBC:	HB:	HCT:	MCV:
		RBC:	MCH:	MCHC:
		RDW:	FERRİTİN:	FE:
		FEBK:		
	BİYOKİMYA:	NORMAL ()	ANORMAL ()	
	TFT:	NORMAL ()	ANORMAL ()	
	EKG:	HR:		
		PW:	PWmax:	PWmin:
		PWd:		
		QT:	QTd:	QTC:
		QTCd:		
		TP-e:	TP-ed:	TP-e/ QT
		TP-e/ QTC		
	ECO:	EF:	FK:	LVEDD:
		PWT:	IVS:	