

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİLİ KADIN HASTALARDA
FERRİK DEMİR VE FERRÖZ DEMİR
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. HALİT DİRİ
İÇ HASTALIKLARI AD.**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. İSMET AYDOĞDU**

MALATYA-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa:
Giriş.....	1
Genel bilgiler.....	2-15
Gereç ve yöntem.....	16-19
Bulgular.....	20-27
Tartışma.....	28-33
Sonuç ve öneriler.....	34
Özet.....	35
Summary.....	36
Kaynaklar.....	37-42

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm dünyada, özellikle de beslenme sorununun daha sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. DEA, aneminin en sık nedeni olduğundan anemili hastalarda ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Demir eksikliği anemisinin en basit nedeni gıdalar ile alınan demirin, vücuda gerekli olan demiri karşılayamamasıdır. Hastalık en sık olarak kadınlarda görülür. Adet kanamaları, gebelik, düşükler ve küretajlar kadınlarda sık görülmesinin en çok karşılaşılan nedenleridir.

Demir eksikliği anemisinin tedavisinde amaç, önce nedeni bulup tedavi etmek, sonra anemiyi düzeltmek ve demir depolarını doldurmaktır. Bu amaçla, kolay uygulanabilmesi, yan etkilerinin az olması ve etkili olmaları nedeniyle sıklıkla ağız yoluyla verilen ilaçlar tercih edilmektedir.

Ağız yoluyla verilen demir ilaçları olarak, ferröz demir (Fe^{+2}) ve ferrik demir (Fe^{+3}) kullanılır. Ancak ferröz demir, ferrik demire oranla barsaklardan en az üç kat daha fazla emilmekte ve demir eksikliği anemisini düzeltmede daha etkili gibi görünmektedirler.

Bu çalışmanın amacı kadınlarda demir eksikliği anemisinde ferrik demir ve ferröz demir tedavilerini karşılaştırmaktır. Tedavide daha etkili ve daha ucuz ilaçların kullanılması, hastaların daha çabuk iyileşmesine ve daha düşük tedavi maliyetlerine yol açacaktır.

GENEL BİLGİLER

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Tanım :

Demir eksikliği, vücuttaki demir miktarının hemoglobinin normal yapımı ve demir içeren enzimlerin normal fonksiyonları için gerekli olan miktardan daha az olmasıdır. Demir depoları, ferritin ve hemosiderin olarak karaciğerin, dalağın ve kemik iliğinin retiküloendotelyal hücrelerinde ve karaciğerin parankim hücrelerinde bulunmaktadır. Demir eksikliğinde önce demir depolarında azalma olur (1,7). Vücutta devam eden demir eksikliğinde son olarak demir eksikliği anemisi ortaya çıkar. Demir eksikliği anemisi, demir depoları tükenmeden ortaya çıkmaz (2,10).

Prevalans :

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre gelişmiş ülkelerde erkeklerin %3'ünde, hamile olmayan kadınların kadınların %12'sinde, hamile kadınların ise %18'inde; gelişmemiş ülkelerde ise hamile kadınların %53'ünde, hamile olmayan kadınların %44'ünde demir eksikliği bulunmaktadır. Hastalığın gelişmemiş ülkelerde daha sık görülmesi, genellikle diyetteki demir eksikliğine bağlıdır (3,6,8).

Adet dönemindeki kan kayıplarına bağlı olarak premenapozal kadınlarda demir eksikliği riski artar. Menapoz sonrası ise ferritin düzeylerindeki cinsiyete bağlı farklılık azalma eğilimindedir. Gebelikte alyuvar kütleindeki artış ve fetustaki demir depolarını

doldurma gereği, annenin demir ihtiyacının artmasına yol açar. Gereksinimin en fazla olduğu aylar ikinci ve sonuncu aylardır. Gebelikte ek demir alınmazsa genellikle demir depoları boşalır. Çoğul gebeliklerde demir eksikliği riski daha çok artar (4).

Demir metabolizması :

Vücut demir içeriğini, çok dar bir aralık içinde devam ettiren mekanizmalar vardır. Vücut demir miktarının kontrolü, aşırı atılımdan çok vücuda alınımındaki kısıtlamalar ile korunmuştur (1,5).

Normal total vücut demiri 2-6 gramdır. Bunun %65'i hemoglobin demiri, %22'si depo demiri (ferritin ve hemosiderin), %10'u miyogloblin ve geri kalanı ise çeşitli enzimlerin (sitokrom oksidaz, hemogentisik oksidaz, peroksidazlar, katalazlar, sitokrom redüktaz, süksinat dehidrogenaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrogenaz, Açı koenzim A dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz, vb.) yapısında bulunur. Krebs siklusu enzim ve kofaktörlerinin yaklaşık yarısı demir içerir ve fonksiyonları için ortamda demir gereklidir (2,6,9,31,38,72).

Ferritin ve hemosiderin şeklindeki demir depo havuzu karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunur. Erkeklerde yaklaşık 1000 mg., kadınlarda yaklaşık 500 mg. olan bu depo havuzu, yaşlı eritrositlerin retikuloendotelyal sistemde yıkılmasından veya hemoglobin sentezi için gerekenden fazla miktarda emilmiş demirin birikmesinden meydana gelmiştir. Kadın ve erkeklerdeki demir depolarındaki farklılık daha önce de söz edildiği gibi, menstrüasyon ve gebeliğe bağlıdır (1,7).

Ferritin, vücuttaki en büyük depo proteindir. Moleküler ağırlığı 440 kilodalton ve 24 apoferritin monomeri olan, ortasında değişik miktarlarda ferrik hidroksifosfat şeklinde demir depolayabilen bir moleküldür. Başlıca H (ağır) ve L (hafif) olmak üzere iki ferritin subünitesi vardır. H subünitesi geni 11 nolu kromozom üzerinde, L subünitesi geni ise 19. kromozom üzerindedir. Değişik hücreler biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri ile orantılı olarak değişik miktarlarda H veya L izoferritinleri içerirler. Dalak ve karaciğerde L subünitesi, kalpte ise H subünitesi daha fazla olarak bulunmaktadır. Ferritin molekülünün sentezinin regülasyonu ferritin mRNA'sı içerisindeki "iron responsive element" (IRE) adı verilen mRNA nin 5' kısmında yer alan 26 nükleotidlik bir kısım tarafından demire bağımlı olarak kontrol edilmektedir.

IRE`ye bağlanarak ferritin sentezini inhibe eden “iron responsive element binding protein” (IRE-BP) adı verilen, ferritin translasyonunu inhibe eden bir protein tanımlanmıştır. Sellüler demir konsantrasyonu düşük olduğunda aktivite kazanan IRE-BP, ferritin mRNA’sının IRE bölgesine bağlanarak ferritin mRNA’sının translasyonunu önler ve ferritin sentezlenmez. Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde ve doku sıvılarında bulunur. En fazla bulunduğu yer, demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir. İntrasellüler ferritin, düz endoplazmik retikulumda, intrasellüler demir azlığı veya yüksekliği durumlarına göre sentez edilir. Normalde plazmadaki ferritin düzeyi, sellüler ferritin miktarı ile orantılıdır. Serum ferritini, “L – subünit – rich” doku ferritini olarak ölçülmekte ve depo kompartmanını göstermektedir. Ferritin katabolizması sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya amorf, suda erimeyen, ferritinden daha fazla miktarda demir içeren hemosiderine dönüşür (50,60).

Vücuttaki demirin çok küçük bir bölümü taşınabilir demir (7 mg) olup, bir taşıma proteini olan transferrine bağlı olarak kanda dolaşır. Taşınabilir demir kompartmanı çok az olmasına rağmen, kinetik olarak oldukça aktiftir ve gün içinde defalarca vücuttaki hedef dokulara taşınır. Transferrin, gastrointestinal hücrelerden demiri alır ve esas olarak hemoglobin sentezi için gerekli hücrelere iletir. Transferrin aynı zamanda, gün içinde kullanılabilir demir depolarındaki demiri de bağlar (69,73,74,75,76).

Demirin tekrar kullanılabilmesi ve korunmasını sağlayan bu sistem, günlük hemoglobin sentezi için gerekli olan demir miktarını da (30-35 mg) sağlamaya yarar. Çok az miktardaki demir (1 mg), terleme ile veya barsak ve üriner sistemden epidermal hücrelerin dökülmesi ile gün içinde kaybedilir. Kaybedilen bu demir, normal diyetteki yiyeceklerden rahatlıkla yerine konabilir. Hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin ana kaynağı, dolaşımdaki yaşlanmış eritrositlerin dalak makrofajları tarafından fagosite edilmesi ile sağlanır. Yaşlı eritrositlerden salınan demir, hızlı bir şekilde hemoglobin sentezinin ihtiyacı için kullanılır. Fazla olan demir ise ferritin ve hemosiderin olarak depo edilir. Normal demir taşınmasındaki aracı olan protein, optimal eritrosit kitlesini devam ettirmek için gerekli olan vücut ihtiyacını sağlamaya yönlendirilmiştir (1).

Demir emilimi:

Batı dünyasında normal bir diyet, günde yaklaşık 15-30 mg demir içerir. Her 1000 mg. kaloride ise yaklaşık 6 mg elementer demir bulunur. Ancak gıdalarla alınan demirin yalnız %5-20 kadarı emilir. Demir, gıdalarla ya hem formunda (et ürünlerinde bulunur) ya da hem olmayan formda (sebzeler, baklagiller, yumurta, tahıllar, incir, üzüm, ceviz, fındık, fıstık, badem vb.) alınmaktadır. Demir açısından en zengin yiyecekler et ürünleridir. Kırmızı et, dalak, karaciğer, böbrek ve balık, istiridye, midye gibi deniz ürünleri en zengin olanlarıdır. Kümes hayvanlarının etleri demir açısından fakir iken dalak ve karaciğerleri zengindir. Demir et ürünlerinde hem halkasında Fe^{+2} şeklinde, et ürünleri dışındaki diğer yiyeceklerde ise Fe^{+3} şeklinde bulunur. Ferrik (Fe^{+3}) demirin emilmesi daha zordur (63). Midenin asidik ortamı ve enzimatik sekresyonları, sindirilmiş besinleri emülsiyon haline dönüştürür ve ince barsakta emilim için organik maddelerle birleşmiş demirin serbestleşmesine neden olur. Pankreatik sekresyonlar asidik pH'yı nötralize eder ve aşırı miktardaki demir emiliminin engellenmesine yardımcı olur (11,12).

Demirin emilebilmesi için, indirgenmiş yani ferröz (Fe^{+2}) şeklinde olması gereklidir. Askorbat veya süksinat gibi indirgenmiş maddelerin demir değerliliğini etkilemesi (ferrik demiri indirgemesi) demir emilimini artırır. Tahıllardaki fitatlar, çaydaki tannatlar, şaraptaki polifenoller, süt, antiasitler, oksalat ve bazı antibiyotikler (tetrasiklin), demir ile suda çözünmeyen kompleksler oluşturabilirler ve emilimini engelleyebilirler. Yumurta, balık, et gibi hayvansal besinler (aminoasitler) ise demir emilimini artırır. Demirin en fazla emildiği yer duodenum ve jejenumun üst kısımlarıdır. İnce barsakta distale doğru gidildikçe demir emilimi azalır. Gıda ve ilaçlardaki ferrik demir, mide sıvısının düşük pH'ı ve duodenal ferrik redüktaz aracılığı ile ferröz şekline indirgenir (58,59). Aklorhidri, malabsorbsiyon durumları veya gastrojejunostomi ile emilim bölgelerinin by-pass edilmesi demir eksikliğine yol açabilir (13,14,15).

Gerek demir eksikliğinin tedavisinde 50-250 mg'a kadar terapötik dozlarda oral olarak alınan demir preparatlarının, gerekse gıdaların içindeki üç değerlikli demirin, iki değerlikli demire göre 3-10 kez daha düşük emilimi vardır. Bunun sebebi ince barsakta bikarbonat içeren pankreas sekresyonundan dolayı üç değerlikli demirin, demir (III)

hidroksit kompleksleri haline dönüşerek çökmesidir. Demir (III) hidroksit komplekslerinin, emilmeleri çok güçtür (5).

Demir emilimi, vücudun ihtiyacına göre ayarlanır. Normal sağlıklı durumda, diyetteki demirinin sadece onda biri kadarı emilerek vücudun kendisini demir birikimine karşı korunması sağlanır. Demir emiliminden sorumlu tutulan sınırlama veya mukozal bariyer mekanizması hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. Bu durum dinamik demir döngüsü aracılığı ile düzenleniyor gibi görünmektedir. Çünkü hemolitik anemiler, inefektif eritropoez ve hipoksemik durumların tümünde demir döngüsü artmıştır ve tümünde demir emilimi artmıştır. Mukozal bariyerin gastrointestinal membranlardan geçen demir miktarındaki sınırlama görevi düşüktür. Vücudun ihtiyaç duymadığı her türlü demir, gastrointestinal mukozal hücrelerin içindeki depo moleküllerine yönlendirilir. Fazla demir, normal hücre siklusu sırasında bu hücrelerin dökülmesi ile vücuttan kaybedilir. Demir eksikliği durumunda hızla ve kolaylıkla bu eksikliği kompanse etmek için, vücut en az beş kat emilim kapasitesini arttırabilir. Demir ihtiyacının fazla olduğu demir eksikliği durumlarında çok az miktardaki demir, depo şekline dönüştürülür ve emilen demirin büyük bir çoğunluğu transferrine bağlanarak doğrudan hücrelere aktarılır (1,34,35,36).

Demirin taşınması:

Demirin taşınmasında ana rolü oynayan glikoprotein yapısındaki transferrin molekülü, karaciğer parankim hücreleri tarafından yapılmaktadır. Demirin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu, intestinal mukozadan salınan transferrin reseptörleri aracılığı ile endositoz şeklinde olmaktadır (1,12,16,42). Demirin absorpsiyonu, iki moleküllü monoferrik ya da diferrik transferrinin enerji ve ısı bağımlı olarak transferrin reseptörüne bağlanmasıyla başlamaktadır. Hemoglobin sentezinde direkt etkileri olan transferrin reseptörleri, olgunlaşmakta olan eritrositlerin yüzeyinde bulunur, ayrıca transferrin reseptörü az bir oranda serumda da bulunur (44). “Transferrin-demir” molekülünün hücre yüzeyindeki transferrin reseptörlerine bağlanmasından sonra “transferrin reseptörü-transferrin-demir kompleksi” endositozla hücre içine alınır. Asidik ortamda (PH:5.5’in altında) demir, transferrinden ayrılır. Ayrılan demir hücre tarafından kullanılır ya da ferritin olarak depolanır (1,17,37,39,40,43). Endozomal asidifikasyondan sonra demirsiz kalan apotransferrinin,

transferrin reseptörüne affinitesi yüksektir. Apotransferrin-reseptör kompleksi endositozla birlikte tekrar hücre yüzeyine transfer edilir. Hücre yüzeyinde nötral PH ile temas sonucu apotransferrin, reseptöre olan affinitesini kaybeder. Böylece reseptör yüzeyi, tekrar kullanıma uygun hale gelir. Demirin transferrine bağlanması ve demirin hücre içinde ferritin şeklinde depolanması, vücudu elementer demirin toksisitesinden korur (16,41).

Transferrinin, serumda demir bağlayan bölgelerinin miktarının saptanması ile ölçülmesine total demir bağlama kapasitesi (TDBK) adı verilir. Normal koşullar altında total demir bağlama kapasitesi, yaklaşık 300 mg/dl olan transferrinin total miktarının sadece üçte biri kadar doymuş olan kısmıdır. Demir düzeyleri, sabahları daha yüksek olmak üzere gün içinde değişim gösterir. Normal demir düzeyleri genellikle 60-160 µg/dl arasındadır. Az miktardaki demir, plazmada depo molekülü olan ferritin şeklinde de bulunur. Ferritin miktarı genellikle kemik iliğindeki demir depolarını yansıtır (49). Demir, enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmasında rol oynayan ve nötrofilik granüllerden salınarak demir bağlayan bir protein olan laktoferrin ile de kompleks oluşturur. Laktoferrin hızla demiri retiküloendotel hücrelere aktararak, pek çok organizma için yaşamsal bir büyüme faktörü olan demirin mikroorganizmalar tarafından kullanılmasını engeller (1).

Demir eksikliği patogenezi:

Vücuttaki demirin korunması ve tekrar kullanılması, hemoglobin sentezi için gerekli olan günlük demir ihtiyacı için mükemmel bir kaynak sağlar. Demir eksikliği anemisi, negatif demir dengesinin uzun süre devam etmesinden ve depo havuzunun tükenmesinden sonra ortaya çıkar. Bu eksiklik demir alımının veya emiliminin azalması sonucu ortaya çıkabilmesine rağmen, demir eksikliğinin en sık görülen nedenleri menstrüasyon ve gebeliğe bağlı ihtiyacın artması veya sindirim sistemindeki lezyonlardan olan kan kaybıdır (1).

Vücuttaki demir dengesini devam ettirmek için bir erkek günde 1,0-1,5 mg. demir emilimine ihtiyaç duyar. Adet dönemindeki bayanlarda ortalama 60 ml/ay kan kaybedilir. Kanın her mililitresinde yaklaşık 0,4 mg demir vardır. Bu nedenle bayanların her ay yaklaşık 30 mg ek demire ihtiyacı vardır. Gebelikte annenin kan hacminin artması ve ve fetal hemoglobin sentezi için ek gereksinim nedeniyle sıklıkla demir depo

havuzu azalma eğilimindedir ve hafif anemi gelişmesine karşın profilaktik olarak ek demir verilmesi gerekir. Keza gebelikte günlük demir ihtiyacı 5-6 mg'a kadar çıkmaktadır (52,53).

Normal bir diyetle her 1000 kaloride 6 mg demir olması nedeniyle, erkekler genellikle sorun yaşamazlar. Diyet kısıtlaması yapan bazı kadınlarda diyetdeki demir miktarı yeterli olmaz ve anemi olmaksızın demir eksikliği durumunun ortaya çıkabilir (68). Diyet ile ilişkili demir eksikliği, demir emilimi üzerine olumsuz etkisi olan gastrik aklorhidri ile daha da belirginleşebilir fakat tek başına aklorhidri nadiren demir eksikliğine yol açar (1).

Gastrojejunostomiler ve sprue, intestinal geçiş zamanının azalması ve/veya gerekli olan yüzeyel mukozanın kaybı sonucu demir eksikliğine yol açabilir. Gastrojejunal by pass işlemleri sonrası anastomoz yerindeki ülserli mukozal lezyonlardan kan kaybı, demir eksikliğinin ana nedenidir. Keza vejeteryan diyetlerdeki demir miktarı az olabilir.

Demir eksikliği olan hastaların garip maddelere karşı iştah artışlarının olması, bir kısır döngü ortaya çıkarabilir. Bu fenomen, pika olarak bilinir. Örnek olarak vücutta olmayan bazı maddelere karşı bir kompulsif iştah ve davranış oluşturabilir. Bu hastalar ince barsakta demir ile şelat oluşturarak sorun oluşturabilen kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler (1,65).

Erkeklerde ve kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedeni kan kaybıdır. Kayıpların en sık nedeni erkeklerde gastrointestinal, kadınlarda ise menstrüel kanamalardır. Menapozdaki kadınlarda ise demir eksikliği anemisinin ortaya çıkış nedeni, aksi ispatlanıncaya kadar sindirim sistemidir. Hastalarda dışkıda gizli kanın veya öyküde melenanın yokluğunda bile, sindirim sisteminin incelenmesi zorunluluğu vardır. Sağ kolon tümörleri ile barsakların diğer gizli kanserlerinin ilk bulgusu demir eksikliği anemisi olabilir. Büyük hiyatal herniler, ülserler, inflamatuvar barsak hastalığı veya anjiyodisplaziler gibi pek çok gastrointestinal hastalık, demir eksikliği ile karakterize olabilir (70).

Artritler ve diğer bazı hastalıkların tedavisinde aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması, sindirim sistemden kan kayıplarına yol açabilir.

Aşırı kan kaybının daha seyrek nedenleri, idrar yollarından kanama ve parçalanmış eritrositlerden açığa çıkan hemoglobinin böbreklerden filtrasyonudur. Mekanik kalp kapağı olan hastalarda, eritrositlerin kapakların yapay yüzeylerinden geçerken travmatik parçalanmasına bağlı bir eritrosit yıkımı vardır. Bazı kanamalı akciğer hastalıklarında, akciğerde toplanan demirin temizlenmesine yönelik bir mekanizma olmadığı için, akciğerlerde demirin birikimi meydana gelir. Bağış amaçlı sık kan verenlerde de demir depoları azalabilir (1).

Klinik belirtiler:

Demir eksikliği anemisinde sekonder klinik bulgular olabileceği gibi, rutin kan tetkiklerinde farkedilen anemi dışında hiçbir bulgu da olmayabilir (64). Depo azlığının herhangi bir klinik yakınma veya bulgusu yoktur. Demir eksikliği anemisinde yorgunluk, yaşamsal önemi olan dokulardaki demir içeren enzimlerin ve kaslarda enerji oluşumunun azalması nedeniyledir (51). Ayrıca solukluk, palpasyon, taşikardi, kardiyomegali, sistolik üfürüm, tinnitus, baş ağrısı, irritabilite, çabuk yorulma, halsizlik, huzursuzluk ve iştahsızlık gibi tüm anemilerde görülen klinik semptomlar da olabilir. Bu klinik semptomlar aneminin meydana geliş süresine ve derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Demir eksikliği anemisi için spesifik olarak kabul edilen pika (65), kaşık tırnak ve mavi sklera üçlüsünden bir veya daha fazlası olabilir. Demir eksikliği anemisinde görülebilen semptomların sistemlere göre sınıflandırılması şöyledir (60) :

I) Gastrointestinal Sistem: Anoreksi, pika, atrofik glossit, anguler stomatit (ağız köşesindeki erozyonlar), özefajiyal webler (Plummer-Vinson veya Peterson-Kelly sendromu da denir; bu webler demir tedavisi ile kaybolmaz ve bu hastalar ileride mutlaka dilatasyona ihtiyaç duyarlar), aklorhidri, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, intestinal permabilite indeksinde artış.

II) Sinir Sistemi: İritabilite, yorgunluk, iletişim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma, papil ödemi, nöbetler.

III) Kardiyovasküler Sistem: Kalp hızında artış, kalpte üfürüm, kardiyak hipertrofi, plazma volümünde artış, kalp yetmezliği.

IV) Kas-İskelet Sistemi: Egzersiz intoleransı, performansta azalma.

V) Bağışıklık Sistemi: Enfeksiyonlara eğilimde artma, cilt duyarlılığında azalma.

VI) Deri ve mukozalar: Solukluk, kaşık tırnak, mavi sklera, atrofik rinit.

Laboratuvar bulguları:

Demir eksikliği anemisinin kesin tanısı, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri ile konulmaktadır. Demir eksikliğinde aneminin gelişimini üç evreye ayırmak mümkündür. Birinci evrede karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki demir depoları azalmış ancak anemi yoktur (18). Vücuttaki demir depolarının serumdaki göstergesi depo proteini olan ferritindir. Demir eksikliğinde ilk bulgu olarak ferritin azalır (19,20,66).

İkinci evre demir eksikliği evresidir. Bu evrede serum demiri azalırken, total demir bağlama kapasitesi artar ve sonuçta transferrin saturasyonu ('serum demir düzeyi/ TDBK' X 100) düşer. Transferrin saturasyonu %15-20 düzeylerine indiğinde hemoglobin sentezi için demir azalacağından 'serbest eritrosit protoporfirini' (FEP) olarak adlandırılan hem prekürsörlerinde artış görülür (25). Aneminin olmadığı bu evrede, demir eksikliğinin olduğu bir eritropoez mevcuttur (12,13,17).

Demir eksikliği ilerledikçe, üçüncü evrede hemoglobin ile hematokrit normal değerlerin altına düşer (61,62). Bu dönemde eritrositlerin normalden daha küçük oldukları ve içlerindeki hemoglobinin azalmış olduğu dikkati çeker (hipokrom mikrositer eritrositler). Bu morfolojik değişikliği en iyi ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), yaşa göre normal değerlerin altına düşerek yansıtır. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) demir eksikliğinde artmıştır ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda bu bulgu önem taşır. Normal değeri %13-%15 arası olan RDW, talasemi minor, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklarda genelde normal sınırlardadır. Alfa talasemide ise RDW değerinde artış mevcuttur.

Demir eksikliği anemisinin tanısında kullanılan testler şunlardır (3):

1) Periferik Yayma: Hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, tear drop (gözyaşı hücreleri), pencil cell (kalem hücre), target cell (hedef hücre).

2) Hemoglobin değerinde düşme: Kadınlarda <12 g/dl (N:12-16), erkeklerde <13,5 gr/dl (N:13,5-18).

3) Hematokrit değerinde düşme: Kadınlarda <%35 (N:%35-48), erkeklerde <%39 (N:40-52).

- 4) RBC (Alyuvar sayımı) değeri: Kadınlarda $<4,2 \times 10^{12}/L$ (N:4,2-5,4), erkeklerde $<4,5 \times 10^{12}/L$ (N:4,5-6,3).
- 5) MCV (Ortalama eritrosit hacmi)'de azalma: < 80 fentalitre (N:80-98).
MCV: (Hematokrit / RBC) X 10
- 6) MCH (Ortalama eritrosit hemoglobini)'de azalma: < 28 pg/cell (N:28-33).
MCH: (Hemoglobin / RBC) X 10
- 7) MCHC (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu)'de azalma: <31 g/dl (N:31-36).
MCHC: (Hemoglobin / Hematokrit) X 100
- 8) RDW (Eritrosit dağılım genişliği) 'de artış: $> \%15$ (N: %13- %15).
- 9) Serum ferritin düzeyinde azalma: Kadınlarda <10 ng/dl (N:10-200), erkeklerde < 20 ng/dl (N:20-400).
- 10) Serum demir düzeyinde azalma: Kadınlarda <50 μ g/dl (N:50-150), erkeklerde < 65 μ g/dl (N:65-160).
- 11) Total demir bağlama kapasitesinde (TDBK) artma: >360 μ g/dl (N:250-360).
- 12) Transferrin saturasyonunda azalma: $< \%10$ (N: %30-50).
Transferrin saturasyonu : (serum demir düzeyi / TDBK) X 100
- 13) Transferrin reseptör proteininde artma: >10 μ g/L (N: 4-9).
- 14) Serbest eritrosit protoporfirininde artma: >100 μ g/dl (N: < 30).
- 15) Terapötik demir tedavisine yanıt: Tedaviyi takiben 5-10 gün arasında retikülositoz ve retikülositozu takiben günde 0.25-0.40 gr/dl/gün Hb ve % 1 Hct artışı.
- 16) Kemik iliğinde demir boyası ile eritroblast sayısında azlık veya yokluk: Eritroblastların %10'dan daha azının demir yüklü granüller içermesi.

Serum demiri, TDBK ve transferrin saturasyonu düzeyleri demir eksikliğinin tanısını doğrulamaya yardımcı olur. Düşük serum demiri, artmış transferrin düzeyi ve %10-15'den daha az transferrin saturasyonu demir eksikliğini gösterir (23). Transferrin düzeyleri demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve hemoglobin sentezi yapan yerlerden apoferritin (demiri olmayan taşıma proteini) salınımındaki artma nedeniyle yükselir. Serum transferrin reseptör düzeyleri de demir eksikliği tablolarında artar ve demir eksikliğinde ölçülebilir, fakat demir eksikliği tanısı koymada genellikle gereksizdir (26,45,46). Düşük demir düzeyi, demir eksikliği tanısını

koymada tek başına yeterli değildir, çünkü pek çok klinik tablo serum demir düzeyini değiştirebilir. Ayrıca serum demir düzeyi, diyetteki demirden etkilenmekte olup diüurnal bir özellik göstermektedir; bu nedenle tetkik için sabah serum demir düzeyi yüksekten kan alınması gerekmektedir (21,22). Ferritin düzeyinin azalması da, demir eksikliğinin tanısında yardımcı olur. Serum ferritin düzeyi, komplike olmamış demir eksikliğinde genellikle 10 ng/dl'den azdır.

Eritrosit indeksleri, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyleri, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, kronik enflamasyon ve malignite gibi değişik durumlardan da etkilenmektedir (24). Kronik hastalık anemisine yol açabilen bu durumlarda hem serum demir seviyesi hem de TDBK (total demir bağlama kapasitesi) azalmakta ve transferrin saturasyonu %20'nin üzerinde seyretmektedir. Ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan ateş, enflamatuar hastalık, akut enfeksiyon ve diğer stres hallerinde de yükselmektedir. Ancak demir eksikliği durumunda, ferritin düzeyleri strese cevaben, 50-100 ng/dl'yi geçmez; bu nedenle ferritin düzeylerinin 100 ng/dl'nin üzerinde olması demir eksikliği tanısını dışlar (71).

Demir eksikliğinin tanısı konusunda şüphe olduğunda, kemik iliği tetkiki (aspirasyon materyalinin Prusya mavisi ile boyanması) gerekir. Demir eksikliği anemisinde kemik iliğinde makrofajlarda demir hiç yoktur ve eritroid öncüllerin <%10'u demir yüklü (siderositik) granüller içermelidir. Aksi takdirde demir eksikliği tanısı dışlanır. Demir eksikliğinde eritrosit üretiminde bir düşüş yaşanmadan önce kemik iliği demir depoları tükenmiş olmalıdır (32,33).

Ayırıcı tanı:

Demir eksikliği anemisi ayırıcı tanısında hipokrom mikrositer anemi yapan diğer anemiler akla gelmelidir. Kronik kurşun zehirlenmesi, talasemi sendromları, sideroblastik anemiler, kronik hastalık anemisi ve stabil olmayan hemoglobine bağlı bazı konjenital hemolitik anemiler hipokrom mikrositer anemi yapan nedenlerdir. Ayrıca demir eksikliği anemisi ile birlikte görülebilen hipotiroidi, Addison hastalığı, panhipopituarizm, kemik iliği hasarı olan hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, diyetle yetersiz protein alım sendromları, kronik karaciğer hastalıkları gibi diğer hipoproliferatif anemiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Kronik kurşun zehirlenmesinde eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler benzerdir, ancak bazofilik stipling (bazofilik noktalanma) çok belirgindir. Kan kurşun düzeyinin yüksekliği, eritrosit serbest protoporfirin düzeyi yüksekliği ve idrarda koproporfirinlerin atılmasının artışı tanı koydurucudur. Talasemi sendromlarından beta talasemi taşıyıcılığında hemoglobin elektroforezinde HbA2 ve HbF oranlarında artış ile RBC değerinin yüksekliği dikkat çekicidir. Alfa talasemi taşıyıcılığında da, ayırıcı tanı için ferritin düzeyi, serum demiri ve total serum demir bağlama kapasitesi ölçümü gerekli olabilir. Sideroblastik anemi, değişik etiyojilere bağlı (konjenital formlar, ilaçlar, toksinler, miyelodisplazi, vb.) ve kemik iliğinde sideroblastların artması ile karakterize, çoğu kez hipokrom mikrositer tipte anemi ile seyreden bir durumdur. Hem sentezi bozulmuştur ve demir yeterli olduğu halde, hem sentezinde kullanılamamaktadır. Serum demiri normal veya artmış, total demir bağlama kapasitesi azalmış ve depo demiri çok artmıştır. Kronik enflamatuvar durumlar ve enfeksiyonlarda ise eritrositler genellikle normokrom ve normositik olmasına karşın, mikrositik de olabilir. Ancak bu durumda serum demiri ile birlikte total demir bağlama kapasitesi de azalmakta ve transferrin saturasyonu %20'nin üzerinde seyretmektedir. Ferritin düzeyi ise normal veya yüksek bulunur. Ayrıca demir eksikliği anemisinin aksine serum transferrin reseptör proteini düzeyinde artma bulunmaz (45,46,47,48,50). Stabil olmayan hemoglobinler, herediter ve non-sferositik hemolitik anemili hastaların küçük bir bölümünde görülür. Burada oksidasyona dayanıksız olan anormal hemoglobinler bulunmaktadır. Stabil olmayan seksenin üzerinde hemoglobin varyantı tanımlanmıştır. Bu hemoglobinlerde alfa ve beta zincirinden birinde bir aminoasit değişikliği ya da eksikliği vardır. Bu yapı değişikliği nedeniyle hemoglobin oksidasyona dayanıksızdır ve kolayca denatüre olarak çöker. Bu olguların çoğu hemoglobin elektroforezi ile tanımlanabilir (60).

Tedavi:

Demir eksikliği anemisinin ağırlığı ve altta yatan nedeni, tedaviye uygun yaklaşımı belirler. Örneğin ağır demir eksikliği anemisi ve kardiyovasküler instabilitesi olan yaşlı hastaların veya herhangi bir kaynaktan aşırı kan kaybı olan hastaların, eritrosit transfüzyonuna ihtiyacı olabilir. Ancak genç ve stabil hastalar demir içeren ilaçlar ile tedavi edilebilirler. Demir eksikliği anemisi olan hastaların tedavisinde öncelikle etiyojoloji kesin olarak tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir (3).

Demir tedavisinin hedefi, mümkün olan en kısa sürede demir eksikliği anemisinin giderilmesi ve boşalmış demir depolarının doldurulmasıdır. Demir preparatlarının ağızdan alınmasını engelleyen bir durum yoksa tedavi kesinlikle ağız yoluyla yapılmalıdır (56,57).

Piyasada birçok demir preparatı bulunmaktadır fakat bu preparatların maliyet-etkinlik konusunda ferröz sülfat tabletlerine karşı üstünlükleri konusunda çok az şey söylenebilir. Askorbat, sitrik asit ve süksinat, demir emilimini arttırmasına rağmen bu ajanların demir preparatlarına eklenmesi fiyatı arttırmakta ve normal koşullar altında demir emiliminde vücut ihtiyacı göz önüne alındığında gereksizdirler. Enterik kaplı demir preparatları, maksimal demir emilim yeri olan ince barsağın üst kısmından demir emilimini engellemeleri nedeniyle kontrendike olabilir. Sıvı demir preparatları, bazı hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilir ve gastrojejunostomisi veya hızlı barsak geçiş zamanı olan hastalarda absorpsiyon daha iyi olabilir. Demir tedavisi ile ilk bir hafta içinde yorgunluk ve halsizlik düzelir fakat retikülositoz 7-10 güne kadar gelişmez. Hemoglobin düzeyi 2-2,5 haftaya kadar yükselmez ve günlük demir tedavisi ile hemoglobin düzeyinin normal sınırlara gelmesi için yaklaşık iki-üç ay gerekir. Demir depoları tekrardan yapılandığında, ferritin düzeylerinin ölçümü yapılmalıdır. Olası demir eksikliğinin, demir ile başarılı tedavi edilmesi, tanının doğrulanmasının göstergesidir. Bu tanı koyma-tedavi işlemi, hipermenoresi olan genç kadınlarda sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Demir tedavisinin başlamasından sonra 7-10. günlerde retikülosit yanıtının saptanması ve ardından hematokrit değerinin normal sınırlara dönmesi, ucuz ve basit yöntem olarak demir eksikliğinin tanısını koymayı sağlar (1,28,29).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde rutin yaklaşım, oral ilaçlarla üç aylık tam doz (genellikle 2X1) tedavi ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normal değerlere çıkarılması ve genellikle depo demiri tam dolmadığından tedaviye yarım dozla (genellikle 1X1) üç ay daha devam edilmesidir (2,3,13,67).

Demir eksikliği anemisinin oral ajanlarla tedavisi sırasında doza bağlı olan bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık gibi yan etkiler olabilmekte ancak nadiren ilacı bırakmayı gerektirecek kadar şiddetli olmaktadır. Semptomatik tedavi, doz azaltma veya yemeklerden sonra kullanım genellikle yan etkileri gidermektedir (27,60,67). Likit preparatlarda yan etki olarak görülebilen dişlerde boyanma ise ilacın direkt dil üstüne

verilip yutulması ile azalabilir. Yüksek dozda ilaç alınımında gelişebilecek olan entoksikasyonda gastrointestinal irritasyon ve nekrozis, bulantı, kusma, solgunluk, siyanoz, halsizlik, uyuklama hali, hematemez, ishal ve şok görülebilecek bulgulardır. Bu durumda öngörülen tedavi yaklaşımı ilacın hemen kesilip, gerekirse hastanın kusturulması ve desferoksamin mesilate (desferal) kullanılmasıdır. Desferal flakon, entoksikasyon durumunda kas (IM), damar (IV) veya ağız yoluyla kullanılabilir.

Tolere edilemeyen veya gastrointestinal sistemden iyi emilimi olmayan veya kronik kan kaybını karşılamak için büyük oranda demir miktarına ihtiyaç gösteren nadir hastalarda, IM veya IV demir preparatları kullanılabilir. Ancak ferrik glukonatın damar yolu ile verilmesi genellikle tercih edilen bir yaklaşımdır. 50 ml normal serum fizyolojik içinde 2 ml'lik test dozunun 60 dakikalık süre içinde verilmesi, ilaca karşı herhangi bir duyarlılığın olup olmadığını gösterir. Diyalizdeki hastalarda, ferritin değerinin >100 µg/L olması, eritropoetin verilmesine optimal yanıtın hedef düzeyi olmalıdır. Bu hastalarda ferrik glukonat olmadığında, önerilmeyen ve daha az güvenli olan eski bir alternatif yöntem demir dekstranın kullanımınıdır (1,29,30,54,55).

Prognoz:

Demir eksikliği olan hastaların (hamile kadınlar, ergenlik çağındaki çocuklar, kanama atakları olan hastalar ve diyetle yeterli demir alamayanlar) çoğunda oral demir tedavisi yeterlidir. Anormal kan kaybı ve malabsorbsiyonu olan hastalarda nedene yönelik tanısal testler ve uygun tedavi önceliği almaktadır. Demir eksikliği anemisi ve nedeninin tanısı konduğunda tedavisi genelde kolay olmaktadır. Tedavide başarısızlık nedenleri anemi etiyolojisinin yetersiz kontrolü, yanlış veya eksik teşhis, demir tedavisinin yetersiz kalması, demir malabsorbsiyonu, ilaç emilimini bozan ilaç ve içeceklerin alınması veya tedavi sürecinde yandaş bazı hastalıkların gelişmesi olabilir (3).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Haziran 2007 – Eylül 2007 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji polikliniğine başvuran ve yapılan tetkiklerle demir eksikliği anemisi tanısı konulan toplam 104 kadın hasta alındı. 54 hastadan oluşan ilk gruba ferrik protein süksinilat flk. (Fe^{+3}), 50 hastadan oluşan ikinci gruba ise ferroglinisin sülfat drj. (Fe^{+2}) tedavisi üç ay süreyle verildi. Öncesinde İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınan çalışma prospektif ve randomize olarak yapıldı.

Tedavi öncesi hastalara şu laboratuvar tetkikleri yapıldı: CBC (tam kan sayımı), serum demir düzeyi, TDBK (total demir bağlama kapasitesi), serum ferritin düzeyi, gaitada gizli kan ve gaitada parazit aranması. Transferrin saturasyonu, '(serum demir düzeyi/ TDBK) X 100' formülü ile hesaplandı. Sözkonusu tetkikler, demir eksikliği anemili hastalarda çalışılan rutin tetkikler olduğundan çalışma için herhangi bir ek bir bütçe ayrılmadı.

Çalışmamızda serum demir düzeyi ve demir bağlama kapasiteleri Olympus marka cihazda (Almanya üretimi) OSR6186 kiti kullanılarak kolorometrik yöntemle dayanılarak ölçülürken; serum ferritin düzeyi Dade Behring marka BNII model cihazda (Almanya üretimi) nefelometrik yöntemle ölçüldü. Tam kan sayımı ise Beckman Coulter marka LH750-ANA model cihazda (ABD üretimi) yapıldı. Kan tahlilleri özellikle serum demir düzeyinin etkilenmemesi için sabah açlık venöz kanı ile yapıldı ve bütün tahliller aynı günde çalışıldı.

Çalışmaya alınan kadın hastalarda, demir eksikliği anemisi tanısı için şu tanı kriterleri kullanıldı: 1-) Hemoglobin <12 gr/dl, 2-) Hematokrit <%35, 3-) Serum demir düzeyi <50 µg/dl, 4-) Transferrin saturasyonu <%10, 5-) Serum ferritin düzeyi <10 ng/dl olması. Çalışmaya alınan hastalarda bu parametrelerinin hepsinin bulunmasına dikkat edildi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri şöyle düzenlendi: 19-60 yaş arası demir eksikliği anemisi tanısı almış kadın olmak, demir tedavisinden önce demir eksikliği anemisi etiyolojinin tanı ve tedavisinin yapılmış olması, gebe olmamak, yandaş bazı hastalıkların (kronik hastalık anemisi, talasemi, diğer hemotolojik hastalıklar, KBY, hipotiroidi, Addison hastalığı, maligniteler, alkolizm, demir emiliminin bozulduğu GİS hastalıkları, vb) olmaması, hastada akut enfeksiyonun olmaması, son altı ayda herhangi bir demir preparatı veya kan ürünü almamış olmak.

Tedavi öncesinde hastalar, çalışmanın genel prensipleri ve tedavide kullanılacak olan demir ilaçlarının muhtemel yan etkileri hakkında bilgilendirildiler ve hastaların yazılı rızaları alındı. Demir eksikliği anemisi tedavisinin başarısında etiyolojinin tanı ve tedavisinin öneminden dolayı etiyolojisinin belirlenmesine yönelik anamnez alma (özgeçmiş, yandaş hastalık, hipermenore, internal hemoroid, GIS kanama sorgulaması, beslenme özellikleri vb.), fizik muayene ve tetkik alma (gaitada gizli kan, gaitada parazit aranması, vb) işlemleri tüm hastalara yapıldı. Postmenapozal kadınlara gaitada gizli kan negatif olsa bile endoskopi ve kolonoskopi mutlaka yapıldı. Hastaların demir tedavisinden önce demir eksikliği anemisinin etiyolojisine yönelik tedavileri tamamlandı. Çalışmaya alınan hastaların büyük bölümünde demir eksikliği anemisinin etiyolojisi hipermenore olduğundan, hipermenore tedavisi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın-Doğum polikliniği tarafından düzenlendi. İnternal hemoroidi olan hastaların da tedavisi hemoroidin derecesine göre düzenlendi. Etiyolojide beslenme özelliklerinin düşünüldüğü (az et yeme) hastalara ve diğer tüm hastalara demirden zengin yiyecekler önerildi. Ayrıca tüm hastalar demir emilimini bozabilen ilaç ve gıdalar hakkında da bilgilendirildiler ve bunları kullanmalarını engellendi. Daha sonra da değinileceği gibi demir tedavisi devam ederken etiyolojinin yeterli olarak tedavi edilmediği saptanan hastalar, çalışmadan çıkarıldılar.

Üç ay sürecek olan tedavi çalışmasına alınan hastalar, randomize olarak Fe⁺² ve Fe⁺³ tedavi gruplarına alındılar. Çalışmanın 54 hastadan oluşan birinci grubuna 40 mg

elementer demir içeren ferrik protein süksinilat (Fe^{+3}) per-oral flakon preparatı, emilimin daha iyi olması için yemeklerden yarım saat önce, 2x1 dozda ve üç ay süreyle başlandı. 50 hastalık ikinci gruba ise 40 mg elementer demir içeren ferroglisin sülfat (ferröz glikokol sülfat) draje formu, olası yan etkileri önlemek için yemeklerden hemen sonra 2x1 dozda ve üç ay süreyle başlandı. Sözkonusu öneriler her iki ilacın farmakolojik bilgilerine uygun olarak yapıldı.

Tedavide kullanılan iki preparatta da proteik yapıdaki bileşikler dışında folik asit, askorbik asit ve sitrik asit gibi yardımcı maddeler bulunmuyordu. İki preparatta da daha iyi emiliminin olması için demire bağlanmış olan protein süksinilat ve glikokol sülfat molekülleri, benzer proteik yapıları bileşiklerdi. Ayrıca ilaç piyasasında karşılaştırma için eşit ağırlıkta elementer demir bulduran ve yapıca birbirine benzer proteik yardımcı maddeler içeren fakat folik asit, askorbik asit ve sitrik asit gibi yardımcı maddeler içermeyen başka iki preparat bulunmamaktaydı.

Üç ay sonraki kontrolde hastaların tedavi süreci, ilaç yan etkileri, ek ilaç alıp almama ve beslenme öyküsü gibi konularda anamnezleri alındı ve tekrar fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların bir kısmı yan etki gelişmesi veya başka nedenlerle üç aydan önce de kontrole geldiler. Tedavi bitimindeki kontrolde hastalardan tedavi öncesi laboratuvar değerleri ile karşılaştırmak için tekrar rutin kan tetkikleri (CBC, serum demir düzeyi, TDBK, serum ferritin düzeyi) alındı.

Hastaları çalışmadan çıkarma kriterleri; tedaviden üç ay sonra kontrole gelmemiş olmak, ilaçları herhangi bir nedenle önerilen doz ve şekilde devam etmemiş olmak, tedavi süresince yandaş bazı hastalıkların (kronik hastalık anemisi, talasemi, diğer hemotolojik hastalıklar, KBY, hipotiroidi, Addison hastalığı, maligniteler, alkolizm, demir emiliminin bozulduğu GİS hastalıkları, vb) gelişmesi veya tespit edilmesi, ilaç emilimini bozan başka ilaç veya içeceklerin kullanılması, eritrosit süspansiyonu veya başka demir preparatı almak, ciddi kanama veya hemoliz gelişmesi ve demir eksikliği etiolojisinin tedavi edilemediğinin tespit edilmesi olarak değerlendirildi.

Hastalara üç aylık demir tedavisinden sonra devam ediyorsa aneminin giderilmesi ve depo demirinin tam dolması için üç ay daha oral demir tedavisi ve üç ay sonra tekrar kontrol önerildi.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS bilgisayar programı kullanılarak ve independent samples, t test ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirme sonuçları minimum değer, maksimum değer, ortalama değer, standart sapma değeri ve p değeri olarak belirtildi. Karşılaştırmalarda kullanılan p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ferrik protein süksinilat (Fe^{+3}) tedavisinin verildiği birinci grupta 54 hasta, ferroglinisin sülfat (Fe^{+2}) tedavisinin verildiği ikinci grupta 50 hasta olmak üzere toplam 104 hasta alındı. Birinci gruptan 24 hasta yukarıda belirtilen kriterlere uygun şekilde çalışmadan çıkarıldı. Bu 24 hastadan 2'si yan etki (ikisinde de epigastrik ağrı) nedeniyle ilaca devam etmediği, 9'u tedavi sürecinde hipermenore devam ettiği, 2'si eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı, 11'i de üç ay sonraki poliklinik kontrolüne gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. İkinci gruptaki 50 hastadan ise 16 hasta çalışmadan çıkarıldı. 16 hastadan 2'si yan etki (bir hastada epigastrik ağrı, diğerinde kabızlık) nedeniyle ilaca devam etmediği, 6'sı tedavi sürecinde hipermenore kontrol altına alınmadığı, 2'si eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldığı, 6'sı da üç ay sonraki poliklinik kontrolüne gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Böylece çalışmamızda ferrik protein süksinilat (Fe^{+3}) tedavisinin verildiği birinci grupta 30 hasta, ferroglinisin sülfat (Fe^{+2}) tedavisinin verildiği ikinci grupta 34 hasta ve toplam 64 hasta değerlendirildi. Üç ay süreyle demir tedavisi verilen hasta gruplarında şu analizler yapıldı:

1-) Fe^{+3} ve Fe^{+2} gruplarının yaş ve demir eksikliği anemisi etiyolojisi yönünden karşılaştırılması:

Fe^{+3} tedavisi verilen ve 30 hastadan oluşan ilk grupta en düşük yaş 21 ve en yüksek yaş ise 59 olarak tespit edildi. Grubun ortalama yaşı 40,7 olarak belirlendi. Fe^{+2} tedavisi verilen ve 34 hastadan oluşan ikinci grupta en düşük yaş 20 ve en yüksek yaş 59 olarak tespit edildi. Bu grubun ortalama yaşı ise 39,1 olarak bulundu. Yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p: >0,05$).

Demir eksikliği anemisi etiyolojisini tespit etmek için yapılan tetkiklerde birinci gruptaki 30 hastadan 20'sinde (%66) hipermenore, 6 hastada (%20) beslenme yetersizliği, 4 hastada (%14) ise internal hemoroid tespit edildi. İkinci grupta ise 34 hastanın 23'ünde (%67) hipermenore, 7 hastada (%20) beslenme yetersizliği, 4 hastada (%13) internal hemoroid tespit edildi. İki grup arasında etiyoloji oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi (p: >0,05).

2-) Fe⁺³ grubunun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması:

Fe⁺³ grubunda tedavi öncesi hastaların hemoglobin değerlerinin ortalaması 11,29 g/dl; minimum hemoglobin 9,1 g/dl; maksimum hemoglobin değeri ise 11,9 g/dl olarak belirlendi. Tedavi sonrasında ise ortalama hemoglobin 12,24 g/dl, minimum hemoglobin 11,2 g/dl, maksimum hemoglobin değeri 13,7 g/dl olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değeri açısından anlamlı farklılık tespit edildi (p: <0,001).

Bu grupta hastaların tedavi öncesi hematokrit değerlerinin ortalaması %34,22, minimum hematokrit %28, maksimum hematokrit değeri %34,9 olarak belirlendi. Tedavi sonrasında ise ortalama hematokrit %36,8, minimum hematokrit %33,5, maksimum hematokrit değeri %41,1 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası hematokrit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p: <0,001).

Birinci grupta tedavi öncesi RBC (alyuvar sayısı) değerlerinin ortalaması $4,37 \times 10^{12}/L$, minimum RBC $4,0 \times 10^{12}/L$, maksimum RBC değeri $4,7 \times 10^{12}/L$ olarak bulundu. Tedavi sonrasında ise ortalama RBC $4,62 \times 10^{12}/L$, minimum RBC $4,2 \times 10^{12}/L$, maksimum RBC değeri $5,1 \times 10^{12}/L$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası RBC değeri açısından da anlamlı farklılık tespit edildi (p: <0,001).

Fe⁺³ grubunda aynı şekilde tedavi öncesi ve tedavi sonrası MCV (Ortalama eritrosit hacmi) ve MCH (Ortalama eritrosit hemoglobini) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla p: 0,002 ve p: 0,001). Tedavi öncesi MCV ve MCH değerleri ortalamaları sırasıyla 79,8 fl ve 26,49 pg/cell bulundu. Tedavi sonrasında ise MCV ve MCH ortalamaları sırasıyla 82,47 fl ve 27,61 pg/cell olarak bulundu. Ancak MCHC (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) değerinde ise p: 0,783 bulunduğundan anlamlı farklılık tespit edilemedi (Tablo 1).

Grubun tedavi öncesi ve sonrası, serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin satürasyonu değerleri de karşılaştırıldı. Tedavi öncesi serum demir düzeyi ve TDBK değerleri ortalamaları sırasıyla 18,33 µg/dl ve 333 µg/dl olarak bulundu. Tedavi sonrasında ise serum demir düzeyi ve TDBK ortalamaları sırasıyla 68,27 µg/dl ve 352,5 µg/dl bulundu. Serum demir düzeyi ve transferrin satürasyonu sonuçlarında t test sonucu, sırasıyla p:0,002 ve p:0,001 bulunarak anlamlı farklılık belirlendi. Ancak Fe⁺³ grubunda tedavi öncesi ve sonrası TDBK değerleri arasında p:0,054 bulunduğundan anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 1).

Birinci grupta tedavi öncesinde ve sonrasında serum ferritin düzeyleri karşılaştırılınca p: 0,005 bulunarak anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 1).

Tablo.1: Fe⁺³ grubunun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	MİNİMUM DEĞER	MAKSİMUM DEĞER	ORTALAMA+/- Std. Deviation	t test
TEDAVİ ÖNCESİ HEMOGLOBİN	9,1 g/dl	11,9 g/dl	11,29 +/- 0,76	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI HEMOGLOBİN	11,2 g/dl	13,7 g/dl	12,24 +/- 0,64	
TEDAVİ ÖNCESİ HEMATOKRİT	%28	%34,9	34,22 +/- 1,11	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI HEMATOKRİT	%33,5	%41,1	36,84 +/- 1,83	
TEDAVİ ÖNCESİ RBC	4,0 x10 ¹² /L	4,8 x10 ¹² /L	4,37 +/- 0,28	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI RBC	4,2 x10 ¹² /L	5,1 x10 ¹² /L	4,62 +/- 0,28	
TEDAVİ ÖNCESİ MCV	71 fl	90 fl	79,8 +/- 5,44	p:0,002
TEDAVİ SONRASI MCV	72 fl	90 fl	82,47 +/- 5,39	
TEDAVİ ÖNCESİ MCH	23 pg/cell	31 pg/cell	26,49 +/- 2,30	p:0,001
TEDAVİ SONRASI MCH	22,7 pg/cell	30,9 pg/cell	27,61 +/- 2,17	
TEDAVİ ÖNCESİ MCHC	31,8 g/dl	38,1 g/dl	33,30 +/- 1,57	p:0,783
TEDAVİ SONRASI MCHC	31,7 g/dl	34,7 g/dl	33,37 +/- 0,86	
TEDAVİ ÖNCESİ SERUM DEMİR	7 µg/dl	28 µg/dl	18,33 +/- 6,67	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI SERUM DEMİR	37 µg/dl	158 µg/dl	68,27 +/- 30,26	
TEDAVİ ÖNCESİ TDBK	255 µg/dl	423 µg/dl	333 +/- 47,03	p:0,054
TEDAVİ SONRASI TDBK	216 µg/dl	536 µg/dl	352,5 +/- 70,90	
TEDAVİ ÖNCESİ TRANSFERRİN SATÜRASYONU	%2	%8	5,53 +/- 1,3	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI TRANSFERRİN SATÜRASYONU	%10	%47	20,4 +/- 2,6	
TEDAVİ ÖNCESİ FERRİTİN	8 ng/dl	9 ng/dl	8,2 +/- 0,40	p:0,005
TEDAVİ SONRASI FERRİTİN	8 ng/dl	31 ng/dl	12,33 +/- 7,6	

3-) Fe⁺² grubunun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması:

Fe⁺² grubunda tedavi öncesi hastaların hemoglobin değerlerinin ortalaması 10,38 g/dl, minimum hemoglobin 8,3 g/dl ve maksimum hemoglobin değeri 11,9 g/dl olarak belirlendi. Tedavi sonrasında ise ortalama hemoglobin 12,64 g/dl, minimum hemoglobin 10,5 g/dl ve maksimum hemoglobin değeri 14,6 g/dl olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p: <0,001).

Bu grupta hastaların tedavi öncesi hematokrit değerlerinin ortalaması %32,07, minimum hematokrit %25,5, maksimum hematokrit değeri %34,9 olarak belirlendi. Tedavi sonrasında ise ortalama hematokrit %37,96, minimum hematokrit %31,4, maksimum hematokrit değeri %44,4 olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası hematokrit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p:<0,001).

İkinci grupta tedavi öncesi RBC (alyuvar sayısı) değerlerinin ortalaması 4,37x10¹²/L, minimum RBC 3,4x10¹²/L, maksimum RBC değeri 5,7x10¹²/L olarak bulundu. Tedavi sonrasında ise ortalama RBC 4,7x10¹²/L, minimum RBC 3,9x10¹²/L ve maksimum RBC değeri 5,8x10¹²/L olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası RBC değerleri açısından da anlamlı farklılık tespit edildi (p: <0,001).

Fe⁺² grubunda aynı şekilde tedavi öncesi ve tedavi sonrası MCV (ortalama eritrosit hacmi), MCH (ortalama eritrosit hemoglobini) ve MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Tedavi öncesi MCV, MCH ve MCHC değerleri ortalamaları sırasıyla 72,5 fl, 23,66 pg/cell ve 31,53 g/dl bulundu. Tedavi sonrasında ise MCV, MCH ve MCHC ortalamaları sırasıyla 82,18 fl., 27,22 pg/cell ve 33,32 g/dl'ye yükseldi. Bu üç değerde samples test sonuçları, sırasıyla p: <0,001, p: <0,001 ve p: 0,007 olarak bulundu (Tablo 2).

Grubun tedavi öncesi ve sonrası, serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin saturasyonu değerleri de karşılaştırıldı. Serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu değerleri ortalamaları

sırasıyla 22,71 µg/dl, 366,4 µg/dl ve %6,23 bulundu. Tedavi sonrasında ise serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu ortalamaları sırasıyla 61,94 µg/dl, 329,6 µg/dl ve %18,52 bulundu. Serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi ve transferrin satürasyonu sonuçlarında samples test sonucu, sırasıyla p: <0,001, p: 0,005 ve p: <0,001 olarak bulunarak anlamlı farklılık tespit edildi (Tablo 2).

İkinci grupta tedavi öncesinde ve sonrasında serum ferritin düzeyleri karşılaştırılınca ortalama değerin 8,2 ng/dl'den 12,24 ng/dl'ye çıktığı belirlendi. Böylece ferritin düzeyindeki değişiklik de istatistiksel açıdan anlamlı (p: 0,027) olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo.2: Fe⁺² grubunun tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	MİNİMUM DEĞER	MAKSİMUM DEĞER	ORTALAMA+/- Std. Deviation	t test
TEDAVİ ÖNCESİ HEMOGLOBİN	8,3 g/dl	11,9 g/dl	10,38 +/- 1,17	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI HEMOGLOBİN	10,5 g/dl	14,6 g/dl	12,64 +/- 1,23	
TEDAVİ ÖNCESİ HEMATOKRİT	%25,5	%34,9	32,07 +/- 2,23	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI HEMATOKRİT	%31,4	%44,4	37,96 +/- 3,51	
TEDAVİ ÖNCESİ RBC	3,4 x10 ¹² /L	5,7 x10 ¹² /L	4,37 +/- 0,53	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI RBC	3,9 x10 ¹² /L	5,8 x10 ¹² /L	4,70 +/- 0,54	
TEDAVİ ÖNCESİ MCV	60 fl	85 fl	72,5 +/- 7,46	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI MCV	71 fl	98 fl	82,18 +/- 6,66	
TEDAVİ ÖNCESİ MCH	18,1 pg/cell	28,6 pg/cell	23,66 +/- 2,83	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI MCH	21,3 pg/cell	33,5 pg/cell	27,22 +/- 3,16	
TEDAVİ ÖNCESİ MCHC	18,5 g/dl	34,0 g/dl	31,53 +/- 3,47	p:0,007
TEDAVİ SONRASI MCHC	30,1 g/dl	34,6 g/dl	33,32 +/- 1,06	
TEDAVİ ÖNCESİ SERUM DEMİR	7 µg/dl	43 µg/dl	22,71 +/- 11,07	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI SERUM DEMİR	32 µg/dl	171 µg/dl	61,94 +/- 32,41	
TEDAVİ ÖNCESİ TDBK	260 µg/dl	545 µg/dl	366,4 +/-64,05	p:0,005
TEDAVİ SONRASI TDBK	248 µg/dl	410 µg/dl	329,6 +/- 43,47	
TEDAVİ ÖNCESİ TRANSFERRİN SATÜRASYONU	%2	%10	6,23 +/- 1,19	p:<0,001
TEDAVİ SONRASI TRANSFERRİN SATÜRASYONU	%10	%49	18,52 +/-12,77	
TEDAVİ ÖNCESİ FERRİTİN	8 ng/dl	9 ng/dl	8,2 +/- 0,38	p:0,027
TEDAVİ SONRASI FERRİTİN	8 ng/dl	49 ng/dl	12,24 +/- 10,14	

4-) Grupların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri farklarının birbiriyle karşılaştırılması:

Çalışmamızın ana gerekçesini oluşturan analiz, grupların üç aylık tedaviden önceki ve sonraki laboratuvar değerleri farklarının birbiriyle karşılaştırılmasıydı.

Fe^{+3} grubunda demir tedavisi ile hemoglobin değerindeki artışın ortalaması 0,95 g/dl, minimum hemoglobin artışı 0,2 g/dl, maksimum hemoglobin değeri artışı 3,2 g/dl olarak belirlendi. Fe^{+2} grubunda ise üç aylık demir tedavisi ile hemoglobin değerindeki artışın ortalaması 2,25 g/dl, minimum hemoglobin artışı 0,9 g/dl, maksimum hemoglobin değeri artışı 4,7 g/dl olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değerindeki artış açısından Fe^{+3} ve Fe^{+2} grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p: <0,001).

Fe^{+3} alan birinci grupta demir tedavisi ile hematokrit değerindeki artışın ortalaması %2,62, minimum hematokrit artışı %0,3, maksimum hematokrit değeri artışı %7,7 olarak belirlendi. Ferröz demir (Fe^{+2}) tedavisi alan ikinci grupta ise hematokrit değerindeki artışın ortalaması %5,91, minimum hematokrit artışı %3,2, maksimum hematokrit değeri artışı %13,2 olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası hematokrit değerindeki artışta, Fe^{+3} ve Fe^{+2} grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p: <0,001).

Birinci grupta tedavi öncesi RBC (alyuvar sayısı) değerlerindeki artışın ortalaması $0,24 \times 10^{12}/L$ olarak bulundu; RBC'de maksimum $0,6 \times 10^{12}/L$ artış tespit edildi. İkinci grupta ise tedavi sonrası RBC değerindeki artışın ortalaması $0,32 \times 10^{12}/L$ ve maksimum RBC değeri artışı $1,2 \times 10^{12}/L$ olarak bulundu. Tedavi sonrası RBC değerindeki artış açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi (p: 0,21).

Tedavi sonrası MCV (ortalama eritrosit hacmi), MCH (ortalama eritrosit hemoglobini) ve MCHC (ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu) değerlerindeki artış açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Sözkonusu üç değerde de Fe^{+2} grubunun tedaviye daha iyi yanıt verdiği saptandı. Bu üç değerde t test sonuçları, sırasıyla p: <0,001, p: <0,001 ve p: 0,017 olarak bulundu (Tablo 3).

Grupların tedavi sonrası serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin satürasyonu değerlerindeki artış da karşılaştırıldı. Serum demir düzeyi, TDBK ve transferrin satürasyonu sonuçlarında samples test sonuçları, sırasıyla p: 0,157; p: 0,001 ve p: 0,372 bulundu (Tablo 3). Böylece istatistiksel olarak bu üç değerden yalnız TDBK'da Fe⁺² grubu ile karşılaştırılınca Fe⁺³ grubundaki artış anlamlı bulundu; diğer değerlerde gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

Tedavi ile ferrik demir grubunda ferritin artışı ortalaması 4,13 ng/dl, ferröz demir grubunda ise 4,05 ng/dl olarak tespit edildi. Gruplar serum ferritin düzeylerindeki artış açısından karşılaştırılınca p: 0,974 bulundu. Böylece gruplar arasında ferritin düzeylerindeki artışlarda anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 3).

Tablo-3: Grupların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri farklarının birbiriyle karşılaştırılması.

	MİNİMUM DEĞER	MAKSİMUM DEĞER	ORTALAMA+/- Std. Deviation	t test
HEMOGLOBİN FARKI (FE ⁺³)	0,2 g/dl	3,2 g/dl	0,95 +/- 0,62	p:<0,001
HEMOGLOBİN FARKI (FE ⁺²)	0,9 g/dl	4,7 g/dl	2,25 +/- 2,54	
HEMATOKRİT FARKI (FE ⁺³)	%0,3	%7,7	2,62 +/- 1,94	p:<0,001
HEMATOKRİT FARKI (FE ⁺²)	%3,2	%13,2	5,91 +/- 3,09	
RBC FARKI (FE ⁺³)	0	0,6 x10 ¹² /L	0,24 +/- 0,17	p:0,21
RBC FARKI (FE ⁺²)	0	1,2 x10 ¹² /L	0,32 +/- 0,25	
MCV FARKI (FE ⁺³)	-1 fl	11 fl	2,66 +/- 2,03	p:<0,001
MCV FARKI (FE ⁺²)	-6 fl	24 fl	9,64 +/- 6,37	
MCH FARKI (FE ⁺³)	-0,8 pg/cell	5,5 pg/cell	1,12 +/- 1,04	p:<0,001
MCH FARKI (FE ⁺²)	-2,5 pg/cell	8,8 pg/cell	3,55 +/- 3,51	
MCHC FARKI (FE ⁺³)	-3,7 g/dl	2,1 g/dl	0,06 +/- 1,89	p:0,017
MCHC FARKI (FE ⁺²)	-0,6 g/dl	15,8 g/dl	1,79 +/- 1,15	
SERUM DEMİR FARKI (FE ⁺³)	20 µg/dl	146 µg/dl	50,60 +/- 23,21	p:0,157
SERUM DEMİR FARKI (FE ⁺²)	9 µg/dl	134 µg/dl	39,23 +/- 29,98	
TDBK FARKI (FE ⁺³)	-65 µg/dl	149 µg/dl	19,5 +/- 51,26	p:0,001
TDBK FARKI (FE ⁺²)	-224 µg/dl	101 µg/dl	-36,8 +/- 95,52	
TRANSFERRİN SAT. FARKI (FE ⁺³)	%4	%44	14,86 +/- 6,95	p:0,372
TRANSFERRİN SAT. FARKI (FE ⁺²)	%2	%40	12,41 +/- 10,21	
FERRİTİN FARKI (FE ⁺³)	-1 ng/dl	23 ng/dl	4,13 +/- 3,79	p:0,974
FERRİTİN FARKI (FE ⁺²)	-1 ng/dl	41 ng/dl	4,05 +/- 3,19	

5-) Grupların ilaç yan etkileri oranlarının birbiriyle karşılaştırılması:

Demir eksikliği anemisi tedavisi sürecinde gelişen yan etkiler açısından da hastalar karşılaştırıldı. Ferrik demir grubunda epigastik ağrı nedeniyle iki hasta, ferröz demir grubunda ise bir hasta kabızlık, bir hasta da epigastrik ağrı nedeniyle ilaca devam etmek istemediğini bildirdi ve çalışmadan çıkarıldı. Birinci grupta çalışmaya katılan 30 hastadan ikisi, demir tedavisine başladıktan sonra kabızlık geliştiğini bildirdi. Tedavi devam ederken kontrole gelen ve kabızlık şikayeti olan bu iki hastaya Fe^{+3} tedavisine devam ve laksatif tedavi önerildi. İkinci grupta da çalışmaya dahil edilen 34 hastadan ikisinde yan etki gelişti. Hastaların biri Fe^{+2} tedavisine başladıktan sonra gelişen epigastrik ağrı, diğeri ise kabızlık şikayetini bildirdi. Bu hastalara da semptomatik tedavi (ilacın tok karna alınması ve laksatif ilaç) verildi. Çalışmaya devam eden hastalardan yan etki gelişmiş olanlar, tedavi bitimindeki kontrolde semptomatik tedaviden fayda gördüklerini ve demir tedavisini aksatmadıklarını bildirdiler.

Sonuç olarak Fe^{+3} tedavisi verilen 54 hastadan toplam 4'ünde (%7,4) ; Fe^{+2} verilen 50 hastadan da toplam 4'ünde (%8) ilaca bağlı yan etki gelişti. Karşılaştırma yapılıncaya samples test ile iki grup arasında yan etki gelişim oranları açısından anlamlı farklılık tespit edilemedi ($p: >0,05$).

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi, tüm toplumlarda aneminin önde gelen nedenidir. Bu hastalığa kadınlarda menstrüasyon kanamaları ve gebelikte artan ihtiyaç nedeniyle daha sık rastlanmaktadır. Tedavide kolay uygulanabilmeleri, yan etkilerinin az olması ve genellikle etkili olmaları nedeniyle sıklıkla oral ilaçlar tercih edilmektedir. Oral demir ilaçları ferröz demir (Fe^{+2}) ve ferrik demir (Fe^{+3}) içermektedir. Demir eksikliği anemisinin çok sık görülmesi ve tedavisinin uzun sürmesi, bu kullanılan ilaçların karşılaştırılmasını çok önemli kılmaktadır.

Yaptığımız ilaç karşılaştırma çalışmasında, tedavinin daha sağlıklı yapılması için demir eksikliği anemisinin etiyolojisi de anlaşılmaya çalışıldı. Etiyolojide demir eksikliği anemisi genel bilgilerine uygun olarak hastaların çoğunda hipermenore tespit edildi (Fe^{+3} grubunda %66, Fe^{+2} grubunda %67 hastada).

Çalışmamızda yaş ve etiyoloji yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ve daha önce de belirtildiği gibi tedavi sonundaki değerlendirmede etiyolojinin yeterli tedavi edilmemiş olduğu tespit edilen hastalar, çalışmadan çıkarıldılar.

Oral demir preparatlarının terapötik değerini, bileşenlerinde bulunan demirin intestinal biyoyararlılığı ve gastrointestinal tolerabilitesi (tolere edilebilmeleri) belirlemektedir (77). Bu nedenle, oral demir preparatlarının emilim ve biyoyararlanımları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Genel kanı ferröz demirin, ferrik demire oranla barsaklardan en az üç kat daha fazla emildiği yönündedir (1,5,58,59,77).

Ancak Fe⁺² ve Fe⁺³ preparatlarının karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda farklı sonuçlar da bulunmuştur (78,79,80,81,82,83,84).

Oral Fe⁺² ve Fe⁺³ preparatlarının anemiye düzeltme oranlarını karşılaştıran çalışmalar arasında da birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında demir eksikliği anemisinin düzeltilmesinde laboratuvar parametreleri karşılaştırılınca, oral ferrik demir ve ferröz demir arasında fark olmadığı sonucuna varılsa da, diğer çalışmalarda ferröz demirin daha üstün olduğu belirtilmiştir.

Sas G. ve arkadaşları, yirmişer hastadan oluşan üç gruba ferrik dekstrin kompleksi, ferröz sülfat ve ferröz fumarat preparatları vermiş ve ilaç intoleransı hususunda üç grubu da güvenli bulmuşlardır. Çalışmada 12 haftalık tedavi sonunda laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler karşılaştırılınca, gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır (90).

1992'de Glassman ve arkadaşları birbirinden farklı kombinasyonlu oral ferrik ve ferröz demir preparatlarını (ferröz fumarat ve polisakkarit demir kompleksi) hematolojik parametrelerde oluşturdukları değişiklikler açısından karşılaştırmış; aralarında anlamlı fark bulamamışlardır. Yan etki gelişim oranları açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır (91).

1993'te Jacobs P. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 12 haftalık tedavi sonunda en önemli hematolojik parametreler olan hemoglobin ve hematokritteki artışta, 1x60 mg ferröz sülfat ve 2x100 mg ferrik polimaltoz verilen gruplar arasında fark bulamamışlar; 1x100 mg ferrik polimaltoz tedavisini alan grupta ise diğer gruplara göre anemi daha az düzelmiştir (93).

1996'da İtalya'da Casparis D. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gebe veya loğusa kadınlardan oluşan dört grup karşılaştırılmıştır: Birinci gruba oral 2x75 mg. sıvı ferröz glukonat preparatı, ikinci gruba 1x80 mg. katı ferröz glukonat preparatı, üçüncü gruba 1x105 mg. katı ferröz sülfat preparatı, dördüncü gruba ise 2x80 mg. sıvı ferrik protein süksinilat preparatı verilmiştir. 30 günlük tedavi sonrası RBC, Hb, Htc, serum demir düzeyi parametrelerinde meydana gelen artışlarda dört grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak yan etki açısından sıvı ferröz glukonat grubu en güvenilir grup olarak değerlendirilmiştir (92).

1975 yılında Hellmuth C. Heinrich tarafından 100 mg ferröz sülfat, 300 mg ferrik karbonhidrat kompleksi ve 300 mg ferrik hidroksid-fruktoz kompleksi emilim ve anemiyi düzelme oranları açısından karşılaştırılmıştır. Hellmuth C. Heinrich bu çalışmada 100 mg ferröz sülfatın daha üstün olduğunu ve çok düşük emilim oranlarından dolayı diğer ilaçların anemiyi düzeltmede etkisiz olduklarını savunmuştur (94).

Nielsen P., Hellmuth C. Heinrich ve arkadaşları 1994'ta yaptıkları bir çalışmada ferröz sülfat ve ferrik polimaltoz kompleksi preparatlarını karşılaştırmış; dört haftalık tedavi ile ferrik polimaltoz kompleksi alanlarda hemoglobin ortalamasında değişiklik olmazken, ferröz sülfat alanlarda anlamlı artış olmuştur (78).

Fe^{+2} ve Fe^{+3} ilaçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarından biri de 1987'de Kaltwasser JP. ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Flebotomi ile demir eksikliği geliştirilen 16 gönüllü ile yapılan çalışmada, hastalara ferröz sülfat ve ferrik polimaltoz verilmiştir. Çalışmada 28 günlük tedavi ile Fe (III) hidroksit polimaltoz kompleksi ile hemoglobin değeri ortalama 0.31 ± 0.37 g/l artış gösterirken, Fe (II) askorbat ile hemoglobindeki artışın ortalaması 0.79 ± 0.36 g/l olarak bulunmuştur (79).

Tayvan'dan Liu TC. ve arkadaşları, 2004'te ferröz fumarat ve ferrik polisakkarit preparatlarını karşılaştırdıkları çalışmada, 12 haftalık tedavi sonrası hematolojik parametrelerdeki düzelmeler açısından ferröz fumarat preparatı daha etkili bulunmuştur. Ferröz fumarat preparatını alan grupta gastrointestinal yan etki gelişme oranı biraz daha fazla olsa da, iki ilacın da yan etki açısından güvenli olduğu ve iyi tolere edildiğini belirtilen çalışmanın özeleştirisinde askorbik asit, folik asit ve polisakkarit gibi bileşenlerin olmadığı saf ferröz ve ferrik demir ilaçlarının karşılaştırılmaması önemli bir eksiklik olarak vurgulanmıştır (86).

Literatürdeki konuyla ilgili en son çalışmada Hindistan'da Saha L. ve arkadaşları demir eksikliği anemisi olan 100 gebe hastayı 120 mg ferröz sülfat ve 100 mg ferrik polimaltoz kompleksi tedavileri verilen iki gruba ayırmış; ferröz sülfat tedavisinde gastrointestinal yan etki sıklığı daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle sekiz haftalık tedavi sonrası hematolojik parametrelerdeki düzelmeler açısından gruplar arasında fark olmasa da sonuç olarak hamilelerde ferrik polimaltoz kompleksi tedavisi önerilmiştir (88).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde ilaçların karşılaştırılmasında biyoyararlılık ve etkinlikleri kadar diğer önemli bir konu da gastrointestinal tolerabilite ve yan etki oranlarıdır. Daha önce de bahsedildiği gibi oral demir ilaçlarının yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık şeklinde olabilmekte ve semptomatik tedavi, doz azaltma veya yemeklerden sonra kullanım genellikle yan etkileri gidermektedir (27,60,67).

Oral demir ilaçlarıyla gelişen gastrointestinal intolerans konusyla ilgili yayınlanmış birçok çalışma bulunmaktadır. 2001’de yayınlanmış bir çalışmalarında, R. S. J. Harvey ve arkadaşları, ferröz demir preparatlarının ferrik demir preparatlarına göre gastrointestinal yan etkilerinin sık görülmesinin, gastrointestinal mukozada daha fazla hidroksil serbest radikalleri oluşturmalarına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmaya ferröz demir preparatlarına intoleransı olan, 15’i inflamatuvar barsak hastalıklı toplam 23 hasta alınmış ve ferrik trimaltol demir tedavisi uygulanmıştır. Üç aylık tedavide hastaların hiçbirinde yan etkiye rastlanmamış ve bütün hastalarda hemoglobinin hematokrit değerlerinde anlamlı yükselişler sağlanmıştır (85).

Başka bir çalışmada Reddy PS. ve arkadaşları, 100 kadın hastada ferrik polimaltoz ve ferröz fumarat tedavileri ile gastrointestinal yan etki gelişimini gözlemlemiş ve ferrik polimaltozun daha az yan etki oluşturduğunu belirtmişlerdir (87).

2004’te Ege Üniversitesi’nden Kaan Kavaklı ve arkadaşları, ferrik demir ve ferröz demir verdikleri iki hasta grubunda oksidasyon ile ilişkili toksisite ve yan etki gelişim oranlarını araştırmış; gruplar arasında ciddi bir fark bulamamışlardır (89).

Oral ferrik ve ferröz demir preparatlarının yan etki açısından karşılaştırıldığı ve özeti yukarıda verilmiş olan başka çalışmalar da mevcuttur (86,88,90,91,92).

Görüldüğü gibi oral ferrik ve ferröz demir preparatlarının, gastrointestinal intolerans gelişimi açısından karşılaştırıldığı literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, herhangi bir preparatın üstünlüğü hususunda kesin bir sonuca varılamamaktadır. Ancak aynı formdaki (katı-sıvı) ferrik demir preparatlarının, ferröz demir preparatlarından daha fazla oranda yan etki oluşturmadığı ve bazı çalışmalarda da daha az oranda intoleransa neden olduğu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda ise 2x40 mg. ferrik protein süksinilat per-oral flakon (yemeklerden yarım saat önce) ve 2x40 mg. ferroglinin sülfat draje (yemeklerden hemen sonra) kullanılmış; gruplar arasında yan etki gelişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamış ve her iki ilaç da güvenli bulunmuştur. Bunun nedeni her iki ilacın da düşük dozda verilmesi, ferrik demirin sıvı fomda olması veya ferröz demir ilacının yemeklerden sonra verilmesi olabilir.

Yukarıda da belirtildiği gibi demir eksikliği anemisi tedavisinde tercih edilen yaklaşım, oral ilaçlarla üç aylık tam doz tedavi (genellikle 2X1 tb./flk./süsp.) ile hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normal değerlere çıkarılması (aneminin düzeltilmesi) ve üçüncü ay yapılan yapılan tetkiklerde genellikle depo demiri tam dolmamış olduğundan tedaviye yarım dozla (1X1 tb./ flk.) üç ay daha devam edilmesidir (2,3,13,67). Ayrıca anemi ilgili tetkiklerde CBC'de hemoglobin ve hematokrit parametreleri; RBC, MCV, MCH ve MCHC gibi değerlere göre daha değerli ve daha çok fikir vericidir. Bu nedenle yaptığımız çalışmada, ferrik protein süksinilat flk. (per-oral 2x1) ve ferroglinin sülfat tb. (per-oral 2x1) tedavileri üç ay verildikten sonra kontrol ve karşılaştırma amaçlı yapılan tetkiklerde, tedavi öncesi değerlere göre RBC, MCV, MCH, MCHC, serum Fe., TDBK, transferrin saturasyonu ve ferritin düzeyi gibi parametrelerden çok, grupların hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki artış önemsendi.

Çalışmamızdaki laboratuvar sonuçlarını özetleyecek olursak, Fe⁺³ grubunda tedavi ile MCHC ve TDBK hariç diğer tüm parametrelerdeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu grupta hemoglobin ortalaması 11,3 g/dl'den 12,2 g/dl'ye; hematokrit ortalaması %34,2'den %36,8'e yükseldi. Fe⁺² verilen grupta ise tüm hematolojik parametrelerde tedavi öncesi ile karşılaştırılınca anlamlı değişiklikler oldu. Fe⁺² grubunda hemoglobin ortalaması tedavi ile 10,38 g/dl'den 12,64 g/dl'ye, hematokrit ortalaması ise %32,07'den %37,9'a yükseldi. Gruplar birbiriyle karşılaştırılınca ferröz demir grubunda Hg, Htc, MCV, MCH, MCHC ve TDBK değerlerinde ferrik demir grubuna oranla daha fazla düzelme saptandı; diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Fe⁺³ grubunda hemoglobin artışı ortalaması 0,95 g/dl, hematokrit artışı ortalaması %2,62, Fe⁺² grubunda ise hemoglobin artışı ortalaması 2,25 g/dl, hematokrit artışı ortalaması %5,91 olarak

bulundu. Gastrointestinal intolerans gelişim oranında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ve iki grup da güvenli bulundu.

Görüldüğü gibi çalışmamızda eşit ağırlıkta elementer demir içeren oral ferrik protein süksinilat flk. ve ferröz glikokol sülfat draje preparatları kullanılarak karşılaştırma amaçlı yapılan tetkiklerde, ferröz demir preparatı çok daha üstün bulunmuştur. Ancak piyasada farklı yapıda birçok çeşit oral ferrik ve ferröz demir preparatı bulunmaktadır ve yukarıda tartışığımız literatürlerdeki değişik yapı kombinasyonlarındaki preparatlar da göz önüne alınırsa, yalnız çalışmamızdaki preparatlar karşılaştırılarak “ferrik demir, ferröz demire göre anemiyi daha fazla düzeltir” demek çok zor olmaktadır.

Çalışmamıza yönelik özeleştiril incelemeleri devam ettirecek olursak altı ay süren çalışma süresi sonunda, çalışmaya toplam 64 hasta alınması ve tedavinin yalnız üçüncü ayında hastaların değerlendirilmesi önemli eksikliklerdir. Daha fazla süre ayırarak, daha fazla sayıda hastanın alındığı, yapıca farklı olan daha fazla sayıda preparatın karşılaştırıldığı ve daha sık kontrollerin yapıldığı (örneğin 0,1,3 ve 6. aylarda) daha geniş ve daha kompleks çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın ilginç bir yönü tedavi maliyetleridir: Üç aylık tedavi fiyatları karşılaştırılınca, çalışmada kullanılan ferrik demir preparatı, ferröz demirin yaklaşık 25 katı daha pahalı bulunmaktadır (üç aylık tedavi fiyatları, 251 YTL ve 10 YTL olarak hesaplanmaktadır). Ülkemizin içinde bulunduğu ekonomik koşullarda çalışmamızdaki preparatlarda olduğu Fe^{+2} , nin Fe^{+3} ,e üstün olması veya başka çalışmalarda belirtildiği gibi Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları arasında ciddi bir fark olmaması durumlarında daha pahalı olan preparatların tercih edilmesi kabul edilemez.

Sonuç olarak çalışmamızda kullanılan Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları, gastrointestinal intolerans açısından güvenli bulunmuş; ancak Fe^{+2} preparatı daha etkili ve daha ucuz bulunmuştur. Demir eksikliği anemisi tedavisinde daha etkili ve daha ucuz ilaçların kullanılması, hastaların daha çabuk iyileşmesine ve daha düşük tedavi maliyetlerine yol açacaktır. Bu nedenle oral demir ilaçları ile daha geniş ve çok merkezli olan, ticari kaygılardan çok bilimsel kaygıların ön planda tutulduğu absorpsiyon, yan etki ve etkinlik çalışmaları yapılmalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tedavisinde eşit ağırlıkta elementer demir içeren oral ferrik protein süksinilat flakon ve ferröz glikokol sülfat draje preparatları kullanılarak karşılaştırma amaçlı yapılan tetkiklerde, ferröz demir preparatı daha üstün bulunmuştur.
2. Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatlarının anemiyi düzeltme oranlarının karşılaştırıldığı literatürdeki çalışmalar arasında birbiriyle çelişen sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında demir eksikliği anemisinin düzeltilmesinde laboratuvar parametreleri karşılaştırılınca, oral ferrik demir ve ferröz demir arasında fark olmadığı sonucuna varılsa da, diğer çalışmalarda ferröz demirin daha üstün olduğu belirtilmiştir.
3. Çalışmamızda kullanılan Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları, gastrointestinal intolerans açısından güvenli bulunmuştur.
4. Oral ferrik ve ferröz demir preparatlarının, gastrointestinal intolerans gelişimi açısından karşılaştırıldığı literatürdeki çalışmalar incelendiğinde aynı formdaki (katı-sıvı) ferrik demir preparatlarının, ferröz demir preparatlarından daha fazla oranda yan etki oluşturmadığı ve bazı çalışmalarda da daha az oranda intoleransa neden olduğu görülmektedir.
5. Çalışmamızda kullanılan Fe^{+2} ve Fe^{+3} preparatları, tedavi maliyetleri açısından karşılaştırılınca Fe^{+2} preparatı daha ucuz bulunmuştur.
6. Oral demir ilaçları ile daha geniş ve çok merkezli olan, ticari kaygılardan çok bilimsel kaygıların ön planda tutulduğu absorpsiyon, yan etki ve etkinlik çalışmaları yapılmalıdır.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Demir eksikliği anemisinin tedavisinde amaç, anemi düzeltmek ve demir depolarını doldurmaktır. Oral demir ilaçları olarak ferröz demir (Fe^{+2}) ve ferrik demir (Fe^{+3}) içeren çeşitli preparatlar kullanılabilir. Ancak ferröz demir, ferrik demire oranla barsaklardan en az üç kat daha fazla emilmekte ve demir eksikliği anemisini düzeltmede daha etkili gibi görünmektedir. Bu çalışmada amacımız kadınlarda demir eksikliği anemisinde oral ferrik demir ve ferröz demir tedavilerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Randomize ve prospektif olarak yapılan çalışmamıza demir eksikliği anemisi tanısı konulan 104 kadın hasta alındı. 54 hastadan oluşan ilk gruba oral ferrik protein süksinilat flk. 2x40 mg. (Fe^{+3}); 50 hastadan oluşan ikinci gruba ise ferroglin sülfat drj. 2x40 mg. (Fe^{+2}) tedavisi üç ay süreyle verildi. Çalışma öncesi hastaların CBC, serum demir düzeyi, TDBK ve serum ferritin düzeyi ölçüldü. Çalışmada hastaların tedavi öncesinde demir eksikliği anemisi etiyolojisinin tanı ve tedavi süreçleri tamamlandı. Farklı nedenlerle çalışma dışı kalan hastalar, gruplardan çıkarılınca Fe^{+3} grubunda 30, Fe^{+2} grubunda 34 hasta kaldı. Demir ilaçlarının yan etkisi açısından da takip edilen hastalardan üç ay sonra aynı tetkikler tekrar alındı.

BULGULAR: Çalışmamızda tedavinin üçüncü ayının bitiminde her iki grupta da hematolojik parametrelerde anlamlı artışlar tespit edildi. Gastrointestinal intolerans oranında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ve her iki grup da güvenli bulundu. Ferröz demir grubunda Hg, Htc, MCV, MCH, MCHC ve TDBK değerlerinde ferrik demir grubuna göre daha fazla düzelmeye saptandı. Aneminin diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Fe^{+3} grubunda hemoglobin artışı ortalaması 0,95 g/dl, hematokrit artışı ortalaması %2,62; Fe^{+2} grubunda ise hemoglobin artışı ortalaması 2,25 g/dl, hematokrit artışı ortalaması %5,91 olarak bulundu.

SONUÇ: Çalışmamızda kullanılan Fe^{+2} preparatı daha etkili, daha ucuz ve yan etki açısından güvenli bulundu.

SUMMARY

BACKGROUND AND AIM: The goal of the treatment in the iron deficiency anemia is to correct the anemia and to full the iron storages. Different kinds of ferric and ferrous iron preparations can be used as oral iron drugs, however the absorption ratio of ferrous iron is at least three times more than the ferric form and ferrous iron seems to be more effective in the treatment of the iron deficiency anemia. In this study our aim was to compare the ferric and ferrous iron treatments in women with iron deficiency anemia.

MATERIAL AND METHODS: 104 women with iron deficiency anemia were recruited to our prospective and randomise study. First group was consisted of 54 patients treated with oral ferric protein succinylate flacon (40 mg per diem in 2 vials a day) and the second group was consisted of 50 patients treated with oral ferroglycine sulphate tablet (40 mg per diem in 2 vials a day) for three months. Total blood count, serum ferritin, serum iron and total iron binding capacity (TIBC) levels were measured before the treatment. All recruited patients had previously been investigated and treated for the casue of the iron deficiency anaemia. Some patients were excluded from the study because of different exclusion criterias and 30 patients remained in Fe^{+3} group and 34 in Fe^{+2} group. Side effects due to medication were recorded and the same laboratory values were registered again at the end of the 3rd month.

RESULTS: Statistically significant increases in haematological levels were seen at the end 3 months of treatment in both groups. No significant difference were recorded in the incidence of gastrointestinal side effects between the groups and both iron preparations were well tolerated. The improvements in the Hg, Htc, MCV, MCH, MCHC and TIBC levels were higher in the ferrous group than the ferric group. No significant differences were found in the other values of anemia. Mean haemoglobin and hematocrit increase were 0,95 g/dl and %2,62 in the Fe^{+3} group, while they were 2,25 g/dl and %5,91 in the Fe^{+2} group.

CONCLUSION: Data are submitted on good tolerability, higher efficacy and lower cost of the Fe^{+2} preparation used in our study.

KAYNAKLAR

1. Lee Goldman, Dennis Ausiello. Cecil Textbook of Medicine–Türkçesi. 22. baskı. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2002: 1003-1006.
2. Hershko C. Storage Iron regulation. Prog. Hematol. 1977; 10: 105.
3. Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J.Larry Jameson. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th Edition. Mc Graw Hill, 2001: 665-666.
4. Peter Presgrave, James C. Biggs. Demir eksikliği tanı ve tedavisi. Modern Medicine. 1995; 3/2: 24-27.
5. Hellmuth C. Heinrich. Journal Suisse de Pharmacie. 1986; 22: 1234.
6. R. Yip, S.Lynch. Iron deficiency anemia technical consultation. UNICEF NY. 1999; 19: 7-9.
7. Ernes Beutler, MD. Jama, april. 1988; Vol 259 –No:16: 13-14.
8. Gofin R., Palti H., Adler B. Time trends of haemoglobin levels and anemia prevalence in infancy in a total community. Public Health. 1997; Jan.106 (1): 8-11.
9. Botwell T.H., Charlton R.W. Iron metabolism in man. Oxford, Blackwell. 1979; 22: 576.
10. Deiss A. Iron metabolism in reticuloendothelial cells. Semin. Hematol. 1983; 20: 81.
11. Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. Annu. Rev. Nutr. 1981; 1: 123.
12. Charlton R.W., Bothwell T.H. Fe absorption. Annu. Rev. Med. 1983; 34: 55.
13. Jacobs P., Bothwell T. Role of hydrochloric acid and iron absorption. Jour. Appl. Physiol. 1964; 19: 187.
14. Mosen E.R., Hallberg L.. Estimation of available dietary iron. American Journey of Clin. Nutr. 1978; 31: 134.
15. Cook J.D., Mosen E.R. Food iron absorption in human subjects. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. American Journey of Clin. Nutr. 1976; 29: 859.
16. Layrisse M., Martinez-Torrez. Measurement of total daily dietary iron absorption by the extrinsic tag model. American Journey of Clin. Nutr. 1974, 27: 152.
17. Björn Rasmussen E., Hallberg L. Food iron absorption in man-Applications of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and non-heme iron absorption vom whole diet. Jour. Clin. Invest. 1974; 53: 47.
18. Hillman R. S., Finch C. A. Red Cell Manuel. Philadelphia. 5.ed., 1985: 56-98.

19. Frinch C.A., Vellotti V. Plasma Ferritin determination as a diagnostic tool. *West Jour. Med.* 1986; 145: 657.
20. Lipschitz D.A., Cook J.D. A Clinical evaluation of serum Ferritin as an index of iron stores. *New Engl. Jour. Med.* 1974; 290: 1213.
21. Schwartz E. , Baehner R.L. Diurnal variation of serum iron. *Act. Ped. Scand.* 1968; 57: 433.
22. Statland B.E., Winkel P. Relationship of day to day variation of serum concentrations to iron binding capacity in healthy young women. *American Journey of Clin. Pathol.* 1977; 67: 84.
23. Bainton D.F., Finch C. A. The diagnosis of iron deficiency anemia. *American Journey of Med.* 1964; 37: 62.
24. Cathwright G.E., Lee G.R. The anemia of chronic disorders. *British Journal of Haematology.* 1971; 21: 147.
25. Thomas W.J., Koenig H.M. Free erythrocyte protoporphyrin, hemoglobin ratios, serum ferritin and transferrin saturation levels during treatment. *Blood.* 1977; 49: 455.
26. Kohgo Y., Niohisato T. Circulating transferrin receptor in human serum. *British Journal of Haematology.* 1986; 64: 277.
27. Norry A. Iron absorption studies in iron deficiency. *Scand. Jour. Haematol (Suppl.).* 1974; 20: 13.
28. Stevens A. R., Wallerstein R.O. The treatment of iron deficiency anemia. *University of California Pres.* 1958; 49: 45.
29. Mc. Cardy P.R. Oral and parenteral iron therapy. *JAMA.* 1965; 191: 859.
30. Reed M.D., Bertiono J.S. Use of intravenous iron dextran injection in children receiving total parenteral nutrition. *American Journey of Dis. Chi.* 1981; 135: 829
31. Lieu P.T., Heiskala C., Peterson P.A., Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine.* 2001; 22: 1-87.
32. Goodnough L., Skikne B., Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood.* 2000; 96 (3): 823-833.
33. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: The marker and its limitations. *American Journey of Kidney disease.* 1999; 34 (4): 12-17.
34. Shine J. W. Microcytic Anemia. *American Family Physician.* 1997; 55 (7): 2455-2462.
35. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. *British Journal of Haematology.* 1999; 105: 19-26.
36. Oppenheimer S. Iron and its relation to immunity and infectious diseases. *The American Society for Nutritional Sciences.* 2001; 21: 626-635.

37. Griffiths W.J.H., Kelly A.L., Cox T.M. Localization of iron transport and regulatory proteins in human cells. *American Journey of Dis. Chi.* 1999; 34 (4): 12-19.
38. Beard J.L. Iron deficiency anemia; Iron biology in immune function, muscle metabolizm and neuronal functioning. *American Society for Nutritional Sciences.* 2001: 568-577.
39. Roy C., Carison E., Anderson L. Interactions of the ectodomain of HFE with the transferrin receptor are criticil for iron homeostasis in cells. 2000: 271-274.
40. Roy C., Enns C. Iron homeostasis: New tales from the crypt. *Blood.* 2000; 96(13): 420-427.
41. Hunt. J. How important is dietary iron bioavability? *American Journey of Clin. Nutr.* 2001; 73: 3-4.
42. Baynes R.D. Assesment of iron status. *Clinical Observations.* 1996, 29: 15-16.
43. Lanzkowsky P. Iron deficiency anemia. *Manual of Pediatric Haematology and Oncology.* 1995; 35-50.
44. Kuiper-Kramer E.P.A., Coenen J.L.M., Huisman C.M.S. Relationship between soluble transferrin receptors in serum and membran bound transferrin receptors. *Acta Haematol.* 1998; 99: 8-11.
45. Chau E., Clague J.E., Sharma A.K., Horan M.A., Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anemia and anemia chronic disease in the elderly. *Q-J Medical.* 1999; 92: 587-594.
46. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997; 3: 1052-1057.
47. Suominen P., Punnonen K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *American Society of Haematology.* 1998; 92(8): 2934-2939.
48. Suominen P., Punnonen K., Rajamaki A. Evaluation of new immunoenzymometric assay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clinical Chemistry.* 1997; 49(3): 1641-1646.
49. Cook J.D., Skikne B.S., Baynes R.D. Iron deficiency: The global perspective. *Progress in iron research.* 1994; 21: 219-228.
50. Koşan Çulha. Demir eksikliği tanısında serum transferrin reseptörünün ve onun ferritin logaritmasına oranının önemi. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı-Yan Dal Uzmanlık Tezi; 2000.
51. Vural H., Erel Ö., Koçyiğit A. Demir eksikliği anemisi eritrositlerinde oksidatif stres. *Genel Tıp Dergisi.* 1997; 7 (2): 77-80.
52. Politt E. Iron deficiency and educational deficiency. *Nutrition Reviews.* 1997; 55: 133-141.

53. Freire W.B. Strategies of the Pan American Health Organization/ World Health Organization for the control of the iron deficiency in Latin America. *Nutrition Reviews*. 1997; 55: 183-188.
54. Fietes R., Lazarus M., Gage J. Suspected iron dextran related adverse drug events in hemodialysis patients. *American Journey of Kidney Disease*. 2001; 37(4): 743-749.
55. Martini A., Ravelli A., Fuccia G. Intravenous iron therapy for severe anemia in systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Lanset*. 1994; 344: 1052-1054.
56. Jacobs P., Wood L. How iron should be administered. *SAMJ*. 1999; 89(12): 1267-1269.
57. Gordeuk R., Brittenham M., Hughes M. High dose carbonyl iron for iron deficiency anemia. *American Journey of Clin. Nutr.* 1987; 46: 1029-1034.
58. Raja K., Jafri Z. Involment of iron reduction in the iron absorption mechanism of a trivalent iron protein complex. *Pharmacology and Toxicology*. 2000; 87: 108-115.
59. Jacobs P. Equivalant bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. *Anzheim.- Forsch./Drug Res*. 1987; 37(1): 113-116.
60. Gümrük F., Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1997; 16: 265-285.
61. Nancy C., Andrews K.R. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. *Nathan and Oski's Haematology*. 1998: 424-452.
62. Gülez P., Kayserili E., Tosun A., Eryılmaz E. Demir eksikliği anemisinde eritrosit parametrelerinin karşılaştırılması. *Klinik Bilimler ve Doktor*. 1998; 4: 875-877.
63. Onat Taner, Emerk K. Vitamin ve Mineraller. *Temel Biyokimya*. 1997; s:819-824.
64. Dalman P.R., Yip R., Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States. *American Journey of Clin. Nutr.* 1980; 39: 437-445.
65. Çavdar O.A., Arcasoy A., Cin Ş., Babacan E., Gözdaşoğlu S. Geophagia in Turkey: Iron and zinc deficiency, iron and zinc absorption studies and response to treatment with zinc in geophagia cases. *Acta Haematol*. 1989; 80: 71-97.
66. Finch C.A., Belotti V., Strey S., Lipschitz D.A., Cook J.D., Pippard M.J. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West Journal of Medicine*. 1986; 145: 657-663.
67. Sas G., Nemesonszhy E., Brauer H., Sheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anemia. *Arzneimittelforschung*. 1984; 34: 1575-1579.
68. Mayes P.A., Murrey R.K., Craner D.K., Rodwell V.W. *Nutrition*. Appleton and Lange. 2000: 653-661.
69. Hillman R.S., Ault K.A. *Haematology in Clinical Practice*. 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 1998: 575-579.

70. Ioannou GN., Rockey DC., Bryson CL., Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *American Journey of Med.* 2002; 113: 276-280.
71. Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr. Haematol Rep.* 2003; 2: 116-121.
72. Dinçol G. Hipokrom Anemiler. Büyük, Öztürk K.(Editor). 1. Baskı. İstanbul: İç Hastalıkları: Nobel Tıp Kitabevi; 1992: 432-438.
73. Massey AC. Microcytic anemia. *Haematology Clinics of North America.* 1992; 76(3): 549-565.
74. Sayınalp N. Demir Eksikliği Anemisi. İlaç ve tedavi dergisi. 1995; 8(5): 3-6.
75. Cook JD., Baynes RD., Skikne BS. İron deificiency and the measurment of iron status. *Nutrition Research Rev.* 1992; 5: 189-202.
76. Lee GR. Iron deficiency and iron deficiency anemia. In : Lee GR., Bithell TC., Forester J., Athens JW., Lukens JN (Eds.). *Wintrobe's Clinical Haematology.* 9th edition. Volume 1. 1993; 1: 808-833.
77. Hellmuth C. Heinrich. Oral demir (II) ve (III) preparatlarının biyoyararlılıkları ve terapötik etkinlikleri (Çeviren: Dr. Serdar Kip). *Journal suisse de pharmacie.* 1986; 22: 1231-1256.
78. Nielsen P., Hellmuth C. Heinrich, Gabbe EE., Fischer R. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneimittel Forschung.* 1994; 44(6): 743-748.
79. Kaltwasser JP., Werner E., Niechzial M. Bioavailability and therapeutic efficacy of bivalent and trivalent iron preparations. *Arzneimittel Forschung.* 1987; 37(1): 122-129.
80. Jacobs P., Johnson G., Wood L. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose. *Journal Med.*1984; 15(5-6): 367-377.
81. Jacobs P. Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. Clinical and experimental studies. *Arzneimittel Forschung.* 1987; 37(1A): 113-116.
82. Schafer S., Forth W. On the absorption of divalent and trivalent iron in living rats. *Arzneimittel Forschung.* 1984; 34: 1570.
83. Kelsey SM, Hider RC, Bloor JR, Blake DR, Gutteridge CN, Newland AC. Absorption of low and therapeutic doses of ferric maltol, a novel ferric iron compound, in iron deficient subjects using a single dose iron absorption test. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1991; 16(2): 117-122.
84. Reffitt DM, Burden TJ, Seed PT, Wood J, Thompson RP, Powell JJ. Assessment of iron absorption from ferric trimaltol. *Ann. Clin. Biochem.* 2000; 37: 457-466.

85. R. S. J. Harvey, D. M. Reffitt, L. A. Doig, J. Meenan, R. D. Ellis, R. P. H. Thompson, J. J. Powell. Ferric trimaltol corrects iron deficiency anaemia in patients intolerant of iron. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001; 12 (9): 845-848.
86. Liu TC, Lin SF, Chang CS., Yang WC., Chen TP. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia. *Int. J. Hematol.* 2004; 8: 416-420.
87. Reddy PS., Adsul BB., Gandewar K., Korde KM., Desai A. Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia. *Journey of Indian Med. Assoc.* 2001; 99: 154-155.
88. Saha L., Pandhi P., Gapolan S., Malhotra S., Saha PK. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Med. Gen. Med.* 2007; 9(1): 1-3.
89. Kavaklı K., Yılmaz D., Çetinkaya B., Balkan C., Sözmen EY. Safety profiles of Fe²⁺ and Fe³⁺ oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatric Hematol. Oncol.* 2004; 22(7): 645-646.
90. Sas G., Nemesanszky E., Bräuer H., Scheffer K. On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung.* 1984; 34(11): 1575-1579.
91. Glassman E. Oral iron therapy with ferrous fumarate and polysaccharide iron complex. *Anna J.* 1992; 19(3): 277-278.
92. Casparis D., Del Carlo P., Brasconi F., Grossi A., Merante D. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron- deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. *Minerva Ginecol.* 1998; 48(11): 511-518.
93. Jacobs P., Fransman D., Coghlan P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *Jour. Clin. Apheresis.* 1993; 8(2): 89-95.
94. Heinrich HC. Bioavailability of trivalent iron in oral iron preparations. Therapeutic efficacy and iron absorption from simple ferric compounds and high- or low-molecular weight ferric hydroxide-carbohydrate complexes. *Arzneimittelforschung.* 1975; 25(3): 420-426.