

40

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE
KLASİK TEDAVİ İLE HAFTADA İKİ GÜN TEDAVİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. EGEMEN TAYFUN

TEZ YÖNETİCİSİ
Y.DOÇ.DR. İSMET AYDOĞDU

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ



02429001

tu RC 1997.T39
Tayfun, Egemen
ifta Demir eksikliği anemisinde klasik tedavi ile h

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
KİTAP KÜTÜPHANESİ

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TARİHSEL GEÇMİŞ	6
2.2. DEMİR FİZYOLOJİSİ	9
2.2.1. Demir emilimi	9
2.2.2. Taşınma	15
2.2.3. Depolanma	17
2.2.4. Demir kinetiği ve metabolizması	19
2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ GELİŞİMİNDEKİ AŞAMALAR	20
2.4. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ SIKLIĞI	21
2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİ ETYOLOJİSİ	26
2.6. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE KLİNİK	34
2.7. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE LABORATUVAR	40
2.7.1. Eritrositler	41
2.7.2. Serum demir konsantrasyonu	44
2.7.3. Total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu	44
2.7.4. Serum ferritin konsantrasyonu	45
2.7.5. Kemik iliği	47
2.7.6. Serum transferrin reseptörü	48
2.7.7. Serbest eritrosit protoporfirini	50
2.8. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE AYIRICI TANI	52
2.9. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ	56
3. MATERYAL METOD	65
4. SONUÇLAR	67
5. TARTIŞMA	79
6. ÖZET	88
7. KAYNAKLAR	89

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; toplum için normal sınırlarda kabul edilen hemoglobin değerinin düşük olmasıdır. Demir eksikliği anemisi ise vücut demir depolarının azalması sonucu, küçük ve ortası soluk eritrositlerle karakterize bir hastalık olup, dünyada en yaygın olarak görülen anemi nedenidir^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}

Yapılan çalışmalarda demirin insan metabolizması için en önemli metal olduğu anlaşılmıştır. Çevremizde bol miktarda bulunan demir; besinlerde ise et ve et ürünleri dışında az miktarda bulunmakta ve insan vücudunda emilim ve atılımı ile dengede tutulmaktadır^{10,12,16}. Sağlıklı bir insanda ortalama 3-5gram düzeyinde fonksiyonel ve depo demiri bulunmaktadır. Demir tıp terminolojisinde *eser element* olarak geçen bir maddedir. Başlıca görevleri; hemoglobin sentezi, hücre solunumu için elektron transportu, DNA sentezi ve hayati enzimatik olaylarda üstlendiği rollerdir^{7,12,17}.

Demir eksikliği anemisinin gerçek sıklığını çeşitli faktörler nedeni ile tahmin etmek zordur. Yapılan çalışmalarda başlıca gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere yaklaşık 500 milyon insanda demir eksikliği anemisi olduğu sanılmaktadır.¹³ Gelişmekte olan ülkelerde risk altındaki bireylerde %30 prevalans gözlenirken; gelişmiş ülkelerde bu oran %5'in altına inmektedir.^{9,16} Demir eksikliği anemisi gelişme döneminde olan çocuklar, kadınlar ve gebelerde sıklıkla görülen hastalıklardan birisidir^{1,2,17}.

Demirin emilim ve atılımı denge halindedir. Vücuttan fizyolojik olarak yaşam siklusunu tamamlayan epitel hücrelerinden ortalama 1mg/gün demir kaybedilmektedir^{9,10}. Total vücut demir depolarının, ihtiyacı ve kaybı karşılamak için kullanılması ve yetersizliği sonucu; demir eksikliği anemisi gelişmektedir. Özellikle çocuklarda yeterli miktarda demirin besinlerle alınamaması, gelişim döneminde ihtiyacın artışı yada araya giren parazitik enfeksiyonlar ile kaybı demir eksikliği anemisi nedenleri arasındadır. Yetişkin erkek ve post menopozal

dönemden sonraki kadınlarda ise başlıca gastrointestinal sistemden kaynaklanan kayıplar ile hastalık belirginleşmektedir. Demir eksikliği anemisi; her zaman için altta yatan sorunun ayrıntılı olarak araştırılmasını gerektiren bir durumdur. Diğer muhtemel kayıp nedenlerindeki demir eksikliği anemisi tekrarlarının önlenmesi için taranması gerekmektedir^{7,9}.

Düşük hemogloblin düzeyine sahip olan bireyler kardiyovasküler ve solunum sistemleri problemleri başta olmak üzere risk altındadırlar. Azalmış üretkenlik ve direnç düşmesi sonucu; erişkinlerde çalışma kapasitesinde azalma görülmektedir. Bu yüzden özellikle gelişmekte olan toplumlarda belirgin iş gücü kaybı ile sorunun ekonomik yönünde ortaya çıkmakta ve aneminin maliyetinin artmasına neden olmaktadır^{3,9}.

Günümüzde klasik tedavi yaklaşımı ile ortalama 3- 6 ay süreli 180 mg/gün demir preparatlarının kullanımı ile daha tedavinin birinci haftasında düzelme görülmektedir. Tedaviye uzun süreli hasta uyumu, hastalığın tedavi edilmesinden sonra başarıyı arttıran en önemli faktörlerden birisidir^{1,2,4,6}.

Koruyucu önlemler ile üstesinden gelinebilecek bir sorun olan demir eksikliği anemisi için toplum düzeyinde çalışmalar yapılan ülkelerde özellikle bazı besinlerin demir ile takviyesi oldukça başarılı sonuçlar vermiştir. Bu çalışmalar sırasında ortaya çıkan bir gerçekte demir yükü artışında bazı riskler taşımakta olduğudur. Yapılan çalışmalarda Kuzey Amerika da 1-3/1000 bireyin genetik olarak demir birikimine eğilimli olduğunu ve idiyopatik hemosiderosis riski taşıdığını göstermiştir.^{1,4}

Yapılan hayvan çalışmaları; verilen demir preparatlarının bir sonraki demir dozunun emilimini belirgin şekilde azalttığını göstermektedir. Gastrointestinal sistemdeki demir emiliminden sorumlu epitel hücreleri demire intestinal mukozal hücre reseptör doygunluğu geliştirmekte ve bu durum bir sonraki demir dozu emilimindeki azalmaya yol açmaktadır. Hücrenin ortalama 5-7 günlük yaşam süresince reseptör doygunluğunun sürmesi nedeni ile demir

preparatlarının haftada iki gün yada daha az sıklıkta uygulanmasının; yenilenen hücrelerin reseptör duyarlılıklarından yararlanılması ile tedavi başarısını arttıracığı düşünülmektedir.^{1,18,19,20,21}

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ilk olarak çocuklarda yapılan çalışmaların başarılı sonuçlar vermesi; farklı miktarlarda demir içeren tedavi rejimlerinin erişkinlerde uygulanmasını gündeme getirmiştir. Burada daha düşük bir dozun günlük uygulamaları yanında; aynı düşük doz uygulamalarının günlük, günaşırı yada haftada bir uygulaması şekline getirildiği tedavi protokolleride denenmektedir. Bu konuda Dünya Sağlık Örgütü'nün öncülüğünde bir çok ülkede çalışmalar yapılmaktadır.^{20,21}

Haftada iki gün yada daha az sıklıkta demir preparatların uygulanmasıyla yan etki sıklığında azalma, tedaviye olan uyumun artması ve sonuç olarak tedavi başarısının artması beklenmektedir. Ayrıca bu şekilde daha kısa süreyle tedavi uygulaması özellikle gelişmekte olan ülkelerde tedavi maliyetinide azaltacaktır.^{18,19,20,21}

Bu bilgilerin ışığında ülkemizde bir sağlık sorunu olan demir eksikliği anemisini tedavi etmek için haftada 2 gün (160mg/gün) düşük doz uygulamasını kadınlardan oluşan 29 hastada klasik tedavi (160mg/gün) ile karşılaştırarak 3 ay süreli ileriye dönük çalışma planlandı. Hastaları tedavinin başında, 1. ayın sonunda ve tedavi süresi olan 3. ayın sonunda değerlendirerek klinik ve laboratuvar sonuçlarımızı karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Demir eksikliği anemisi vücut demir depolarının boşalması sonucu normal eritropoez yetersizliğinin neden olduğu küçük ve soluk eritrositler ile karakterize kronik bir hastalıktır. Çoğunlukla kronik kan kaybına yol açan hastalıklara karşı sekonder olarak ortaya çıkan bir sorun olup en yaygın görülen anemi nedenidir^{1,2,3,4,6,7,8,9,10,12,13,14,15,16,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40}

Gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar ve çocuklar başta olmak üzere yaklaşık 500 milyon insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır^{1,2,4,5,8,13,15,17,21,33,34,35,36,40,41,42,43}. Gelişmekte olan ülkelerde beslenme tarzının daha az demir ve daha çok sebze ve hububat türü besinleri içerdiği bilinmektedir. Bu tip diyetin nonhem kökenli; demir emilimini azaltan maddeleri içermesi nedeni ile çok sayıda bireyin demir gereksinimini karşılamada yetersiz kaldığı anlaşılmıştır^{1,34,43}. Bu sorunun doğurgan çağıdaki kadınların %30-50'sini etkilediği tahmin edilmektedir^{9,44}. Afrika ve Hindistan gibi yetersiz beslenme tarzlarının benimsendiği ve sanitasyon kurallarına uyumun olmadığı yerlerde özellikle barsak parazitleri nedeniyle nüfusun yarısından çoğunda demir eksikliği anemisi olduğu yayınlanmış olup bu ülkelerde ayrıca kötü emilim ve kayıpların artışıda sorunun önemini arttırmaktadır^{1,29,37,43}. Aneminin gerçek prevalansını tahmin etmek; yaş, cinsiyet, ekonomik durum ve çevrenin önemli katkıları nedeniyle zordur⁹. Klinik ve laboratuvar bulguları olmadanda gelişmiş ülkelerde sağlık sorunlarına neden olabilmektedir^{27,33,36}. Gelişmiş ülkelerdeki prevalansı azalma göstermekle birlikte doğurgan çağıdaki kadınların %5-20'sini etkilediği tahmin edilmektedir^{13,16,44}.

Demir kantitatif olarak insan metabolizması için en önemli metaldir^{5,36,45}. Aynı zamanda demir; oksijen, silisyum ve alüminyumdan sonra doğada en sık olarak bulunan dördüncü elementtir^{36,46}. Fizik ve kimyada ağır metaller sınıfında incelenmekte olup; organizmaların kimyasal yapısında bu dağılım sıklığı doğaya benzer şekilde görülmemektedir²².

Sağlıklı bir insanda 3-5gr düzeyinde bulunan bu metal tıp terminolojisinde “*eser element*” olarak geçmektedir^{9,13,22}. Başlıca görevleri: hemoglobin sentezi, hücre solunumu için elektron transportu, DNA sentezi ve yaşamsal enzimatik olaylarda üstlendiği görevleridir^{3,4,7,9,46}.

Demir dengesi; demir emiliminin düzenlenmesi, hücrelerin gereksinimlerinin karşılanması ve vücut demir depolarından dolaşıma demirin katılması ile sağlanmaktadır^{3,4,36,46}. İnsanın tüm metabolizması ve yaşamı yeterli miktarda demir depolamasına bağlıdır.³⁶ Düşük hemoglobin düzeyi olan bireyler; özellikle kardiyovasküler ve pulmoner sisteme ait yakınmalar ile azalmış üretkenlik, direnç düşmesi ve egzersiz kapasitesinde azalma sonucu risk altındadırlar. Böylece belirgin iş gücü kaybı ile sorunun ekonomik yönüde ortaya çıkmaktadır.
1,2, 12,36,37

Demir eksikliği anemisi ile ilgili çalışmalara rağmen; prevalansını düşürme üzerine sınırlı bir başarı elde edilmiştir¹⁶. Diyet demir içeriğinin artırılması büyük ölçekli çalışmalar ile bir çok ülkede denenmektedir. Bu yaklaşım ile özellikle alım azlığı düşünülen gelişmekte olan ülkelerde insidansının azaldığı gösterilmiştir^{12,16,21}. Ayrıca gelişmiş ülkelerde profilaktik olarak yada demir eksikliği anemisi şüphesi ile demir preparatları kullanımı demir eksikliği prevalansında azalmaya yol açan nedenler arasındadır. Özellikle risk altında olduğu tanımlanan olgulara demir desteği uygulanması optimal tedavi yaklaşımı olarak kabul görmektedir^{93,94}. Burada demir yükü artışının taşıdığı risklerde unutulmamalıdır^{1,24,43}. Yapılan çalışmalar Kuzey Amerika için 1-3/1000 bireyin genetik olarak demir birikimine eğilimli olduğunu ve hepatik fibrosis, siroz, hepatosellüler karsinoma, kardiyak hastalık ve diyabetes mellitus riski taşıdığını göstermektedir⁴⁷. Hücre içerisinde fazla miktarda demir birikmesi ferritin ve hemosiderinin artmış miktarları ile fibrogenesise yol açarak bazı organlarda yetmezliklere yol açabilir. Deneysel amaçla demir yüklenmesi durumlarında eğer yüksek miktarlarda demirin hepatositlerde birikmesi sağlanırsa lipid peroksidasyonu başlamaktadır. Bu durumun hepatik

mitokondriyal ve mikrozomal değişiklikler ile birlikte olduğu artmış lizozozomal fonksiyon bozuklukları ile birlikte olabileceği gösterilmiştir. Azalmış hücre içi ATP düzeyi, azalmış sellüler kalsiyum homoestazi, DNA hasarı etkili olan faktörler arasındadır⁴⁷. Bu yüzden demir destek tedavisi verilecek olguların seçilmesi dikkat gerektiren bir işlemdir⁴³.

Demir eksikliği anemisi sinonim isimler kullanılması nedeni ile uzun yıllar farklı tanımlar altında incelenen bir hastalık olmuştur. Bu isimler arasında *hipokromik mikrositik anemi*, *idyopatik hipokromik anemi*, *klorosis*, *sekonder anemi*, *süt anemisi* sayılabilir. Bugün bütün bu tanımlamalar terk edilmiş ve demir eksikliği anemisi tanısında birleşilmiştir¹⁰.

2.1. TARİHSEL GEÇMİŞ

Tarihsel geçmişine baktığımız zaman; demir ilk çağın bilinen yedi metali arasındadır. İnsanoğlunun keşfettiği ilk metallerden birisidir. Doğada meteorit olarak bulunması, minerale bağlı demir elde etmekten daha kolay bir yaklaşım olmuştur. Eski kültürlerin dilinde demir bu yüzden *gök metali* olarak isimlendirilmiştir. Antik çağ dillerinde'de bu yönde bir bağlantı mevcut olup Eski Yunanca'da demir sözcüğünün karşılığı *Sideros* Latince gökcismi *Sidus* ile kuşkulandırıcı bir benzerlik göstermektedir³⁶.

Demirin tedavide ilk kullanımı eski Yunan mitolojisinde Iphiclus'un öyküsünde geçmektedir. İmpotansının tedavi edilmesi için paslanmış demir parçacıkları içtiği şarabın içerisine katılmıştır^{4,36}. Sempatik yaklaşımla büyücü ve hekimler o dönemlerde paslanmış kılıca ait metal parçacıklarını su veya şaraba katarak kılıcın gücünün alınacağını ummuşlardır. Demir eski Mısır ve Roma medeniyetlerinde çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmıştır. Roma imparatorluğu döneminde; askerlerin dinamizmini artırmak ve onları daha güçlü kılmak için elmalara demir çubuklar batırılmış ve bir süre beklettikten sonra bu elmaları askerlere yedirmişlerdir^{4,48,36}. Yine milattan önce 1500 yılında Ebers papirüsünde solukluk, nefes darlığı ve ödem varlığı ile tanımlanan bir hasta yazılı en eski tıbbi belge olarak saptanmıştır⁴⁰.

Eldeki bilgiler demir eksikliğinden daha sonra 16.yy' da Johannes Lange isimli bilim adamı tarafından söz edildiğini göstermektedir. Demir eksikliği anemisi kliniği gösteren solukluk, tembellik, uyku hali olan olgulara *klorosis* adının verilmeside bu dönemde olmuştur. Bu hastalar tanımın orjinalinde "*de morbo virgineo*" olarak ifade edilmektedirler. Bu döneme ait edebiyat ve resim alanlarındada bu durum "yeşil hastalık" olarak geçmektedir⁴. Klorosis ismi Yunanca yeşil anlamına gelen bir sözcükten kaynaklanmaktadır^{4,36}. Klorosis yaygın şekilde 14-17 yaş arası kızlarda görülen yeşilimsi bir renk ile karakterize; nefes darlığı, çarpıntılar, ayak bileği ödemi, gastrointestinal yakınmalar, iştah azlığı, belirgin gaz çıkarma, karın ağrısı ve kabızlıkla kendini gösteren duygusal bazı bozuklukların görüldüğü ve nadiren tromboflebit tablosunun oluştuğu bir hastalıktır^{4,40}. Demir eksikliği anemisi kliniği bu hastalık sırasında belirgin şekilde ortaya çıkmaktadır.

Demir eksikliği anemisi tedavisinin öncüsü sayılan Sydenham 1681 yılında belirtilen semptomları gösteren kişilere en az 28 gün süreyle demir tedavisi verilmesi gerektiğini bildirmiştir^{4,40}. 1832 yılında Pierre Blaud yeterli demir tedavisi yapılmış olmasına rağmen bu hastalığın tam tedavi edilemediğini göstermiş ve ilk kez net bir doz tanımlaması yaparak 30 günlük bir süre için toplam 770 mg demir kullanılması gerektiğini önermiştir. Sydenham ve Blaud'un tanımladığı kurallar 19.yy sonlarına kadar uygulanmıştır. O yıllarda tedavi konusunda ilk kuşku hastalığın semptomu olarak kabul edilen gastrointestinal sistem yakınmalarının demir tedavisi ile sürmesi nedeni ile tedavinin yetersiz ve etkisiz olduğu yönündeki şüpheleri belirgin olarak arttırmış ve tedavilerin kesilmesi ile sonuçlanmıştır^{4,40,48}.

Demir tedavisinin kesilmesi yada en azından belli bir süre doz azaltılmasına gidilmesi; konu üzerindeki çalışmaların yaklaşık olarak 40 yıl süreyle önemini kaybetmesine neden olmuştur. 1920'li yıllarda Whipple ve arkadaşları hayvan çalışmalarında köpeklerde tekrarlanan kan alımlarından sonra hayvanlara verilen besinler ile klinik iyileşme gözlemişler ve nedenlerini

araştırmışlardır. Burada birden fazla hematopoetik besin desteğinin katkısı olduğu ileri sürülmüş ve en önemlilerden biriside demir olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile Whipple Nobel ödülü almıştır⁴³.

1930-1940 yılları arasında Faver ve Graham bu hastalığı inceleyerek yeniden tanımlamış ve yeni doz şemaları ile demir tedavisini tekrar gündeme getirerek *demir eksikliği anemisi* terimini tıbbi kazandırmışlardır. Bu dönemde demir tedavinin belirgin gastrointestinal sistem yan etkilerine yol açtığı anlaşılmıştır. 1937 yılı demir eksikliği anemisinde önemli gelişmelerin başladığı bir dönemi açmaktadır. Mc Kenzie ve Widow demirin barsaklarda ancak vücudun ihtiyacı kadar emildiğini göstermişler ve demirin vücuttan atılım şekli ile ilgili ilk bilgileri sunmuşlardır⁴⁵. Aynı yıl Heilmayer ve Blother isimli araştırmacılarda total kan demirinin miktarını saptamışlardır. 1938 yılında vücut için biyoyararlılığı olan demir kaynakları açıklanmıştır. 1943 yılında ise radyoaktif işaretli demir ile yapılan çalışmalar; demirin vücutta geçirdiği evrelerin saptanmasında yol gösterici olmuştur. Bu konudaki en belirgin ilerlemelerden birisi de Laurel'in 1947 yılında transferrini tanımlamasıdır⁴⁸. Bunu 1958'de Paoletti ve arkadaşlarının retikulositlerin transferrinden demiri protein katabolizmasını arttırmadan yapılarına katmalarının gösterilmesi izlemiştir. 1960'ların başında ise Jandl ve Katz membran transferrin reseptor yapısını tanımlamışlardır⁴⁵.

Bu dönemden sonra incelemeler özellikle savaş sonrası toplumları üzerindeki çalışmalar ile günümüze kadar hızlanarak devam etmiştir. Gelişmiş inceleme yöntemleri demir eksikliğinin çeşitli evrelerinde tanı ve ayırıcı tanıyı kolaylaştırarak tedavi başarısının artmasını sağlamıştır.

2.2. DEMİR FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Demir Emilimi

Sağlıklı bir insanda demir miktarı sabittir. Sağlıklı bir erkek 50-55mg/kg demir düzeyine sahipken; bu miktar kadınlarda 35-40mg/kg olarak belirtilmektedir^{1,9,41}. Günlük demir gereksinimi ise erişkin bir erkek için 15µg/kg/gün, menstruasyon gören erişkin bir kadında 30µg/kg/gün ve 2.ve 3. trimesterdeki gebe kadında 40µg/kg/gün düzeyine kadar çıkmaktadır. Kuzey Amerika kökenli çalışmalarda ortalama Amerikan diyetinin 10-20mg/gün demir içerdiği ve bunun 5-7 mg/1000 kalori karşılığı olduğu bilinmektedir^{3,4,9,31,34,40,49}.

Gerekli demir miktarı minimum düzeyde olmak üzere erişkin bir erkek için 1mg/gün iken, erişkin bir kadında menstürasyon nedeni ile 1,5mg/gün, gebelik sırasında ise özellikle son trimesterde 5-6 mg/gün düzeyine kadar çıkmaktadır^{7,40,43,46}. Gebeliğin son iki ayı içerisinde demir ihtiyacı diyet ile yeterince karşılanamamaktadır. Bu yüzden gebe kadınların bu dönemde en az ortalama 30 mg/gün elemental demir almaları önerilmektedir. Kadınlarda post menapozal dönemde ve yaşlılık dönemlerinde ise ortalama ihtiyaç 10mg/gün ile erkeklerin ihtiyaç düzeyine inmektedir. Burada bildirilen değerler gelişmiş ülke tarzı beslenmenin biyoyararlanımı üzerine kurulmuştur. Düşük biyoyararlanım gösteren diyet nedeni ile bir çok gelişmekte olan ülkeye bu değerlerin uygulanması güçtür⁴⁹.

Demir kaybı sağlıklı bireylerde epitel, idrar, gaita, safra ve ter ile oldukça dar sınırlarda sabit olarak tutulmaktadır^{3,4,9,43,46}. 70 kg'lık bir birey için bu değer ortalama 1mg/gün olarak bulunmuştur^{1,2,3}. Kaybedilen demirin 2/3 ünü gastrointestinal yoldan dökülen epitel hücreleri, 1/3 ünü ise yıpranmış ve dalağa yıkım için gönderilmiş eritrositler sağlamaktadır.⁴⁶ Ciltteki hücreler ve üriner sistem epitel hücrelerinden ise sırasıyla 0,3 ve 0,1mg/günlük kayıplar olmaktadır. Terde ise çok az miktarda demir bulunmaktadır^{3,9,46}. Demir atılımını düzenleyen fizyolojik mekanizmalar olmadığından eritropoezin sürdürülmesi hızlı demir emilimi ile

sağlanmaktadır^{1,2,4,43,46}. Alınan ortalama 10-20mg/gün demirin ortalama %10' u atılanı karşılamak amacıyla emilmektedir. Bu oran vejeteryan beslenme tarzı olan bireylerde ortalama %5 düzeyinde sınırlı kalmaktadır^{3,5,7,9,36}. Normalde vücuttan atılan demir miktarı ile emilen demir miktarı birbirini dengelemektedir^{7,40,46}. Demir emilim miktarı vücudun demir içeriğinden belirgin olarak etkilenmekte olup demir emilimi eğer depolar azalmış ve eritropoez hızlanmış ise 3-5 kat artış göstermektedir. Burada siklusun arttıracağı hızın eritrosit yıkımından sağlanacak demir miktarı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir^{1,37,36,43,46,49}. Demir yüklenmesi olduğunda bile atılım 5mg/gün düzeyini aşmamaktadır.^{3,46} Böyle bir durumda özel bir atılım yolu olmadığı için hızla demir birikimi görülmektedir.⁴⁶

Demirin aktif hale geçirilmesi için sindirim sisteminden emilerek submukozal kapiller ağa geçmesi gerekmektedir. İnsanlarda küçük bir miktar demir hem olarak mukozadan geçmekte ve emilebilmektedir. Lenfatik yollardan ise demir emilimi tanımlanmamıştır. Mukozal hücreler tarafından alınan hem'in büyük bir kısmı hem oksijenaz tarafından serbest demir ve tetrapireol halkasına ayrılmaktadır. Buda daha sonra hemi bilirubin, karbonmonoksit ve inorganik demire ayrıştırmaktadır. Demir emilimi başlıca duodenum ve üst jejunumdan olan bir elementtir. Emilime azda olsa diğer gastrointestinal sistem bölümlerinde katkısı olduğu anlaşılmıştır.. Ayrıca demirin intestinal mukoza hücrelerine sunum şeklide emilimi için önemlidir^{3,7,16,17,34,36,49,50}. Demir emilimi sırasında mide içeriği, besin sindirim zamanı ve kimyasal çevre gibi intestinal özelliklerinde katkısının olduğu anlaşılmıştır³.

Inorganik demir tuzları iki farklı atom yükü demir²⁺ (ferröz)= *Demir II* ve Demir³⁺ (ferrik)= *Demir III* taşıyor olabilirler. Bir çok diyetle demir ferrik tuzları şeklindedir ve çözünmeyen ferrikoksihidrid bileşikleri yaparak fizyolojik pH'da çökmektedir. Gastrik asidite ve proteazların etkisi ile ferrik ve ferröz demir tuzları midede erir formda tutularak emilim işlemini kolaylaştırmaktadırlar^{1,3,5,7,9,17,41,46,51,50}.

Besinlerin demir içeriği hem ve nonhem formlarından oluşmaktadır. Hem demiri yüksek biyoyararlanımı olan porfirin halkası içindeki demirdir ve nonhem demirinin emilimini etkileyen inhibitörlerden etkilenmemektedir. Ortalama olarak alınan diyet demirinin %40'ını oluşturur^{3,7,9,10, 34,36, 40, 43, 46,49}. Diyetteki nonhem diyet demiri içeriğinin biyoyararlılığı ise oldukça değişkendir^{2,7,9,43,49}. Burada yararlanım; oksidasyon durumu, demirin çözünürlüğü ve diyetteki demir bağlayıcı maddelere bağlıdır. Et ve soya proteinlerinin varlığı hem'i monomerik formda tutarak zayıf emilen makromoleküler hem polimerleri oluşumunu engellemektedir. Et ayrıca nonhem demirin emiliminide arttırmaktadır. Bu durum sistein aminoasidi salınımı ile ilgili olabilir. Sistein ve sistein içeren peptidlerin sindirim sırasında salınım artışının olduğu gösterilmiştir^{49,52}.

Duodenum ve jejunumun üst bölgelerinde pH 6,8 -7 düzeyinde olup II ve III değerlikli demir iyonları hemen hidroksit biçimine dönüşmektedir. Bikarbonat içeren pankreas salgısının yol açtığı pH artışı ince barsak lümeninde demirin çökmesine yol açarak emilimini güçleştirmektedir. Demirle yapılan çalışmalarda II değerlikli demir iyonlarının nötral pH'da 1/10-12mmol/L'lik çözünürlüğüne karşı III değerlikli demir için bu oran 1/12-18mmol/L olarak bulunmuştur⁵. İki değerlikli demir üç değerlikli demire göre daha iyi emildiğinden ağızdan demir tedavisi için yaygın olarak iki değerlikli demir tuzları kullanılmaktadır⁴⁹.

Karaciğer başta olmak üzere et ve her türlü hayvansal besin hem demiri için kaynak oluşturmaktadır^{3,7,9,10,40}. Nonhem demir ise baklagiller, yumurta ve unda bulunmaktadır. Bir çok sebze ve meyvede ise çok düşük oranlarda mevcuttur. Yaygın halk inanışının tersine ıspanak ve kuru üzüm demirden fakir olan besinler arasındadır⁴⁰. Ayrıca bir çok hububat içerisinde fitatlar ile kombine olan demirin yararlılığı belirgin azalmaktadır.¹⁰ Emilim için inorganik demir iki değerlikli formunda olmalıdır. Buna karşılık hem demiri üç değerlikli ferrik formundada emilebilmektedir¹⁰. Duodenumdaki asit ortam iki değerlikli demirin emilerek üç

değerlikli demire oksidasyonuna engel olmaktadır. Bu aşamada sonra barsak lümeninde serbest olarak bulunan demir aktif bir işlemle hücre içerisine girmektedir^{9,10}.

Demirin emilimi sırasında çeşitli kimyasal maddelerin etkisi belirginleşmeye başlamaktadır. İnorganik demir emilimi besin içeriğinde bulunan çeşitli maddeler demirle şelasyon oluşturdukları için büyük ölçüde etkilenmektedir. Askorbik asit demir emilimini gastrointestinal sistemde ferrik demiri nötral pH'da çözünür halde kalabilen ferröz demire indirgenmesini kolaylaştırarak etkilemektedir^{1,17,41,3,49,36,7,9,46}. Askorbik asit nonhem demirin en belirgin emilim hızlandırıcısıdır. Böylece üst ince barsaktaki çözünürlüğün sürdürülmesi sağlanmaktadır. İkincisi midedeki asit ortamda askorbik asit şelat yaparak ferrik klorid formunda alkali pH'da bile sabit kalmaktadır. Askorbik asidin demir emilimi üzerine olan etkisi doz bağımlıdır.⁴⁹ Bir grup araştırmacı her öğün başına 50mg askorbik asid alınımının demir biyoyararlılığı için yeterli olduğunu belirtmişlerdir. Uzun süreli olarak besinlerin ısıtılması askorbik asidin yıkılmasını sağlayarak demir biyoyararlılığı üzerine olumsuz etkiler göstermektedir⁴⁹.

Besinlerde bulunan sitrik asit, aminoasitler ve şekerler demir emilimini kolaylaştırmaktadırlar^{14,41,51,49,9,46}. Sorbitol, sistein, süksinik asit, laktat ve hidroklorik asit demiri benzer şekilde çözünen fazda stabilize ederek emilimini arttırmaktadırlar^{49,9,46}. Alkolün demir emilimi üzerindeki etkisi ise tartışmalıdır^{46,49}.

Çayda bulunan tanninler, hububatlardaki fitat ve fosfatlar, hazır besinlere katkı ve koruyucu olarak katılan EDTA, karbonat ve oksalatlar; demir ile çözünmeyen bileşikler oluşturarak emilimini azaltmaktadırlar^{1,17,41,51,49,36,53,9,46}. Gastrik epitelde HCl sekresyonu nonhem demiri stabilize etmektedir. Bu başlıca ferrik formdadır. HCl salınımını inhibe eden ilaçlar ve durumlar ise nonhem demir emilimini azaltmaktadır⁴⁶. Parsiyel veya subtotal gastrektomi, vagotomi ve gastroenterostomi operasyonlarının sonucu gastrik asidite yokluğu;

diyet demir emilimini azaltmakta artmış motilite ile emilimin gerçekleştiği barsak bölümlerinin atlanmasına yol açmaktadır^{34,36,7,40}. Ayrıca bu tip operasyonlarla demir emilimi için gereken diğer gastrik sekresyonlarda kaybedilmektedir. Bu durum özellikle pratikte duodenumda emilimden sorumlu olan bölgenin Billroth II ile atlanması sonucunda olmaktadır. Post gastrektomi anemisi gelişiminde tekrarlayan kanamaların ve demir içeren epitelyal hücrelerin dökülmesinde katkısı vardır^{4,43,34,36,40}. Benzer şekilde kronik diyare ve intestinal malabsorbsiyonu olan olgularda duodenum yada jejunum tutulduysa demir eksikliği anemisi benzer mekanizma ile gelişmektedir. Bu tip hastalıklara örnek olarak çölyak hastalığı, gluten hipersensitivitesi, spru, idyopatik steatore verilebilir. Bu tablolar megaloblastik değişikliklerden daha çok demir eksikliği anemisi ile birlikte seyretmektedir. Burada malabsorbsiyon ve intestinal kan kaybı demir eksikliği gelişiminden sorumlu görülmektedir^{17,4,36}. Aklorhidride demir emiliminin azalmasına katkıda bulunmaktadır⁵³. Özellikle histamine dirençli aklorhidri demir eksikliği olan bireylerde yaygındır. Bu durum demir eksikliğinin bir sonucu olabildiği gibi; anemi gelişiminde etkili olan faktörlerden biriside olabilir⁴. Ayrıca magnezyum trisilikat gibi antasitler ve H₂ reseptör blokörleride mide asit salgısını azaltarak demirin çözünürlüğü üzerine olumsuz etkiler göstermektedirler^{1,17,3,36,40}. Bu nedenle ferrik demir duodenum pH'sında erimez haldeki ferrik hidroksitlere dönüşmektedir⁴¹. Ayrıca tetrasiklin preparatları ile birlikte alınan demir preparatları her iki maddeninde emilimini belirgin azaltmaktadır⁵¹.

Hem olarak alınan demir intestinal mukozada hem'den ayrılmakta ve emilim için çözünmektedir. Demir emiliminin düzenlenmesi toplam demir depoları ve vücudun eritropoetik aktivitesi arasındaki iletişimin sonucudur. Burada fizyolojik kontrol mekanizması intestinal mukoza hücrelerini içermektedir. Emilim alanındaki fırçamsı kenarlı barsak mukoza hücrelerinde demir emilimini gerçekleştiren mukoza transferrin reseptörlerinin sayısı emilimi aktif olarak etkileyen önemli faktörlerden birisidir.^{3,5,7,18}

Hanh ve arkadaşları köpeklerdeki deneysel sonuçları yorumlayarak demir emilimini mukoza epitelinin bu metalle doyurulması sonucu azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Burada vucuttaki toplam demir içeriği ince barsak hücreleri için öncelikli bir gösterge olmalıdır. Emilen demir miktarı serum ferritini ile ters orantılıdır. Ferritine yada transferrine ait bir göstergenin primer rolü üstlendiği düşünülmektedir⁷.

Vücut demir içeriği; demir atılımı sabit olduğundan emilen demir miktarının *mukozal habernalma* olarak isimlendirildiği ve tam olarak anlaşılamayan bir yolla kontrol edilmektedir. Bu mekanizma demir eksikliğinde emilimi arttırırken, demirin arttığı durumlarda ise emilim düzeyinde azalma göstermektedir. Bu durum sonuç olarak toplam demir depoları ile vücudun eritropoetik aktivitesi arasındaki iletişimin bir sonucudur^{3,5,7,18}.

Demir emilim hızını etkileyen faktörlerden biriside intestinal mukoza hücrelerinin demir içeriğidir. Bazı çalışmalar mukozal hücrelerde demirin tutulması için fizyolojik mekanizmalar olduğunu göstermiştir. Mukozal hücrenin yaşam siklusu sırasında villus tabanından villus ucuna ilerledikçe içeriği olan demir yaşam siklusunu tamamlayarak mukozadan lümeneye atılmaktadır. Bazı demir yüklü makrofajlarında benzer şekilde mukozadan atıldığı anlaşılmıştır. Ferritin intestinal mukozada sitoplazmik *f cisimciklerine* bağlı olarak bulunmaktadır. Transferrin yada transferrin benzeri protein ince barsak mukoza epitelyal hücrelerinde mevcuttur⁷. Demir eksikliğinde apotransferrin hücre membranlarında bulunur ve demir emilimini arttırır^{3,5,46}.

Demir eksikliği anemisi, hemolitik anemiler, sideroblastik anemi, hipoksi, hemokramatoz, siroz, pankreas yetmezliği, gebeliğin son trimestiri demir emiliminin belirgin arttığı durumlara örneklerdir⁴⁶. Büyüme ve gebelik demir emilim hızını %20; belirgin demir eksikliği ise %30-40 düzeylerine kadar arttırmaktadır^{1,3}. Vücutta demir depolarının arttığı durumlarda; eritroid hiperplazide, malabsorbsiyon sendromlarında, inflamatuvar hastalıklarda ve aklorhidride ise demir emilimi azalmaktadır^{9,10,46}. Bu faktörlerin her biri bağımsız olarak etki

göstermektedir. Burada transferrin saturasyonu, plazma demir düzeyi, ve eritropoetin konsantrasyonunun humoral iletiler oldukları düşünülmektedir. İntestinal mukozanın demir emilimi sırasında birden çok iletilciye yanıt verdiği de artık bilinmektedir⁴⁶.

2.2.2 Taşınma

Demir emilim kapasitesi demirin intestinal lümeninden plazmaya taşınma yeteneğidir³. Burada ilk aşama demirin mukozal hücrelerce alınmasıdır. Demir intestinal mukozada spesifik bölgelere yüksek affinite ile bağlanmakta ve intestinal lümeninden anlatıldığı üzere aktif olarak emilmektedir. Küçük bir miktar demir ise basit diffüzyonla hücre içiresine alınmaktadır. Plazmaya mukozal yolla transferi ise emilimde başlıca düzenleyici aşamadır. Demir iyonik olarak toksik olduğundan mutlaka bu aşamalardan geçmesi gerekmektedir^{3,54}. Demir atomu vucuda girdikten sonra artık kapalı bir sistemin parçası olarak tekrar eden sikluslar ile plazmadan gelişmekte olan eritrosit öncülerine taşınmaktadır⁴⁶.

Yapılan yoğun araştırmalara rağmen barsaklarda demirin hangi formunun epitelyal hücreler boyunca hangi mekanizma ile yer değiştirdiği hala tam olarak bilinmemektedir.^{1,17}. Non endositik bir mekanizma tamamen dışlanmasada demirin hücre içiresine olan akımı başlıca reseptöre bağlı bir mekanizma ile olmaktadır^{32,50}.

Transferrin demirin intestinal villus yada splenik sinüzoidlerden eritroblastlara taşınmasında görevli olup vucut demirinin %0,2'sini oluşturmaktadır^{43,46,54}. Total miktarı ortalama 3-7mg'dır.^{13,73} Transferrinin demir affinitesinin yüksek olduğu bilinmektedir¹. Demir 80 KDA ağırlıklı serum β 1 glikoproteini olan transferrin ile birleşmekte ve intravasküler ve ekstravasküler dokulara eşit oranda dağılmaktadır^{1,3,7,17}. Bu protein karaciğerde sentez edilmekte olup; yarı ömrü 8 ile 10 gün kadardır^{9,10,50}. İki ferrik demir atomu bağlayarak vucut dokularına dağılımını sağlamaktadır^{3,7,9,10,32,33,34,54}. Plazma transferrinin bağlayabileceği demir miktarına

göre total demir bağlama kapasitesi tanımlanmıştır. (TDBK) Normal bireylerde transferrin bağlayan kapasitenin ortalama 1/3'ünün kullanıldığı anlaşılmıştır^{1,3,10,11,32,34,54}.

Genetik olarak farklılıklar gösteren ondokuz adet transferrin varyantı saptanmıştır. Bu subtiplerin tamamı demir taşıyan proteinler olarak görev yapmaktadır⁹. Hücre membranlarının üstünde spesifik transferrin reseptörleri vardır ve bunlar disülfid bağı ile bağlanmış benzer iki polipeptide benzemektedir^{3,54}. Bu yapılar transferrini tanımakta ve her reseptör transferrine benzer şekilde iki molekül transferrin bağlamaktadır^{3,46}. Bu protein kompleksinin hücre içerisine alınımı endositozla olmaktadır⁴⁶. Demire daha çok ihtiyacı olan hücrelerin daha çok transferrin reseptörüne sahip oldukları fizyolojik olarak bilinmektedir. Aynı şekilde demir ihtiyacı azalma gösterdiğinde reseptör sayısı da azalma göstermektedir. Böylece transferrin reseptör sayısı değişimi ile hücreler demir alımı ve hücre içi demir dengesinde aktif rol oynamaktadır. Hücre içerisinde sitozolde transferrin reseptörü ve diferrik transferrin kompleksi asidik nonlizozomal vezikülün içerisine alınmaktadır. Bu veziküller endosomlarla birleşmekte ve asidik pH'da kolayca diferrik transferrinden ayrılmaktadırlar⁴⁶. Transferrin reseptör apotransferrin kompleksi nötral pH'da apotransferrinin serbest kalacağı hücre yüzeyine taşınmakta ve bir başka sıklusa hazırlanmaktadır. Vezikül içerisinde ise düşük pH'da bir demir atomu salındıktan sonra diğer atomun salınmasında ATP yada hemoglobin aracılığı ile olmaktadır⁴⁶.

Mukoza hücreleri içerisinde demirin iki formunun olduğu anlaşılmıştır. Birincisi ferritinle sitozolde birleşmekte ve mukoza hücresi içerisinde depo demirin bir parçası olarak plazma demir havuzuna ulaşmadan; intestinal hücrelerin ortalama 4-7 günlük yaşam süresi içerisinde kaybedilmekte olan şeklidir^{1,17}. İkinci bileşen ise intestinal hücre içi ferritini ile birleşmeyerek ve hücreyi katetmekte ve plazma transferrinine bağlı ferrik demir olarak belirmektedir. Bu form hedef hücre içerisine girince mitokondriye gitmekte; burda enzimatik

olarak hem yapmak üzere protoporfirin IX ile birleşmekte ve hemoglobin sentezlemektedir^{1,3,7,17,32}. Burada geçerli olan hücre içi mekanizma çok net tanımlanmamıştır^{1,17}.

2.2.3. Depolanma

Vücutta fonksiyonel ve depo demiri olarak ortalama 3-5gr demir mevcuttur^{3,9}. Bu değer sağlıklı bir erkek için ortalama 3,5gram ve sağlıklı bir kadında ortalama olarak 2,5gramdır. Aradaki farkın en önemli nedeni erkeklerde vücut kitle indeksinin daha büyük olması farkları ve kadınlarda depo demir miktarının azlığından kaynaklanmaktadır⁷. Ortalama sağlıklı bir erkekte hemoglobinde 2100mg, miyoglobinde 130-200mg, doku enzimlerinde 150mg ve hem ve nonhem olarak 3mg aktif dolaşan demir vardır. Ayrıca vücutta 0,3-1,5gr depo demiri; ferritin formunda 700mg ve hemosiderin şeklinde 300mg olarak iki farklı şekilde bulunmaktadır^{3,7,9,10,46}. Yaklaşık olarak 30mg demir ise plazma havuzunda sürekli değişim içerisinde. Bunun büyük çoğunluğu yaşlı eritrositlerden elde edilen demirin yeniden dolaşımdaki dengesinden kaynaklanmaktadır¹.

Vucudun içerdiği demirin yaklaşık olarak %15'i depo demiri olarak RES'de, karaciğer, dalak, barsak mukozası, kemik iliği ve lenf düğümlerinde bulunmaktadır. Aslında vucuttaki tüm çekirdekli hücreler içerisinde demir mevcuttur³². Demir gereksinimi arttığında organizma demir depolarından açığını kapatmaya çalışmaktadır^{5,10,32}. Bu deponun bir bölümü suda çözünebilir ve kolayca mobilize olabilen ferritin, diğer bölümü ise suda çözünmeyen gerektiğinde ferritine dönüştüğü düşünülen hemosiderin kristalleri şeklindedir^{3,5,46}. Depo demirin yaklaşık olarak %50-70'i ferritin olarak depolanmaktadır^{1,3,17,50}.

Ferritin suda çözünen ferrik hidroksit ve apoferritinden oluşmaktadır⁴⁶. Demirsiz apoferritin sferik bir proteindir ve molekül ağırlığı 450.000 KD olup, 24 subünitesi ile merkezi bir kaviteyi çevrelemektedir. Her apoferritinin santral kavitesi 4000 - 5000 molekülden fazla demir atomunu demir²⁺ olarak alıp demir³⁺ 'e okside ederek ferrikoksihidroksit şeklinde

saklamakta ve böylece demir çekirdeğini oluşturmaktadır^{1,3,4,10,17,41,46,50,54,55}. Dinamik bir denge içerisinde protein zarfın kanalları arasından demirin hücre içi ve dışı serbest hareket yeteneği ile ihtiyaç duyulduğunda demir kolayca kullanılmaktadır^{10,46}. 1µg/L serum ferritin düzeyi yaklaşık olarak 10µg depo demirine eşdeğer olarak kabul edilmektedir^{34,56}.

Ferritin vücuttaki tüm hücrelerde ve doku sıvılarında bulunmaktadır⁴⁶. Kadınların yaklaşık olarak 1/3'ünde depo kompartmanında yeterli demir miktarı saptanmamıştır¹⁰. Bunun yanında plazmada çok az miktarda demirden fakir apoferritinde bulunmakta ve RIA ile ölçülebilmektedir⁴⁶. Plazma ferritin konsantrasyonu vücuttaki demir miktarı ile orantılıdır. Normal sınırları 12-325ng/ml olup erkeklerde 124ng/ml ve kadınlarda 55ng/ml ortalama değerler olarak kabul edilmektedir. Demir eksikliği olan bireylerde ise ortalama 10ng/ml altındaki değerler ile karşılaşılmaktadır. Geri kalan %30-50 depo demir hemosiderinde toplanmakta olup; başlıca kemik iliğinde, monosit ve makrofaj içeriği olarak, karaciğerde Kupffer hücrelerinde ve dalakta bulunmaktadır^{32,46}. Hemosiderin ağırlığının %25-30'u kadarı demir içermektedir⁴⁶. Bu parsiyel olarak yıkılan protein, lipid ve hem'in nonspesifik bir karışımıdır. Demir ferritin molekülü ile dinamik ve metabolik olarak kontrol edilen bir denge içerisindeydir. Bu durum hemosiderin molekülünde ise yavaş ve tam olarak regüle edilemeyen bir mekanizma ile olmaktadır^{1,41}.

RES hücreleri demir için depo görevi yanında, demir siklusunun yıpranmış hücrelerinin temizlenmesi işlevinide yapmaktadırlar. Böylece demir kaynağının 1/3'ü bu şekilde sağlanmakta ve tekrar dolaşıma karışmak üzere plazma transferrinine dönmektedir³.

Demirin en önemli bölümü yaklaşık olarak %65'i (2-3 gram) bir protein ve Hemden oluşan hemoglobin yapımında kullanılmaktadır. Protoporfirin ve iki değerlikli demirden oluşan "hem" yalnızca hemoglobinin prostetik grubunda değil ayrıca miyoglobin ve önemli enzim ve koenzimlerin yapısında da yer almaktadır. Hemoglobinin öncelikli işlevi oksijen bağlanması,

taşınması ve organ ve dokulara verilmesidir. Kaslara kırmızı rengini veren miyoglobinde önemli oranda oksijen deposu olarak iş görmektedir⁴⁶. Toplam demirin %11'i (150 mg) ise bütün biyolojik oksidasyon ve redüksiyon işlemleri ve mitokondrilerde gerçekleşen hücre solunumu için vazgeçilmez enzimlerden olan katalazlar, oksidazlar ve sitokromların üretimi için gerekmektedir^{5,10,46,50}.

2.2.4 Demir kinetiği ve metabolizması

Emilen demirin %80-90'ı kemik iliğine eritropoez için gönderilmektedir. Radyoaktif demir uygulanarak yapılan çalışmalar yaklaşık 75 dakikalık göreceli demir kaybını göstermiştir. Plazma demir kullanımı eritropoez hızı tarafından belirlenen transferrinden belirli bir zaman diliminde salınan göreceli demir miktarıdır¹⁷.

Demir içeriğinin %80'i dolaşımdaki eritrositlerde lokalizedir. Demir metabolizması başlıca hemoglobin sentezi ile yakından ilgili olup demir siklusu olarak ifade edilen bir iç döngü aracılığı ile tekrar tekrar hemoglobin sentezine katılmaktadır. Küçük bir kısım ise hem enzimlerinde yerleşmiştir. Burada demirin vucuttaki rezervin sınırlı oluşu temel nedendir. 120 günlük eritrosit ömrü sonrası RES'de genellikle dalak sinüzoidlerindeki makrofajlar tarafından eritrositlerin membranları yıkılarak uzaklaştırılmakta ve yenilenmektedir¹⁰. Eritrosit membranı üzerinde "eritrosit senescent antijeni" isimli proteinin görülmesi yaşam süresi dolan eritrositler için dolaşımdan uzaklaştırma ve yıkım işareti olarak saptanmıştır. Fagositik makrofajlar tarafından 25ml/gün eritrosit RES'te dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Yıkılan bu eritrositlerin yaklaşık olarak 25gr demir içerdikleri ve bunun vücut için tekrar kullanılacağı bilinmektedir. Burada hemoglobin ve globulin parçalanırken amino asitler tekrar kullanıma sunulmaktadır^{10,46}. Demir hem oksijenaz tarafından hemoglobinden ayrılarak trivalan şekle geçmekte ve methemoglobini yapmakta sonrada hem ve globuline ayrışmaktadır. Demir hem'den (ferrik protoporfirinden) ayrılarak mikrozomal enzim hemoksijenazla demir ve biliverdin'e ayrılır.

Daha sonrada bilirubine yıkılarak KC'den atılmaktadır¹⁰. Demir ise tekrar kullanıma girmektedir. Hergün yıkılan eritrositlerden elde edilen demirin %80' i tekrar plazma yolu ile transferrine bağlanmış olarak hemoglobin sentezine katılmak üzere taşınmaktadır. Sentez edilen yeni hemoglobin içeriği ile dolaşıma hergün yaklaşık olarak 25 ml eritrosit karışmaktadır³³. Normal şartlar altında makrofajlara giren ve çıkan demir miktarı yaklaşık olarak eşittir¹⁷. Kalan %20 demir artan miktar ferritin ve hemosiderin olarak makrofajlarda depolanmaktadır^{10,46}. İnfeksiyon, iltahabi durumlar ve malignitelerde monosit ve makrofaj sistemi ile elde edilen demir Hemoglobin sentezinde daha yavaş olarak kullanılmakta ve monosit makrofaj sistemi depo demiri artış göstermektedir. Bu durumda kemik iliğine demir taşınım hızı artsada plazma demir düzeyi ve eritrosit döngü hızı daha yavaşlamış olarak görülmektedir⁴⁶. Yapılan ferrokinetik çalışmalarda düşük serum demir değerine göre demir klirensi çok hızlıdır. Belli miktarlarda demir kemik iliğine kullanılmak üzere gönderilmekte ve normale göre çok daha etkin olarak kullanılmaktadır. Sonuç hemoglobin üretiminde belirgin şekilde görülen artıştır. Bu *eritrosit demir dönüşüm hızı* olarak tanımlanır. Demir eksikliğindeki anlamlı miktarlardaki hücre sorunlu olduğu için kolayca yıkılmakta ve sahip oldukları demir tekrar hızla kullanıma girmektedir^{4,40}.

2.3. DEMİR EKSİKLİĞİ GELİŞİMİNDEKİ AŞAMALAR

1970 'li yılların başında Hausman, Heinrich ve arkadaşlarının demir metabolizmasının tanı ölçütlerini inceleyen çalışmalarından beri demir eksikliği literatürde başlıca 3 dönemde: *prelatent, latent ve demir eksikliği anemisi* olarak incelenmektedir⁵.

1- *Prelatent demir eksikliği yada demir boşalması* : Demir kaybının emilimi aşması nedeni ile negatif demir dengesi oluştuğunda; öncelikle depo demiri kemik iliği eritropoez ihtiyaçlarını karşılamak için kullanılır ve azalmaya başlar. Bu dönem serum demir düzeyi, hemoglobin ve hematokrit düşmeden demir depolarının azalmasını tanımlamaktadır. Öncelikle serum ferritin

düzeyi 20ng/ml altına düşmektedir. Bu aşamada ince barsak mukozasındaki demir Emilimi arttırılmakta ve transferrin saturasyonu artarak kan demir düzeyi normal sınırlar içerisinde tutulmaya çalışılmaktadır^{7,28,36,56,57}.

2-Latent demir eksikliği: Bu demir depolarının tüketildiği fakat kan hemoglobin değerinin alt sınırın hala üstünde olduğu durumlar için kullanılmaktadır⁷. Demir depoları tamamen boşalınca eritroid kemik iliğinin ihtiyaçları karşılanamaz. Bu serum demir düzeyinde belirgin düşme ile kendini göstermektedir. Serum demiri 50µg/dl altına ve transferrin saturasyonu %16 altına indiğinde eritropoiesis azalmaya başlamaktadır^{28,57}.

3- Demir eksikliği anemisi: Yetersiz demir depoları dağılımı eritrosit öncüsü hücrelerin eritrosit serbest protoporfirin düzeyini arttırmakta hipokromi ve mikrositoza yol açmaktadır. Sonuç olarak hemoglobin ve hematokrit değerleri düşerek demir eksikliği tablosu oluşmakta ve peşinden hastalığa ait klinik belirtilerde bu dönemde ortaya çıkmaktadır^{4,7,28,31,34,36,56,57}.

2.4.DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ SIKLIĞI

Demir eksikliği gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen beslenme bozukluğudur. Ayrıca hem genel tıp pratiğinde hemde klinik hematolojide en sık olarak görülen anemi nedeneidir^{4,10,40}. Toplum genelinde anemi insidansı çeşitli çalışmalarda %0,7-6,9 arasında rapor edilmektedir⁵⁸.

Bu bilgilere rağmen farklı toplumlardaki prevalansı için, cinsiyet ve fizyolojik durumlardaki kan tablosu değişikliklerinden dolayı yeterli sayıda çalışma yapılmadığı düşünülmektedir⁵⁹. Toplumdaki vücut demir depoları homojene yakın bir dağılım eğrisi çizmektedir³². Aynı cinsiyetteki bireyler arasında ise mutlak eritrosit kitlesi %15 kadar

değişebilmekle birlikte normal koşullarda sabit bir seviyede tutulmaktadır. Buda Dünya Sağlık Örgütü ve diğer kurumların yaptığı çalışmalar ile sınırları belirlenen bir miktardır⁶⁰.

Yapılan çalışmalar öncelikle hemoglobin değeri esas alınarak yapılmıştır ve düşük değerlerinin görülmesi için hastalığın belirgin olarak ilerlemesi gerekmektedir^{32,33,35}. Sadece hemoglobin değeri demir eksikliği tanısı için yeterli değildir. Bu yüzden demir eksikliği anemisi için eldeki prevalans verileri yetersiz kalmaktadır. Bir dönem bu tip çalışmalarda sıklıkla tarama testi olarak belli bir eşik değerinin altındaki kan hemoglobin düzeyi kullanılmıştır. Bu çalışmalarda hemoglobin değerleri %95 sınırının altında olan bireyleri anemik olarak kabul eden yayınlar olmuştur⁶¹. Dünya sağlık örgütü erkekler için 14g/dl, gebe olmayan kadınlar için 12g/dl ve gebe kadınlar için 11g/dl değerlerini anemi için eşik olarak kabul etmiştir. Fakat bu eşik değerlerinin yüksek olduğu bu yüzden sonuçların gerçekleri yansıtmadığı bir çok çalışmada yaygın kabul gördüğünden sonuçlar üzerinde tartışmalara yol açmıştır. Bu yüzden kadınlar için 11.7gr/dl ve erkekler için 13.2g/dl değerlerinin alt sınır olarak kullanılması önerilmiş ve yaygın olarak kabul görmüştür. Hangi değerler kullanılırsa kullanılsın toplumsal farklılıklar nedeni ile normal ve anormal değerler çakışmakta ve sonuçların yorumlanmasında sorunlara neden olmaktadır. Toplumun yaş, cinsiyet, gelir durumu ve sosyokültürel alışkanlıkları sonuçları etkilemekte belirgin risk artışı olan bireylerde yapılan çalışmalarda taraflı sonuçlar alınmasının toplum ortalamasını yansıtmadığı düşünülmektedir^{4,10,12,26,31,35,37,58}.

Dünya Sağlık Örgütü yeni yayınlanan bir raporunda genel anemi prevalansını Dünya çapında %30 olarak rapor etmiştir.³³ Bu değer yaklaşık olarak 1.3 milyar insan olarak kabul edilmekte ve bunların 1.2 milyarından fazlasının gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı sanılmaktadır. Prevalans gelişmekte olan ülkeler için %36 olarak tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkeler için ise belirtilen 100 milyon değerinin yanında ortalama %6 lık bir prevalans değerinin olduğu rapor edilmiştir^{31,33,37,40}. De Maeyer ve arkadaşları 1980' li yıllarda dünya

çapında demir eksikliği olguları ile ilgili literatürleri toplamışlar ve dünya nüfusunun 500-600 milyon kadarında demir eksikliği anemisinin sorun olduğu olduğu tahminini yayınlamışlardır³³. Bu raporda anemi ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilgi dikkat çekicidir. Özellikle çocukluk çağı ve gebelik döneminde belirgin artış olduğu gösterilmiştir^{9,37}. Kadınlarda daha çok fertil dönemde sorun olurken; erkeklerde ergenlik döneminde rölatif olarak belirgin olduğu görülmüştür. Genç erişkinlikte azalmakta olan oranlar daha sonra yaşın ilerlemesi ile tekrar artış göstermektedir^{4,58}.

Düşük hemoglobin değerinin sensitivitesi %8-90 arasında değişmekte olduğundan³⁵. Özellikle gelişmekte olan toplumlarda demir eksikliği anemisi ile en çok karışan kronik hastalık anemisi nedeniyle sadece hemoglobin ve hematokrit değerleri ile yetinilmemelidir^{33,35}. Bu yüzden yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisini tanımlamak için yeni parametreler eklenmesi önerilmiş olup kombine laboratuvar değerlerinin kullanılması daha uygun görülmüştür. Erişkin kadınlar için multipl kriterler kullanıldığında İrlanda'da %11 demir eksikliği prevalansı saptanmıştır. Sosyoekonomik durum özellikle işsizler ve antiinflamatuvar ilaç kullananlar arasında demir eksikliğinin daha yaygın olarak görüldüğüne işaret edilmektedir²⁶.

Özellikle gelişmekte olan ülkeler arasında belirginlik dikkatleri çekmektedir. Afrikada %44, Güneydoğu Asya'da %58 ve Kuzey Amerika'da %8 lik prevalans toplumlar arası farklılıkları gösteren önemli bir örnektir³³. Kuzey Avrupa için anemi prevalansı erişkin kadınlar için ortalaması %13 sınırları %1-32 arasında ve erişkin erkekler için ortalama %1 sınırları %0-3 arasında olarak yayınlanmıştır³¹. Benzer şekilde sanayileşmiş ülkeler kategorisinde olan ABD, İsveç ve Japonya için sağlıklı kadınların 1/3'ü demir depolarında azalma kemik iliği değerlendirilmesi veya serum ferritin düzeyi ile gösterilmişken; demir eksikliği anemisi kadınların sadece %10' da saptanmıştır^{1,40}.

Gelişmiş ülkelerde demir eksikliği anemisini açıklayacak çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Fiziksel aktivitenin azalma eğiliminde olması tüketilen besin miktarında azalmalara yol açmış ve diyet içerisindeki mikro besinlerin miktarda azalma göstermiştir. Enerji alımında içerik değişiklikleri özellikle enerji veren mineral ve vitamin içermeyen besinlerin kullanımı yeterli birim enerji tüketimine karşılık; mikrobesein içeriğinin azalması ile sonuçlanmıştır. Bu yüzden gelişmiş toplumlardaki uygun diyet toplumun büyük bir kesimi için gereksinimi duyulan maddelerin temin edilememesi ile sonuçlanabilir. Bu özellikle erişkin kadınlar ve gebeler açısından önemli olan bir durumdur. Özellikle dış görünüme önem veren şekilci toplum normlarının genç insanlarda moda tarzında yayılması ve zayıflama çılgınlığı şeklinde insanların yönlendirilmesi besin alımını kısıtlayan bir başka neden olarak görülmektedir²⁷.

Yapılan geniş içerikli toplum çalışmalarında belli gruplar üzerinde yoğunlaştığı gözlenmiş ve serum demir değeri menstüasyon ve cinsiyetten belirgin olarak etkilendiği için daha homojen çalışma gruplarında verilerin toplanmasına çalışılmıştır²⁶. İsveç Göteborg'da Rybo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 38 yaş grubundaki kadınlarda demir eksikliği %31,5 prevalans ile gözlenmiştir. Aynı toplumda tüm bireyler için prevalans ise %5,1 olarak bulunmuştur. Scott ve Pritchard benzer bir çalışmayı kadın öğrenciler üzerinde yapmış %24 olgu için demir depolarını boş olarak tanımlamışlardır. Mc Farlane ve arkadaşları ise İskoçyada latent demir eksikliğini %11,2 ve belirgin demir eksikliğini ise sağlıklı olarak tanımlanan erişkin toplumda %2 olguda sunmuşlardır. Norveç demir eksikliği çalışmasında ise anemi prevalansı %2,1 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlardaki farklar kullanılan sınır değerlerinden kaynaklanmaktadır⁵⁸. Bunlara karşılık güney Hindistanda yapılan gebe kadınları içeren bir çalışmada %98 olguda demir eksikliği ve %58 olguda demir eksikliği anemisi varlığı saptanmıştır. Gelişmekte olan ülkeler grubunda olan Karayipler bölgesinde ise gebe kadınlarda

%27-75 arası demir eksikliği anemisi oranlarını rapor eden çalışmalar olmuştur. Aynı bölgede laktasyon döneminde ise %19-55 'lik oranlar mevcuttur. Şiddetli demir eksikliği olan 5,8/dl gr altı hemoglobin değerleri ise %6 olguda rapor edilmiştir⁶². Genel tıp pratiğinde ise anemi prevalansı Avrupa için %0,7-6,8 arasında bildirilmekte ve bunun %50- 60 'ını gebe kadınlar oluşturmaktadır. Geri kalanın ise %15-20'si basit demir eksikliği ve %15-20' si ise kronik hastalık anemisi³¹.

Merkezi ve Kuzey Avrupa'da yapılan çalışmalarda düşük serum ferritin konsantrasyonu fertil kadınlarda yaklaşık olarak %16-30 oranlarında bulunmuştur. Çalışma yapılan bu gruplarda ise demir eksikliği %2-5 oranlarında saptanmıştır⁵⁸. Aşırı menstuel kanama, rahim içi araç ve kan verimleri artmış kan kaybının major nedenleridir. Bazı araştırmacılar ise artmış fizik aktivitenin terleme ile önemli kayıp nedeni olabileceğini savunmaktadırlar⁶³. Belli diyet alışkanlıkları çay ve süt ürünlerinin sık tüketimi etten sakınma diyet demir eksikliğini arttıran diğer durumlara örnektir. Finlandiya için 1960 larda yapılan çalışmalarda hemoglobin ortalama 13.5gr/dl ve anemi prevalansı %5,6 iken çalışan kadın nüfusu için bugün ortalama hemoglobin 13,6gr/dl ve anemi prevalansı %5,2 olarak bulunmuştur. Değerlerin daha yüksek çıkmasının nedeni diyetin rutin demir desteğine alınması ve diyet alışkanlıklarında ortaya çıkan değişiklikler olarak düşünülmektedir. Et tüketimi artışının olumlu etkisi unutulmamalıdır. Finlandiya için hala toplumun %30'u ferritin değerinin düşük demir depolarını gösterdiği 20µg/l değerinin altındadır. Buna karşılık demir depolarının boşalması anlamına gelen 12µg/l altı değer Almanya'da %24, ABD %21, Kuzey İrlanda'da %18 ve Fransa'da %16 olarak bulunmuştur⁶³.

Ülkemizde ise bir çok hastalık için geçerli olduğu gibi bu konudada geniş ölçekli olarak yapılmış çalışma yoktur. Dünya sağlık örgütünün ülkemizden topladığı çalışmalar arasında anemi için sınır 12 gr/dl olarak kabul edildiği zaman Türkiye için 1973 yılına ait olan %50'lik

Ankara bölgesi prevalans değerlerine ulaşılmıştır⁶⁴. Güney ve güneydoğu Türkiyede yaşayan 1223 bireyde yapılan bir prevalans çalışmasında 14 yaş üstü anemi prevalansı %16,3 olarak bulunmuştur⁶⁵.

2.5. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİ ETYOLOJİSİ

Demir eksikliği uzun süreli negatif demir dengesine yol açan kayıp ve kullanım hızı artışlarının sonucudur. Ayrıca fizyolojik miktarlarda ihtiyaç duyulan demirin teminindeki yetersizlikten kaynaklanmaktadır^{1,31,54}. Bir çok yazar tarafından olguların rutin demir eksikliği için değerlendirilmesi önerilmemektedir. Bazı çalışmalarda yüksek risk taşıyan bireylerin gözden geçirilmeleri gerektiği söylenece; özellikle 15-25 yaş arası gebe olmayan genç kadınlar ve kadınlar, aşırı menstruasyon nedeni ile kronik kan kaybı olanlar, gebeler, beslenme sorunları olanlar, göçmenler, atletik yapılı olanlar, bakım kurumlarında kalan yaşlılar, göçmenlik ve ekonomik durum yetersizliği olanlar rutin taramadan geçirilmeli görüşünü savunanlarda olmaktadır. Nonanemik kadınlara rutin demir desteği verilmesine bir çok sağlık kurumu karşı çıkmaktadır. Burada diğer risk faktörlerinin durumunda gözden geçirilerek karar verilmelidir³⁵.

Diyetteki total demir miktarı kalorik içerikle paralellik göstermektedir. ABD'de her 1000 kalorilik tüketilen besin için 6 mg'dır^{1,4,7,10,40,43,49}. Bu ortalama olarak 12-18 mg/günlük demir karşılığıdır. Burada kişinin tükettiği besin kadar besin içeriğinin demir miktarında önemlidir^{34,49}. Diyetdeki demirin biyoyararlılığının değişkenliğide aynı zamanda bilinmelidir⁴⁴. Ayrıca çocuklar ve genç kadınların önerilen dozların ancak %80' ini aldığını gösteren yayınlar mevcuttur⁴⁰.

Yetersiz diyet alınımı, malabsorbsiyon, kan kaybı, tekrarlayan gebelikler, çocukluk çağında hızlı büyüme, demir malabsorbsiyonu, intra vasküler hemoliz uzun süreli negatif demir dengesinin sebebi olarak görülmektedir^{1,3,10,31,36,40,43}. Demir eksikliği olgularının %80'inde altta yatan neden kronik kan kaybıdır. Diyet yetersizliği ile birlikte menstruasyon sorunları bu yaygın

durumlardan en sık olarak görülenlerden birisidir^{4,7,49}. Çocukluk, büyüme çağı ve gebelik günlük ihtiyaçların arttığı ve buna karşılık diyet yetersizliğinin sorun olduğu dönemlerdir. Fakat bir çok durumda tek başlarına demir eksikliği tablosunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır^{3,4,10,11}.

Demir eksikliği anemisine neden olan faktörler iki büyük kategoriye ayrılabilir.

I- Fizyolojik kayıplar

Menstrel yolla kan kaybı kadınlarda demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir^{1,4,9,10,15,22,40,42,58}. Menstruasyon ile kaybedilen kan değişken olmakla birlikte 45 ml/siklustur. Ortalama bir siklus için 0,6 mg/gün demir kaybı ile eşdeğerdir^{40,49}. Yaklaşık olarak %10 kadında kan kaybı 80 ml/siklus olup 30mg demir kaybına eşdeğerdir. Orta derece menstrel kayıplarda bile diyetteki demirin sınırlı yararlılığı kadınları demir eksikliği için risk altına sokmaktadır^{1,3,5,9,10,17,40,42,61}. Bilindiği üzere sağlıklı kadınların 1/3'ünde yeterli demir depolarının varlığı gösterilememiştir¹⁰. Menstrel kayıp ile zorunlu kayıp toplandığı zaman 2 mg/gün kayıp ortaya çıkmaktadır⁴⁹.

Rahim içi araç menstrel siklus kanamalarını belirgin olarak arttıran bir durumdur. Buna karşılık oral kontraseptif kullanımı ile kaybın ortalama %50 azaldığı gösterilmiştir^{40,49}. Burada karşılıklı görüşme ile kayıp miktarını belirlemek bir çok olguda kolay değildir. Gündelik sorunlar arasında miktar değişiklikleri kolayca gözden kaçabildiği için yanılırlara yol açabilmektedir^{4,40}. Kayıp düzeyi post menopozal kadınlarda ise erkekler ile benzer düzeye inmektedir⁴⁹.

Gebelik sırasında demir ihtiyacı gebelik öncesi döneme göre belirgin olarak artmaktadır. Total demir ihtiyacı; bazal ihtiyacın karşılanması, annenin eritrositer hacmindeki artışın karşılanması ile fetus ve plasentanın gereksinimlerini karşılayacak şekilde artmalıdır^{10,40,49,58}. Yapılan çalışmalarda gebelik en yaygın demir eksikliği anemisi nedenlerinden birisi olarak bulunmuştur^{42,58}. Bazal kayıplar iyi beslenmiş bir kadında gebelik boyunca 230 mg düzeyinde

iken eritrosit hacminde görülen artış 450mg demir gerektirmektedir. Terme gelen bir bebek ise 270-300mg demire ihtiyaç duymaktadır. Ayrıca plasenta yaklaşık 50-90mg demir kullanmaktadır. Sonuç olarak toplam demir kaybı 1000mg yada 20mg/kg olarak saptanmıştır^{10,40}.

Laktasyon ise ilave olarak 0,5mg/gün demir kaybına yol açmaktadır. Menstruasyon emzirme sırasında inhibe edildiğinden emziren bir annenin demir gereksinimi mens gördüğü döneme göre farklı olmadığını savunan çalışmacılarda olmuştur^{4,49}.

Düzenli olarak kan verimi demir kaybının önemli bir nedeni olabilir. Bir ünite kan 250mg demir içermektedir^{10,40}. Bir ünite kan alımı bile sağlıklı kadının demir stoklarının tüketilmesine yol açabilir. 3-4 kez kan verimi ise erkekte demir depolarının tüketilmesine neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada 6000 kadın kan vericisi arasından %13'ünde demir eksikliği saptanmıştır. Yakın zamanda ise İzlandada yapılan bir çalışmada yaklaşık 2000 olguda demir eksikliği %20 ve demir eksikliği anemisi ise %3 oranlarında bulunmuştur.

Bir çok kan bankasında donörlerden çalışılan hemoglobin bu durumun saptanmasında yetersiz bir göstergedir^{3,10,40}. Yapılan bir çalışmada serum ferritin düzeyi kullanılıncaya demir depolarının erkeklerin %8'i ve kadın kan vericilerin %23'ünde azaldığı saptanmıştır. Kan verim sıklığı ile bu durum yakından ilgili olarak bulunmuştur. Bir yıl içerisinde 5 kez kan verimi sonrası erkeklerin %8 ve kadınların %38'inde depoların azaldığı gösterilmiş olup bu yüzden yılda 1-2 den fazla kan verenlerde demir replasman tedavisi yapılması önerilmektedir^{4,5}.

Uzun mesafe koşucuları ve direnç sporlarıyla ilgilenenlerde; demir eksikliği ile karşılaşma sıklığıda artış göstermektedir. Yapılan bir çalışmada düzenli olarak koşan insanların %56' sında demir eksikliği saptanmıştır. Burda egzersize eşlik eden hafif hemoliz ve sonucunda hemoglobinüri ve hemoglobinemi tablosunun sorumlu olduğu düşünülmektedir^{3,40}. Bazı çalışmalarda fekal hemoglobin kaybında olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar yoğun

egzersiz sonrasında barsakta oluşan geçici iskemiye sekonder GIS kanamalarının bu durumun nedeni olduğunu düşünmektedirler^{4,10,40}.

II-Patolojik kayıplar

Gastrointestinal yol ile patolojik demir kaybı erkeklerde ve post menopozal kadınlarda en sık karşılaşılan durumdur^{1,3,4,9,10,15,34,36,40,50,54,60}. Ortalama bir erkek gereksiniminden daha çok demir aldığından ve demir depolarının yeterliliği nedeni ile nadiren demir eksikliği anemisi ile karşılaşırken; bir çok kadın özellikle sınırlı yada yetersiz diyet demiri nedeni ile bu tabloya daha eğilimli olmaktadır¹. Genellikle tesadüfi olarak anemi bulgularının saptanması ile durum anlaşılmaktadır. Kronik GIS kan kaybının yaygın nedenleri arasında peptik ülser, gastrit, mukozal travmalı hiyatal herniler, glukokortikoid ilaç kullanımı, parazitik enfestasyonlar, hemoroid, kolon anjiodisplazisi, ve kolonik adenokarsinom sayılabilir^{4,40}.

Bunlardan üst GIS kanamaları 50-150/100000 hastane başvurusuna neden olarak duodenum yada gastrik ülser hali ile gizli yada belirgin en sık GIS kanama nedenidirler. Hemoroidler toplumun 1/4'nü etkileyen önemli sorunlardan birisidir^{4,10}. Bu olgular periyodik olarak az miktarda kanama ile kayıplarını zaman içerisinde tolere edebildikleri ve fizyolojik olarak anemiye alıştıkları için demir depolarının boşaldığını fark edemezler⁹. Ayrıca hemoroid saptandıktan sonra da dikkatli bir yaklaşımla GIS içinde başka bir patoloji olmadığı ekarte edilmeli; kolay çözüm anlayışı ile bulunan ilk patolojik durumla yetinilmemelidir⁴. İltahabi durumlar ise anemilerin küçük bir kısmını oluşturmaktadır^{3,36}. Antikuagülanlar, kortikosteroidler, aspirin ve etakrinik asid gibi ilaçların GIS kanama riskini arttırdığı bilinmektedir^{3,9,26,40}. Salisilatların 2-6 gr/gün dozundaki alımı, ortalama 5 ml/gün kan kaybına neden olmaktadır. Sadece 2 tablet aspirin veya eşdeğeri ile tedaviden 7 gün sonra 1-4,5ml/gün kan kaybı bildirilmiştir⁴. Giderek daha sık görülen etyolojik faktörlerden birisi olarak sıklıkla eroziv

gastrit ile gizli kanama ve bazende belirgin kan kaybı sorumlu neden olabilmektedir. Bu yüzden komple GIS taraması tüm erkek ve post menapozal kadınlarda yapılması gereken işlemler arasındadır. Gaitada gizli kan, distal rektal muayene yanında 6 kez tekrarlanmalıdır^{3,15,40,54}. GIS araştırılması için radyolojik ve endoskopik tarama esastır^{1,4,40}.

Subtotal gastrektomi sonrası görülen aneminin başlıca sebebi diyetteki demirin emiliminin azalmasıdır. Gaitada gizli kan testi ile saptanamayan bu düzey panendoskopik değerlendirme yapılmasını gerektirmektedir⁴⁰. Parsiyel gastrektomi yapılanların yaklaşık %50'sinde demir eksikliği tablosu gelişmektedir. Burada emilimle başlıca sorumlu olan bölgenin by pass edilmesinin yanında; az sayıda hastada anastomoz hattında nüks peptik ülserle bağlı kanama ile fark edilmesi zor olan bir durum olarak ortaya çıkabilir¹⁰. Çeşitli ince barsak sendromlarında malabsorbsiyon nedeni olabilmektedir^{9,10}.

Hiyatus hernisi olgularının ortalama %15'inde demir eksikliği anemisi gelişmektedir. Anemi özellikle paraözefajiyal lezyonlar ve geniş herni keseleri varlığı ile birlikte görülmektedir^{4,10,40}. Reflü özefajit bu olayın etyolojisinde suçlanırken; herni kesesinin boyun kısmına olan sürekli travmanında neden olduğunu ileri süren çalışmalar olmuştur. Gastroskopi sırasında diyafragma düzeyinde mukozada kanama ile ilgili mukozal katlantı odakları gösterilmiştir^{4,40}.

Özefagus yada gastrik varislerden olan kronik kan kaybı özellikle kronik hepatit B enfeksiyonları ve kronik karaciğer hastalıklı olgular için kronik hastalık anemisi yanında kronik kanama ilede sorun nedeni olabilmektedir⁴⁰.

Kolonik divertiküllerden olan kanama nadir olarak gözlenmektedir¹⁰. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda divertikülozis zemininde %5-8 ve divertikülitis zeminde %15-25 oranlarını bildiren çalışmalar olmuştur. Kanama hafif ve aralıklı olduğu için hemoroidle olan kanamayı taklit edebilir. Meckel divertikülü röntgen taramaları ile kolayca gösterilemediğinden yaptığı

belirgin kanamaya rağmen gözden kaçabilmektedir⁴⁰. Bu yüzden özellikle malignitenin ekarte edilmesi için ayrıntılı testler yapılması gerekmektedir. Düşük orandada görülse adenomatöz poliplerde akla getirilmesi gereken patolojiler arasındadır⁴⁵. Anjiodisplastik lezyonlar GIS herhangi bir bölümünde görülsede en belirgin olarak çekum ve çıkan kolonda yerleşmektedirler. Bu olgularda tanı ancak endoskopik olarak konulabilmektedir⁴⁰.

Erkeklerde ve post menapozal kadında demir eksikliğinin nedeni kanıtlanana dek kan kaybı sonucunda olduğu kabul edilmelidir^{1,17}. Demir eksikliği anemisi GIS malignitesinin ilk işareti olabilir ve tümörün opere edilebilir bir evrede yakalanmasına yardımcı olabilir^{1,17}. Yapılan bir çalışmada bir gastroenteroloji kliniğine gönderilen 100 kadar olgudan anemi etyolojisi rutin incelemede saptanamamış olanlarda; laporoskopiye %10 oranında malignite varlığı anlaşılmıştır^{27,40}. Çekum karsinoması anemi saptanana dek gizli kalan bu tip tümörlerden birisidir. Daha az sıklıkla kolonun diğer bölgelerinin tümörleri mide, ampulla vateri tümörleri bu duruma neden olabilmektedir^{4,10}. Ayrıca leomyoma, adenomlar ve diğer benign tümoral kitlelerde kronik kan kaybı ile demir eksikliği anemisine yol açmaktadırlar⁴⁰. Bu tip olgularda demir eksikliğinden kuşkulanan her zaman iyi bir yaklaşımdır. Fakat iyi araştırılmamış yanlış pozitif tanı gastrointestinal kanama dışlanıncaya kadar gereksiz ve pahalı GIS kanama araştırmalarının da nedeni olabilir. Ayrıca böyle bir tanı aneminin gerçek nedeninin saptanmasında geciktirebilir. GIS taraması negatif sonuçlanan olgularda verilen demir destek tedavisi sonrası belirgin düzelme olduğunu yayınlanmıştır⁶⁶.

Yaklaşık olarak %15 kadar GIS kanamalı olguda hiç bir nedeni saptanamamaktadır. Bu oran 70 yaş üstü bireylerde %50 düzeyine kadar çıkmaktadır¹⁰. Bu tip olguların dikkatli bir şekilde parazit enfestasyonları özellikle kancalı kurt enfestasyonları için değerlendirilmeleri önerilmektedir^{1,54}.

Demir emilim bozukluğu ile seyreden malabsorbsiyon sendromlarından akla gelen ilk örneklerden birisi olan çölyak hastalığında ince barsağın üst kısmındaki patolojik mukoza değişiklikleri ve ayrıca demir yüklü ince barsak hücrelerinin hızlı yaşam siklusları mevcuttur. Bunların dışında fırçamsı kenarın işlevleri bozulmuş ve ince barsak hücrelerinde demir taşıyıcı proteinlerin miktarları azalmıştır⁵. Ülseratif kolitte kolit semptomları belirgin olmadan anemiye yol açan malabsorbsiyon sendromlarından birisidir¹⁰.

Erişkin ve yaşlılarda ise ekonomik sorunlar; düşük demir içeren besinlerin alınması aneminin temel nedenidir. Kancalı kurt gibi parazit enfestasyonları kan kaybı zemininde demir eksikliği anemisi yapmaktadır. Yaklaşık 500 milyon insanın dünya çapında parazitozlu olduğu tahmin edilmektedir^{1,17,49}. Bu durumun gelişmekte olan ülkelerde özellikle diyet içeriğinde sınırlı oluşu nedeni ile önemli sağlık sorunlarından birisi olduğu bilinmektedir^{9,10,40}.

Nadiren herediter hemorajik telenjiektazi yada kanama diyatezinde GIS kanamaları bir çok yerde birden olabilmektedir. Trombositopeni, kalitatif trombosit fonksiyon bozuklukları, Von Willibrand hastalığı; soluble koagulasyon faktör eksikliklerine göre daha sık olarak sorumlu görülmektedir. Burda hemostatik defektin yaptığı kan kaybı yanında GIS'deki bir lezyondan olan kan kayıplarınında kanama odağı olabileceği hatırlanmalıdır⁴⁰.

Diğer kaynaklardan kan kaybı nadiren demir eksikliği tablosu yapmaktadır. Genitouriner sistem kanamaları genellikle dikkatleri erken dönemde üzerine çekecek boyuttadırlar ve özellikle doğurgan çağıdaki kadınlarda sık olarak görülen bir anemi nedenidir. Uterus fibroidleri, malign neoplazmalar idrar yoluna ait olan taşlar, böbrek, üreter yada mesanın kronik kan kayıplarında azda olsa kanama nedeni olarak sunulmuştur⁴⁰.

Tekrarlayan hemoptiziler, solunum sisteminin kongenital anomalileri, endobronşiyal vasküler lezyonlar, kronik enfeksiyonlar, neoplazmalar ve kalp kapak hastalıkları ile anemi sorun olabilmektedir^{1,5,10,40}. Kanama ile eritrosit içerisindeki demir pulmoner makrofajlar

tarafından hemosiderine çevrilerek depolanmaktadır. Bu yüzden tekrarlayan kanamalar demir eksikliği tablosunu dahada belirginleştirmektedir. Ayrıca hastalar genellikle yeterli miktarda kan içeren balgamı yuttukları için Gaitada gizli kan testlerinin pozitif çıkması ile yanlış sistem incelemelerinde yönlendirilebilmektedirler^{10,40}.

Kronik böbrek yetersizliği tanılı ve hemodiyalize giren olgular demir dengesi açısından potansiyel tehdit altındadırlar. Bu tip olgularda artan bir kanama eğilimi ile birlikte trombosit işlev bozuklukları görülmektedir. Ayrıca böbrek yetmezliği nedeni ile hastanın protein içeriğinin kısıtlanması demir dengesi için negatif bir sonuca yol açmaktadır. Sürekli olarak diyaliz yapılan hastalarda heparinizasyon, salisilat kullanımı ve tanısal girişimlere bağlı olarak normalin 5 katına ulaşan demir kayıpları olabilmektedir. Bu durum eğer demir depoları doldurulmazsa ortalama 12-15 aylık süre içerisinde demir depolarının bütünüyle boşalması ile sonuçlanacaktır^{5,40}. Bu şekilde olguların 1,5-2g/yıl demir kaybettikleri tahmin edilmektedir⁴. Kan transfüzyonları kısıtlandığında bu durum %50 ve daha fazla böbrek yetmezlikli olguyu etkilemektedir. Ayrıca negatif azot dengesinin sonucu alüminyum hidroksitin hipofosfatemiye kontrol amaçlı kullanımında demir emilimini olumsuz etkilemektedir. Transferrin düzeyi kronik böbrek yetmezlikli olgularda tanıya yanıtıcı olabilir. Bu yüzden en iyi izlem ferritin düzeyi ile olmaktadır. Rutin profilaktik demir preparatlarının kullanımı bu olgularda önerilmektedir. Bunun yanında demir aşırı yükünün doku hasarına yol açabileceği ihtimalide gözden kaçırılmamalıdır. Bu yüzden diyaliz hastalarının tedavi öncesi iyi değerlendirilmeleri ve yakın takipleri gerekmektedir.

Nadir görülen durumlar arasında prostetik kalp kapaklarının yaptığı mekanik kardiyak kökenli intravasküler eritrosit fragmentasyon hasarı sonucu oluşan hemoliz, idrar hemosiderin artışı ile hemoglobüri yaparak demir eksikliği tablosu yapmaktadır. Benzer mekanizma Paroksizmal nokturnal hemoglobüri içinde geçerlidir³.

Flebotomi tanı amaçlı olarak hastaneye başvuran bireylerin karşılaştıkları bir durumdur. Özellikle komplike ve yatan hastalarda bu durum daha sık görülmektedir^{10,40}. İç hastalıkları kliniğinde yatmakta olan olgularda tanı amaçlı olarak ortalama 12,4ml/gün kan alınmaktadır. Bunun ortalama hastane yatışları için 175ml olduğu hesaplanmıştır. Yoğun bakım birimlerinde ise ortalama 41,5ml/gün kan alınmaktadır. Tüm hastane yatış süresi için bu kaybın 762ml olduğu hesaplanmıştır. Görüldüğü üzere flebotomi negatif demir dengesini belirgin olarak arttırmakta ve zaten sınırda diyet alımı olan olgularda sorunun daha belirgin hale gelmesine yol açmaktadır⁴.

2.6. KLİNİK

Özgül semptomların olmaması, tanısız parametreleri ortaya koyan incelemelerin her ortamda uygulanamaması nedeniyle; klinik latent demir eksikliği olan olgularda tanının konması önemlidir⁵. 1960'lı yılların başlarında araştırmacılar hemoglobin düzeyi 10gr/dl altına düşmeden klinik sorunların olmayabileceğini gösterdiler³⁵. Bu değerin altında destek mekanizmalarının yetersizliği nedeniyle stres yaratan durumlara karşı tolere edememe hali görülmektedir. kardiyovasküler komplikasyonlar, azalmış çalışma kapasitesi, direnç ve egzersiz kapasitesinde azalma başlamaktadır³⁵. Demir eksikliği anemisi bir hastalık olmayıp, altta yatan hastalığın işareti olarak kabul edilmelidir^{1,3,4,31}. Bazı olgularda tesadüfi olarak anlaşılırmaktayken; bazı olgularda ise semptomlar ve bulgular hem altta yatan hastalığa hemde demir eksikliği tablosuna bağlıdır. Altta yatan patolojiyi anlamak için gereken araştırmaların daima yapılması önerilmektedir^{1,17,36}.

Hastalar anemiye genellikle iyi uyum göstererek ve az bir semptomla işlerini yapmayı sürdürmektedirler. Bir çok hasta anemiye bağlı olan yakınmalarının olmadığını ifade etmektedir. Bu yüzden orta derece anemi gelişen bir olguyu dahi demir eksikliği tanısı ile yakalamak güçleşir. Bu olgulardan cilt rengi koyu olanlarda klinik değerlendirme yapmak dahada

zorlaşmaktadır^{1,3,4,17,22,36,40,43}. Yapılan çalışmalarda kan hemoglobin değerleri 8-12g/dl arasında değişen olgularda aneminin derecesi ve hastalığın bulguları arasında bir ilişki saptanmamıştır⁴⁰. Anemi derecesi ile altta yatan hastalığın şiddeti her zaman doğru orantılı değildir. Tedaviden sonra çalışma kapasitesindeki artış kendini gösterince aradaki anlamlı fark ortaya çıkmaktadır. Bir kısım hasta ise uzun süre asemptomatik olarak kalır.

Yorgunluk, çarpıntı, baş dönmesi, nefes darlığı, kulakta çınlama ve uğultu, solukluk, baş ağrıları ve sinirlilik yaygın şikayetler arasındadır^{4,9,10}. İlk bulgular ortaya çıktığında kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma nedeni ile öncelikle dolaşımın dengesini sağlamak için kalbin debi ve hız artışıyla desteklemesine girişildiğinden bulgularda bu durum ile uyumlu olarak görülmektedir^{4,36}. Bu yüzden özellikle yaşlı olgularda nefes darlığı, angina pectoris yada kalp yetmezliği tablosu ile karşılaşmak şaşırtıcı olmamalıdır⁹. Yapılan büyük ölçekli bir çalışmada demir eksikliği anemisinde karşılaşma sıklığına göre semptomlar çoktan aza doğru solukluk, glossitis, stomatit, anguler şelitit ve kaşık tırnak olarak tanımlanmıştır⁴⁰. Depo demirinin azalması ise mukozalarda daha belirgin olan solukluk ile kendini göstermektedir^{3,10,36,40}. Aneminin derecesi ile orantısız bir yorgunluk mevcuttur. Bu bulguların ortaya çıkmasında demir içeren kas enzimleri ve diğer demir içeren proteinlerin'de rolünün olduğu bilinmektedir⁴⁰. Hastalık bulgularının ortaya çıkması için hemoglobin değerinin; hastanın tıbbi yardım alma gereksinimini doğuran 7-8g/dl düzeylerinde olması gerektiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁴. Anemi tablosu ile birlikte daha açık olan semptomlar eforla gelen nefes darlığı, yataktan ani kalkma sırasında belirginleşen baş dönmeleri, çabuk yorulma ve kasların çalışması sırasında hipoksemiye bağlı olarak ağrı ve üşüme hissinin belirginleşmesidir. Bunlar arasında anemi nedeniyle nabız basıncı artışı ve kalp debisi artışlarına bağlı olarak özellikle bedensel eforlar sırasında ortaya çıkan taşikardi ve kulaklarda uğuldama sayılabilir. Baş ağrısı ve üşüme hissi tedavi edilmesse daha belirgin bir hal almaktadır^{9,36}. Demir eksikliği

olan sıçanlar egzersiz kapasitesinde azalma ve laktik asidoz gelişimine eğilimlidirler. Alfagliserofosfat dehidrogenaz aktivitesinin ratlarda azaldığı gösterilmiştir. Fakat bu tip değişiklikler insanlar için tanımlanmamıştır⁴⁰. Dinlenirken semptomlar olmasada yapılan efor testleri sırasında kas gücü ve performansda azalma olduğu gösterilmiştir^{3,9}. Total egzersiz zamanı, maksimal çalışma kapasitesi, kalp hızı, serum laktat düzeyleri aneminin derecesi ile orantılı olarak değişmektedir. Bazı olgularda hafif demir eksikliği tablosu ile bile bu durumun oluşabildiği görülmüştür^{40,43,53}.

Demir eksikliği olan ratlarda kan ve idrar kateşolaminlerinde özellikle norepinefrin'de anemi ile orantısız olarak görülen bir artış saptanmıştır. Bazı çalışmacılar; bu artışın nedeninin denek hayvanlarında vücut ısı düzenleme mekanizmasının ayarlanması amacıyla olduğunu belirtmektedirler⁴³. Bu konuyu inceleyen Martinez - Torres ve arkadaşları demir eksikliği olan bireylerin soğuk ortama kondukları zaman metabolik ihtiyaçlarının belirgin olarak arttığını göstermişlerdir. Bu olgularda lenfosit transformasyonunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum sellüler immunitede yetersizlik olduğunu düşündürsede, bu konuda tam bir fikir birliği oluşmamıştır⁴³. Çalışma kapasitesini belirgin olarak etkileyerek işçilerin üretim kapasiteleri üzerinde olumsuz etkiler gösteren bu durum tedavi edilerek ve önlenerek sağlık için olduğu kadar ekonomik olarak katkı sağlayacaktır⁵³.

Kemik iliği hücrelerinden sonra sonra en hızlı çoğalan hücreler gastrointestinal sistemde bulunmaktadır. Bu yüzden birçok işaret ve bulgu demir eksikliği sırasında bu sistem ve organlarına lokalize bulgu vermektedir. Epitelyal dokuya ait bozulmuş yapı ve fonksiyon bozuklukları tırnak, dil, ağız, hipofarinks ve mideyi etkilemektedir^{1,4}.

Glossitis: Kırmızı, şiş, düz, parlak ve hassas bir dilin görülmesidir. Dil papillalarında atrofi, ağrı ve yanma hissi bulunur^{10,36}. Bu durumun sebebinin doku hücreleri içerisindeki demir eksikliği olduğu bilinmektedir⁴⁰. Bu tabloya çeşitli derecelerde dilde kızarıklık eşlik etmektedir.

Bazı besinler bu yakınmaları arttırabilirler. Glossit sıklığı yakın zamanlarda yapılan yayınlarda belirgin şekilde azalma göstermiştir. Ortalama olarak %13-52 olguda görülmektedir. Bu değişiklikler tedaviden belirgin olarak fayda göyerek 1-2 hafta içerisinde düzelme göstermektedir^{7,9}.

Anguler şelitis: Ağız köşelerinde erozyon, hassasiyet ve şişme halidir^{4,10}. Ayrıca riboflavin ve piridoksin eksikliklerinde de görülebildiğinden kolyonişiye göre daha az spesifik bir bulgudur^{4,7,36}.

Postcricoid web : Demir eksikliği anemisinde hipofarinks özefagus bileşkesinde mukozal ağ gelişimidir. Multipl web gelişimi olabilir. Bunlar özefagus anteriyor duvarından lümenine doğru uzanmaktadır. Bazen tüm lümeni çevreleyebilirler ve manşet benzeri durum ortaya çıkabilir. Diğer olgularda da webli veya websiz darlık bulunabilir. Olgular göreceli olarak bir disfajiden yakınmaktadır. Özellikle boyun çevresinde krikoid kıkırdak etrafında rahatsızlık daha belirgindir^{4,9,10,40}. Katı besinleri çiğneme güçlüğü olmaktadır ve sıvı gıdalarla ilgili bir sorun tanımlanmamıştır. Hasta tedavi edilince yakınmalar gerilemektedir. Eğer tedavi edilmesse krikoid kıkırdak seviyesinden özefagus girişini tamamen kuşatabildiği rapor edilmiştir. Bu web ve darlıklar radyolojik olarak lateral boyun grafisinde baryum lokması ile görüntülenebilir. Disfajinin geçmesi weblerin yırtılması yada darlığın dilatasyonuna bağlıdır^{1,4,10,17,36,40}. Web örneklerinden alınan biyopside webin normal epitel ile döşeli olduğu altında gevşek bir bağ destek doku içerdiği ve kronik bir iltahabi reaksiyonunda olabileceği gösterilmiştir^{4,40}.

Plummer Wilson sendromu uzun dönemde demir eksikliği olgularında görülmektedir. Bu sendrom aynı zamanda *Peterson Kelly sendromu* olarak da bilinmektedir. Anguler stomatit ve dil anomalileri ile birlikte disfaji birlikte görülen demir eksikliği anemisi tablosunun varlığıdır^{1,7,9,36}. Bu tablo iki ayrı otör tarafından 1920 'li yılların başlarında tanımlanmıştır. İnsidansının

%5-20 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Kadınları daha belirgin olarak etkilemekte olup 30 yaş öncesi nadir olarak görülmektedir^{4,6,9}.

Gastritis: Gastrik biyopsi ile gastritis varlığı %75 demir eksikliği olgusunda gösterilmiştir. Bu genellikle nonspesifiktir. Gastrit ile birlikte çeşitli derecelerde gastrik sekresyonda azalma gösterilmiştir. Gastrik hasarın artışı ile birlikte asit stimülasyon testlerinde aklorhidri varlığında arttığı gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda ise gastrik paryetal hücrelere karşı 1/3 oranında antikörlerin varlığı saptanmıştır. Burda mekanizma tam olarak anlaşılmamışsa da gastrite karşı bir yanıt olduğu sanılmaktadır⁴.

Ozena: Bazı olgularda nazal mukoza ile ilgili kronik atrofi ile kötü kokulu akıntı görülmesidir¹. Ayrıca saçlarda belirgin kolay kırılma olabilir⁹.

Kaşık Tırnak: Bu görünüm tırnak yatağının yavaş büyümesinin bir sonucudur. Tırnak yatağında oynaklık, frajilite artışı, içbükey tırnak görünümü oldukça nonspesifiktir. İncelme ve düzleşme sonucunda kendini kaşık tırnak yapısının ortaya çıkması ile göstermektedir^{7,9,10,40}. Kolyonişi İngilterede oldukça yaygın olarak görülürken ABD'de nadir olarak karşılaşılan bir durumdur¹⁰.

Menoraji: Demir eksiklikli kadınlarda sık olarak görülen bazı otörlere göre birinci derecede etyolojik neden olabilecek kadar önemli sorunlardan birisidir⁴⁰.

Pika: Demir eksikliğinin klasik bulgularından birisidir. Pika alışılmadık şeylerin alışkanlık yapıcı şekilde tüketilmesidir^{1,4,6,40}. Bu durum sıklıkla demir eksikliği nedeni olabildiği gibi demir eksikliğinde çarpıcı bir sonucudur. Demir emilim azalmasının değil yetersiz demir alımının bir sonucu gibi görülmektedir^{3,4,7,17}. Hastalar besin değeri olmayan garip maddeleri arzulamakta ve eğilim duymaktadırlar. Bu durum yanıtıcı bir tad değişikliği ile insanları farklı maddelere yönlendirmektedir⁵³. Nişasta ve çamaşır kolası: *amilopaji*; buz: *pakofaj*; kil: *jeofaji* bunun örnekleri arasındadır^{1,6,10,40}. Özellikle ön Asya ülkelerinde geofaji; demir eksikliği

anemisi, hepatosplenomegali, hipogonadizm, dwarfism ile birlikte *Tayanç Reimann Prasad* sendromunun komponentlerini oluşturmaktadır. Burada demirin yanında ayrıca çinko eksikliğide söz konusudur⁴. Bu durumun sebebe bilinmemektedir. Fakat demir tedavisine hızla yanıt verdiği gözlenmiştir^{1,3,10,17,40,53}.

Cosby ve arkadaşlarının. kendi topladıkları seride pikanın %50 oranında görüldüğünü belirtmişlerdir. Bunların yarısında buz tüketimi belirginken kalan yarıyı ise diğer besin içerikli pica oluşturmaktadır. Tercih edilen besinlerin özellikle yenmeleri sırasında ses çıkaran besinler olduğu bilinmektedir. Aralarında: patates cipsleri, havuç, çiğ patates olduğu ifade edilmiştir. Hastalar bu tip şeylere duydukları ilgiyi görgü kuralları nedeniyle ayıplandıkları için muayene sırasında belirtmek istememektedirler³.

Dalak %10 kadar olguda büyümüştür. Sebebinin şekil bozukluğu olan eritrositlerin hızla dalakta hemolizi olduğu düşünülmektedir. Demir eksikliğinin düzeltilmesi ile gerilediği rapor edilmiştir^{1,3,4,10,40}.

Nörolojik yakınmalar başta baş ağrısı olmak üzere çeşitli ağrıların görülmesidir. Hissizlik ve karıncalanmalar %10-30 kadar olguda görülmektedir. Nadiren demir eksikliğine bağlı KIBAS, papilödem, pseidotümör serebri tablosu görülebilmektedir^{1,4,17}. Enzim ve kofaktör eksikliklerinin yakınmaların nedeni olabileceği düşünülmektedir⁵³. Kognitif fonksiyonlar ve psikolojik durum arasında direk bir ilişki yetişkinlerde bazen gözlenebilir. Bu yönde çocuklara ait belirgin etkilenim olduğu tanımlanmıştır⁵³. Demir eksikliği anemisi olan olguların bir kısmında paretezilerinin olduğu bilinmektedir. Asimetrik EEG değişiklikleri, MAO aktivitesi KC ve trombositlerde azalmaktadır. MAO dopamin norepinefrin serotinin gibi birçok nörotransmitterin sentez ve katabolizmasında rolü olan bir enzimdir. Demir eksiklikli çocuklarda idrarla atılan düzeyinde belirgin artma gösterilmiştir. Azalmış MAO aktivitesinin nörolojik ve entellektüel gelişimde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir^{10,40}.

Demir eksikliği çeşitli nonhematolojik semptomlar ile birlikte. Azalmış dikkat yoğunluğu ve öğrenme bozukluğu, azalmış büyüme ve artmış morbidite, hücresel bağışıklıkta azalma, bakterisidal lökosit fonksiyon bozuklukları, gebelik sırasında prematür uterus kasılmalarında azalma, prematur doğum sıklığında artma ile kendini göstermektedir. Demir eksikliği tablosunu gerçek demir depo eksikliği yada fonksiyonel demir depo eksikliği olarak ayırmanın yardımcı olabileceğini ileri süren çalışmacılarda olmuştur³².

2.7. LABORATUVAR

Geçen yirmi yıl içerisinde anemi tanısı ve demir eksikliği tablosu genellikle hastanelerde izlenen ağır halinden; ayakta izlenen olgularda görülen ılımlı şekline doğru geçiş göstermiştir. Bu dönem içerisinde bir çok yeni laboratuvar testi geliştirilmiş bir çok test otomatize edilmiştir. Yapılan çalışmalar çeşitli testlerin kombine edilmesi ile kan ve depo demir düzeyinin daha iyi değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Anemi tanısında hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit başlıca tarama testleridir. Dünya sağlık örgütü anemi kriterleri yaygın olarak kabul görmüştür. Amerikan hastalık kontrol merkezinin önerdiği kurallar ise özel durumları olan gebe, gelişme dönemindeki bireyler gibi olgularda yönlendirici olmaktadır. Eritrositlerde görülen değişiklikler hem anemi süresi hemde şiddetine bağlıdır. Her dönemde gözlenen klinik ve laboratuvar bulguları dikkatli bir şekilde değerlendirildiğinde tanı için belirli ipuçları içermektedir. Hastalık başlangıcında eritrosit morfolojisi ve çapları normalken; anemi ilerledikçe eritrositlerde değişiklikleri ve demir depolarına azalma ile bunu izleyen belirli biyokimyasal parametrelerde gözlenen değişiklikler oluşmaktadır.

Ayrıca istenen biyokimyasal test sayılarında laboratuvar desteğinin artışı ile birlikte arttığı gözlenmektedir⁶⁰. Bu kadar teste ihtiyaç olup olmadığı tartışılabilir; fakat ayırıcı tanı açısından yardımcı oldukları da unutulmamalıdır^{31,58,60}. Burada tanımlanan testlerin tamamının

ancak komplike olmayan, enfeksiyon ve malignitesi olmayan yada daha önce kan transfüzyonu yapılmayan olgularda anlamlı bulunduğu bilinmelidir⁴⁰. Yaş, gelişim, hormonal durum, yaşla birlikte artan dejeneratif olaylar fizyolojik değişikliklere yol açarak sonuçları etkilemektedir⁵⁹.

2.7.1.Eritrositler

Başlangıçta demir depoları boşalırken hafif normokromik normositik bir anemi vardır. Belli bir düzeyin altına inince depoların boşalması ile birlikte demir eksikliği anemisi tablosu ortaya çıkmaktadır⁴⁰. Hipokromi ve mikrositozu olan olguları değerlendirmede klinisyenin elinde üç parametre vardır:

Eritrosit indeksleri: Hemoglobin sentezi azaldığı zaman; eritrosit indeks değerleride azalmaktadır. Eritrosit indeklerinin değerleri kalibrasyona göre bir miktar etkilense de MCV 80fl altı mikrositoz, MCHC 31g/dl altı hipokromi ve MCH alt limiti olarak 27pg kullanılmaktadır. Eritrosit indekslerindeki değişiklikler hastalığın süresi ve şiddeti ile yakından ilgilidir. Hafif demir eksikliklerinde bu değerler normal olabilir. Ayrıca hem demir eksikliği hemde kronik hastalık anemisi sırasında %25 olguda mikrositik anemi mevcuttur⁵⁴. Bu yüzden bir çok çalışmacı tarafından tek başlarına yeterli olarak kabul edilmemektedirler. Çünkü 70fl altı yaklaşık olarak %10-20 olguda görülürken normal yada yüksek MCV değerleri ile daha büyük bir hasta grubunda karşılaşılabilmektedir^{31,54}.

Otomatik kan sayım cihazları ile MCV'nin en yararlı indeks olduğu gösterilmiştir^{4,10,30,32,34,54}. Bazı çalışmacılar MCH'nin daha yararlı bir gösterge olduğunu savunsada; otomatik hücre sayıcı cihazlar bunların tamamını zaten sonuç olarak verdiğiinden tartışma daha çok akademik boyuttadır. MCHC ise bu endeksler içerisinde en az sensitif olarak gösterilmiştir. Diğerlerine ait değerler düştüğü zaman bile normal olarak kalabilmektedir. Düşmesi ise başlıca demir eksikliği tablosu ile olabilmektedir. En son değeri düşen indekstir. Bu yüzden düşüklüğünün gösterilmesi hastalığın ileri evrelere ulaştığının bir kanıtıdır¹⁰.

Periferik yayma: Mikrositoz eritrositlerin çaplarının küçüklüğü ile kolayca periferik yaymada değerlendirilebilmektedir. Yorumlayan kişinin tecrübesi ve gözlem gücü önemli bir faktördür⁹. Anemi başlangıcında merkezi solukluk belirgin şekilde artmaktadır^{3,6,17}. Başlangıçtaki hafif anizositoza ovalositoz eşlik etmektedir⁴⁰. Bunu hipokromi ve mikrositoz izlemektedir. Bu şekil bozukluklarından dolayı eritrositlerin ömrünün belirgin olarak kısaldığı gösterilmiştir.^{3,4,6,9,30,31,40,67}. Yapılan çalışmalar anlamlı mikrositoza hastaneye başvuran olguların %3'ünde rastlanıldığını göstermektedir^{4,58,67}. Demir eksikliği anemisi mikrositozun en sık karşılaşılan klinik nedenidir^{1,3,9,10,17, 67}.

Eritrosit çapı değişim eğrileri: Hücre çap ortalamaları yanında çap farklılık değişiklikleri eritrosit çaplarının dikkatli ölçümlerine dayanmaktadır. Bu dağılım eğrileri frekansı için Price-Jones eğrileri kullanılmaktadır. Bu konuda elektronik hücre sayıcılar daha geçerli ve doğru sonuçlar vermektedir^{4,10,34}. Böylece ortalama hücre çapı, hücre çap farklılıkları ve bimodal dağılım gözlenebilmektedir. Coulter marka hücre sayıcılar eritrosit hücre volümü değişikliklerinin koeffisiyenitini $RDW = (\text{eritrosit dağılım genişliği})$ olarak isimlendirmişlerdir. RDW'nin normal değerleri $13,4 \pm 1,2$ 'dir^{1,2}. Demir eksikliğinde RDW değeri $16,3 \pm 1,8$ 'e çıkmaktadır. Artmış RDW demir eksikliği için %90-100 sensitif, buna karşılık %50-70 spesifiktir^{68,10}. Demir eksikliği tablosunda RDW MCV'den önce düşme göstermektedir. Bu yüzden erken değişiklikleri ile yararlı bir araçtır^{4,30}.

Van zaben ve arkadaşları RDW'nin demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi yada hemoglobinopati ve talessemi ayrımı için başlangıçta tarama amaçlı olarak kullanımının uygun olmadığı yönünde görüş bildirmişlerdir. Flynn'ın bulduğu değerlere benzer sonuçlara ulaşan Van Zaben RDW'i demir eksikliği için sensitivitesi %94 spesifitesini %51 olarak tanımlamıştır. Bu çalışmada RDW ile birlikte serum ferritini mikrositozlu olguların demir eksikliği durumlarının ayırımında kombine geçerli faktörler olarak görülmektedir. Eğer serum ferritini

2.7.2. Serum demir konsantrasyonu

Serum demiri tek başına demir eksikliği anemisi için güvenilir ve yeterli bir kriter değildir³⁴. Gün içinde bile serum demir düzeyinde oynamalar görülmektedir^{7,31}. Değerleri akşamları 10-40 µg/dl daha düşüktür^{9,40}. Tek bir test olarak doğruluğu %1-5 arasındadır^{4,54,58}. Demir depolarının tükenmiş olduğu kanıtlanan bir çok hastada serum demiri konsantrasyonu normal yada artmış olarak bulunmuştur^{4,40,58}. Ortalama demir düzeyinin 28µg/dl düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir. Orta derece demir eksikliklerinde bile normal değerleri 50-200µg/dl arasındadır³. Ortalaması erkekler için 75-150µg/dl ve kadınlar için 60-140µg/dl'dir. Erkeklerde kadınlara göre bir miktar daha yüksektir^{7,31,40}.

Ayrıca teknik sorunlar nedeni ile iltahabi durumlar ve kanserlerde ve miyokard infarktüsü sonrası azalan değerleri gözlenirken; kemoterapi sonrası bazı vitamin uygulamaları ve demir destek tedavi sonrası düzeyi artmaktadır^{3,4,32,40,43,58}. Oral demir tedavisi serum demir düzeyi ölçümünden 24 saat önce kesilmelidir⁴⁰. Çok az miktarda demiri içeren multipl vitamin preparatları bile yanıltıcı sonuçlara neden olabilmektedir⁴⁰. Parenteral uygulamadan sonra ise demir düzeyi haftalarca yüksek kalmaktadır^{3,4,58}. Bu nedenlerden dolayı her zaman için demir bağlama kapasitesi ile birlikte değerlendirilmelidir^{7,10}.

2.7.3. Total demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu

Demir bağlama kapasitesi: Kanda normalde bulunan total transferrin seviyesini göstermektedir. Normalde 250-450µg/L olup; ortalaması her iki cinsiyet içinde 340µg/L düzeyinde olup demir eksikliği tablosunda artış görülmektedir^{3,4,7,10,32,34,40}. Normal serum demir değeri 100µg/dl olduğundan normal bir erişkinin transferrin kapasitesinin 1/3'ü demir tarafından kullanılmaktadır^{30,40}. Demir eksikliği anemisinde serum demir düşmesinden önce TDBK artmaya başlamaktadır^{7,9}. Dolaşımdaki transferrin doku demir depoları ile ters orantılıdır.

Demir depoları azaldığında artış göstermekte ve depolar arttığında ise azalma eğiliminde olmaktadır³⁰.

En basit indirek ölçüm testi serum demir/TDBK oranıdır. Bu değer *transferrin saturasyonu* olarak bilinmektedir. Bu oran normalde %20-45 arasında değişmek üzere ortalaması %30' lar düzeyindedir^{4,40,54}. Demir eksikliğinde serum demiri ara sıra normal olsada genelde düşmekte ve TDBK artmaktadır. Bu yüzden transferrin saturasyonu %10'nun altındadır⁴⁰, %15'in altında bir transferrin saturasyonu demir eksikliği için tanı koydurucu olarak yeterli görülmemekte; buna karşılık %5'in altındaki bir değer ise demir eksikliği için kesin tanı koydurucudur^{43,54,58}. Demir yüklenmesi durumunda serum demiri, TDBK üzerine minimal etki gösterirken; transferrin saturasyonu ise %70'in üstüne çıkmaktadır. Demir/TDBK oranı hastanın klinik tablosunu ile birlikte gözden geçirilmelidir. Serum demiri ve transferrin iltahabi hastalıklar, maligniteler ve karaciğer hastalıklarında deprese olmaktadır. Bu yüzden bu değişkenleri özellikle yaşlı ve hastanede yatmakta olan olgularda yorumlamak güçleşmektedir¹⁰.

2.7.4 Serum ferritin konsantrasyonu

RES hücrelerinden mobilize olan depo demirinin glikoprotein şeklidir^{7,10}. Serum ferritininin tam olarak fizyolojik reaksiyonu bilinmese de; demir depolarının geçerli bir göstergesi olduğuna tüm çalışmacılar hemfikirdir. Ortalaması 15-500µg/L dir. 1µg ferritin 120-140µg/kg demire eşit olarak bulunmuştur⁴³. Erkekler için ortalaması 90-95µg/L ve sınırları 20-50µg/L kadınlar için ise ortalaması 35µg/L sınırları ise 10-200µg/L arasındadır. İmmunolojik metodlarla ölçümü yapılabilmektedir. Serum ferritin düzeyi iltahabi, kanser, karaciğer hastalıklarında da artış göstermektedir¹⁶. Buna rağmen serum ferritin düzeyi daha az pahalı olması nedeni ile geçerli ve noninvazif bir test olarak kullanılmaktadır^{2,3,4,7,10,16,17,23,27,30,31,35,43,54,57,58,60,68,69,70}.

Demir tedavisi almaya başlayan erişkinlerde serum ferritin düzeyinin normal sınırlara çekilmesi tedavinin 2-3 haftalarında olmaktadır. Bu durum emilimin çok daha hızlı olduğu çocuklarda daha kısa bir dönemden sonra olmaktadır. Bu yüzden oral demir tedavisinin ferritin testi yapılmadan bir hafta önce kesilmesi gerekmektedir⁴⁰. Parenteral demir uygulaması ise serum ferritin düzeyini 24 saat içerisinde arttırmakta ve artmış düzeylerin 4-6 hafta boyunca sürmesine yol açmaktadır^{3,40}.

Ortalama erişkin kadın ve erkek ferritin düzeyleri arasında 3 kat fark mevcuttur³². Buda depo demir düzeyindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Menapozdan sonra kadınlarda demir düzeyi hızla artmaya başlamakta ve erkeklerin düzeyini yakalamaktadır. Ayrıca serum ferritin düzeyinin yaşla birlikte arttığı rapor edilmiştir. Fakat bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Vucut demir depolarının artışı iltahabi durumların görülme sıklığı ve artışı yada fonksiyonel demirin tekrar dağılımından kaynaklanan durumlar nedeni ile özellikle yaşlılarda problem nedeni olmaktadır^{32,71}.

Eritrosit Ferritin düzeyi ise yani tanımlanan bir testtir. Eritrositler içerisindeki ferritin heparinle toplanan kandan diğer kan elemanları arasından filtreden geçirilerek ayrılan eritrositlerin santrifüj yardımı ile ayrıştırılması esasına dayanmaktadır. Eritrosit lizisinden sonra ölçülen ferritin düzeyinin dolaşımdaki eritrositlerin yaklaşık olarak son 3 aylık yaşam süresinin bir göstergesi olduğuna inanılmaktadır. Normal eritrosit ferritini çalışılan metoda göre bir miktar değişse normalde 5-48 Ag/eritrosit değeri mevcuttur. Demir eksikliği tablosunda 5Ag değerinin altına inmektedir⁴⁰. Karaciğer fonksiyon değişikliklerinden etkilenmemektedir. Bu yüzden eritrosit ferritini demir depolarının gösterilmesinde bir çok yerde denenmektedir⁷. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinde azalmakta ve talessemi ve hemolitik anemi tablosunda ise artma göstermektedir⁴⁰. Düzeyinin ferritine göre daha az sensitif olduğunu bildirilen

çalışmalarda vardır¹⁰. Bunun yanında tek başına ek bir fayda sağlamadığı için serum ferritini ile birlikte kullanımının daha etkin olduğunu yayınlayan çalışmacılarda olmuştur⁴⁰.

2.7.5 Kemik iliği

Demir eksikliği anemisinde kemik iliği aspirasyonu yapıldığında hafif veya orta derecede bir eritroid hiperplazi mevcuttur^{3,9}. Kemik iliğinde eritroblastların oranı %16,9'dan %25'e çıkmaktadır. Ayrıca sellülaritede artmış olarak izlenmektedir^{17,50}. Az sayıda bir grup olguda ise ineffektif eritropoez mevcuttur⁴⁰. Bu bulgular ile aneminin derinliği arasında paralellik olmadığı anlaşılmıştır. Kemik iliği normoblastları normalde %30 düzeyinde siderositleri içermektedir. Bu oranının demir eksikliği sırasında %10'un altında siderotik granül içeren hücelere ve kötü hemoglobinizasyon sonucu sıklıkla vakuollu sitoplazma içeren hücelere döndüğü gösterilmiştir^{3,4,9,17,40}. Ayrıca makrofaj demiri kemik iliğinde tamamen azalmış olup, tedavi verildiğinde diğer bulgulara benzer şekilde hızla gerileme görülmektedir^{1,17}.

Demir eksikliği hücre büyüme ve proliferasyonunu azaltmaktadır. Depo demir varlığının gösterilmesi için bir çok çalışmacı retiküloendotelyal sistem depolarını göstermenin en kolay yolu olduğundan kemik iliği değerlendirmesini kesin kriter olarak ele almaktadır^{1,10,16,31,32,54,69}. Kemik iliği biyopsisi demir depolarının göreceli bir ölçütü olarak yaygın olarak kabul görmüştür¹⁰. Başlangıçta yapılan kemik iliği değerlendirmeleri sırasında Prusya mavisi ile boyanmada anlamlı azalma ve kaybolmuş makrofaj içi demir varlığı gösterilmektedir. Bu duruma serum ferritin düzeyinde azalma depolar boşalınca eşlik edecektir⁴⁰. invazif bir işlen olan kemik iliği aspirasyonuna kronik hastalık anemisinden bu durumu ayırt etme dışında gerek kalmamaktadır^{16,17,25}.

Kemik iliği örnekleri depo fazlalığı için değil demir eksikliğinin değerlendirilmesinde yararlıdırlar. Kemik iliğinin sellüler heterojenitesinden dolayı histolojik değerlendirme makrofajların demir depolamaları üzerinde yoğunlaşmaktadır. Depo demirinin bir kısmı

hemosiderindir ve çözümlü yapıda olduğu için fiksasyon sırasında kaybolmaktadır. histiyositler içerisinde kalması nedeni ile yada örnek hazırlanırken parçalanmış histiyositler sebebi ile kümeler tarzında görülmektedir¹⁰. Aspirasyon materyalinde yeterli miktarda demir içeren alan mevcutsa; boya almamış kemik iliği partiküllerinde demir kendisini altın sarısı bir renk ile göstermektedir^{3,4,25,40,54,58}. Prusya mavisi ile boyanma sırasında hemosiderin granüllerinin mavimsi - yeşil bir renk alması tipiktir^{3,40}. Boyanın alınmamış olması demir eksikliği anemisi için önemli bir kanıttır. Hücre dışındaki demirle kontaminasyon sonuçları etkileyebilse de; fiksasyon ve örnek hazırlama aşamasındaki artefaktların olumsuz etkileri nedeni ile bu test tek başına demir eksikliğinin belirleyicisi olmamalıdır⁵⁸. Kısa süre önce uygulanan parenteral demir tedavisi ve kan transfüzyonları sonucu etkilemektedir. Ayrıca gözlemciler arası değerlendirme farklılıkları nedeni ve uygun materyal içeren alanların hazırlanamaması durumlarında yanıltıcı sonuçlar verebileceği bilinmelidir^{10,40}.

Gözlemciler arası hata payını azaltmak amacı ile kemik iliği demiri 0 ile 6 arasında puanlanarak değerlendirilmektedir. Normal kemik iliği 1 –3 düzeyinde demir içermekteyken; demir eksikliğinde ilik demiri belirgin azalmış olarak bulunmaktadır. Kronik hastalık anemisinde demir her zaman mevcuttur ve 2 ile 3 bazende 4-5 düzeyinde saptanmaktadır. Talassemilerde ise orta veya belirgin derecelerde demir depolarında artış mevcut olup bu ayırıcı tanıda kullanılan parametrelerden birisidir^{4,30}.

2.7.6. Serum transferrin reseptörü

Transferrin reseptörleri hücrelerin membranlarının yıkımından kaynaklanarak; artışları ile demir eksikliği tablosunda saptanabilir düzeylere çıkan maddelerdir^{15,17,40}. Normal sınırları 2,8 ile 8,5mg/L düzeyindedir. Düzeyi hafif eksikliklerde bile artmaya başlamaktadır⁷. Dolaşımdaki reseptör hücresele reseptörden köken almakta olup; hücresele reseptörün transmembran ve sitoplazmik reseptör komponentlerinin bir kısmını içermektedir⁴⁰. Plazmada

transferrine bağlı olarak taşınmaktadır. Burda ferritinden farklı olarak bu reseptör iltahabi sitokinlerden etkilenmemektedir. Bu yüzden altta yatan iltahabi bir durum olsada sonuçlar yanılıcı olmayarak yol gösterici olmaktadır⁵⁴.

Demir eksikliği yanında hematopoezin arttığı; hemolitik anemi, talessemiler, polisitemia vera, miyeloid metaplazi ve diğer miyeloproliferatif durumlarda ve sekonder polisitemide'de serum transferrin reseptör seviyesi artmaktadır. Buna karşılık aplastik anemi ve kronik hastalık anemisinde ise düzeyinde dūřüklük görülmektedir^{10,13,15}. Demir depolarının boşaldığı dönemlerde serum transferin reseptörleri serum ferritinde beklenen dūřmeye karşı normaldirler. Tekrarlayan flebotomiler ile depoların boşalmasından sonra düzeyi artmaya başlamakta ve bu durum demir eksikliği şiddeti ile orantılı olarak sürmektedir. Bu dönemde ferritin düzeyinde en dūřük noktaya varmış olması beklenmektedir. Demir eksikliğinde rolü ve tanı ve hastalık yönetimde etkisi hala araştırma konusu olan yeni bir parametredir^{3,33,40}. Ayrıca bu konuda tartışmalı sonuçların varlığından söz eden yayınlarda mevcuttur⁴⁰. Eritropoezin belirgin olarak arttığı demir eksikliği olgularında reseptör miktarında'da belirgin artış olmaktadır. Bu durum sağlıklı gönüllülerde tekrarlayan flebotomiler yapılarak yaratılan demir eksikliği tablosunda gösterilmiştir. Bu durumda demir depoları tamamen boşalana dek belirgin şekilde artış göstermeyen transferrin reseptör düzeyi; bu noktada fonksiyonel demir eksikliği düzeyini yansıtacak şekilde hızla artışa geçmektedir^{3,15,32}. Gelecekte bu ölçümün eritropoez için demir ihtiyacının ve eritrosit kitlesinin kantitifeye edilmesinde kullanılabileceğini dūřündürmektedir³². Ayrıca serum reseptör düzeyi transferrin saturasyonuna göre daha stabil olan bir gösterge olup fonksiyonel demir eksikliği durumlarında eritrosit serbest protoporfirin yada MCV düzeylerinden daha önce etkilenim gösterdiğide anlaşılmıştır^{32,33}.

2.7.7. Serbest Eritrosit Protoporfirini

Normal şartlar altında eritrosit öncüleri hem sentezi için gerekenden daha fazla protoporfirin yapmaktadırlar. Bu fazlalık hücre yaşamı boyunca kalmakta ve *serbest eritrosit protoporfirini* olarak isimlendirilmektedir^{7,54}. Aslında burdaki serbest ifadesi yanlış bir tanımlamadır. Porfiriya dışındaki eritrositlerdeki materyal çinko protoporfirin'dir ve globuline bağlı olarak bulunmaktadır. Hem biyosentezine yol açan son reaksiyon olan ferroşelataz yada hem sentez reaksiyonu hem demir hemde protoporfirine gereksinim duymaktadır. Bu reaksiyon normoblastın iç mitokondriyal membranında ferroşelatazla katalize edilmektedir. Yetersiz miktarlarda demir heme çevrildiğinden demir eksikliği anemisinde protoporfirin IX'un eritrositlerde biriktiği saptanmıştır^{40,72}. Serbest eritrosit protoporfirin düzeyleri hem sentezine katılmayan protoporfirin düzeyini ölçmekte ve hem sentez bozukluklarını ayırd etmede yardımcı olmaktadır.

Demir eksikliği anemisinde düzeyi belirgin olarak artan en sensitif ölçümlerden birisidir. Demir depoları boşalınca artmış serbest eritrosit protoporfirin düzeyi ortaya çıkmaktadır. Bu durum ilk 2-3 hafta içerisinde olduğu anlaşılmıştır. Burada artışın derecesi hastalığın şiddetinden çok süresi ile ilişkilidir⁵⁷. Serbest eritrosit protoporfirini hücre yaşamı boyunca sürdüğü için tedaviden sonrada düzeyinin yüksek olarak bir süre devam etmesi kaçınılmazdır. Bu ölçüm güvenilir ve etkin bir metod olarak okul çocukları ve büyük çalışma grupları için daha az kan örneğine gereksinim duyulması ve testin kolay uygulanabilmesi nedeni ile tarama testi olarak kullanılmaktadır⁴⁰. Normalin 5 katına kadar çıktığı saptanmıştır. Normalde 30-80µg/dl olan düzeyi kurşun zehirlenmesi, INH tedavisi, sideroblastik anemide sonuçları etkilemektedir. Bu durumların ekarte edilmesi demir eksikliği için tanı spesifitesini arttırmaktadır. Kronik hastalık anemisi ve talassemide gebelik sırasında düzeyinin arttığı anlaşılmıştır^{4,7,10,30}. Bu

yuzden kendisinden beklendiği ölçüde hassas bir parametre olmayıp ayırmda sorunlara neden olabilmektedir^{7,31,40}. Çocuklarda özellikle demir eksikliği anemisi ile kurşun zehirlenmesi ayırımında işe yaradığı düşünölmektedir^{3,7,10,31,32,43}.

Demir depolarını değerlendirmek için direk ölçüm retiköloendotelyal sistem içinde önemli bir demir kaynağı olan karaciğerden yapılabilir¹. Direk ölçüm sırasında demir depolarının varlığı için Prusya mavisi ile boyanan karaciğer biyopsi örneklerinde semi kantitatif veriler elde edilmiştir. Atomik absorpsiyon spektroskopisi ise daha doğru ve kantitatif veri sağlayan bir yaklaşımda olarak dikkat çekmektedir⁵⁴. Karaciğer biyopsisi ile Atomik Absorpsiyon spektroskopik ölçümleri demir yükünün değerlendirilmesi için mihenk taşıdırlar¹. Demir depolarının değerlendirilmesi için manyetik duyarlılık çalışmaları gelecek vaadeden alanlar arasındadır. Günümüzde demir fazlalığını ölçebilen bu durumun demir eksikliğini tanımlamadaki yeri tam anlamıyla oluşmamıştır⁴. Karaciğer bilgisayarlı tomografisi vücut demir depolarının özellikle demir fazlalığında bir göstergesidir. Diğer bir sensitif ve noninvazif teknik ise karaciğer demir depolarının manyetik rezonans tekniği ile görüntülenmesidir¹. Bu sayede özellikle ileriye dönük izlemlerde yararlı sonuçların alındığı gösterilmiştir. Bu noninvazif, kantitifiye edilen, güvenilir, klinik olarak kullanılabilir bir uygulama olarak görölmektedir. Güçlü süper iletken bir mıknatısın uygun maliyetinin başarıması ile sonuçların güvenilirliğinin anlamlı olarak artması beklenmektedir.

2.8. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE AYIRICI TANI

Belirgin demir eksikliği tablosununun ayırıcı tanısında etyolojik neden demir eksikliği için tanımlanırsa; ayırıcı tanı sorun olmamaktadır. Öykü, klinik ve laboratuvar değerleri ile bir çok olguda tanıya kolayca yönlendirilmektedir. Demir eksikliği için klasik olan morfoloji bulgularını taklit edebilen durumlarda mevcuttur. Klinik olarak hastalık tablolarının birlikte olabildiği durumlar nedeni ile ayırıcı tanı tüm hastalarda yapılması mutlaka gereken bir işlemdir^{13,15,40}.

Kronik hastalık anemisi

Malignite, kronik infeksiyon, iltahabi durumlar, travmatik durumlar ile sıklıkla birlikte olan bir anemi şeklidir. Burada eritrositler sıklıkla normositik ve normokromiktirler^{40,67}. %25 vakada ise mikrositoz görülmektedir^{10,23,40}. Mikrositik tablonun belirgin olduğu olgularda demir eksikliği anemisinden ayırd edilemiyebilir¹⁰. Kronik hastalık anemisi demir eksikliği anemisinden sonra en sık olarak karşılaşılan anemi şeklidir. Mikrositozu ve demir düzeyi normal olan olgularda hemen her zaman akla gelmelidir. Özellikle hemoglobinopati sıklığı düşük olan toplumlarda varlığı gözden kaçırılmamalıdır⁴⁰. Eğer bir iltahabi durum saptanırsa bu öncelikle tedavi edilmelidir. Tedavi başarısı için MCV düzeyinin izlenmesi önerilmektedir^{23,32,67}.

Demir eksikliğinden ayırımında:

1-Her iki durumda düşük serum demiri olsada TDBK kronik hastalık anemisinde normal yada azalmıştır. Buna karşılık Demir eksikliği anemisinde ise artış göstermektedir^{10,23,40}.

2-Transferrin saturasyonu her iki durumdada azalır; kronik hastalık anemisinde normal olarakta bulunabilir. Demir eksikliğinde ortalamadan düşüktür^{10,40}.

3-Serum ferritin düzeyi demir eksikliğinde azalmaktadır. Kronik hastalıkta ise normal yada artmıştır^{3,10,40}.

4-Hipokromi, anemi, mikrositoz anizositoz ve poikilositoz demir eksikliğinde daha belirgindir^{3,4,32,33}.

5-anemi ile orantısız olarak sedimentasyon yüksekliği saptanmışsa kronik hastalık anemisi aranmalıdır¹⁰.

Kronik hastalık ile demir eksikliğinin birlikte olduğu olgularda inflamatuvar artritler ince barsak hastalığı yada intestinal neoplazilerde kan kaybı ile iltahabi olayların birlikte olduğu durumlarda akla gelmelidir. Bu durumda ayırım kemik iliği aspirasyon analizleri ile yapılmaktadır^{16,40}. Transferrin reseptor/ ferritin oranı birlikte olan bu iki durumla tek başına olan iltahabi durumun ayırt edilmesinde kullanılabilir. Bu oran iltahabi durumlarda %50 nin altında; birlikte olan durumlarda ise %50 nin üstünde olarak bulunmuştur¹⁶.

Talessemi

Talassemik sendromlar alfa yada beta globin zincir üretim anomalileri ile birliktedirler. Talessemi minorda hastalık şiddeti hafif anemi yada mikrositik durumla birliktedir. Hastalığın hafif formlarda mikrositoz hipokromiden daha belirgindir. Bu yüzden demir eksikliğinden ayırt etmek güç olabilir^{3,4,32}. Her iki hastalıktada belirgin olan hipokromi ve mikrositoz tablosu mevcuttur¹⁰. Özellikle dünya çapında bazı bölgelerde demir eksikliğinden sonra en sık olarak görülen anemi nedeni talessemi minordur⁴⁰. MCHC genellikle normaldir. RDW demir eksikliğine göre daha homojen bir eğri çizmektedir.

- 1- Talassemik sendromlar periferik kanda retikulositoz ve bazofilik noktalanma yapma eğilimindedir^{3,40}.
- 2- Serum demiri normal yada artmıştır. Serum ferritini ise genellikle normaldir^{10,40}.
- 3- Beta Talassemidde artmış HbA2 yada HbF yada HbH ile birliktedir. Demir eksikliği talassemi varlığını gizleyebilen durumlar arasındadır. Bu tip olgularda demir eksikliği olan bireylerde HgbA düzeyinden oransız olarak düşmektedir. Altta yatan talassemik

sendromu ayırt etmek için demir eksikliği düzelince mikrositoz sürüyorsa testler yapılmalıdır^{40,67}.

4- RDW demir eksikliğinde artış göstermekte talassemi minor'de ise normalin altında bir düzeyde bulunmaktadır^{4,40}.

5-Hedef hücreler talassemik sendromlarda daha yaygın olarak görülmektedir¹⁰.

6-eritrosit sayısı hipokromiye karşılık talassemik sendromlarda normal yada artmış olarak bulunmaktadır. Buna karşılık demir eksikliği tablosunda ise azalmıştır^{10,97}.

Sideroblastik anemi (myelodisplastik sendromlar)

Herediter ve akkiz hastalık formları; kemik iliğinde ring sideroblastlar ve ineffektif eritropoezle birlikte. Bu yüzden hipokromik ve mikrositik eritrositlerin sık olarak varlığı sorun nedeni olabilmektedir. Bu durum özellikle refrakter anemi ring sideroblast tipinde daha belirgin olarak gözlenmektedir. Burada periferik kan tablosu dimorfik bir görünüm sunar; normal eritrositlere karşılık hipokromi ve mikrositoz tipiktir¹⁰. Demir sideroblast nükleusu periferinde birikmektedir. Defektif hem sentez mekanizması tam olarak bilinmemekte ve hastalığın farklı formlarında farklı sorunların olduğu düşünülmektedir.

1-Ring sideroblastlar kemik iliği demir boyasını alırlar. Demir eksikliğinde hem depolarda hemde sideroblastlarda demir yoktur.⁴⁰

2-Daha yaygın olan primer edinsel sideroblastik anemi yada refrakter anemi ile birlikte ring sideroblastlar; normositik yada makrositik periferik bulgular gösterirler. Bu durumda kemik iliğinde %15 den fazla ring sideroblast mevcuttur³. Bu olgular MCHC'leri normal olsada hipokromik ve mikrositik hücreler içermektedirler^{1,17}. Kemik iliği biyopsisi ile demir depolarının değerlendirilmesi kesin tanı için yardımcı olmaktadır^{10,40}.

3-ferritin düzeyinin genellikle artmış olduğu görülmektedir.

Kronik karaciğer hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı sırasında makrositler ve hedef hücreler belirgin olarak görülmektedir. Eritrositler nonspesifik tüm morfolojik şekilleri gösterebilirler. Bazen mikrositik hücrelerin görülmesi tanının demir eksikliği tablosu ile karışmasına neden olabilir. Eğer karaciğer hastalığı, özefagus varislerinden kaynaklanan kanama yada gastritis nedeni ile komplike bir hal almamışsa serum ferritin düzeyi tayini bu durumların ayırımında belirgin olarak yol göstericidir. Ayrıca hepatitler ve kimyasal nedenli Karaciğer hastalıklarında serum demir düzeyide belirgin artma göstermektedir. Bu olgularda TDBK normal yada artmış olarak saptanabilir⁴⁰. Ayırıcı tanıda yapılabilecek girişim kemik iliği biyopsisi ile depo demirinin değerlendirilmesidir¹⁰. Kronik hastalık sırasında hemosiderin miktarıda belirgin olarak artmıştır.⁴⁰

Kronik böbrek yetmezliği

Genellikle Burr hücreler ve fragmente eritrositlerin (sistositlerin) morfolojik olarak belirgin olduğu bir hastalık olup; nonspesifik eritrosit değişiklikleri ile karakterize olan bir durumdur. Hipokromi ve mikrositik eritrosit görünümü diyaliz sırasında travmatize olan eritrositlerin daha hızlı yıkılımı ve kanama sorunları nedeni ile ayırıcı tanıda sorun nedeni olabilmektedir⁴⁰.

Sistositlerin varlığı mikroanjiopati tablosunun bir göstergesidir. Sonuç intravasküler fibrin depolarının artmasıdır. Hemodiyaliz neticesinde kronik kan kaybı nedeni ile demir eksikliği tablosu kronik böbrek yetmezliği tablosunun üzerine eklenebilmektedir. Böyle durumlarda alta yatan patoloji nedeni ile ferritin ve TDBK'de normal olarak bulunabileceği için kemik iliği demir depolarının biyopsi ile değerlendirilmesi ayırıcı tanı için gereken önemli bir yardımcıdır^{10,40}.

Myeloproliferatif Hastalıklar

Polisitemia rubra vera ve esansiyel trombositoz sıklıkla hipokromik ve mikrositik bir tablo oluşturabilirler. Ayrıca serum demir düzeyi düşük ve kemik iliği demir depolarıda azalmış olabilir^{10,40}. TDBK normal yada artmış olarak bulunabilir. Kemik iliğinde az yada hiç hemosiderin yoktur⁴⁰. Ayrıca özellikle polisitemia vera sırasında yapılan tedavi amaçlı flebotomiler nedeni ile demir eksikliği anemisi bazen tabloya eklenmiş olabilir. Polisitemia rubra verada artmış eritrosit yükü demiri depolardan dolaşıma katılmaya itmektedir. Burada PRV ait olan splenomegali, nötrofili, trombositosis, artmış belirgin eritrosit sayısı ayırıcı tanıya yol gösteren faktörler arasındadır¹⁰.

Miksödem

Sıklıkla normokromik ve normositik bir anemi yapmaktadır^{10,40}. Serum demir düzeyide bu olgularda düşme göstermektedir. Bu durum tanı sorunlarına yol açabilir⁴⁰. Miksödemli kadınların şiddetli menstürel kanamalar nedeni ile demir eksikliği anemisi adayı oldukları da bilinmektedir¹⁰.

2.9. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE TEDAVİ

Tanı konduktan sonra hastalara gecikmeden demir tedavisinin başlanması gereklidir⁴⁰. Demir eksikliği tedavisi ve önlenmesi için üç aşamalı bir yaklaşım gerekmektedir. Birincisi belirgin anemik olan bireylerin tanı ve tedavisidir. Bu primer izlem hekiminin yönlendireceği tedavide nelerin yapılabileceği belli olan bir durumdur. İkincisi fizyolojik gereksinimi belirgin olan bireyler için destek demir tuzları uygulamasıdır. Bu özellikle son trimestirde ihtiyacı belirgin artan gebeler için uygulanması gereken bir durumdur. Burada 20-30mg/gün bir uygulama ile klinik tablo gelişmeden önleyici tedavi yaklaşımıdır. Üçüncüsü ise temel besinlerin demiri ile takviyesidir. Bu özellikle demir eksikliğini prevalansının yüksek olduğu ülkelerde uygulanan bir durumdur. Yaranı özellikle bebeklerde yapılan çalışmalarla

gösterilmiştir⁴³. Destek demir uygulamasını başaran ülkelerden birisi İsveçtir ve %25-30 düzeylerinde olan demir eksikliği prevalansını halk sağlığı önlemleri ve destek yaklaşımları ile %5-10'lar düzeyine indirmiştir⁴³.

Başlıca tedavi seçenekleri: diyet desteği, oral demir uygulaması, parenteral demir uygulaması ve kan transfüzyonlarıdır⁴⁰. Diyet tedavisi genellikle demirin biyoyararlılığının düşüklüğünden dolayı geçerli bir seçenek değildir³⁶. Bunlardan oral demir tedavisi en etkin ve en ucuz olan yaklaşım şekliyen; kan transfüzyonları pahalı ve riskli yaklaşımı oluşturarak hastalarda dolaşımın yüklenmesi ve transfüzyonla bulaşan hastalıklar açısından yeni tehlikelere neden olabildiğinden son tercihi oluşturmaktadır^{1,40}.

Demir; demir eksikliği anemisi tedavisi dışında kullanımı olmayan bir maddedir^{3,4}. Demirin kayıp nedeni bulunmadan uygulanması tedavi başarısızlıklarına yol açabildiği gibi düşük bir orandada olsa genetik yatkınlık ile demirin birikici özellik göstermesi ile tehlikede yaratabilmektedir^{7,10,40}.

Demir eksikliği anemisinde demir tedavisinin amacı yalnızca kayıpların giderilmesi değil; aynı zamanda demir depolarınında doldurulmasıdır. Ağır anemili olgularda yaklaşık 400-500mg yeni hemoglobin sentezleneceğinden; yaklaşık 2 gram demire gereksinim olacaktır. Demir depolarının doldurulması için ise 1 gram daha ilave demir gerekecektir. Oral demir tedavisi ile normal hematopoetik dokunun yapılandırılması tercih edilen bir yaklaşım tarzıdır^{3,10}. Bu güvenli ve ucuz bir tedavi yaklaşımı olarak kendini kanıtlamış bir uygulamadır. Genellikle neden olan durumun düzeltilmesi ile birlikte iyi tolere edilmektedir^{3,7,10,24,34,36, 40}.

Demir içeren çeşitli preparatlara rağmen; basit demir tuzları olan ferröz sulfat, ferröz glukonat ve ferröz fumaratın diğer demir içeren preparatlara göre daha üstün oldukları gösterilmiştir^{7,9,10,11,17,30,36,40}. Ferröz glukonat ve laktat daha iyi tolere edilen preparatlar arasındadır. Yapılan çalışmalarda polisakkarit demir kompleksinin daha iyi emildiği

gözenmiştir. Fakat bu tip bir uygulama tedavi maliyetinide arttırmaktadır. Demirle birlikte bazı mineral ve vitaminleri içeren komplekslerin yararının olmadığı gibi tedavi maliyetinide arttırdığı gösterilmiştir^{1,10,17,40}. Demir sulfat tuzlarının günde 180mg verilmesi ile yaklaşık olarak 30mg demir emilmektedir. Bu yüzden standart yaklaşım 60mg elementer demirin öğünler arasında günde 3 kez verilmesidir^{1,3,4,10,17,34,36}. Özellikle öğün aralarında alınması ile tedavi başarısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{1,7,17,40}. Portakal suyu, et kümes hayvanları ve balık demir emilimini artırırken; tahıl, süt ve çay demir emilimi belirgin olarak azaltmaktadır^{4,7}. Oral demiri absorbe edemeyen ve gerçekten tedaviyi tolere edemeyenlerde parenteral demir tedavisi uygulanmasına geçilmelidir^{3,7,15,40}.

Enterik kaplı demir preparatlarının gastrik irritabiliteyi kısmen azaltmalarına karşılık demir emiliminde gecikmeye neden oldukları anlaşılmıştır. Bu ilaçlar en önemli demir emilim bölgesini by pass etmektedirler. Artmış miktarlarda askorbik asit yada süksinik asit demir emilimini arttırsada tedavi maliyetini de %20-30 oranında arttırmaktadır^{1,3,7,10,11,17,36,40}. Bu yüzden jenerik bir preparat yazılırken klasik yada nonenterik formüllerin yazılması; kombine tabletler yada emilimi arttıran diğer maddelerden belirgin yarar temin edilemediği için sakınılması her zaman dikkat edilmesi gereken kurallar arasındadır^{3,4,7,11,24,30,36,40}.

Bir çok olgu asemptomatik olsada tedaviye başlar başlamaz hızla iyileşme ortaya çıkmaya başlamaktadır. Demir eksikliği semptomlarının ortadan kaybolmaya başlaması; vücudun miktarı azda olsa elindeki rezerv demire uyum sağlamaya başladığının göstergesidir¹⁰.

Karında dolgunluk hissi, bulantı, kusma, şişkinlik, karın ağrıları, kramplar, ishal ve konstipasyon ilaçlara bağlı olarak olguların %5-20' sinde görülmektedir^{1,3,4,15,24,32,33,34,36,40}. Yan etkilerin olguların tedaviye olan uyumlarını sağlamada önemli faktörlerden birisi olduğu saptanmıştır^{16,33,40}. Burada sorumlu mekanizmanın gastrik ve duodenal mukozanın direk irritasyonu ile olduğu sanılmaktadır. Gastrik yada duodenal mukozada motilite değişikliklerinin

etkisi olduğu yada demirin portal yada sistemik dolaşıma hızla girişi ile ilgili olduğu ileri sürülen hipotezler arasındadır²⁴. Bazı olgularda bu durumun psikolojik olduğunu ileri süren çalışmalarda olmuştur⁴⁰. Alt gastrointestinal sistem semptomları olan gaz, konstipasyon ve diyare daha az sıklıkla görülmektedir²⁴. Bu yakınmalar tedavinin kesilmesini nadiren gerektirmektedir. Doza bağlı olarak gözlenen yan etkiler zamanla daha iyi tolere edilebilir bir hal aldığı için; ilaçların düşük dozla başlanarak verilmesi, tok karna ilaç uygulaması gibi yaklaşımlarla başarı artışı sağlanabileceği gösterilmiştir^{1,2,4,10,11,17,33,40}. Demir içeren preparatlar arasında değişimde uygulanabilecek seçenekler arasındadır⁴⁰. Anemi tablosu düzeldikten sonra tedavi en az 6 ay bazı otörlere göre ise 12 ay daha sürdürülmelidir^{3,10,11,67}. Uzun süreli tedavinin demir depolarının dolmasını sağladığı bilinmektedir. Burda unutulmaması gereken aşırı demir tedavi uygulamasının demir depoları artışı ile idiyopatik hemokromataz tablosuna yol açma eğilimi riski taşımasıdır². Eğer tedavi sürdürülmezse relaps kaçınılmaz olacaktır⁴. Böyle bir durumda tanının tekrar gözden geçirilerek doğrulanması gereğidir¹¹. Demir tedavisi nedeni ile doğum defektleri, koroner kalp hastalığı riski, infeksiyon, diğer minerallerin emilim problemleri kesinlik kazanmamıştır. Bu konuda araştırmalar sürdürülmektedir^{1,17,16}.

Yeterli tedavi uygulaması sonrası hematolojik yanıt ortaya çıkmadan klinik yanıt oluşmaya başlamaktadır^{3,10,40}. Tedaviye yanıt başlangıçtan ortalama 5 gün sonra görülmekte ve 10. Günde %5-10 retikulositoz ile zirveye ulaşmaktadır^{4,10,34,40}. Burada retikulositozun derecesi megaloblastik anemilerde beklenene göre daha düşüktür. Yaklaşık 2. haftadan itibaren polikromatofilinin periferal yaymada gözlenmeye başlanması; tedavinin etkinliğini gösteren noninvazif ve basit göstergelerden birisidir^{7,36}. İlk 2 hafta yavaş artan hemoglobin düzeyi 2.haftadan sonra; yaklaşık 0,7-1gr/hafta artış göstermeye başlamaktadır^{7,36}. Prelatent ve latent demir eksikliklerinde ise kural olarak 100 mg/gün demir verilmesi demir depolarının doldurulması için yeterli olabilmektedir³⁶. Düşük değerlerden yükseliş daha hızlıdır. Başlangıç

noktasından sonra normal değerlere varmak için ortalama 2 ay geçmesi gereklidir^{10,40}. Uygulama yolunun tedavi başarısı üzerine minimum etkisi mevcuttur⁴⁰. Tedaviye yanıtı ölçmek için objektif kriterler olarak hemoglobin değerinin başlangıç noktası ile normal arası yarıyola ortalama 4-5 haftada ulaşması ve ortalama hemoglobin değeri 3. Haftada normale doğru %59±17 yaklaşmış olmalıdır^{4,40}.

Demir tedavisinin başarısı mutlaka klinik ve laboratuvar olarak kontrol edilmelidir. Retikulositoz, hemoglobin artışı, klinik düzelme gibi parametrelerle demir preparatlarının uygun şekilde alınıp alınmadığı kontrol ile teyid edilmelidir. Ferritin düzeyi normal değere ulaşana dek tedaviye devam edilmelidir^{5,73}.

Epitelyal lezyonlardan dil ve tırnak değişiklikleri tedaviye en hızlı yanıt verenlerdir. 1-2 hafta tedaviden sonra küçük rejeneratif papilla gözlenmektedir. Kolyonişi ise ortalama 3-6 ay içerisinde kaybolmaktadır. Relaps tedaviye yanıt veren olguların 1/3'ünde görülür. Burda tüm tedaviyi tamamlamayanlarda başarısızlık ve hastalığın nüks etmesi en önemli nedenlerdir⁴⁰.

Tedavi yanıtını azaltan durumlar arasında tanı doğru değilse, tedavi uyumu yoksa, yerine koyma tedavisini aşan kayıp varlığı, malabsorbsiyon ve etkin olmayan demir preparatı kullanımı sayılabilir bunun dışındaki durumlarda potansiyel toksisite nedeni ile tedavi önerilmemektedir^{7,10,40}.

Demir malabsorbsiyonu sık olmayan bir sorundur. Saptanması halinde parenteral demir tedavisi uygulanmalıdır. Bu tip olguların tanısının konulması oldukça zordur. Bu olguların tanısı için demir tolerans testi yapılabilir^{3,17,40}. Hemoglobin açığı için kullanılan formül:

$$\text{Hemoglobin Açığı (mg)} = \text{açık Hemoglobin düzeyi (gr/dl)} \times \text{ağırlık (kg)} \times 2,2$$

burdaki 2.2 katsayısının sebebi total kan volumu olan 65mg/kg 'la hemoglobinin demir içeriği olan %0,34 kg çarpımıdır. Önerilen birim demir uygulama dozu 100mg'dır^{3,40}. Yapılan en sık uygulama 500mg demiri 100cc SF içinde eriterek 1 ml test dozunun verilmesinden sonra;

yan etki görülmesinde 2 saatte kalan dozun verilmesidir. 4gr demir tek seferde verilerek tek seansta demir açığı kapatılabilir. Yan etkiler olarak artralji, titreme, ateş, miyalji, baş ağrısı, abdominal ağrı, LAP, ürtiker ve plevral effüzyon rapor edilmiştir⁴⁰. Nadir yan etkiler arasında BOS pleositozu, pansitopeni ve artrit ataklarının tekrarlaması sayılabilir. Bu yan etkilerin doza bağlı olduğu ve günlerce sürebildiği bilinmektedir. Anafilaksi nadiren görülen ciddi bir sorundur. IV demir uygulaması sırasında bu durum daha iyi kontrol edilebilir ve infüzyon durdurulabilir¹. Anafilaksi riskinin %1 düzeyinde olduğu sanılmaktadır^{1,75}. Amerikan besin ve ilaç dairesi henüz onaylamasa da bir çok kurum total doz infüzyonunu geçerli ve tolere edilen bir yaklaşım olarak kabul etmekte ve uygulamaktadır³.

Kan transfüzyonlarının ise çok derin anemilerde serebrovasküler fonksiyonları korumak amacıyla verilmesi dışında bir endikasyonu kalmamıştır. Nadir durumlarda kullanılması önerilen bir durumdur

Demir tedavisi sırasında yaşanan yan etki ve tedaviye uyum güçlüklerinin üstesinden gelmek için tedavi yaklaşımlarında bazı değişikliklerin tedavi başarısı üzerine etkisi araştırılmaktadır. Bu konuda haftada bir veya iki gün demir destek tedavi protokolleri uygulamalarının geçerliliği dünya sağlık örgütü tarafından incelenmektedir. Buradaki uygulamaların temelinde fareler üzerinde yapılan çalışmalarda verilen dozun emilimi sonrası ince barsak hücrelerinde reseptör doygunluğu oluşturulması yatmaktadır. Düşük doz uygulamasının ayrıca yan etkileride azaltarak tedavinin etkinliğini arttıracığı kaçınılmazdır¹⁶. Bu konuda öncelikle gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalar sürdürülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklar üzerinde yapılan öncü çalışmalar haftalık tedavi uygulamasının başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu durum haftada iki gün tedavi uygulamasının klasik tedaviye karşı etkinliğini erişkin toplum modelinde araştırmanın gerekliliğini ortaya çıkarmıştır³⁸.

Demir emiliminin kontrolunda ilk olarak “*mukozal blok*” teorisi ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre barsak mukozasında bulunan reseptörler satüre olduktan sonra artık demir emilemez olarak kabul edilmektedir. Bugün emilim sırasında barsak mukozası hücrelerinin demir emiliminde aktif bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Böylece demir eksikliğinde yüksek emilim hız ve oranları varken doygunluk durumunda düşük emilim ve hız oranları görülmektedir^{5,43}. Bazı araştırmacılar ise bu yaklaşımın tersine intestinal lümende demir konsantrasyonu arttığı zaman intestinal mukozanın artmış demir emilimini önleyecek bir mekanizması olmadığı için; demir alınımı arttıkça emilimininde artacağı görüşünü savunmaktadırlar⁴⁶.

Ratlarda yapılan çalışmalarda diyetten emilen demir miktarının bir önceki öğünde alınan demir miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁸. Emilen miktar logaritmik lineer bir tablo ve hayvanların yaşı ile yakından ilgili olarak bulunmuştur. Hayvanlara demir preparatı verilmeden 24 saat önce demir uygulamasının yapılmış olmasının sonuçlar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir^{18,74}. Burada test demir dozunu içeren öğünden 3 gün önce verilen diyet demirinin etkisi tanımlanmıştır⁷⁴. 24 saatten daha kısa sürede verilen demir preparatlarının ise bir etkisi gösterilememiştir. İnsanlardada tedavi sonrası günler içerisinde bazı değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Burada benzer bir etkileşim olabilir. Hegenauer ve arkadaşları daha önceden alınan demirin bir sonraki doz üzerine demir transport sistemi ile değil; belli hem içeren mikrozomal mono oksijenazların intestinal mukozada biyosentezini etkileyerek yaptığını ileri sürmektedirler. Yaptıkları çalışmalarında 24 saatlik süreden sonra farelerde emilim kapasitesinin belirgin olarak arttığını göstermişlerdir¹⁸. Pollack ve arkadaşları ise farelerde benzer emilim düzey artışlarını farelerin 5 gün demirden mahrum bırakılması sonucu olduğuna işaret etmektedirler. Farelerde mukoza hücrelerinin yaşam süresi ortalama 3-5 gündür ve 5 günlük bu süre; demirin kısa dönemdeki emilim değişiklikleri yada mukozal demir bağlayan reseptörlerde görülen değişiklikler ile ilgili olabileceğini açıklamaktadır^{18,74}.

Fairweather ve arkadaşlarının yaptığı rat çalışmalarında ise test yemeği verildikten sonra mukazanın normale dönmesi için ortalama 54 saatin geçmesi gerektiği göstermişlerdir. Lipkin eğer sadece inmatür hücreler demirden etkileniyorlarsa o zaman ince barsak hücrelerinin dengeye gelmesi bu hücrelerin yaşam siklusu ile yakından ilgili olmalıdır hipotezini ileri sürmüştür. İnmatür hücrelerin dökülmeye başlaması için belli bir süre geçmesi gerekmektedir⁷⁴.

Çeşitli çalışmalar ile non anemik hayvanlarda ve insanlarda yüksek demir içeren besinler veya demir desteği sonrası en az 24 saat süre ile demir emiliminin baskılandığı gösterilmiştir. Burda gün içerisinde alınan küçük dozların tek bir doz alınımına göre daha etkin olabileceğini gösteren çalışmalar olmuştur. İnce barsaklardan küçük dozlar şeklinde yapılan uygulamanın yüksek doz uygulamasına göre daha iyi emildiği gösterilmiştir. Doz azaltılmasının hassas ince barsak hücreleri üzerindeki baskının etkisini azaltarak emilim üzerine pozitif destek sağladığı düşünülmektedir^{20,75}.

Bu konudaki öncü çalışmalarında; Hahn ve arkadaşları köpeklerdeki deneysel sonuçları yorumlayarak demir emiliminin mukoza epitelinin bu metalle yüklenmesi sonucunda azaltılabileceğini ileri sürmüşlerdir⁷. Burada yapılması gereken mukozal demir reseptör sayı değişikliklerini, reseptörlerin demir affinitesi değişikliklerini, mukoza hücreleri tarafından demir alınımında olan değişikliklerin araştırılmasını gerektirmektedir^{10,11,74}.

Hayvan çalışmalarından sonra eldeki pozitif kanıtlar çocuklarda yapılan çalışmalarla devam etmiştir. Solomon ve arkadaşları demir sulfatın okul öncesi çocuklarda her gün uygulanmasının bir sonraki demir dozunun emilimi üzerine azaltıcı etkisinin olduğunu ve güneşirı tedavi uygulamasının ise böyle bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Bu uygulama yan etkileride azaltığı için hastalarca kabulünüde kolaylaştırmıştır¹⁸.

Schultink ve arkadaşları günlük ve haftada iki gün demir eksikliği tedavi yaklaşımlarını karşılaştırılmışlardır. Jakarta – Endonezya’da 2-5 yaş grubu çocuklardan oluşan bir grupta

haftada iki gün tedavi yaklaşımının istatistiki düzenleme yapıldıktan sonra hergün tedavi uygulaması kadar etkin olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada tedaviye uyum ev kontrolleri ile sağlanmıştır. Böyle bir tedavi istenmeyen yan etkileri azaltmakta ve tedavi maliyetini belirgin olarak azalmasına yol açmaktadır^{20,21}.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ekim 1996 ile Mart 1997 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç hastalıkları Anabilim dalı Hematoloji bilim dalında demir eksikliği anemisi tanısı ile izlenen yetişkin kadın hastalarda (n= 54) yapılmıştır.

Çalışmayı oluşturan gruplar:

GRUP I: Klasik demir tedavisi uygulanan, yaşları 17-67 arasında değişen (mean \pm SE; 36,48 \pm 2,49) (n=25) kadın hastalardan,

GRUP II :Haftada iki gün demir tedavisi uygulanan yaşları 17-52 arasında değişen (mean \pm SE; 36,38 \pm 1,43) (n= 29) kadın hastalardan oluşturuldu.

Hasta seçim kriterleri:

Olgular, Hematoloji bilim dalı polikliniğine başvuran yaşları 17-67 arasında değişen kadın hastalar arasından rastgele seçilerek çalışmaya alındılar. Tanı öykü, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ile konuldu.

Hematolojik laboratuvar incelemeleri; tam kan sayımı, (total eritrosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombosit), değerlerini içermektedir. Biyokimyasal analizlerde ise; serum demir düzeyi, total demir bağlama kapasitesi, serum ferritin düzeyi ve transferrin düzeyleri çalışılmıştır. Kronik hastalık anemisi veya sistemik hastalığa (böbrek Karaciğer hastalığı) bağlı anemisi olanlar çalışmaya alınmadı.

Tedavi planı:

GRUP I: Klasik demir tedavisi uygulanan grupta (n=25) hergün demir ²⁺ formundan (ferröz sulfat 80 mg tablet) sabah, akşam birer tableti üç ay süreyle aç karnına kullanıldı.

GRUP II: Aralıklı olarak demir tedavisi uygulanan grupta (n=29) hastaya haftada 2 gün

(3 gün ara ile) demir²⁺ formundan (ferröz sulfat 80 mg tablet) sabah, akşam birer tableti üç ay süreyle aç karnına kullanıldı. Olguların tedavi başlangıcında, tedavinin birinci ve üçüncü aylarının sonunda klinik ve laboratuvar olarak takibi yapıldı.

Hastaların tedaviye uyumunu sağlamak için konunun önemi üzerine bilgilendirildiler. Belli aralarla ilaç alımındaki sürekliliğin ve kontrollerinin sürdürülmesi yapılan telefon görüşmeleri ile sağlandı. Ayrıca sonuçların tedaviden etkilenmemesi için hastaların kontrole gelmeden 5 gün önce ilaçları kesildi .

Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Hematolojik parametreler Coulter STKS tam kan sayım cihazı ile bakılmıştır.

Biokimyasal parametreler ise Olympus AU-600 klinik otoanalizörü kullanılarak test edilmiştir. Bu parametreler ile ilgili yöntemler ise;

Demir: Kalorimetrik end-point TPTZ yöntemi

Transferrin: İmmüno-türbidometrik, end-point yöntemi

Ferritin: İmmüno-türbidometrik, end-point yöntemi

TDBK (total demir bağlama kapasitesi): Bu parametre biokimyasal test tekniğinin tekrarlanabilirlik oranının iyi olmaması nedeniyle $TDBK (mg/dl) = Transferrin / 0.70$ formülü ile hesaplanmıştır⁷⁶.

İstatiksel analiz :Elde edilen bulguların istatiksel değerlendirilmesinde; iki eş arası farkın önemlilik testi (*t –tests for paired samples*) ve iki ortalama arası farkın önemlilik testi (*t-tests for Independent samples*) kullanılmıştır. İstatiksel değerlendirmede ise SPSS for Windows Release 6.1 paket programı programı kullanılmıştır.

4. SONUÇLAR

Klasik tedavi olarak kabul edilen hergün tedavi yaklaşımına karşılık; haftada 2 gün tedavi uygulamasını karşılaştıran bu çalışmada hematolojik ve biyokimyasal parametrelere ait değerleri sırasıyla sunulmuştur.

Klasik tedavi alan hastaların RBC sayısı haftada 2 gün tedavi uygulaması yapılan grup ile karşılaştırıldığında tedavinin başında klasik tedavi grubunda ortalama $4.300.000 \pm 110.000/\text{mm}^3$ değeri mevcutken; bu sayı tedavinin 1. ayında $4.560.000 \pm 120.000/\text{mm}^3$ 3. ayın sonunda ise ortalama $4.560.000 \pm 110.000/\text{mm}^3$ değerine ulaşmıştır. Aynı dönemde haftada 2 gün tedavi alan hastalarda ise tedavinin başında ortalama $4.390.000 \pm 70.000/\text{mm}^3$ değeri saptanmıştır. Tedavinin 1. ayının sonunda RBC $4.530.000 \pm 800.000/\text{mm}^3$ ve tedavi sonunda ise RBC değerinin ortalama olarak $4.610.000 \pm 110.000/\text{mm}^3$ değerine ulaştığı gözlenmiştir. RBC için 1. ay sonu değerlere ulaşmada 2 gün tedavisi istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuşken ($p < 0.05$); tedavi sonu değerlerinin mukayesesi ise hem klasik hemde 2 gün tedavi yaklaşımlarının anlamlı olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$), Grupların kendi içlerinde mukayese edilmesi istatistiki anlam farkı olmadığını göstermektedir ($p > 0.05$) Tablo I, Grafik II.

Hemoglobin değerleri her iki grup için karşılaştırıldığında; klasik tedavi alan hastalarda başlangıçta $9.62 \pm 0.36 \text{ gr/dl}$ olan değer tedavinin 1. ayında $11.81 \pm 0.31 \text{ gr/dl}$ değerine, tedavinin sonunda ise $12.31 \pm 0.27 \text{ gr/dl}$ değerine ulaşmıştır. Buna karşılık 2 gün tedavi grubunda $10.12 \pm 0.26 \text{ gr/dl}$ olan tedavi başlangıç değerinin 1. ayın sonunda $11.09 \pm 0.57 \text{ gr/dl}$ ve tedavi sonunda ise ortalama $12.35 \pm 0.21 \text{ gr/dl}$ değerine çıktığı görülmüştür. 1. ve 3. ayın sonundaki ortalama sonuçların değerlendirilmesi gerek klasik gerekse 2 gün tedavi için anlamlı olarak sonuçlanmıştır ($p < 0.05$). Bu iki yaklaşımın kendi içlerinde değerlendirilmeleri ise 1 ay sonu

değerlerinde klasik tedavinin daha anlamlı olduğunu gösterirken ($p<0.05$); tedavi sonu değerlerinde aralarında artış yönünde belirgin bir fark olmadığını göstermektedir ($p>0.05$) Tablo I, Grafik III.

Klasik demir tedavisi ile haftada 2 gün tedavisinin hematokrit verileri için mukayese edilmesi klasik tedavinin başlangıcında 29.78 ± 1.07 olan ortalama değer 1. ay sonunda 35.48 ± 0.90 ve tedavi süresi sonunda 36.24 ± 0.77 değerine çıkmıştır. Aynı dönemde 2 gün tedavi ise tedavi başlangıcından itibaren sırasıyla 30.84 ± 0.68 'den, 34.11 ± 0.53 'e son olarakta 36.53 ± 0.64 değerine ulaşmıştır. Bu değerlerin karşılaştırılması tedavi sırasında iki grup içinde istatistiksel anlamlılık gösterirken ($p<0.05$); kendi aralarında birbirlerine üstünlüklerini göstermemiştir ($p>0.05$) Tablo I, Grafik IV.

MCV için karşılaştırma yapıldığında klasik tedavi uygulamasında başlangıçta 68.44 ± 1.57 fl olan değer 1.ay sonunda 76.08 ± 1.65 fl değerine artmış; tedavi süresi sonunda ise 80.75 ± 1.70 fl değerine ulaşmıştır. Aynı dönem içerisinde 2 gün uygulaması yapılan hastalarda başlangıçta 69.76 ± 8.10 fl olan değer, 1. ay sonunda 74.46 ± 1.71 fl olarak saptanmış tedavi sonunda ise artış göstererek 79.44 ± 1.51 fl değeri elde edilmiştir. Değerlerin kendi içinde mukayese edilmesi; tedavi sırasında her iki grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($p<0.05$). Grupların kendi içlerinde karşılaştırmalarında ise bir fark saptanmamıştır. ($p>0.05$) Tablo I, Grafik V.

MCH sonuçlarının incelemesinde klasik tedavi alan grubun 22.62 ± 0.71 pg olan tedavi giriş değerleri 1.ay sonunda 25.33 ± 0.67 pg değerine artmış; tedavi sonucunda ise 27.33 ± 0.73 pg değerine ulaşmıştır. Haftada iki gün tedavisinde ise bu değerler için 0,1. ve 3. aylarda sırasıyla 22.96 ± 0.59 , 24.63 ± 0.55 ve 26.69 ± 0.64 pg ortalaması elde edilmiştir. Sonuçlar her iki grubunda

istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p<0.05$). Grupların karşılaştırılmaları ile aralarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) Tablo I, Grafik VI.

Hastaların MCHC sonuçlarının değerlendirilmesi; klasik tedavi grubunda 31.84 ± 0.31 gr/dl olan başlangıç değeri 1.ayın sonunda 33.26 ± 0.37 gr/dl, 3.ayın sonunda 33.51 ± 0.32 gr/dl değerine çıkmıştır. 2 gün tedavi grubunda tedavi başlangıcında 32.76 ± 0.21 gr/dl değeri 1. ayın sonunda 32.76 ± 0.21 gr/dl ve tedavi sonunda ise 33.60 ± 0.20 gr/dl değerine ulaşılmıştır. Sonuçlarımızın kendi içinde karşılaştırılması; klasik tedavinin öncelikle 1 ay değerlerinde lehine sonuçlanmışken bunu izleyen 3.ay sonuna ulaşımında istatistiki olarak her iki grubunda anlamlı olduğunu görülmüştür($p<0.05$). grupların kendi içlerinde karşılaştırılmaları birbirlerine üstünlüklerini göstermemektedir($p>0.05$) Tablo I, Grafik VII.

Hastalarda RDW değeri klasik tedavi grubunda başlangıçta 19.60 ± 0.90 iken hafif bir artma ile 1. ay sonunda 20.82 ± 1.60 değerine çıkmış, 3.ay sonunda ise 15.50 ± 0.85 değerine düşmüştür. Aynı dönemde 2 gün tedavi alan hastalar arasında tedavi başlangıç değeri olan 21.97 ± 4.48 yine bezer şekilde 1 .ay sonunda 21.97 ± 4.47 değerinde sebat etmiş ve tedavi sonunda ise 16.13 ± 0.63 ortalamasına düşmüştür. İstatistiki karşılaştırma tedavinin 1. ve 3. aylarına ulaşmada klasik tedavinin anlamlı olması lehine yorumlanmıştır ($p<0.05$) Tablo I, GrafikVIII .

Çalışılan konu ile dolaylı etkileşim gösteren trombosit sayısı klasik tedavi grubunda başlangıçta $302.520\pm 22.080/\text{mm}^3$ iken 1 ve 3.ayların sonlarında sırasıyla $263.68\pm 20.030/\text{mm}^3$ ve $263.68\pm 10.780/\text{mm}^3$ değerleri elde edilmiştir. 2 gün tedavi grubu ise aynı süre zarfında sırasıyla 313.410 ± 12.430 , 299.590 ± 22.09 ve $269.810\pm 12.510/\text{mm}^3$ ortalama değerleri arasında kalmıştır. Yapılan analiz 1. ay sonuna ve tedavi sonuna ulaşmada 2 gün tedavinin, trombosit sayı değişiklikleri için anlamlı olduğunu göstermektedir($p<0.05$) Tablo I, Grafik IX.

Bu çalışmada incelenen biyokimyasal parametrelerden serum demir düzeyi; klasik tedavi alan hastalarımızda başlangıçta $44.68 \pm 5.06 \mu\text{g/dl}$ değerinden 1. Ay sonunda $63.58 \pm 8.31 \mu\text{g/dl}$ ortalamasına ulaşmış ve tedavi sonunda ise $96.63 \pm 11.25 \mu\text{g/dl}$ bulunmuştur. Aynı dönemde 2 gün tedavisi alan hastalarda ise başlangıçta $35.07 \pm 3.51 \mu\text{g/dl}$, 1.ay sonunda $68.04 \pm 8.70 \mu\text{g/dl}$ ve belirlenen sürenin sonunda ise bir miktar düşme ile $64.04 \pm 6.63 \mu\text{g/dl}$ değeri tespit edildi. Her iki grubun karşılaştırılması 1. ay sonuna ulaşmada 2 gün tedavisinin istatistiki anlamlılığını gösterirken; tedavi sonunda ise klasik yaklaşım ve 2 gün tedavisi istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Her iki tedavi yaklaşımının kendi içlerinde yorumlanması yaklaşımlar arasında fark olmadığını göstermiştir ($p > 0.05$) Tablo I Grafik X.

Serum demir değeri ile birlikte yorumlanan TDBK değerleri çalışmanın girişinde $450.97 \pm 21.57 \text{mg/dl}$ düzeyinden 1. ay sonunda $364.59 \pm 15.51 \text{mg/dl}$ ortalama düzeyine düşmüş ve tedavi sonunda ise $362.74 \pm 18.04 \text{mg/dl}$ olarak tespit edilmiştir. Aynı parametre haftada 2 gün tedavi alan grupta başlangıçta $431.67 \pm 18.52 \text{mg/dl}$, 1.ayda $433.12 \pm 15.45 \text{mg/dl}$ ve süre sonunda ise $368.46 \pm 18.63 \text{mg/dl}$ olarak bulundu. İstatistiki analizde; tedavi sonunda iki tedavi yaklaşımında istatiksel olarak anlamlı bulunmuşlardır ($p < 0.05$). Birbirleri ile karşılaştırılmalarında ise aralarında anlamlı bir fark gözlenmedi. ($p > 0.05$) Tablo I, Grafik XI.

Transferrin düzeyinin incelenmesi ise klasik tedavi grubunda başlangıç düzeyi olan $315.68 \pm 15.10 \text{mg/dl}$ değerinin 1.ay sonunda $255.21 \pm 23.71 \text{mg/dl}$ düzeyine düştüğünü göstermiştir. 3.ayın sonunda ise $253.92 \pm 12.63 \text{mg/dl}$ ortalaması elde edilmiştir. 2 gün tedavi uygulaması ise başlangıçta $302.17 \pm 12.97 \text{mg/dl}$ seviyesinden 1.ay sonunda $303.19 \pm 10.81 \text{mg/dl}$ ve 3.ay sonunda ise $257.92 \pm 13.04 \text{mg/dl}$ düzeyine düşmüştür. Yapılan istatistiki analizde tedavi sonunda yaklaşımların her ikisinde istatiksel olarak anlamlı olarak bulunmuşlardır ($p < 0.05$).

Ayrıca bu grupların birbirlerine karşıda üstünlüklerinin olmadığı gösterilmiştir ($p>0.05$) Tablo I, Grafik XII.

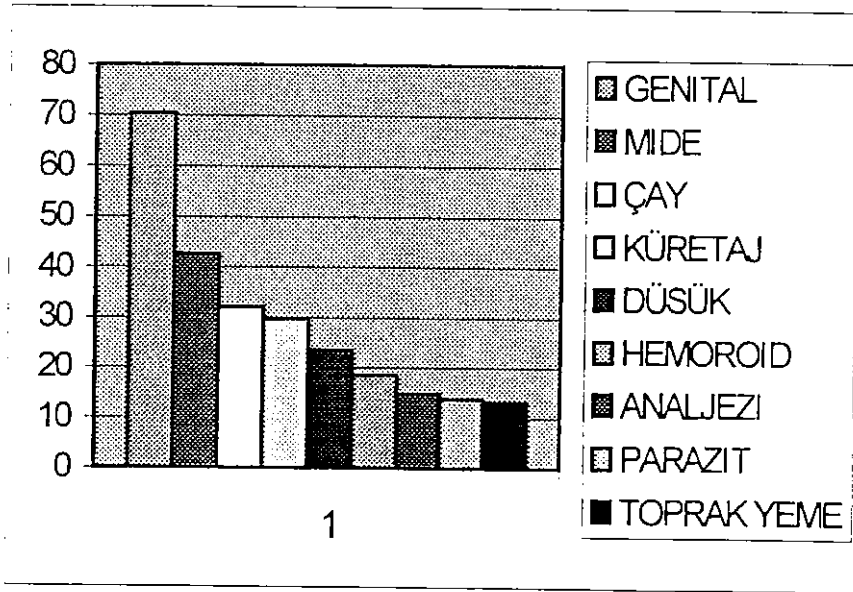
En önemli biyokimyasal parametrelerden birisi olan serum ferritin düzeyi klasik tedavi grubunda başlangıçta ortalama $23.20\pm3.88\text{ng/ml}$ düzeyinde iken, 1. ay sonunda $49.84\pm7.64\text{ng/ml}$, tedavi sonunda ise ortalama $53.29\pm5.50\text{ng/ml}$ bulundu. 2 gün tedavi protokolunu alan hastalar ise aynı süre içerisinde $22.19\pm3.80\text{ng/ml}$ değeri ile tedaviye başlamışlar, 1.ve 3. ayların sonunda sırası ile 41.48 ± 3.84 ve $44.52\pm4.43\text{ng/ml}$ ortalamasına çıkmıştır. İstatistiki analizde tedavinin 1.ayının sonunda 2 gün tedavisinin anlamlı olduğu anlaşılmış; tedavi sonunda ise her iki grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Grupların birbirlerine karşı değerlendirilmelerinde ise bir fark olmadığı anlaşılmıştır ($p>0.05$) Tablo I, Grafik XIII.

Her iki grubun demir eksikliği anemisi için etyolojik faktörler değerlendirmesi toplam 54 hastalık çalışma grubunda; analjezik kullanma alışkanlığı, çay tiryakiliği, genital yakınmalar, küretaj sayısı, hemoroid, mide yakınmaları, parazit öyküsü ve toprak yeme alışkanlığı açısından değerlendirilmişlerdir. Toplam olarak 8 hastanın (%14.8) ortalama 1 kutu/ay analjezik kullanma alışkanlığı olduğu saptanmıştır. Çay tiryakiliği (5 bardak/gün) 17 hastada (%31.8) olarak bulunmuştur. Hipermenore yada polimenore varlığı ile tanımlanan genital yakınmalar 38 olguda (%70.4) olguda varlığı ile en önemli etyolojik neden olarak görülmektedir. Hastaların ortalama doğum sayısı 2.26 olarak bulunmuştur . 13 hastanın (%23.4) daha önce düşüklerinin olduğu ve bunun ortalamasının 1.69 olduğu anlaşılmıştır. Yine hastaların 16'sında (%29.6) küretaj öyküsü vardı. Ortalama küretaj sayısı 1.68'dir Önemli etyolojik faktörler arasında olan mide yakınmaları 23 olguda (%42.6), hemoroidal yakınmalar ve hematokezya 10 hastada (%18.5) tespit edildi Parazitöz öyküsü ise 7 hasta (%13.8), toprak yeme alışkanlığı ise 7 hastada (%13) bulunmuştur. Grafik I

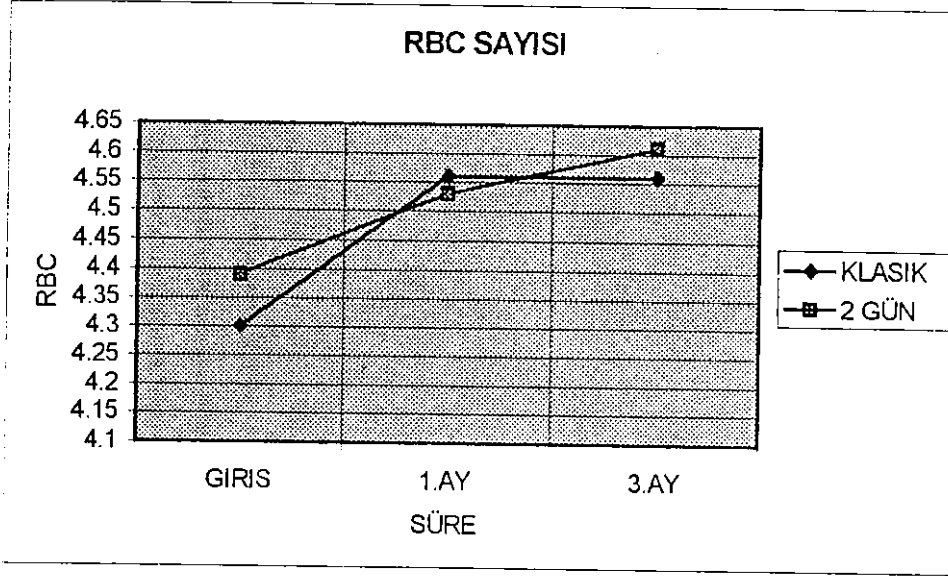
Grafik I. TABLO I: Grup I ve Grup II hastalarında çalışılan parametrelerin sonuçları

	KLASİK TEDAVİ			2 GÜN TEDAVİSİ		
	BAŞLANGIÇ Mean± SE	1.AY Mean± SE	3.AY Mean± SE	BAŞLANGIÇ Mean± SE	1.AY Mean± SE	3.AY Mean± SE
RBC	4.30±0.11	4.56±0.12	4.56±0.11	4.39±0.07	4.53±0.8	4.61±0.11
Hemoglobin	9.62±0.36	11.81±0.31	12.31±0.27	10.12±0.26	11.09±0.22	12.35±0.21
Hematokrit	29.78±1.07	35.48±0.90	36.24±0.77	30.84±0.68	34.11±0.53	36.53±0.64
MCV	68.44±1.57	76.08±1.65	80.75±1.70	69.76±0.2	74.46±1.71	79.44±1.51
MCH	22.62±0.71	25.33±0.67	27.33±0.73	22.96±0.59	24.63±0.55	26.69±0.64
MCHC	31.84±0.31	33.26±0.37	33.51±0.32	32.76±0.21	32.17±0.36	33.60±0.20
RDW	19.60±0.90	20.82±1.60	15.60±0.85	21.97±4.48	21.97±4.47	16.13±0.63
Trombosit	302.52±22.08	263.68±20.03	263.68±10.78	313.41±12.43	299.59±22.09	269.81±12.51
S. Demir	44.68±5.06	63.58±8.31	96.63±11.25	35.07±3.51	68.04±8.70	64.04±6.63
S.TDBK	450.97±21.57	364.59±15.51	362.74±18.04	431.67±18.53	433.12±15.45	368.46±18.63
S. transferrin	315.68±15.10	255.21±23.71	253.92±12.63	302.17±12.97	303.19±10.81	257.92±13.04
S. ferritin	23.10±3.88	49.84±7.64	53.29±5.50	22.29±3.80	41.48±3.84	44.52±4.43

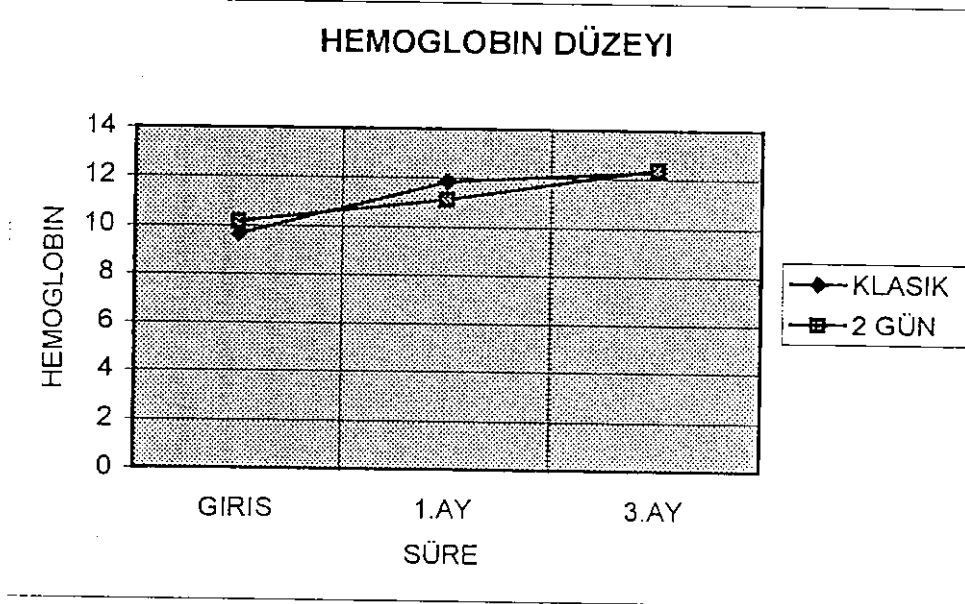
GRAFİK I: Her iki grubu oluşturan hastalarda etyolojik faktörlerin dökümü



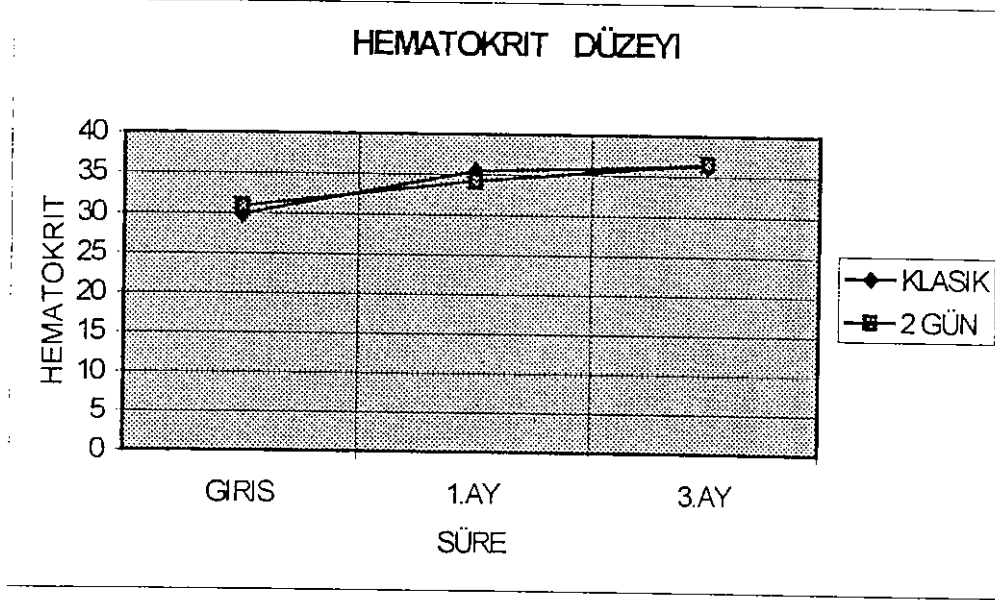
GRAFİK II: Her iki grubun RBC düzeyi için karşılaştırılması ($p>0.05$)



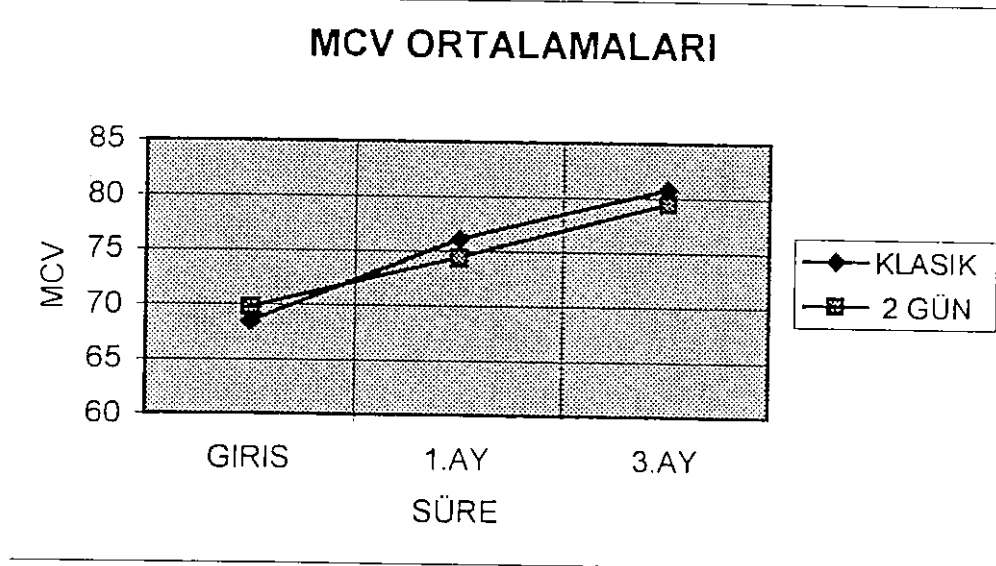
GRAFİK III: Her iki grubun hemoglobin düzeyi için karşılaştırılması ($p>0.05$)



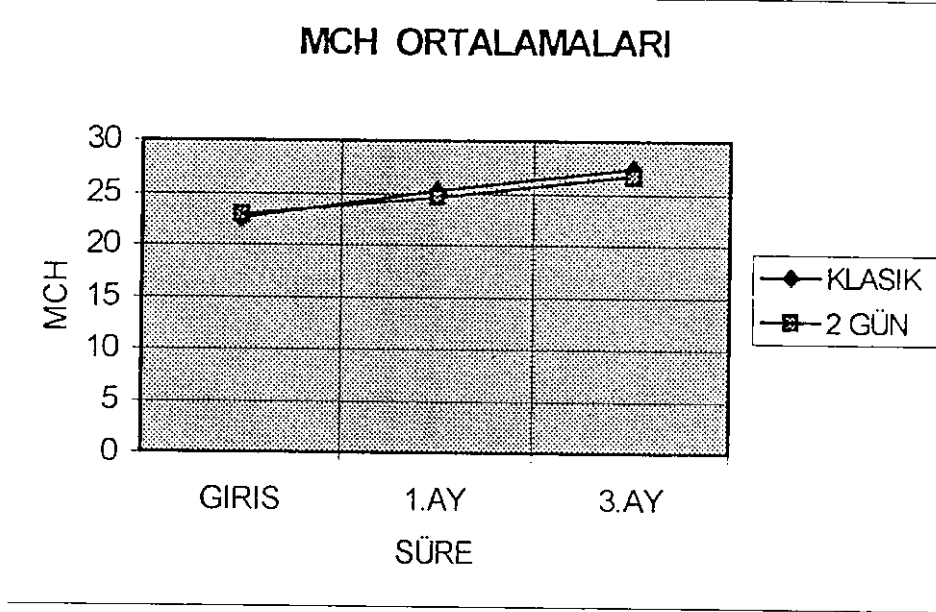
GRAFİK IV: Her iki grubun hematokrit ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



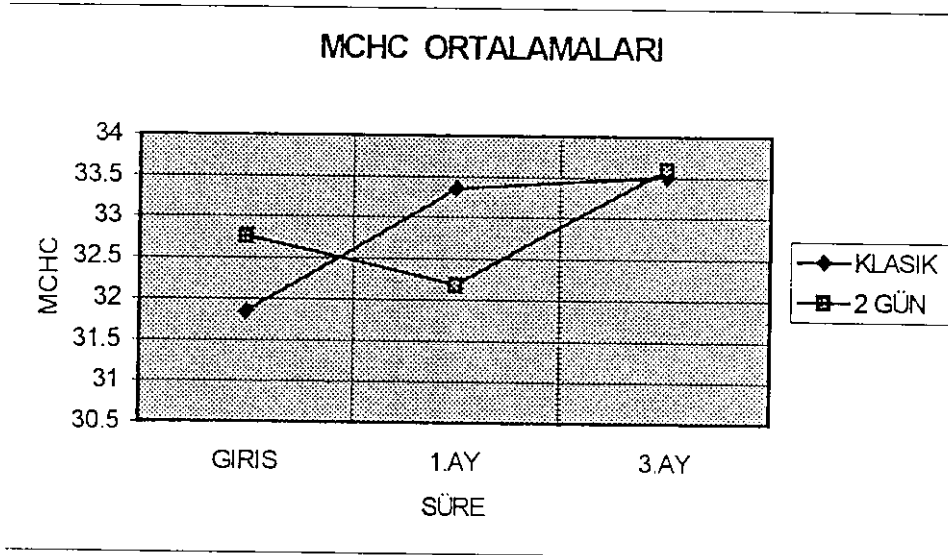
GRAFİK V: Her iki grubun MCV ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



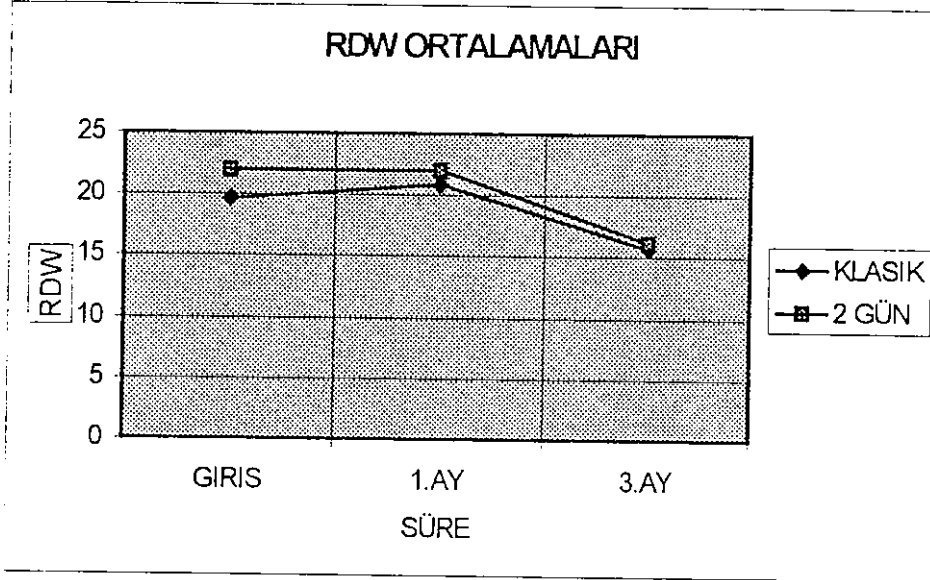
GRAFİK VI: Her iki grubun MCH ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



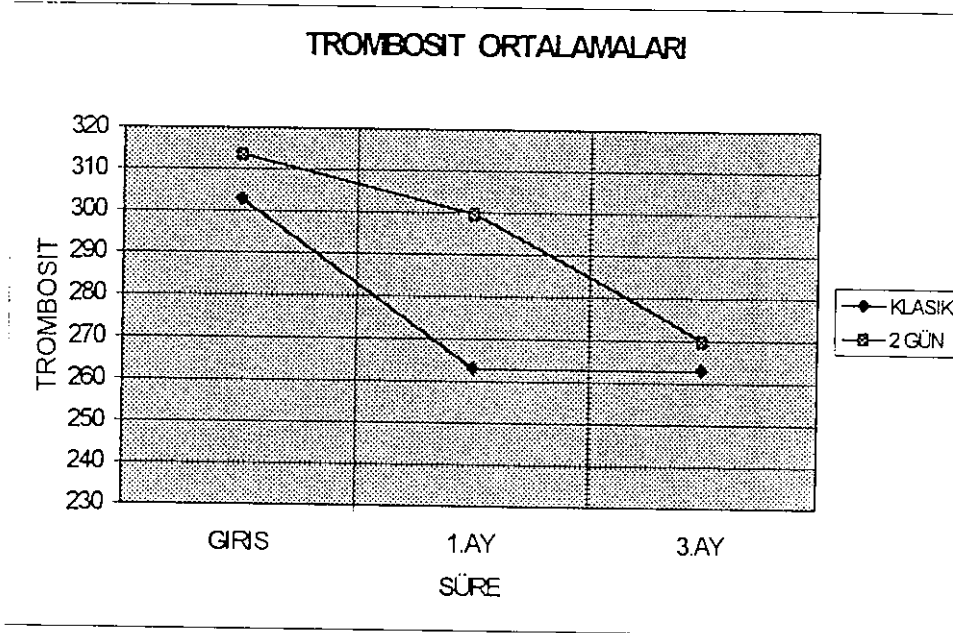
GRAFİK VII: Her iki grubun MCHC ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



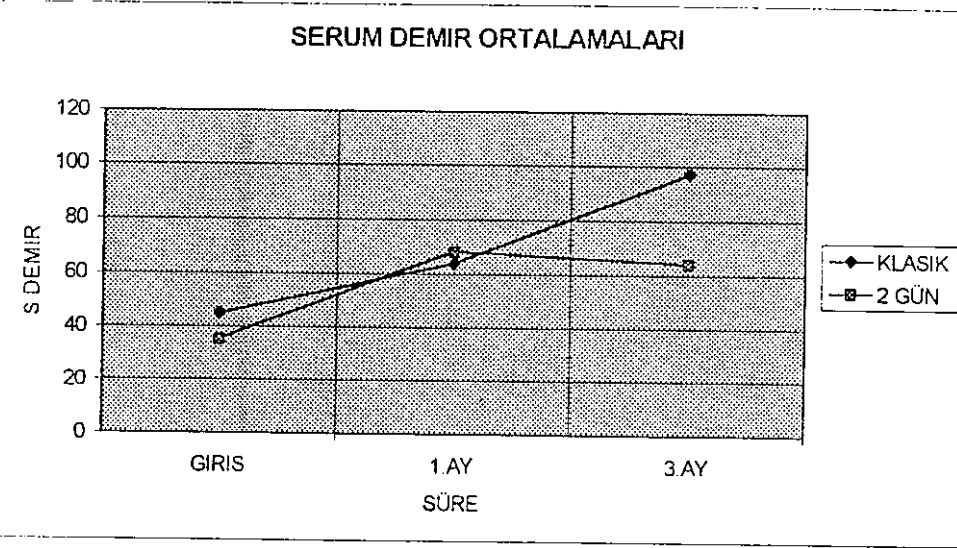
GRAFİK VIII. Her iki grubun RDW ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



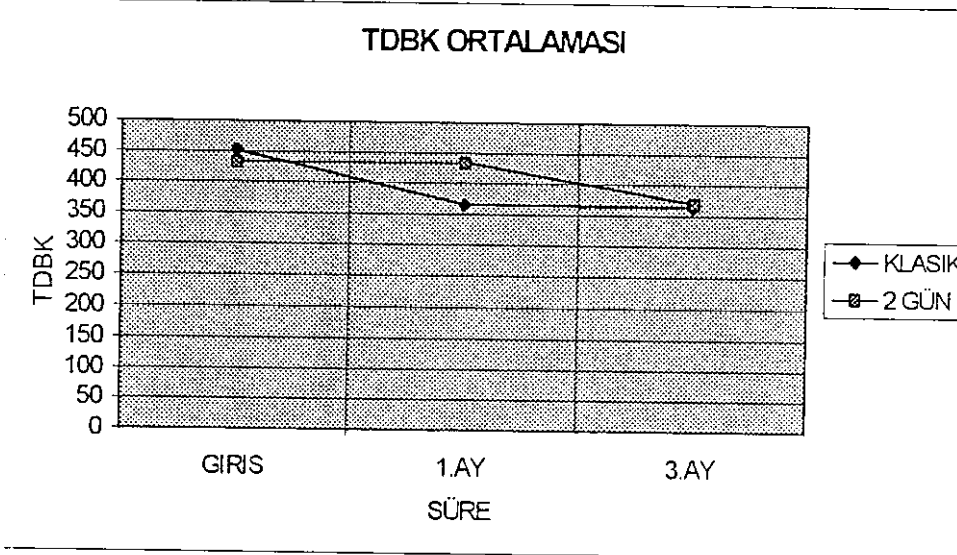
GRAFİK IX: Her iki grubun trombosit ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



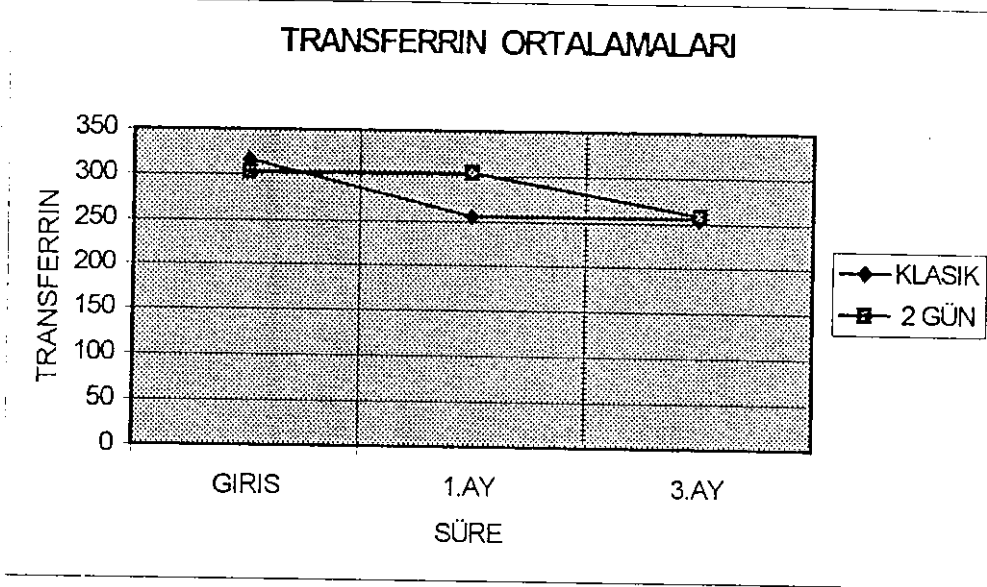
GRAFİK X: Her iki grubun serum demir ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



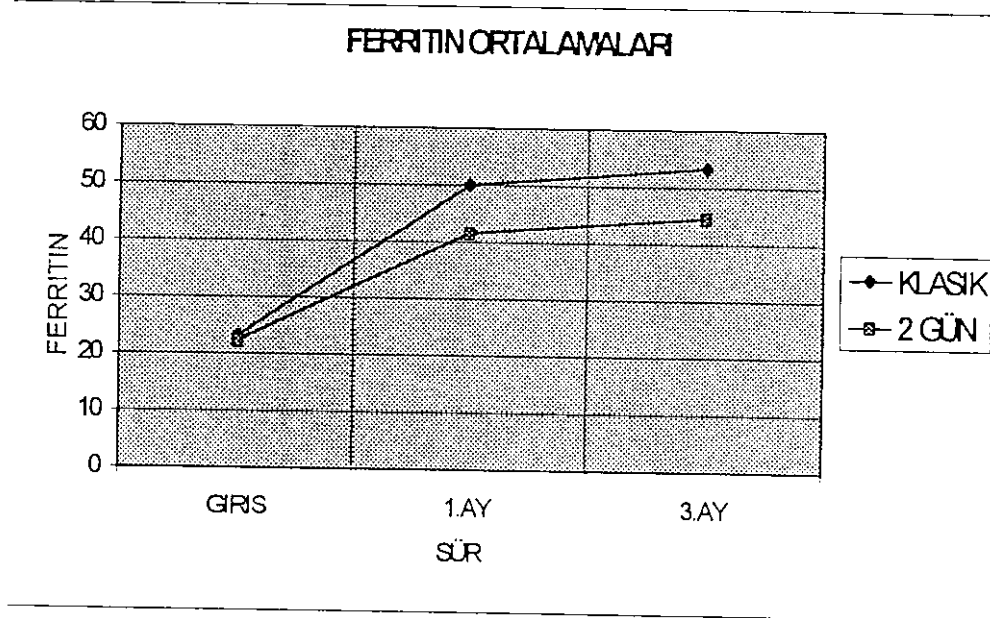
GRAFİK XI: Her iki grubun serum Total demir bağlama kapasitesi değerlerinin karşılaştırılması



GRAFİK XII: Her iki grubun serum Transferrin ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



GRAFİK XIII: Her iki grubun serum ferritin ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)



5. TARTIŞMA

Aralıklı ve düşük doz demir tedavisi 1990'lı yıllar ile birlikte öncelikle fizyolojik ve farmakolojik yaklaşımla ince barsak hücrelerinin demir emilim yeteneklerinin hücre yaşam süresi ile sınırlı olduğunun gösterilmesi ile başlamıştır^{5,43}. Hayvan çalışmalarında bu yaklaşımı destekleyen sonuçların elde edilmesi; gözleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde bir sağlık sorunu olan demir eksikliği ile mücadele için öncelikle yapılan çocuk ve erişkin çalışmalarına çevirmiştir^{18,10,20,21}. Dünya Sağlık Örgütünde desteklediği geniş ölçekli bu çalışmaların sonuçlandığı zaman tedavi protokollerini etkileyeceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı Türkiye için bir sağlık sorunu olan demir eksikliği anemisinin tedavisinde iki gün demir tedavisinin klasik tedaviye karşılık alternatif olup olmadığının değerlendirilmesi ve tedavi maliyetinin her iki grup için karşılaştırılmasıdır.

Çalışma parametrelerinden RBC sayısının; hem klasik hemde 2 gün tedavisi alan gruplarda başlangıçta $4.000.000/mm^3$ değerinin üzerinde olması bir çok çalışmacının demir eksikliği anemili hastalarda karşılaştığı bir durumdur. Anemi sırasında mutlak eritrosit sayısında azalma her zaman beklenmemelidir. Sonuçlarımız başlangıç değerlerimizin bir çok çalışma ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda RBC değerleri hem klasik hemde 2 gün tedavi alan hastalarımızda istatistiksel olarak tedavi süresi boyunca anlamlı değişiklikler göstermiştir. RBC'nin iki grup için kendi içinde değerlendirilmesi ise bu protokollerin birbirlerine karşı belirgin bir üstünlüklerini gösterememiştir. Bir çok çalışmacı RBC sayısı değişiklikleri ile demir eksikliği anemisi için ileriye dönük tahminde bulunmanın güçlüğü konusunda hem fikirdirler^{9,40}.

Buna karşılık diğer tam kan sayım parametrelerinden olan hemoglobin, hematokrit ve eritrosit indeksleri için daha net şekilde tanımlanan bazı değişikliklerden söz edilebilmektedir^{10,31,55}.

Çalışmacılar demir eksikliği anemisi sırasında intestinal epitel hücrelerinin belirgin olan demir açığını kapatmak üzere emilim kapasitelerini arttırdığını ve bu durumun özellikle tedavinin birinci ayı içerisinde hemoglobin ve hematokrit değerlerinde başlangıç değerinin %50'sine yakın oranda artışla birlikte olduğunu göstermişlerdir^{7,36}. Bir çok çalışmacı 1 aylık klasik demir tedavisinden sonra hemoglobin düzeyinde 1-2 gr/dl artış olması gerektiğini ileri sürmektedirler^{9,97}. Tedavinin sürdürülmesi artış oranlarının azalmakla birlikte devam ettiğini göstermektedir. Çalışmamızda hemoglobin ve hematokrit düzeyi uyumlu bir artış eğilimi içerisine girmiştir ve artış hızı benzer şekilde ilk aydan sonra yavaşlasada tedavi süresi boyunca artma eğilimini sürdürmüştür. İstatiksel açıdan değerlendirildiğinde, klasik tedavi ve haftada 2 gün tedavi yaklaşımları arasında tedavinin 1.ay içerisinde klasik tedavi yaklaşımının lehine sonuçlandığı görülmüştür; fakat tedavi süresi içerisinde bu fark kaybolmaktadır. Bu durumu açıklamak için bir kısım araştırmacılar demir emilim yeteneğinin tedavinin birinci ayı içerisinde daha fazla olmasına bağlamaktadırlar^{4,34,40,77}. Burada ayrıca demir depolarının dolmaya başlaması ile birlikte intestinal epitel hücrelerinin demir emilim yeteneklerinde azalma görülmektedir. Fairweather ve arkadaşları 50mg demir sülfat dozundan sonra sağlıklı bireylerde demir emiliminin belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir⁷⁴. Burada diyet demirinin belirgin olarak değişimini gözlemek için yapılması özellikle zamanla ilgili çalışmaların yapılmasına gerek vardır¹⁹. Tedavi sırasında hemoglobin değerinde görülen artış bireyin başlangıç Hemoglobin düzeyi ile yakından ilişkili görülmektedir. Düşük hemoglobin düzeyinde daha hızlı bir yükselme görülmektedir^{5,43,34}. Demir eksikliği anemisi tedavisinin en az 8- 10 hafta sürdürülmesi önerilir. Demir depolarının doldurulması ise daha düşük bir demir dozu ile 3- 6 ay arası bir süre devam etmelidir^{1,2,3,10,11,40,62}. Demir depoları oluşturulduktan sonra tedaviyi sürdürmenin bir yararı yoktur. Burada olaya neden olan durumun tedavi edilmesi gerektiği

unutulmamalıdır^{4,54}. Tedavinin planlanması ve sürdürülmesinde kaybın şiddeti ve nedeninin üstesinden gelinmelidir^{34,40}.

Ayrıca tedavi süresinin uzaması ile birlikte ilaç uyum sorunları ve yan etkilerin belirginleşmesi nedeni ile beklenen tedavi başarısının daha düşük olmasının şaşırtıcı olmaması gerektiği bazı çalışmacılar tarafından rapor edilmiştir^{16,33,40}. Demir dozlarının intestinal mukozaya yaşam siklusuna uygun olarak verilmesi ile fizyolojik veriler sağlanmıştır. Kısa dönemli sağlıklı Amerikalı kadınlarda yedi günlük aralıklarla verilen radyoaktif demir uygulamasının her gün tedavi yaklaşımına karşı üstünlüğü gösterilememiştir⁷⁸.

Klasik tedavi yaklaşımı ile birlikte 2 gün tedavisi uygulaması eritrosit indeksleri olan MCV, MCH, MCHC değerlerindedir neden olmuştur. Tedavi sonu değerleri her iki grupta normal sınırlar içerisine girmiştir. Ayrıca anemi tablosu ile belirgin etkileşim gösteren RDW değerinde düştüğü normal sınırlara yaklaştığı görülmüştür. İstatistiki analizde her iki tedavi yaklaşımının eritrosit indekslerini anlamlı olarak etkilediği ($P<0.05$) ve her iki yaklaşım arasında bir fark olmadığını göstermektedir ($p>0.05$). Bir çok çalışmacı eritrosit indekslerinden MCV ve RDW'nin tedavi altında en belirgin değişikliği gösteren parametreler olduğunu belirtmişler ve tedavi başarısını ölçmedeki hassasiyeti üzerinde durmuşlardır^{4,30,32,34,40,54}. MCH ve özellikle MCHC daha geç gözlenen değişiklikler oldukları için hassas bir parametre olarak kabul edilmemektedirler^{1,10,40}.

Demir eksikliğinde trombosit sayısı genellikle yüksek olarak bulunur⁴⁰. Bizim çalışmamızda ise trombosit sayısı normal sınırlar içerisinde bulunmuş; tedavi süresi içerisinde hafif bir düşme göstermiştir. İki tedavi yaklaşımı içinde bu durum istatistiksel bir anlamlılık göstermemektedir. Ayrıca tedavi sırasında trombosit sayı düşüklüklerindeki rapor eden çalışmalarda vardır^{3,16,40}.

Biyokimyasal parametrelerden olan demir, TDBK, transferrin ve ferritinde ise öncelikle serum demir değişikliklerimiz klasik tedavi alan grupta 1 .ayın sonunda %42.3 ve tedavi sonunda ise tedavi başlangıcına göre %111'lik bir artış göstermiştir. Klasik tedavi alan hastalarımızda 1-3. aylar arası demir düzeyi kendi içinde %51.9 oranında artmıştır. 2 gün tedavi alan hastalarımızda ise birinci ayın sonunda %94 ve tedavi sonunda; tedavi başlangıcına göre %82.62'lik bir artış gözlenmiştir. Tedavinin 1-3. ayları arası ise artış oranında %5.87'lik bir düşme oluşmuştur. TDBK değerleri bu parametrenin otoanalizörde standardize edilme gücünü nedeni ile analizörün kendisinde kullandığı $TDBK (mg/dl) = \text{transferrin} / 0.7$ formülünden elde edilmiştir⁷⁶. Demir değerinde artma ile uyumlu olarak TDBK değeri her iki tedavi yaklaşımında azalma göstermiştir. Bu azalmanın tedavi süresince her iki grup içinde anlamlı olduğu anlaşılmıştır ($p < 0.05$). Grupların karşılaştırılması ise aralarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p > 0.05$). Transferrin düzeyinde de benzer şekilde eritrositler demir alımını arttırdıkça düzeyinde azalma gösteren bir parametre olmuştur. Tedavinin başlangıcı ile sonu arasında değerinde klasik tedavi grubunda ortalama olarak %19.68 azalma görülmüş buna karşılık 2 gün yaklaşımında ise %14.9 azalma gözlenmiştir. Her iki tedavi yaklaşımında gözlenen transferrin değerindeki düşme demir ve TDBK değerleri ile birlikte anlamlılık taşımakta olup tedavinin etkisini gösteren bir parametre olarak görülmektedir. Tedavi süresince hem klasik tedavi hemde 2 gün tedavisinin etkinliği istatistiki olarak gösterilmiş olup ($P < 0.05$); bu yaklaşımların kendi içlerinde değerlendirilmeleri ise birbirlerine karşı üstünlükleri olduğunu göstermemiştir ($p > 0.05$).

Depo demirinin en önemli göstergesi olan serum ferritin düzeyi klasik tedavi alan hastalarımızda birinci ay içerisinde %115'lik bir artış göstermiş tedavi süresi sonunda ise başlangıç değerine göre %130.69'luk bir artış değerine ulaşmıştır. Tedavinin 1-3. ayları arasında ise artış sürmekle birlikte dönem içi artış oranı %6.92 olmuştur. Hızdaki yavaşlama dikkat

çekicidir. Haftada 2 gün tedavisi alan hastalarımızda ise 1.ay sonunda ferritin değeri %86.09'luk bir artış göstermiş tedavi sonunda ise başlangıca göre artış oranı %99.73 olarak bulunmuştur. Tedavinin 1-3. Ayları arasındaki dönemde ise klasik tedavi yaklaşımına benzer şekilde %7.32 ile sınırlı kalan bir artış eğilimini sürdürmüştür. Diğer parametrelerimize benzer şekilde ferritin düzeyindeki değişiklikler her iki çalışma grubu için için kendi içinde anlamlı olarak bulunmuştur($p<0.05$). Grupların birbirlerine karşı yorumlanmalarında ise belirgin bir fark olmadığı görülmüştür($p>0.05$).

Çalışmamızda biyokimya laboratuvarımızda demir eksikliği anemisi için bakılabilen tüm parametreler kullanılmıştır. Literatürde değerlendirilen parametrelerde ise çeşitli testlerin birlikteliği değerlendirilmiştir. Bunlar arasında Romslo ve arkadaşları serum demir, SDBK, serum ferritin ve eritrosit serbest protoporfirin düzeyini demir eksikliği tanısı için kullanılmasını önermektedirler³¹. Gün içerisinde bile belirgin değişim gösteren serum demiri sağlıklı bireylerde bile görülen farklılıklardan dolayı düzeyi yorumlarken dikkat gerektirmektedir^{7,31}. Bir kısım çalışmacı ise sadece eritrositler ile ilgili temin edilebilecek parametrelerin ayrıntıya inilmesine gerek kalmadan olguların değerlendirilmesi için yeterli olduğunu ve serum ferritin düzeyi tayininin maliyeti arttırdığını ifade etselerde CBC parametrelerinin bazı hastalıklarda çakışması bu yorumun yetersiz kaldığını düşündürmektedir³⁵. Birgegaard ve arkadaşları; serum ferritin düzeyindeki düşme ile eritrosit protoporfirin düzeyindeki artmanın erken ve sabit bulgular olarak dikkat çektiğini; serum demir düzeyinin ise bunu izlediğini ileri sürmüşlerdir³¹

Bir çok çalışmada düşük serum ferritin düzeyi demir eksikliği tanısı koydururken; demir eksikliği tablosunda durumun şiddetini gösteren bir parametre olarak değerlendirilmemiştir^{32,33}. Aynı şekilde serum demiri, TDBK ve transferrin saturasyonunda hassas göstergeler olmadığı ifade edilmiştir. Demir eksikliği ve kronik hastalık anemisinin çakışması bu konudaki başlıca

sorun nedenidir³³. Bazı çalışmacılar demir eksik eritropoezin en iyi göstergesinin eritrosit protoporfirini ve MCV düzeyi olduğunu ileri sürmektedirler. Her ikisinde avantajları ve dezavantajları vardır. Her ikisinde transferrin saturasyonuna göre daha stabildirler.

Biyokimyasal parametrelerin demir emilim fizyolojisi ile uyumlu bir seyri görülmüştür. Tablolardada görüleceği üzere tedavinin başladığı dönemde 1. ay içerisinde her iki tedavi yaklaşımı benzer şekilde yüksek emilim oranları sergilemişler ve bu oran tedavinin 1.ve 3. ayları arasında depo demir artışı ile uyumlu olarak emiliminin sınırlanması ile daha düşük bir hızda sürdürülmüştür. 2 gün tedavisinde klasik tedavinin %28.57'si uygulanmasına rağmen görüleceği üzere depo demiri uygulanan dozun emilimine paralel bir seyir göstererek biraz daha düşük son değerine ulaşmış ve her iki grubun kendi içlerinde anlamlı bir seyir gösterdikleri ve birbirlerine karşı bir üstünlüklerinin olmadığı gözlenmiştir. Biyokimyasal değerlerimizin hematolojik parametrelerimiz ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Bu konuda yapılan çalışmaların büyük bir kısmında aralıklı düşük doz demir tedavisinin uygulanması hematolojik ve biyokimyasal parametreler üzerinde verilen dozlarla uyumlu olarak değişiklikler göstermiştir. Çalışmacılar farklı doz ve protokollerin denenmesi ile uygun bir doz profilinin çıkarılması için büyük ölçekli seriler üzerinde çalışmaktadırlar^{18,20,74,75,79,80,81,82,83}

Demir emilimi sırasında barsak mukoza hücrelerinin aktif bir görevi olduğu açıktır. Burda mukoza hücreleri gereksinime göre emilimi düzenlemekte gereksinim fazla ise emilim artışına karşılık doygunluk durumunda azalmış emilim hızı ortaya çıkmaktadır^{5,43}. Sıçanlarda yapılan çalışmalar belirli bir test dozundan en az 3 gün önce verilen demir preparatlarının etkisi olduğunu göstermişlerdir. İlaç dozlarının 24 saat içerisinde peşpeşe verilmesi additif bir etki göstermemiştir⁷⁴. Pollack ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları benzer bir çalışmada 5 gün ara ile demir preparatı verilen olgularda emilim artışının ortaya çıktığını göstermişlerdir. Her iki

çalışmadada emilim üzerinde en önemli faktörün mukoza hücrelerinin ve hücre içi demir emilimi ile ilgili komponentlerin olduğu ileri sürülmüştür^{18,19}.

Ratlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında Wright ve arkadaşlarıda günlük tedavinin; 3 günde bir verilen demir tedavisine göre bir avantajı olduğunu gösterememişlerdir. Her gün tedavi alan grup ile karşılaştırıldığında tedavi sonunda belirgin bir fark olmadığı anlaşılmıştır. Burda sadece tedavi sonu etkinlik değil aynı zamanda demir eksikliği tablosunun düzelme hızında göz önüne alınması gereken bir faktör olduğuna işaret etmişlerdir¹. Fairweather ve arkadaşlarının yaptıkları rat çalışmalarında test demir dozu verilmesinden sonra barsak hücrelerinin normale dönmesi ortalama 54 saat sürdüğünü göstermişlerdir. Hanh ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarında ince barsak mukoza epitelinin bu metalle yüklenmesi sonucunda demir emiliminin negatif yönde etkileneceği lehine yeni kanıtlar sunmuşlar ve daha önceki çalışmalara benzer şekilde demir ile doyumluğa ulaşan hücrelerin yaşam siklusunu doldurana kadar emilime devam edemeyeceği hipotezini ileri sürmüşlerdir. Burda özellikle mukoza hücreleri, reseptörler ve hücre içi ileticilerin etkinliği üzerinde durulmaktadır^{10,11,74}. Bu gelişmelere bağlı olarak aralıklı ve daha düşük doz uygulamasının etkin tedavi protokolu olarak geçerliliğinin araştırılması gündeme gelmiştir⁷⁴.

Hayvan çalışmalarının ardından gelişmekte olan ülkelerde öncelikle çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar aralıklı doz tedavi yaklaşımını destekleyen sonuçlar vermiştir. Solomon ve arkadaşlarının ile Schultink ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda sırasıyla gınaşırı veya üç günde bir tedavi protokolleri 2-7 yaş çocuklarda uygulanmış; tedavilerin etkinliği ile birlikte yan etkilerin daha az olduğu gösterilmiştir^{18,20,21}.

Cook ve arkadaşlarının günde birden daha az sıklıkta demir preparatlarının veriminin klasik tedaviden anlamlı üstünlüğü gösterilemediğinden haftalık tedavi yaklaşımlarının yararı sorgulanmıştır. Haftada bir gün 50mg demir uygulamasının demir eksikliği olmayan bireylere

vermeleri tahmin edileceği üzere düşük doz nedeni ile emilimin klasik tedavi alan bireylere göre %13 düşük olması ile sonuçlanmıştır⁸³. Bu yüzden haftada bir gün tedavi alan grup için başarı oranlarının daha düşük olması şaşırtıcı olmamalıdır. Bu durumun üstesinden gelmek üzere tedavi süresinin uzatılmasının çözüm olabileceği ileri sürülmüştür. Haftada bir 50 mg/gün uygulaması sağlıklı olgulara 0,62mg demir/gün katkıda bulunurken; anemik hastalarda 1,5 mg/gün düzeyine kadar bu katkının arttığını göstermektedir. Burada ayrıca besinler ile alınan demir miktarları da ilaçla alınan miktara eklenmelidir³⁶. Çinde yapılan bir çalışmada ise 120 mg/hafta uygulamasının 4 ay boyunca süren bir tedavi sırasında 60 -120mg/gün uygulaması kadar etkin olduğu gösterilmiştir⁸⁴. Benzer tedavi etkinliği Guatemalada yapılan 120 mg/gün uygulaması yanında 180 mg/hafta uygulaması ilede gözlenmiştir⁴⁰.

Tedavi uygulaması yapılan her iki grupta yan etkileri objektif olarak değerlendirecek bir form oluşturulamadığından; hastalara öncelikle Gastrointestinal sistem yakınmaları olup olmadığı ve ilaçların aç karna alınması önerildiğinden karın ağrısı , bulantı kusma yakınmaları olup olmadığı sorulmuş ve klasik tedavi grubunda yan etki oranı %30 olarak saptanmıştır. Buna karşılık haftada 2 gün tedavi grubunda toplam olara gözlenen yan etki oranı %6 olarak saptanmıştır. Hastalarımızın %43.6'sında tedavi öncesinde mevcut olan mide yakınmalarının tedaviye ait yan etkilerden ayrılmasının yarattığı güçlük nedeni ile hastalarımızdaki gerçek üst gastrointestinal sistem yan etkilerinin oranını veremiyoruz. Ayrıca her iki grupta hasta sayısının sınırlı olması nedeni ile sonuçların dikkatle yorumlanması gerektiğine inanıyoruz.

Haftada iki gün tedavi yaklaşımının klasik tedavi protokolünden istatistiki olarak farksız olduğunun anlaşılması; asgari 3-6 ay tedaviler alan hastaların ekonomik olarakta tedavi maliyetlerinin değerlendirilmesine yol açmıştır. Klasik tedavi protokolünde 9/97 tüketici verileri ile aylık tedavi maliyeti 1.480.000 TL, günlük tedavi maliyeti ise 49.333 TL olarak saptanmıştır Toplam tedavi maliyeti tedavi süresine bağlı olarak 4.440.000- 8.880.000 TL

arasında değişmektedir. Haftada iki gün tedavi alan hastalarda ise aylık tedavi bedeli 370.000 TL günlük tedavi bedeli 46.250 TL olarak bulunmuştur. Toplam maliyet ise tedavi süresinden etkilenerek 1.110.000-2.220.000 TL arasında oynamaktadır. İlaç teknolojisinde dışa bağımlı ve geliştirmekte olan ülke konumundaki ülkemiz için 9/97 itibarıyla Amerikan doları baz alınarak klasik tedavinin maliyeti 30cent/gün ve toplamda 52.23 Amerikan doları ve 2 gün tedavisinin 27cent/gün ve toplam süre için 13.05 Amerikan doları olduğu görülmektedir tedavi yaklaşımları arası fark olan 39.18 dolar 3 hastanın daha tedavi edilebilmesi için kullanılabilir kaynak oluşturmaktadır.

Türkiyede bu konuda yapılan ilk çalışma olarak; 2 günlük tedavi yaklaşımında anemiyi düzeltmede klasik tedavi gibi etkili olduğu gösterilmiştir. Düşük maliyeti, yan etkilerinin azlığı ve tedavi etkinliğinin gösterildiği bu tedavi yöntemi rutin uygulamada yaygınlaşması ile dahada anlamlı olabilir.

6. ÖZET

Demir eksikliği anemisi; demir depolarının hematopoez için yetersizliği ile oluşan küçük ve soluk eritrositlerle karakterize edilen bir hastalıktır. Başta gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar ve çocuklar olmak üzere tüm dünyada en sık görülen anemi nedenidir. Bu hastalık için klasik tedavi 160 mg/gün dozunda 3-6 ay süreyle demir preparatlarının kullanımınıdır. Tedaviye uyum güçlükleri, ilaca ait yan etkiler nedeni ile kronik bir sorun olmayı sürdürmektedir. Aralıklı ve düşük doz tedavinin alternatif bir tedavi seçeneği olarak etkinliğini ölçmek üzere; haftada 2 gün 160mg/gün tedavisinin klasik tedaviye alternatif olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışma; klasik demir tedavisi uygulanan yaşları 17-67 arasındaki (n=25) kadın hastalar ile haftada 2 gün demir tedavisi uygulanan yaşları 17-52 arası (n=29) değişen kadın hastalardan oluşturuldu. Hastalara 3 ay süre demir²⁺ tedavi uygulandı.

Tedavi sonuçlarını değerlendirmek üzere; tam kan sayımı (RBC, hemoglobin, hematokrit, MCV,MCH,MCHC,RDW, trombosit) ve biyokimyasal analizlerden serum demiri TDBK, serum ferritini ve serum transferrin düzeyleri çalışıldı.

Çalışmamızın sonuçları haftada 2 gün demir tedavisinin klasik tedavi yaklaşımı gibi tedavi sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı etkilediğini gösterdi. (p<0.05) Her iki tedavi yaklaşımı arasında istatistiksel olarak farksız bulundu. (p>0.05)

2 günlük tedavi yaklaşımının demir eksikliği anemisini düzeltmede klasik tedavi gibi etkili olduğu bulunmuştur. Düşük maliyeti, yan etkilerinin azlığı ile tedavi etkinliğinin gösterildiği bu tedavi yöntemi rutin uygulamada yaygınlaşması ile dahada anlamlı olabilir.

7.KAYNAKLAR

- 1- Duffy T. Chapter 132 microcytic and hypochromic anemias Bennett.CJ, Plum F edi, Cecil textbook of Medicine WB.Saunders, 1996, 839-843 20. Edition
- 2- Türköz Sucak G. hipokrom mikrositik anemiler İliçin G.,Biberoğlu K., Ünal S, Temel İç Hastalıkları I.baskı Güneş Kitabevi .1996, cilt1,1184-1186
- 3-Massey CA. Microcytic anemia Differential diagnosis and management of iron deficient anemia North Clinics of America 1992, 76;3:549-566
- 4- Lee. RG. Microcytosis and the anemias associated with impaired hemoglobin synthesis Lee. RG.,Bitchell CJ., FoersterJ., Athens WJ., Lukens NJ. Wintrobe Clinical Hematology 1993 Chapter 25. 791-807
- 5- Karacebe A.Demir eksikliğine bağlı hastalıkların bilimsel temeli (Derleme) Turgut yayıncılık 1995:5-48
- 6- Woodley M, Whelan A. Manual of Medical Therapeutics Washington University manual 1992,342-345
- 7- Frankel PE Iron deficiency anemia Berkow R, Fletcher JA. Merck Manual sixteenth edition merck research lab.1992, 1147-1150
- 8- Bathwell TH. Overview and mechanism of iron regulation. Nutr Rev.1995; 9,53: 237-45.
- 9- Müftüoğlu E Demir eksikliği anemisi; Klinik Hematoloji, Güneş Kitabevi 1995: 40-48
- 10- Fairbanks FV. the Anemias Mazzlo JJ Manual of Clinical hematology, 1994 second edition chapter 2:17-38
- 11- Brigden ML. Iron deficiency anemia Every case is instructive..Postgrad Med. 1993; 93,4: 181-2.
- 12- Yip R. Iron deficiency:contemporary scientific issues and international programmatic approaches.(Abstract). 1994; 124,8:1479s-1490s.

- 13- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: the global perspective. (Abstract). *Adv. Exp Med Biol.* 1994; 356: 219-28.
- 14- Herberg S, Galan P. Nutritional anemias. (Abstract). *Baillieres Clin Hematol.* 1992; 5,1: 143-68.
- 15- Cook JD. Iron deficiency anemia. (Abstract). *Baillieres Clin Hematol.* 1994; 7,(4): 787-804.
- 16- Baynes RD, Cook JD. Current issues in iron deficiency. *Current Opinion in Hematology.* 1996; 3: 145-149.
- 17- Bridges RK., Bunn HF., Microcytic anemia Kisselbacher KJ., Braunwald E ed. *Harrison Principals of Internal Medicine International edition 13. edition Mcgraw Hill 1994, 1721-1726*
- 18- Fairweather-Tait S, Wright A.J.A. The influence of previous iron intake on the estimation of bioavailability of Fe from a test meal given to rats. *British J of Nutrition.* 1984; 51: 185-191.
- 19- Fairweather-Tait S, Minski M. Studies of iron availability in man using stable isotope techniques. *British J of Nutrition.* 1986; 55:279-285.
- 20- Wright AJ, Southon S. The effectiveness of various iron supplementation regimens in improving the status of anemic rats. (Abstract). *Br J Nutr.* 1990; 63, (3) :579-85.
- 21- Cook J.D. Iron supplementation is less better. (Letter). *The Lancet.* 1995;346: 587
- 22- Roodman D Spivak J *anemi el kitabı medica inc co. Turgut yayıncılık*1991: 3-25
- 23- Coenen J.L.L.M, Van Dieijen- Visseer M.P, Van Pelt J. Measurements of serum ferritin used to predict concentrations of iron in bone marrow in anemia of chronic disease. *Clin. Chem.* 1991; 37,4: 560-563
- 24- Cook J, Carriaga M, Kahn S. Gastric delivery system for iron supplementation. *The Lancet* 1990; 335:1136-39.
- 25- Charache S, Gitelsohn M, Allen Hcox C. Noninvasive assesment of tissue iron stores. *Am J Clin Pathol.* 1987; 88: 333-337.

- 26- Strain J, Thompson K, Barker M. Iron sufficiency in the population of Northern Ireland: estimates from blood measurements. *British J of Nutrition*. 1990; 64, 219-224.
- 27- Preziosi P, Hercberg S, Galan P, Devanlay M. Iron status of a healthy French population: factors determining biochemical markers. *Ann Nutr Metab*. 1994; 38: 192-202.
- 28-- Expert scientific working group. Summary of a report on assesment of the iron nutritional status of the United States population. *The American Clinical Nutrition*. 1985; 42: 1318-1330.
- 29- Dallman P. Iron deficiency does it matter? *Journal of Internal Medicine*. 1989; 226:367-72
- 30- Beutler E. The common anemias. *JAMA*. 1988; 259, 16:2433-37
- 31- Romslo I a laboratory approach to patients with iron deficiency in general practice *Eur J nutr*. 1994, 45 55-66
- 32- Cook JD Skikne BS iron deficiency defination and diagnosis *J. of internal medicine* 1989, 226:349-355
- 33- Cook JD Skikne SD Baynes RD iron deficiency the global perspective - Hershko C. *Progress in iron research*. Plenum press 1994 :219-228
- 34- Arthur CK, Isbister JP iron deficiency misunderstood, misdiagnosed, mistreated *Drugs*. 1987, 33:171-182
- 35- Editorial Board NIH screening for iron deficiency anemia NIH press 1995; 1-12
- 36-Uwe HF, Wahlers L, Dermietzel R, Gerlach H, Kreuzfelder E. Demirin öyküsü Turgut yayıncılık 1990 1-20
- 37- Dallman RP, iron deficiency and the immune response *Am J.Clin.nutr*. 1987, 46, 329-34
- 38- Gross R, Schultin K W. Treatment of anemia with weekly iron supplementation. (Letter). *The Lancet*. 1994; 344: 821.
- 39- Viteri FE. Weekly compared with daily iron supplementation. (Letter). *Am J Clin Nutr*. 1996; 63: 610-14.

- 40- Fairbanks FV, Beutler E. Iron Deficiency, Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T. ed. Williams Hematology fifth Edition. Mc Graw Hill 1991. chapter 46: 490-511
- 41- Dinçol G. Demir eksikliği anemisi Büyüköztürk K. İÇ HASTALIKLARI cilt 1 1992 435-438
- 42- Yip R. Dalman P causes of anemia Am J. Clin.Nutr. 1987;46:1295-1300?
- 43- Clement A.F. Cook DJ Iron deficiency Amer. J. Clin. Nutr. 1984 39: 471-477
- 44- Staszewski H. Demir eksikliği anemisi Klinikte laboratuvar. Literatür dergisi. Ocak 1997 publica iletişim 13-14
- 45- Rouault AT Iron physiology and iron overload American society of Hematology Education Program Book Brittham MG, Olivieri FN, 1995;177-186
- 46- Fairbanks FV, Beutler E. Iron metabolism Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T. ed. Hematology Fifth Edition. Mc Graw Hill 1991 Chapter 34: 369-377
- 47- Britton R, Ramm G, Olynyk J. Pathophysiology of iron toxicity. Hershko C. Progress in iron research Plenum press 1994, 239-253
- 48- Smith. T. D. Oral demir tedavilerinin evrimi Güvenilir demir tedavisi sempozyum 91,1991; 107-111
- 49- Editor report NIH Screening for iron deficiency anemia (review) 1995,1-12
- 50- Lash A, Saleem A. Iron metabolism and its regulation. A review. (Abstract). Ann Clin Lab Sci. 1995; 25:1, 20-30
- 51- Lipschitz AD. Iron deficiency anemia Stein HJ ed Internal Medicine International edition 4. edition 1994; 835-845
- 52- Joosten E, Dereymaeker L, Pelemans W, Hiele M. Significance of low serum ferritin level in elderly in patients. (abstract). Postgrad Med. 1993; 69,811:397-400.

- 53- Gabrielli GB, DeSandre G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron deficiency anemia.(Abstract) *Hematologica*. 1995; 6,80: 518-20.
- 54- De loughery T. Diagnosing iron deficiency What test if any (review) *washington University Internet* 1997 1-5
- 55- Worwood M. Serum ferritin. *Clinical Science*. 1986;70: 215-220
- 56- Herbert V. Iron disorders can mimic anything, so always test for them.(Abstract). *Blood Rev*.1992; 6,3: 125-32.
- 57- Hastka J, Laserre JJ,Schwarzbeck A.Laboratory tests of iron status :correlation or common sense.(Abstract). *Clin Chem*. 1996;42,5:718-24.
- 58- Kahn R, Romslo I, Lamvik J. Anemia in general practice. *British Journal of Nutrition*. 1994; 58: 41-45
- 59- Yip R, Johnson C,Dallman P. Age related changes in laboratory values used in diagnosis of anemia and iron deficiency. *Am J clin. Nut*. 1984; 39: 427-436
- 60- Romslo I,Lamvik J, Kahn J. Anemia in general practice which laboratory tests are requested - how are the results interpreted and what are the consequences to patient care. *British Journal of Nutrition*. 1994; 58: 46-54
- 61- Dallmann P, Yip R, Johnson C Prevalance and causes of anemia in united states *American J Clin. Nutr*. 1984, 39 :437-445
- 62- Simmons WK. Control of iron and other micronutrient deficiencies in the English speaking Caribbean. (Abstract) *Bull Pan Am Health Organ*. 1994; vol.28,supp. 4,302-11.
- 63- Fogelholm M, Alopaeus K, Silvennoinen T. Factors affecting iron status in non pregnant women from urban South Finland. *European J of Clinical Nutrition*.1993;47: 567-574.
- 64-WHO report Iron deficiency anemia prevalence 1994 ,1-4

- 65- Kocak R, Alparslan ZN, Agrida G. The frequency of anemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. (Abstract). *Eur J Epidemiol.* 1995; 11,2: 181-4.
- 66- Gordon S, Bensen S, Smith R. Longterm follow up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation. (Abstract). *Am J Gastroenterol.* 1996; 91,5: 885-9
- 67- Mach-Pascual S, Darbellay R, Pilotto P. Investigation of microcytosis: a comprehensive approach. *Eur J Haematol.* 1996;57: 54-61.
- 68- Thomson W, Meola T, Lipkin M. Iron deficiency anemia. *Arch Intern Med.* 1988; 148:2128-2130
- 69- Van zaben D, Bieger R. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *Eur J haematol.* 1990.44:105-108
- 70- Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia: an overview. (Abstract). *J Gen Intern Med.* 1992;7. 2: 145-53.
- 71- Preziosi P, Hercberg S, Galan P, Devanlay M. Iron status of healthy French population: factors determining biochemical markers. (Abstract). *Ann Nutr Metabolism.* 1994;38,4:192-202.
- 72- Ponka P. Tissue specific regulation of iron metabolism and heme synthesis distinct control mechanism in erythroid cells. (review article) *Blood* 1997;89,1:1-25
- 73- Linker C. Iron deficiency anemia. Tierney L, McPhee SJ, Papadakis AM ed. *Current medical diagnosis and treatment* 1994. Appleton and Lange 1994 415-417
- 74- Fairweather-Tait S, Wright A.J.A, Swindell T. Further studies in rats on the influence of previous iron intake on the estimation of bioavailability of Fe. *British J of Nutrition.* 1985; 54:79-86.
- 75- Dallman P. Diagnosis of anemia and iron deficiency : analytic and biological variations of laboratory tests. *Am J Clin. Nutr.* 1984; 39: 937,941

- 76- Burtis CA, Ashwood ER. Tietz fundamentals of clinical chemistry 4. Edition Fairbanks VF, Klee GG: Biochemical aspects of Hematology W.B. Saunders Company Philadelphia USA; 1996 704-730
- 77- Wright A.J.A. ,Southon S The effectiveness of various iron supplementataion regimens in improving the status of anaemic rats British J of nutrition 1990;63:579-585
- 78- Solomons NW. Weekly versus daily oral iron administration : are we asking the right questions. (Abstract). Nutr Rev. 1995;53,11: 326-7.
- 79- Cook JD. letters to editor Weekly compared with daily iron supplementation Am J Clin. Nutr. 1996 ;63:610-614
- 80- Ridwan E, Schulting W, Dillon D, GrossR. Effects of weekly iron supplementation on pregnant Indonesian women are similar to those of daily supplementation comment.(Abstract) Am J Clin Nutr. 1996;63,6: 884-90.
- 81- Borch-Iohnsen B, Meltzer HM, Stenberg V. Bioavailability of daily ow dose iron supplements in menstruating women iron stores (Abstract) Eur J Clin Nutr. 1990; 44 (1):29-34
- 82- Fogelholm M, Suominen M, Rita H. Effects of low dose iron supplementantation in women with low dose serum ferritin concentrations. (Abstract). Eur J Clin Nutr 1994; 48(10):753-6
- 83- Cook JD, Reddy MB efficacy of weekly compared with daily iron supplementation.(Abstract). Am J Clin Nutr 1995; 62, (1):117-20.
- 84- Li R, Chen X, Yan H. Fuctional consequences of iron supplementation in iron deficient female cotton mill workers in Beijing, China. Am J Clin Nutr. 1994; 59: 908-13.