

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİNE BAĞLI ANEMİDE ORAL DEMİR
SÜLFAT KULLANIMININ DEMİR VE HEPSİDİN
METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ LABORATUAR
DEĞERLERİNE VE KLİNİK BULGULARA ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Merve YÜKSEL

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DEMİR EKSİKLİĞİNE BAĞLI ANEMİDE ORAL DEMİR
SÜLFAT KULLANIMININ DEMİR VE HEPSİDİN
METABOLİZMASI İLE İLİŞKİLİ LABORATUAR
DEĞERLERİNE VE KLİNİK BULGULARA ETKİSİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Merve YÜKSEL

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL**

**ANKARA
2020**

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | |
|--|-------------------------------|
| Adı, Soyadı : Dr. Merve YÜKSEL | Sınav tarihi: 04 /11/ 2020 |
| Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D. | |
| Tez Danışmanı : Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL | |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER | |
|--|--|
| Tezin Başlığı: Demir eksiliğine bağlı anemide oral demir sülfat kullanımının, demir ve hepsidin metabolizması ile ilişkili laboratuvar değerlerine ve klinik bulgulara etkisinin incelenmesi | |
| Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi | |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | |

| III. KARAR | |
|---|------------------------|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne | |
| <input type="checkbox"/> Reddine | |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu | ile karar verilmiştir. |

| IV. AÇIKLAMALAR | |
|---|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekeçli açıklamalarınızı buraya yazınız | |

Prof. Dr. Meltem KURT YÜKSEL
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Hematoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Selami Koçak TOPRAK
Jüri Üyesi
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. İmdat DİLEK
Ankara Şehir Hastanesi

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bana katkısı olan başta Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ahmet Demirkazık hocam olmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimin ilk aşamasından son aşamasına kadar olan tüm süreçte hiçbir zaman manevi desteğini, güler yüzünü ve zamanını esirgemeyen, bilgisiyle ve tecrübesiyle çalışmama yön veren çok kıymetli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Meltem Kurt Yüksel'e,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan, sabır ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, maddi ve manevi desteklerini her daim hissettiğim, bu süreçte en az benim kadar emeği olan canım aileme,

Birlikte çalıştığım, mesleki bilgi ver tecrübelerinden faydalandığım tüm değerli uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma

Asitanlık sürecinde her zaman fikir alışverişinde bulunduğum çok değerli arkadaşlarım Dr. Merve Aydoğan'a, Dr. Zehra Karaman'a, Dr. Bahargül Miroğlu'na, Dr. Fatma Özdemir'e, Dr. Ayşe Bağcı Akçeşme'ye ve tezimin İstatistikleri konusunda yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Saliha Aydın'a

Tüm eğitim sürecimde beraber olduğum, her zorluğu ve başarıyı birlikte paylaştığımız, benim gibi hekim olan canım ikiz kardeşim Refref Yüksel'e

teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR | ii |
| İÇİNDEKİLER | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | v |
| TABLolar DİZİNİ | vi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | viii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Anemiye Giriş..... | 3 |
| 2.2. Anemilerin Sınıflandırılması..... | 4 |
| 2.2.1. Etyopatogenetik Sınıflama | 4 |
| 2.2.2. Morfolojik Sınıflama..... | 6 |
| 2.3. Demir Eksikliği Anemisi..... | 6 |
| 2.3.1. Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyolojisi | 7 |
| 2.3.2. Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisi | 8 |
| 2.3.3. Demir Eksikliği Anemisi Metabolizması ve Fizyopatoloji | 11 |
| 2.3.3.1. Demir Metabolizması..... | 11 |
| 2.3.3.2. Hepsidin | 13 |
| 2.3.4. Semptom ve Klinik Bulgular..... | 15 |
| 2.3.5. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı ve Laboratuvar Bulgular..... | 17 |
| 2.3.6. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi | 19 |
| 2.3.6.1. Oral Demir Tedavisi | 20 |
| 2.3.6.2. Parenteral Tedavi..... | 20 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 22 |
| 3.1. Araştırmanın Protokolü | 22 |
| 3.2. Çalışmaya Alınma ve Dahil Edilme Kriterleri..... | 22 |
| 3.2.1. Çalışma Dahil Edilme Kriterleri..... | 22 |
| 3.2.2. Çalışma Dışlama Kriterleri | 22 |
| 3.3. Verilerin Toplanması | 23 |
| 3.3.1. Method | 24 |
| 3.4. Etik Kurul Onayı ve Bütçe | 25 |

| | |
|---|-----------|
| 3.5. İstatistiksel Analiz | 25 |
| 4. BULGULAR | 27 |
| 5. TARTIŞMA | 44 |
| 6. SONUÇLAR | 50 |
| ÖZET..... | 52 |
| ABSTRACT | 54 |
| KAYNAKLAR | 56 |
| EKLER..... | 65 |
| EK-1: Etik Kurul Karar Formu | 65 |
| EK-2: Yan Etki Formu | 68 |



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------|---|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| CDC | : Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi |
| Dcytb | : Duodenal ferric reductase |
| DE | : Demir eksikliği |
| DEA | : Demir Eksikliği Anemisi |
| DMT1 | : Divalent Metal Transporter-1 |
| DSÖ | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EPO | : Eritropoietin |
| Fe | : Demir |
| FPN | : Ferroportin |
| GİS | : Gastrointestinal Sistem |
| Hb | : Hemoglobin |
| HIF2a | : Hipoksi indüklenen faktör 2a |
| Htc | : Hematokrit, |
| IRIDA | : Demir refrakter demir eksikliği anemisi |
| İ.v | : intravenöz |
| KBH | : Kronik Böbrek Hastalığı |
| KC | : Karaciğer |
| KHA | : Kronik hastalık anemisi |
| MCH | : Mean corpuscular hemoglobin |
| MCV | : Mean Corpuscular Volume |
| NSAİİ | : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar |
| RDW | : Red Cell Distribution Width |
| RES | : Retiküloendotelial sistem |
| SD | : Standart deviasyon |
| sTfR | : Soluble transferrin reseptörü |
| TDBK | : Total demir bağlama kapasitesi |
| TfR1 | : Transferrin reseptörü 1 |
| TS | : Transferin saturasyonu |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1. DSÖ'nün yaşa ve cinsiyete göre Hb ve Htc alt sınırları | 4 |
| Tablo 2.2. DSÖ' nün anemi tanımında kullanılan Hb için kesim noktası değerleri | 4 |
| Tablo 2.3. Anemilerin etyopatogenetik sınıflandırılması..... | 5 |
| Tablo 2.4. Anemilerin morfolojik sınıflandırması | 6 |
| Tablo 2.5. DSÖ global demir eksikliği anemi prevalansı | 8 |
| Tablo 2.6. Demir eksikliği anemisi etyolojik faktörleri | 10 |
| Tablo 2.7. DEA Ayırıcı Tanısı | 17 |
| Tablo 2.8. Parenteral Demir Tedavisi Endikasyonları | 21 |
| Tablo 4.1. Tedavi gruplarında Yaş ve VKİ değerlerinin Karşılaştırılması | 27 |
| Tablo 4.2. Tedavi gruplarında VKİ sınıflaması, Sigara , Ek hastalık ve Anemi şiddeti dağılımlarının karşılaştırması | 27 |
| Tablo 4.3. Tedavi gruplarında ek hastalığı olanlarda ek hastalık dağılımları | 28 |
| Tablo 4.4. Tedavi gruplarında Bazal Laboratuar değerlerinin karşılaştırılması..... | 30 |
| Tablo 4.5. Bazal Hepsidin değerleri ile bazal Hb, Bazal Ferritin ve TS% değerleri arasında ilişki (Korelasyon)..... | 31 |
| Tablo 4.6. Bazal Hepsidin değerlerinin sigara içme durumu ,VKİ düzeyleri ve anemi şiddeti ile karşılaştırmaları | 32 |
| Tablo 4.7. Tedavi gruplarında Bazal, 2.hafta ve 3.aydaki CRP düzeylerinin karşılaştırılması (CRP değişimlerinin Grup içi ve gruplar arasında değerlendirilmesi) | 33 |
| Tablo 4.8. Tedavi gruplarında Bazal, 2.hafra ve 3.aydaki Hb düzeylerinin karşılaştırılması (Hb değişimlerinin Grup içi ve gruplar arasında değerlendirilmesi) | 34 |
| Tablo 4.9. Tedavi gruplarında Bazalden 2.haftaya ve bazalden 3.aya olan Hb değişimleri..... | 34 |
| Tablo 4.10. Tedavi gruplarında Bazal ve 3.aydaki %TS düzeylerinin karşılaştırılması | 35 |
| Tablo 4.11. Tedavi gruplarında Bazal ve 3.aydaki Ferritin düzeylerinin karşılaştırılması | 36 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4.12. Tedavi gruplarında Bazal ve 3.aydaki TDBK düzeylerinin karşılaştırılması | 37 |
| Tablo 4.13. Tedavi gruplarında Bazal ve 3.aydaki PLT düzeylerinin karşılaştırılması | 38 |
| Tablo 4.14. Tedavi gruplarında Bazal ve 2. Hafta Hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 4.15. Bazalden 2.hafta sonunda Hb artışı <1 olanlarla ≥ 1 olanların bazal ve 2.hafta hepsidin değerlerinin karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 4.16. Tedavi gruplarında yan etkilerin karşılaştırılması..... | 42 |
| Tablo 4.17. Tedavi gruplarında kilo artışı miktarları karşılaştırması | 43 |
| Tablo 4.18. Kilo artışı olan hastalarla olmayan hastaların bazale göre Hb değişimleri | 43 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 2.1. Demir eksikliği anemisinde hepsidin inhibisyon mekanizmaları..... | 15 |
| Şekil 4.1. Tedavi gruplarına göre Hb değişimi | 35 |
| Şekil 4.2. Tedavi gruplarına göre % TS değişimi | 36 |
| Şekil 4.3. Tedavi gruplarına göre Ferritin değişimi | 37 |
| Şekil 4.4. Tedavi gruplarına göre TDBK değişim | 38 |
| Şekil 4.5. Tedavi gruplarına göre PLT değişimi..... | 39 |
| Şekil 4.6. Tedavi Gruplarında Hepsidin zamana göre değişimi | 40 |
| Şekil 4.7. Hb artış gruplarına göre Hepsidin değişimi..... | 41 |
| Şekil 4.8. Tedavi gruplarına göre yan etki oranları | 43 |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA) günlük klinik pratikte sık rastlanan genel bir sağlık sorunudur (1). DEA dünya çapında 1.2 milyardan fazla insanı etkiler ve bütün anemiler içinde aneminin en önde gelen nedenidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde demir eksikliği ; çocuklar ve premenapozal kadınların yaşam kalitesini belirgin derecede etkilemektedir (2).

Demir (Fe) vücutta hemoglobin (Hb) ve myoglobin sentezi için gereklidir ve büyük miktarı Hb sentezi için kullanılır. Demir eksikliği ; anemi olsun veya olmasın vücuttaki demir depolarının , özellikle de hepatosit ve makrofajlardaki azalması olarak tanımlanır (1, 2). Dünya sağlık örgütüne (DSÖ) göre anemi için belirtilen Hb sınırı; erkeklerde <13 g/dl, kadınlarda <12g/dl ve gebelerde <11 g/dl olarak belirlenmiştir (3). Klinik olarak nonspesifik halsizlik, yorgunluk en sık rastlanan şikayetlerdir. Uzun süreli Fe eksikliğinde beraberinde saç dökülmesi, ağız kuruluğu, atrofik glossit ve keilitis görülebilir. Yaşlılarda kalp yetmezliği ve anjinaya (göğüs ağrısı) sebep olabilir. Laboratuvar olarak DE de; düşük ferritin düzeyi (<30 mg/l) , anemi varlığında daha düşük ferritin değerleri (<10-12mg/l) , düşük transferin saturasyonu (% TS, <16) ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artmış olarak izlenir (2).

Demir hücre proliferasyonu, enerji üretimi, DNA sentezi ve solunumsal birçok biyolojik fonksiyonlar için kritik bir öneme sahiptir. Bu nedenle demir eksikliği anemisinin çocuklar ve yaşlılarda kognitif fonksiyonlarda azalma, gebelikde anne ve bebek üzerine olumsuz etkileri vardır (1). Demir eksikliğinin etyolojisi gelişmekte olan ülkelerde genellikle diyetle yetersiz fe alımı, malnütrisyon ve barsak parazitlerinin yol açtığı kronik kan kaybına bağlı olarak gelişir. Gelişmiş ülkelerde ise; vejeteryan diyet ile beslenme, malabsorbsiyon ve ağır menstruasyon kanamasına bağlı kronik kan kaybı en iyi bilinen nedenleridir. Erkeklerde ve yaşlılarda; gastrointestinal sistemdeki (GİS) bening lezyon ve kansere bağlı kronik kan kaybıda Fe eksikliğine yol açar (1, 2, 4).

Vücuttaki sistemik Fe dengesi hepsidin mekanizmasının kontrolü altındadır. Hepsidin Karaciğerde (KC) de üretilen bir peptit hormondur. Hepsidin enterositlerden Fe emilimini ve dalakdaki makrofajlardan plazmaya Fe salınımını ayarlayan akut faz reaktanı olarak işlev görür. Hepsidin düzeyi plazmadaki Fe seviyesinde artış, inflamasyon veya enfeksiyon durumunda artar. Eritropoez artışı, Fe eksikliği ve doku hipoksisi ise hepsidin düzeylerinin azalmasına neden olur. İntestinal epitel hücreler ve retiküloendotelyal sistem(RES) makrofajları; demirin plazmaya taşınması için ferroportin (FPN) sistemini kullanır. Serumda artan hepsidin , ferroportin reseptörüne bağlanır ve diyetle alınan demirin emilimini bloke eder. Aksine hepsidin inhibisyonu durumunda demirin hepatosit ve makrofajlardan plazmaya salınımı ve enterositlerden de emilimi artar (2, 5).

DEA tedavisinde oral ve intravenöz (i.v) yol tedavi seçenekleri arasında yer alır. Demir eksikliği anemisinde tedavi; hastanın yaşına, aneminin şiddetine, demir eksikliğinin sebebine, eşlik eden komorbid hastalıklara göre planlanmaktadır (1, 2). Yetişkinlerde oral demir tedavisi; demir sülfat, demir glukonat ve demir fumarat olarak kullanılmaktadır. Bunların içinde ferröz sülfat en sık kullanılan oral tedavi ajanıdır. Tedavi edici dozlar bulguların şiddetine, ferritin düzeyine ve gastrointestinal yan etkilere bağlı olarak 100-200 mg arasında değişiklik gösterebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre; oral Fe tedavisi akut olarak serum hepsidin düzeyini artırmaktadır, bu da alınan sonraki doz Fe emilimini azaltmaktadır. Fe homeostazının hepsidin proteinin kontrol altında olması ve yüksek hepsidin düzeylerinin negatif etkilerinden dolayı; DEA tedavisinde en uygun doz ve pozolojinin belirlenmesi ve tedavi rejimlerinin yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Buna dayanarak daha önce anemik olmayan, Fe eksikliği olan genç kadınlarda yapılan çalışmalarda; oral ferröz sulfat tedavisinin her gün yerine gün aşırı, bölünmüş doz yerine tek doz ve düşük dozlarda verilmesi; tedavinin etkinliğini ve toleransını artırdığını göstermiştir (2, 6).

Bu verilerden yola çıkarak biz bu çalışmada DEA tanısı alan premenapozal kadınlarda; farklı doz ve pozolojide oral ferröz sülfat tedavisinin ; etkinliğini, hepsidin ile ilişkisini, tedavi uyumu ve gastrointestinal yan etkileri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemiye Giriş

Anemi eritrosit kitlesinin veya kan Hb/ hematokrit (Hct) konsantrasyonunda azalma veya başka bir ifadeyle Hb değerlerinin o yaş ve cinsiyet için -2 SD (standar deviasyon)'dan daha düşük olması olarak tanımlanabilir (7). Hb oksijen taşımak için gereklidir ve çok az veya anormal kırmızı kan hücresi varsa veya yeterli Hb yoksa, kanın vücudun dokularına oksijen taşıma kapasitesi azalır. DSÖ'nün tanımlamasına göre anemi: Hb, 15 yaşın üstünde erkekte 13 g/dL'nin, 15 yaşın üstünde ve gebe olmayan kadında 12 g/dL'nin, gebelerde ise 11 g/dL'nin altı olarak tanımlanır (Tablo 2.1) (3).

Anemi, özellikle küçük çocukları ve hamile kadınları etkileyen ciddi bir küresel halk sağlığı sorunudur (8). DSÖ 1995 ve 2011 arasında ise küresel olarak aneminin prevalansının % 12 azaldığını belirtirken; 2011 yılında gebe olmayan kadınlarda (15-49 yaş arası) anemi prevalansının %29,0 (%33'den 29 düşüş), gebe kadınlarda ise %38,0 (%43'den 38 düşüş) olduğu gözlenmiştir. Bu durum da ilerlemenin mümkün olduğunu ancak istenilen hedeflere ulaşmak için yetersiz olduğunu göstermektedir. DSÖ günümüzde ise; 5 yaşından küçük çocukların % 42'sinin ,dünya çapındaki tüm reproduktif yaştaki kadınların üçte birinin ve hamile kadınların % 40'ının anemik olduğunu tahmin etmektedir (8-10).

DSÖ verilerine göre; anemi prevalansı Güney Asya ile Orta ve Batı Afrika'da en yüksektir. Anemi prevalansında bazı bölgelerde önemli azalmalar kaydedilmekle birlikte, halen genel olarak ilerleme yetersiz kalmaktadır. Aneminin nedenleri değişken olmakla birlikte, vakaların yarısının demir eksikliğine bağlı olduğu tahmin edilmektedir (9).

Tablo 2.1. DSÖ'nün yaşa ve cinsiyete göre Hb ve Htc alt sınırları (11)

| Yaş ve Cinsiyete Göre Gruplar | Hemoglobin (g/dl) | Hematokrit (%) |
|---------------------------------|-------------------|----------------|
| Gebe olmayan kadınlar (>15 yaş) | 12 | 36 |
| Gebe kadınlar | 11 | 33 |
| Erkekler (>15 yaş) | 13 | 39 |

Tablo 2.2. DSÖ'nün anemi tanımında kullanılan Hb için kesim noktası değerleri (12)

| Yaş Grupları | Anemi Yok | Hafif | Orta | Ciddi |
|---------------------------------|-----------|---------|--------|-------|
| Gebe olmayan kadınlar (>15 yaş) | ≥ 12 | 11-11.9 | 8-10.9 | < 8 |
| Gebe kadınlar | ≥ 11 | 10-10.9 | 7-9.9 | < 7 |
| Erkekler (>15 yaş) | ≥ 13 | 11-12.9 | 8-10.9 | < 8 |

2.2. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler genel olarak etiyolojik ve morfolojik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadırlar.

2.2.1. Etyopatogenetik Sınıflama

Aneminin nedeni olan altta yatan mekanizmalara göre sınıflandırılmasıdır.

Tablo 2.3. Anemilerin etyopatogenetik sınıflandırılması (13)

| | | |
|--|--|--|
| I-Kan kaybı 1-Akut Kanama anemisi 2-Kronik Kanama anemisi | II-Eritrosit yapımında azalma A-Hemoglobin sentezinde azalma 1-Demir eksikliği anemisi 2-Sideroblastik anemiler 3-Porfirialar 4-Kurşun zehirlenmesi B-DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler) 1-B12 vitamini eksikliği 2-Folik asit eksikliği 3-B12 vitamini ve folik asit tedavisine refrakter anemi C-Hemapoetik multipotent kök hücre yetmezliği 1-Aplastik anemi 2-Dishemapoetik anemiler D-Eritroid ünipotent kök hücre yetmezliği 1-Saf eritrosit aplazisi 2-Kronik böbrek yetmezliği anemisi 3-Endokrin hastalıklarda görülen anemiler 4-Konjenital diseritropoetik anemiler E-Multipl veya bilinmeyen mekanizmalar 1-Kronik hastalıklarda görülen anemiler 2-Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler 3- B12 vitamini,folik asit ve demir dışındaki nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler | III-Eritrosit yıkımında artma (Hemolitik anemiler) A-İntrensek (Eritrosit kusuruna bağlı) 1-Herediter a)Eritrosit membran bozuklukları -Herediter sferositoz -Herediter elliptositoz -Herediter stomatositoz -Akantatositoz b)Enzim eksiklikleri -Piruvat kinaz eksikliği (favizm) -Glikoz6 fosfat dehidrogenaz ve hegzokinaz eksiklikleri c)Hemoglobin sentezinde bozukluk -Hemoglobin S, C, D, E hastalıkları -Talasemiler 2-Edinsel: paraksismal nokturnal hemoglobinüri B-Ekstrensek 1-İmmun hemolitik anemiler a)İzoantikorlara bağlı -yenidoğanın hemolitik hastalığı b)Otoimmün hemolitik anemiler (sıcak ve soğuk antikorlara bağlı) c)İlaçlara bağlı (penisilin, metil dopa) 2-İmmun olmayan hemolitik anemiler a)Mekanik hemolitik anemiler -mikroanjipatik hemolitik anemi -Yürüme hemoglobinürisi b)Kimyasal hemolitik anemiler (arsenik, kurşun) c)İnfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler (malarya,bakteri toksinleri) d)Hipersplenizm |
|--|--|--|

2.2.2. Morfolojik Sınıflama

Eritrositlerin ortalama eritrosit hacmini (OEH=MCV) temel alarak yapılan uygulama daha sık kullanılan bir sınıflamadır. MCV<80 fl ise mikrositik, MCV 80-100 fl arasında normositik, MCV>100 fl ise makrositik anemi olarak adlandırılır (7).

Tablo 2.4. Anemilerin morfolojik sınıflandırması (7, 14)

| |
|--|
| A) Mikrositer Anemiler |
| - Demir eksikliği anemisi |
| - Talasemi sendromları |
| - Kronik hastalık/enflamasyon anemileri (geç dönemde) |
| -Sideroblastik anemiler (konjenital, ilaçlar, alkol, kurşun vb) |
| - Bakır eksikliği, çinko zehirlenmesi (nadir) |
| B) Normositik anemiler |
| - Akut kan kaybı |
| -Demir eksikliği anemisi erken dönemi |
| - Kronik hastalık/enflamasyon anemileri (enfeksiyon, enfamasyon, maligniteler) |
| - Kemik iliği baskılanması (makrositik de olabilir) |
| •Kemik iliği tutulum |
| •Kazanılmış saf eritroid aplazisi |
| •Aplastik anemi |
| - Kronik böbrek yetmezliği |
| -Endokrin bozukluklar |
| •Hipotiroidizm (sıklıkla normositiktir) |
| •Hipopituitarizm |
| C) Makrositik anemiler |
| -Vitamin B12 eksikliği |
| - Folik asit eksikliği |
| - Miyelodisplastik sendrom |
| -Alkol bağımlılığı |
| - Multipl miyelom ve diğer plazma hücre diskazileri |
| -Akut miyeloid lösemiler (eritrolösemi) |
| - Retikülositoz |
| •Hemolitik anemiler |
| •Kan kaybına yanıt |
| •Hematinik ajanlara uygun yanıt (demir, vitamin B12, folat tedavisine yanıt) |
| -İlaçlara bağlı gelişen anemiler (hidroksiüre, kemoterapi ilaçları, zidovudin, vb) |
| - Karaciğer hastalıkları |
| - Hipotiroidizm (daha az sıklıkta makrositik) |

2.3. Demir Eksikliği Anemisi

Demir eksikliği dünyadaki en yaygın beslenme bozukluğudur ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde aneminin önde gelen nedenidir (15). Bu yüzden

özellikle kadınlarda olmak üzere demir eksikliğinin önlenmesi ve tedavisi önemli bir halk sağlığı sorunudur (16).

DEA tüm dünyada > 1.2 milyardan fazla insanı etkilemekte olup, demir eksikliğinin ise daha fazla sayıda kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (2). DEA en sık doğurganlık çağındaki kadınlarda, çocuklarda izlenmekte olup gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmektedir (17). DE ; anemi olsun veya olmasın vücuttaki Fe depolarının , özellikle de hepatosit ve makrofajlardaki azalması olarak tanımlanır. Buna bağlı olarak vücuttaki neredeyde tüm majör metabolik yollarda oksijen taşınmasında ve enzim reaksiyonlarında bozukluk olabilir. Anemi ise demir eksikliğinin geç bir bulgusudur. Kemik iliği demir depoları tamamen boşaldıktan sonra Hb düşmeye başlar, ortalama eritrosit hacmi (MCV) ise daha geç düşer (2, 18) .

DEA ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ve sosyo-ekonomik yapısı ile yakından ilgilidir. Paradoksal olarak, yüksek gelirli ülkelerde DEA prevalansını azaltmak, düşük gelirli ülkelere göre daha zor görünmektedir. Bu paradoksun bir nedeni, yaşılanan popülasyonlardaki yüksek demir eksikliği oranıdır (19).

2.3.1. Demir Eksikliği Anemisi Epidemiyolojisi

Anemi dünya nüfusunun üçte birini etkiler ve DEA en önemli nedenidir (20). Kassebaum ve arkadaşlarının 1990'dan 2010'a kadar global anemi prevalansı ile ilgili yayınladıkları bir çalışmada ise, anemi prevalansının 2010 yılında % 32 olduğunu belirttiler. Bu da 2010 yılında anemiden 2 .2 milyardan fazla insanın etkilendiği anlamına gelmektedir (19).

2016 yılında DSÖ kadınlarda anemi prevalansının dünya genelinde % 30.2, Avrupa'da% 20.2 ve Fransa'da% 18.1 olduğunu tahmin etmiştir (21). Amerika Birleşik Devleti(ABD) çalışmalarında DE prevalansı % 4.5 ila % 18.0 arasında değişmektedir (22). Küresel düzeyde, demir eksikliği ile ilişkili en düşük anemi yükü ABD ve Kanada'da (% 2,9'u) izlenmiştir. Ancak Orta Asya (% 64,7), Güney Asya (% 54,8) ve Latin Amerika (% 62,3) dahil olmak üzere birçok bölgede, anemi yükünün çok büyük bir kısmı demir eksikliğinden kaynaklanmaktadır (19). Bu veriler ışığında; Dünya

genelindeki prevelansının büyüklüğü göz önüne alındığında, DSÖ 2025 yılında bu popülasyondaki anemi oranını % 50 azaltmayı hedeflemektedir (9). DEA prevelansının coğrafi bölgeye ve dolayısıyla ülkelerin ekonomik durumuna göre değiştiği açıktır ve özellikle, sosyoekonomik durumu düşük, beslenme yetersizliği olan yerlerde prevalans daha yüksektir (19).

Anemi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalara göre doğurgan çağıdaki kadınlarda %40-50'ler civarında anemi saptanmış olup en büyük sebebi DE oluşturmaktadır. Gaziantep kent merkezinde yapılan bir araştırmada 15-49 yaş grubu evli kadınlarda anemi sıklığı %38.9, buna karşın bekar kadınlar arasında %18.9 olarak bulunmuştur (23). 2004 yılında Batı Karadeniz bölgesinde 15-19 yaş grubu 1271 öğrenci üzerinde yapılan çalışmada anemi ve DEA prevelansı %5.9 ve %2.2 olarak saptandı (24). 2017 yılında Ispartada 18-65 yaş grubu 1000 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise DEA prevelansı %20.3 olarak bulunmuştur (25).

Tablo 2.5. DSÖ global demir eksikliği anemi prevelansı (26)

| Populasyon Grubu | Anemi (%) | Etkilenen popülasyon (Milyon) |
|-----------------------|-----------|-------------------------------|
| Okul öncesi çocuklar | 47 | 293 |
| Okul çocukları | 25 | 305 |
| Erkekler | 13 | 260 |
| Gebe olmayan kadınlar | 30 | 468 |
| Gebe kadınlar | 42 | 56 |
| Yaşlılar | 24 | 164 |

2.3.2. Demir Eksikliği Anemisi Etyolojisi

Üreme çağındaki kadınlar için önerilen günlük Fe alımı 18 mg'dır, ancak menstrüasyondan kaynaklanan kayıpları karşılamak için ortalama 12 mg yeterlidir . Erkekler ve menapozal kadınlar günde yaklaşık 1 mg demir kaybederken, premenapozal kadınlar günde % 0.6 ila 2.5 daha fazla kaybederler. Genellikle DE/DEA artan Fe ihtiyacı ve azalmış alım, malabsorpsiyon veya kronik kan kaybı durumunda ortaya çıkar ve DEA' nin etyolojisi multifaktöriyeldir (27).

Yoksulluk ve yetersiz beslenme gelişmekte olan ülkelerde, özellikle çocuklarda ve hamile kadınlarda DE'nin önemli bir nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde önemli olabilecek yaygın nedenler arasında kronik kan kaybına neden olan kanca kurdu enfeksiyonları ve schistosomiasis bulunur. Özellikle Ancylostoma duodenale ve Necator Americanus duodenuma yapışarak DEA neden olur (19) . Gelişmiş ülkelerde ise sıkı vegan ve vejeteryan diyet, malabsorbsiyon ve ağır menstriasyonel kanamalar nedeniyle kronik kan kaybı en sık nedenleridir. Özellikle erkek ve yaşlı hastalarda, gastrointestinal sistemdeki bening lezyonlar, anjiyodisplazi veya kansere bağlı kronik kan kaybı nedeniyle DE ortaya çıkabilir (28). H.Pylori, çölyak hastalığı, atrofik gastrit ve inflamatuvar barsak hastalıklarında da DE olağandır (1, 2, 29).

Düzenli olarak kan bağışısı yapan kişiler de DE riski altındadır ve bunların demir düzeyleri izlenmelidir. Nadir görülen intravasküler hemoliz formlarında, demir idrarla atılır ve demir eksikliği anemiye şiddetlendirir. Nonsteroid antienflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar , salisilatlar ve antikoagülan ilaçlar kan kaybına katkıda bulunabilir ve proton pompası inhibitörleri de demir emiliminin bozulmasının sıklıkla göz ardı edilen nedenidir (30).Son dönem böbrek hastalarında DEA diyaliz sırasında kan kaybindan, azalmış hepsidin klirensinden, inflamasyondan ve bazı ilaçlardan (örneğin antikoagülanlar) kaynaklanır. Yaşlılarda ise anemi prevalansı, ileri yaş ve demir eksikliği, inflamatuvar bozukluklar, azalmış EPO seviyeleri ve kanser dahil olmak üzere birçok ilişkili durumla ilişkilidir (31, 32).

TMPRSS6 mutasyonuna bağlı IRIDA (demir refrakter DEA) ; oral fe emiliminin belirgin olarak bozulduğu nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Membrana bağlı hemojuvelini kesen bir serin proteazı kodlayan TMPRSS6 /matriptaz 2 geninin işlev kaybı mutasyonlarından kaynaklanır. Oral Fe tedavisine 4-6 hafta sonra yanıtızlık (<1 gr hb artış) durumunda düşünölmelidir. TMPRSS6 mutasyonu ile hepsidin seviyeleri yüksek kalır ve Fe emilimi bloke olur (1).Son olarak çağımızın önemli sorunlarından biri olan obezite de; subklinik inflamasyon, artmış hepsidin seviyeleri ve azalmış demir emilimi nedeniyle hafif demir eksikliği izlenebilir (33).

Tablo 2.6. Demir eksikliği anemisi etyolojik faktörleri (34)

| |
|---|
| <u>Azalmış Demir Alımı</u> |
| Demirden Fakir Diyet |
| Emilim Bozukluğu |
| -Aklorhidi |
| -Mide-duodenum cerrahisi |
| -Gastrik Ph artıran ilaçlar |
| -Diyette tanini, kepek, fitat fazla olması |
| -Emilimde yarışan metaller(bakır, kurşun) |
| -Çölyak hastalığı, atrofik gastrit |
| -İnflamatuvar barsak hastalığı |
| -Barsak rezeksiyonu |
| -IRIDA |
| <u>Artmış Demir kaybı</u> |
| Gastrointestinal Kan Kaybı |
| -Varis |
| -Gastrit |
| -Ülser |
| -Özafagial herni |
| -Neoplazi |
| -Merkel divertikülü |
| -Parazitolar |
| -Divertiküloz |
| -Hemoroid |
| -İnflamatuvar barsak hastalığı |
| -Vasküler malformasyonlar |
| -NSAİİ-salisilat kullanımı |
| Epistaksis |
| Koagülopati |
| Kronik Böbrek yetmezliği ve hemodiyaliz |
| Genitouriner kan kaybı(menoraji, malignite, kr. enfeksiyon) |
| Koşucu Anemisi |
| Pulmoner kan kaybı(enfeksiyon, hemoptizi) |
| Diğer kan kayıpları(travma, aşırı flebotomi, büyük damar malformasyonları) |
| <u>Artmış Demir İhtiyacı</u> |
| -İnfant |
| -Gebelik |
| -Laktasyon |

2.3.3. Demir Eksikliği Anemisi Metabolizması ve Fizyopatoloji

2.3.3.1. Demir Metabolizması

Demir, kırmızı kan hücrelerinde hemoglobinin ve toplam vücut demirinin yaklaşık % 60' ını içeren kaslardaki miyoglobinin önemli bir bileşenidir. Ayrıca demir ; oksijen taşınması, mitokondriyal solunum, nükleik asit replikasyonu, enzimatik süreçler , konakçı savunması ve hücre sinyali dahil olmak üzere çok sayıda temel hücre ve organizmal süreç için gerekli bir elementtir (22).Fe bu temel fonksiyonları, hem, demir sülfür kümeleri veya diğer fonksiyonel gruplar şeklinde proteinlerin bir bileşeni olarak yerine getirir, böylece reaktivitesini hedefler ve sınırlar. Ancak, vücutta aşırı serbest demir mevcut olduğu zaman , bu redoks döngüsü DNA, proteinler ve lipitlere zarar verebilecek serbest radikallerin üretimini de katalize edebilir (35). Bu nedenle demir homeostazı, aşırı demirin zararlı reaktif oksijen türleri şeklinde toksik etkilerinden kaçınmak için sıkı bir şekilde kontrol edilir (36).

Sistemik düzeyde demir homeostazı, demir kullanımı ve kayıpları ile dengeleyerek sürdürülür (37, 38). Yetişkinlerde, vücut 3-5 g demir içerir, kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve hücre metabolizma için günlük 20-25 mg gerekir . Demirin diyetle alımı sınırlı olduğundan (günde 1-2 mg), demir homeostazını sürdürmek için vücut, gerekli demirin çoğunu dalaktaki makrofajlar tarafından yaşlanmış eritrositlerin parçalanmasından, demir içeren enzimlerde demir değişimi ve demir depolarından karşılar. İnsanlarda günde yaklaşık 1-2 mg demir menstrüel kanama, terleme, cilt deskuamasyonu ve idrar atılımı nedeniyle kaybedilir (39). Menstrüasyon gören kadınlar ise günde ortalama 1 mg daha fazla demir kaybeder (27). Gebelerde ise Fe kaybı erkeklerin 3.5 katı fazladır (40). Eşdeğer miktarda demirin diyetten emilmesi ile demir kaybı dengelenir. Gıdalardaki demirin ancak %10-20'si emilebilmektedir. Bu oran ülkelerin beslenme alışkanlıklarına göre farklılık gösterir. Demir depolarında azalma olduğunda demir emilim 3-5 kat artmaktadır. Demir depoları dolu olduğunda ise demir emilimi azalır. Bu nedenle fe dengesi primer olarak atılımından ziyade barsaklardan emilimin kontrolü aracılığı ile olmaktadır (41).

Önerilen günlük alım miktarı erkekler için demir 8 mg / gün, kadınlar için 18 mg / gün ve hamilelikte 27 mg / gündür (27). Diyet Fe hem ve non-hem olmak üzere iki şekilde bulunur. Hb içinde Fe^{2+} (ferröz Fe) olarak bulunan hem Fe hayvansal gıda kaynaklarında bulunurken; non-hem Fe ise (Fe^{3+} + veya ferrik Fe) vejetaryen diyetle bulunur (42). Hem demirinin et yiyen popülasyonlardaki toplam demir alımının % 10-15'ine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Fakat genellikle non-hem demirden daha iyi emildiği için toplam emilen demirin % 40'ından fazlasını oluşturur (43).

Demir emilimi büyük oranda duodenum ve üst jejunumda gerçekleşir. Emilimini belirleyen en önemli faktörler PH ve Fe emiliminden sorumlu anahtar proteinlerin varlığıdır. İnsanlarda Fe emilimi için iki farklı yol bulunur. Bunlardan biri hem'deki demirin diğeri ise ferröz demir (Fe^{2+})'in emilimi için olan yoldur. Diyetteki demirin emilebilmesi için bu iki yoldan birine ihtiyaç vardır. Hem'deki demir hayvansal gıdalardaki Hb ve myogloblin de bulunur. Mide içeriğindeki asit ortam ve proteazlar sayesinde hem ve apoproteindeki serbest hale gelir. Hem'deki demir ferrik (Fe^{3+}) konuma dönüşerek hemin oluşur. Hemin muhtemelen henüz tanımlenememiş reseptöre bağlanarak hücre içine girer (44). Diyetle alınan Fe^{+3} , duodenumun fırçamsı kenarında Dcytb (duodenal ferric reductase) ile Fe^{+2} 'ye indirgenmekte ve DMT1 (divalent metal transporter 1) aracılığıyla fırçamsı kenar membranından enterositlere alınmaktadır. Dcytb ve DMT1 ekspresyonu DE'de artmaktadır. Fe^{+2} hücrede ferritin olarak depolanıp, dökülen enterositlerle birlikte atılmakta ya da FPN aracılığı ile basolateral membrandan plazmaya transfer olmaktadır. Fe^{+2} hephaestin (Heph) aracılığı ile Fe^{+3} olarak dolaşıma salınmaktadır. Demirin, demir transfer eden hücreler olan enterosit, hepatosit ve makrofajlardan çıkışını sağlayan tek protein olan FPN aracılı salınımı demir homeostazının önemli bir belirteçidir. Dolaşıma salınan demir transferrine bağlanmakta, demir ihtiyacı olan hücrelerin yüzeyinde bulunan transferrin reseptörü 1 (TfR1) aracılığı ile hücrelere alınmaktadır (45, 46).

Vücuttaki total demir içeriğini büyük oranda demir emilimi sağlamaktadır. Emilim oranını etkileyen başlıca iki faktör bulunur. Bunlardan biri vücuttaki depo demir miktarıdır. Depo demiri azaldığı durumda Fe emilimi artar. Buna karşılık depo demiri yeterli ise demir emilimi azalır. Bu durum depo regülatör olarak adlandırılır. Depo regülatör sayesinde demir eksikliğinde demir emilimi 2-3 kat artar (47). İkinci

önemli faktör eritropoezin efektif veya ineffectif olmasıdır. Bu durum ise eritroid regülatör olarak adlandırılır. Kırmızı hücre yapımı arttığında intestinal Fe Emilimi artar (48). Hipoksi ve inflamasyon demir emilimini belirleyen diğer faktörlerdir (49). Hepsidin de demir hemostazında rol oynayan önemli bir proteindir (50).

Vücuttaki fonksiyonel demirin büyük kısmı gıdalarla alınan demirden ziyade dolaşımda bulunan demirin resirkülasyonundan oluşur. Demirin en önemli kaynağı ve kullanılacağı yer eritrositlerdir. Eritrositler 120 günlük yaşamı sonrası RES'de özellikle de dalak içinde yıkıma uğrar. Eritrositler parçalanır, Hb hem ve globuline yıkılır. Hem yapısındaki demir hem oksijenaz enzimi aracılığı ile açığa çıkar. Açığa çıkan demirin az bir kısmı makrofaj içinde ferritin veya hemosiderin olarak depolanır iken büyük kısmı plazmaya geçerek transferine bağlanır ve bu şekilde plazmada taşınır. Transferrin primer olarak KC hepatositlerinde sentezlenir. Plazmadaki normal konsantrasyonu 2-3 gr/L'dir. Buna karşılık yaklaşık 2 mg demir KC ve diğer parankimal hücrelerde depolanarak myoglobin ve sitokrom gibi hücresel hem proteinlerinin sentezinde kullanılır (34)

2.3.3.2. Hepsidin

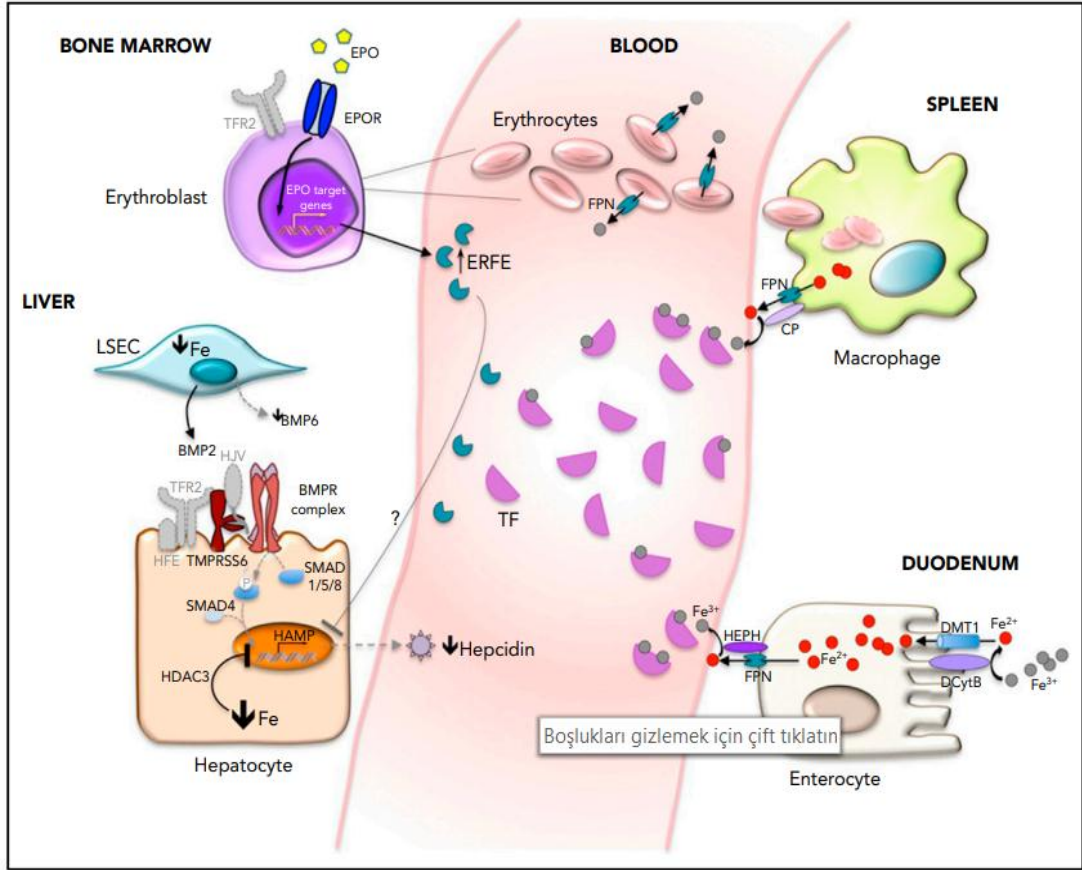
Demir homeostazında önemli bir rol oynayan hepsidin ilk olarak 2001 yılında Park ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Antimikrobiyal peptid olarak keşfedilen hepsidin, sistemik demir homeostazındaki rolü ise diyetle demir yüklenen farelerin KC'nde hepsidin mRNA'sının aşırı eksprese olduğunun gözlenmesi ile farkedilmiştir. Günümüzde hepsidin, Fe metabolizmasının düzenlenmesindeki temel hormon olarak kabul edilmektedir (51). Hepsidin, ağırlıklı olarak KC tarafından sentezlenen ve salgılanan, kan dolaşımında bulunan ve böbrekler tarafından atılan 25 amino asitlik bir hormondur (52, 53). KC dışında makrofajlar, adipositler, kalp ve böbrekler gibi diğer hücreler ve organlar da hepsidin üretebilir (54, 55).

Hepsidin enterositlerden Fe emilimini ve dalaktaki makrofajlardan plazmaya Fe salınımını ayarlayan akut faz reaktanı olarak işlev görür (56). Hepsidin farklı işlevlerini hepsidin-FPN etkileşimi ile gerçekleştirir (5). Hepsidin düzeyi plazmadaki Fe seviyesinde artış, inflamasyon veya enfeksiyon durumunda artar. Eritropoez artışı,

Fe eksikliği ve doku hipoksisi ise hepsidin düzeylerinin azalmasına neden olur (57). İntestinal epitel hücreler ve RES makrofajları; demirin plazmaya taşınması için ferroportini kullanır. Böylece hepsidin düzeyi arttığı durumda , FPN reseptörüne bağlanır ve diyetle alınan demirin emilimini bloke eder. Aksine mutlak DE'nde olduğu gibi hepsidin düzeyi baskılandığı durumda demirin hepatosit ve makrofajlardan plazmaya salınımı ve enterositlerden de emilimi artar (56).

İnflamasyonda özellikle interlökin-6 gibi sitokinler ile hepsidin seviyelerindeki artışlar, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde ferroportinin hücre içine alımını ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine yol açmaktadır. Saatler içerisinde, genç eritrositler tarafından demirin sürekli kullanılması plazma demirini azaltarak, hipoferremiye yol açmaktadır(58).

Genel popülasyonda, hepsidin düzeyleri kızlarda ve genç kadınlarda düşük ve postmenopozal kadınlarda daha yüksektir; hepsidin seviyelerindeki dalgalanmaların serum ferritin seviyeleri ile doğrudan korelasyonu vardır (50). DE'nde hepsidin transkripsiyonu baskılanır. Bu uyarlanabilir mekanizma demirin emilimini ve demirin vücut depolarından salınmasını kolaylaştırır. Lokal mekanizmalar da fe emilimini artırır. DMT1 aracılığıyla bağırsak lümeninden demir alımı, hipoksi indüklenen faktör 2a (HIF2a) aktivasyonu ile arttırılır (59).



Şekil 2.1. Demir eksikliği anemisinde hepsidin inhibisyon mekanizmaları (2)

2.3.4. Semptom ve Klinik Bulgular

DEA kronik ve sıklıkla klinik belirti ve bulguları sınırlıdır bu nedenle genellikle ihmal edilmektedir (2). Hafif ve orta derecede demir eksikliği olan hastalar tamamen asemptomatik olabilir (34). DEA olan hastalar, bazen demir eksikliği nedeniyle spesifik belirtilerle ilişkili olan tüm anemilerle ilgili semptomlarla başvurabilirler. Halsizlik en önemli ve nonspesifik semptomudur. Deride, konjonktivada ve tırnak yataklarında solukluk da yaygın görülen bulgulardır (60). Diğer semptom ve bulgular sıklıkla konsantre olamama, iş gücünde azalma, egzersiz dispnesi, vertigo, senkop, baş ağrısı, taşikardi ve kardiyak sistolik üfürüm olup, bunlar vücut dokularına düşük oksijen iletimi ve Fe içeren enzimlerin aktivitesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Derin anemik hastalarda istirahatte dispne, anjina pectoris ve hemodinamik instabilite gözlenebilir (61-63). Ayrıca Fe eksikliği olanlarda bilişsel performansın azaldığı ve çocuklarda zihinsel ve motor gelişimi geciktirdiği bildirilmiştir. Demir eksikliğinin bu

hematolojik olmayan etkilerinin anemi gelişmeden ne ölçüde ortaya çıktığı ise belirsizdir (64).

Demir eksikliği anemisinin klinik özellikleri, aneminin şiddetine, hastanın yaşına, eşlik eden komorbiditelere ve aneminin gelişme hızına bağlıdır. Örneğin, kronik kan kaybı durumunda, vücut yavaş bir şekilde azalan demir seviyelerine ve yavaş kötüleşen anemiye uyum sağlar ; buda halsizlik ve nefes darlığı gibi birkaç semptomla sonuçlanır. DE vücutta özellikle hızlı turnover olan epitel hücrelerini etkileyerek cilt kuruluğuna , kuru ve hasarlı saçlara, diffüz veya hafif alopesiye ve koilonişi gelişmesine neden olur. Hafif ila orta DE olan hastalarda dil papillalarında kayıp görülür ve bu bulgu da demir eksikliğinin ne kadar uzun süredir olduğunun iyi bir göstergesidir. Ağır anemiklerde atrofik glossit de izlenebilir (65, 66). Demir eksikliğinin ayrıca huzursuz bacak sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (67). Pika ise hastalarda ince barsakta Fe ile şelat oluşturarak sorun oluşturabilen killi toprak (jeofaji), buz (pagofaji), veya nişasta (amilofaji) yenmesine verilen addır ve demir replasmanı bu sorunu düzeltir (68).

Kelly-Paterson sendromu olarak da adlandırılan Plummer-Vinson sendromu ise nadir görülür ve disfaji, DEA ve özofagial webler ile karakterizedir. Ayrıca bu hastalarda, farinks ve özofagusun skuamöz hücreli karsinom riski de artmıştır. DE Plummer-Vinson sendromunun patogenezinde baskın bir sebep olarak görünmektedir ve bu nedenle hastalarda Fe takviyesi ana tedaviyi teşkil etmektedir(69).

Nedeni ne olursa olsun, anemi; hem anemi ile ilişkili dokulara oksijen taşınmasının azalması hem de Fe eksikliği ile ilişkili hücrel oksidatif kapasitenin azalması nedeniyle yetişkinlerde fiziksel performansı, özellikle iş verimliliğini olumsuz yönde etkileyebilir (70). Ek olarak DE kişiyi enfeksiyonlara yatkın hale getirip, kalp yetmezliğini hızlandırabilir ve kalp yetmezliği olan hastalarda, demir eksikliğinin anemi varlığından bağımsız yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi vardır (64). Hamilelikte şiddetli DEA olması durumunda ise; erken doğum eylemi riski, düşük neonatal ağırlık ve yeni doğan ve anne ölümlerinin artması söz konusudur (71, 72).

2.3.5. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı ve Laboratuvar Bulgular

DEA tanısı Hb ve serum ferritin düzeyleri değerlendirilerek kolayca konabilir . Anemi tanımlaması için eşikler yaş, cinsiyet, gebelik, rakım ve sigaraya bağlı olarak değişebilir. DSÖ göre Hb konsantrasyonu 13 g / dl'den düşük olduğunda yetişkin bir erkek anemik kabul edilirken, yetişkin bir kadın hb konsantrasyonu 12g /dl'den, gebelikte ise 11g/dl'den düşük olduğunda anemik olarak değerlendirilir (73).DEA' de mikrositik ve hipokromik eritrositler, düşük MCV ve ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH) ve artmış kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW) tipiktir. RDW özellikle DE'nin başlangıç fazında ve demir tedavisinden sonra artar. Ancak RDW kronik hastalık anemisinde (KHA) etkilenmez (4).DEA'nin diğer mikrositik hipokrom anemilerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir.

Tablo 2.7. DEA Ayırıcı Tanısı (34)

| Bulgu | DEA | KHA | Talasemi | Sideroblastik Anemi |
|----------------------------------|-----|-----|----------|---------------------|
| MCV | ↓ | N↓ | ↓↓ | N↓↑ |
| Serum ferritin | ↓ | N↑ | N | ↑ |
| TDBK | ↑ | ↓ | N | N |
| Serum demiri | ↓ | ↓ | N | ↑ |
| TS (%) | ↓ | N↓ | N | N↑ |
| Kemik iliği demiri | - | + | + | + |
| Serbest eritrosit protoporfirini | ↑ | ↑ | N | N |
| HBA2 | N | N | N↑ | N |

İnflamasyon yokluğunda serum ferritin seviyesi, toplam vücut demir depolarını yansıtmak için en spesifik ve etkili evrensel olarak kullanılabilen ve standartlaştırılmış bir testtir (2). DE için <12–15 µg/L 'nin altındaki ferritin değeri doğrulayıcı olmasına rağmen, <30 µg/L değeri daha yüksek duyarlılığa (% 92) ve benzer şekilde spesifiteye (% 98) sahiptir ve daha yaygın olarak kullanılır (36). Dolayısıyla <30µg/ L'nin altındaki değerler hafif vakaları tanımlayan eşik değer olarak kabul edilir ve anemi varlığında, ferritin seviyeleri genellikle daha düşüktür (<10-12 µg /L) (1, 22). DE

durumunda, serum demiri azalır ve TDBK artar , bu da TS'nda önemli bir azalmaya neden olur. TS'nun <% 16 olması genellikle DE taraması için kullanılır ve inflamasyon varlığında bu eşik değer < %20 kabul edilmektedir (11). Esasen TS' nun ölçülmesi tanı için gereksiz olmasına rağmen, serum ferritin değeri güvenilir olmadığı zaman, TS fonksiyonel DE de tanısal değere sahiptir. Ancak mutlak DE' de düşük hepsidin seviyeleri varlığında TS ölçümü gereksiz olup ; düşük TS , normal veya yüksek hepsidin ve serum ferritin düzeyleri gösteren, artmış makrofaj demir deposu bulunan nadir görülen IRIDA hastaları için bu geçerli değildir. Serum hepsidin düzeyi ölçümü, inflamasyon dışlanması halinde bu atipik demir eksikliği vakaları için tanısal olabilir (74).

Serum soluble transferrin reseptörleri (sTfR) ise; membran transferrin reseptörünün proteolizinden kaynaklanır ve DE'nde seviyeleri artar. Diğer testlerle karşılaştırıldığında sTfR ölçümünün önemli bir avantajı, konsantrasyonlarının inflamasyondan etkilenmemesidir (75). Hemolitik anemi veya kronik lenfositik lösemi gibi artmış eritropoez ile ilişkili olan hastalıklarda ve rekombinant insan eritropoetini kullananlarda sTfR konsantrasyonları artabilir. Yapılan bir meta-analiz sTfR'nün DE tanısında yüksek bir duyarlılık (% 86) ve spesifiteye (% 75) sahip olduğu gösterilmesine rağmen, bu spesifite ve duyarlılığın serum ferritininkinden daha düşük olduğu görülmüştür ve bunun yanında diğer önemli bir kısıtlılığı ise dünya çapında standardize belli bir sınır değerinin olmamasıdır(76, 77).

Demir eksikliğinde, bağırsakta çinko emilimi artar , dolayısıyla eritrositlerdeki yüksek (> 80 µg / dL) çinko protoporfirin konsantrasyonu, DEA ile ilişkilidir. Çinko protoporfirin ve hem konsantrasyonları arasındaki oran benzer bilgi sağlar. Kemik iliği aspirasyonu ile karşılaştırıldığında; çinko protoporfirin testleri % 77.8 duyarlılığa ve % 69.8 spesifiteye sahiptir. Bununla birlikte çinko protoporfirin; inflamatuvar durumlarda, hemodiyalizde ve kurşun zehirlenmesinde yükselebileceğinden DE için spesifik değildir. Çinko protoporfirini , testlerin ölçüm yöntemi zorluğundan dolayı DEA tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır (22).

Ferritin konsantrasyonları akut ve kronik inflamatuvar ve malign hastalıklarda demir durumundan bağımsız olarak artar ve bu nedenle DEA teşhisi zorlaşır ve tek bir

testin sonuçlarına dayanarak belirlenemez (11). Bu nedenle inflamasyon varlığında DEA tanısını doğru koyabilmek adına ferritin düzeyi için eşik <100 µg/l hatta daha yüksek sınır değer olmalıdır ve <%20 TS ile birlikte değerlendirilmelidir (78). Beraberinde yaşlılarda da DEA tanısı zor olup, küçük çalışmalara dayanarak ferritin için sınır değerlerin >30 ve <100µg/l arasında alınması önerilmektedir (79, 80). Kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı (KBH)varlığında ise ferritin için <300µg/l daha yüksek sınır değerler belirlenmiştir (64, 81).

Kemik iliği aspirasyonu hala DEA tanısı için altın standart olarak düşünülmektedir. İnflamasyondan etkilenmez ve oldukça spesifiktir. Ancak invaziv ve pahalı olması nedeniyle diğer tekniklerin negatif veya çelişkili olduğu çok spesifik vakalarda düşünülmelidir (11).Hepsidin seviyeleri DEA de azalmaktadır, ancak klinik uygulamada rutin ve yaygın olarak kullanılmamaktadır (36).

2.3.6. Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Demir eksikliğinin etiyolojik nedeni tüm hastalarda değerlendirilmeli ve Fe tedavisi anemi yokluğunda bile, özellikle semptomatik hastalarda hemen başlatılmalıdır (4, 82).Tedavinin amacı, Hb konsantrasyonlarını normalleştirmek, Fe depolarını doldurmak ve böylece hastaların yaşam kalitesini, semptomlarını ve birçok kronik hastalığın prognozunu düzeltmektir. Fe takviyesi için risk altındaki popülasyonlarda DEA'ni önlemek veya kanıtlanmış DEA olan hastaları tedavi etmek şeklinde iki farklı yaklaşım mevcuttur (11).

Fe eksikliğini önlemede ; Fe bakımından zengin gıdalara erişimi ve tüketimi arttırmaya yönelik çabalar her zaman mevcut olmalıdır. Askorbik asit gibi fe emilimini artıran veya kalsiyum, fitat, çay ve kahve gibi emilimi azaltan maddeler göz önünde bulundurulmalıdır. (22, 83). 2011 yılında DSÖ, anemi prevalansının yüksek olduğu yerlerdeki kadınlarda ve ergenlik çağındaki kızlarda yılda üç ay boyunca 30–60 mg profilaktik elementer Fe takviyesi önerir(84). Tedavide oral veya i.v yol seçenekleri olup; Fe bileşiğinin seçimi ve uygulama yolu büyük ölçüde aneminin derecesine, altta yatan nedene, klinik duruma (yaş, cinsiyet, süre) ve bazı durumlarda hasta tercihinine bağlıdır (85).

2.3.6.1. Oral Demir Tedavisi

Oral fe preparatları etkin, kolay ulaşılabilir, ucuz ve güvenli olduğundan genellikle ilk tercih olarak kullanılmaktadır . Oral ferröz demir tuzları ferrik demir tuzlarından daha iyi emildikleri için oral tedavide Fe+2 preparatları tercih edilmektedir. Demir sülfat, fumarat ve glukonat mutlak DE tedavisinde başlıca kullanılan ferröz demir tuzlarıdır ve en sık kullanılan fe sülfattır. DE olan yetişkinler için önerilen günlük doz 100 ila 200 mg olmasına rağmen, yapılan çalışmalara göre düşük dozların daha etkili ve daha iyi tolere edildiğini göstermektedir ve C vitamini ilavesi emilimi artırabilir.

En sık görülen yan etkiler, bulantı, epigastrik rahatsızlık, ishal, kabızlık ve metalik tat gibi yan etkilerle sınırlıdır; bu yan etkiler sık görülür ve şiddetli olmamakla birlikte genellikle hastalar için endişe vericidir. Oral fe dışkıyı sıklıkla siyaha boyar ancak, bu durum gizli kan testlerinde yanlış pozitif sonuca neden olmaz .Yan etki geliştiğinde, Fe yemeklerle birlikte alınabilir, ancak bu emilimi % 40'a düşürür. Oral tedaviye yanıt alınmadığında; tedavinin hasta tarafından erken sonlandırılması, tedaviye uyumun zayıflığı başlıca nedenler arasında yer almakla birlikte; H. pylori enfeksiyonu, çölyak hastalığı ve barsak rezeksiyonu da Fe malabsorbsiyonuna neden olabilir (85-87).

DEA olan hastalarda düşük hepsidin seviyeleri, etkili demir emilimini ve hb seviyelerinin hızlı bir şekilde iyileşmesini sağlar. Rtc sayısı, tedavinin başlamasından 4 gün sonra artmalı ve 7-10. günde maksimuma ulaşmalıdır ve Hb konsantrasyonları da tedavinin ikinci haftasında artmaya başlar, 2-4 hafta içinde 1-2 g/dl artar. Hb değeri normale geldikten sonra demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha demir tedavisine devam edilmelidir(17, 86).

2.3.6.2. Parenteral Tedavi

Parenteral Fe tedavisi; son nesil bileşiklerin geliştirilmiş güvenlik profili nedeniyle son zamanlarda daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Avantajları, daha hızlı etkili olması, ihmal edilebilir gastrointestinal toksisite ve bazı hastalarda gerekli

toplam dozun (1000 mg'a kadar) tek bir infüzyonda verilebilmesidir (88, 89). İ.v demirin; demir sükröz, ferrik glukonat, ferrik karboksimaltoz, demir izomaltosid-1000, ferumoksil ve demir dekstran (düşük moleküler ağırlıklı formlar) olmak üzere altı formu vardır. Demir glukonat ve demir sükröz tekrarlanan infüzyonlar gerektirirken, diğer formlar bir veya iki infüzyonla hızlıca uygulanabilir (90).

Tablo 2.8. Parenteral Demir Tedavisi Endikasyonları (36)

| <u>Endikasyonlar</u> |
|--|
| -Oral demir tedavisine yanıtızsızlık veya intolerans |
| Hb seviyesinde hızlı bir artış gerektiğinde |
| -Emilimi azaltan medikal veya cerrahi durumlar (<i>bariatrik cerrahi, H.pylori, atrofik gastrit, çölyak</i>) |
| -IRIDA (<i>demir refrakter DEA</i>) |
| -Kalp yetmezliği |
| -Kronik böbrek hastalığı (<i>diyaliz hastaları, EPO kullananlar</i>) |
| -İnflamatuvar barsak hastalığı |
| -Preoperatif veya postoperatif |
| -Gebelik (<i>ikinci ve üçüncü trimester</i>) |

Demir çeşitli patojenler için bir büyüme faktörü olduğundan, demir tedavisi enfeksiyonlarda kontrendikedir (91). Bulantı, kusma, kaşıntı, baş ağrısı ve flushing , miyalji, artralji, sırt ve göğüs ağrısı i.v Fe tedavisinin sıklıkla görülen geçici yan etkileri olup, genellikle 48 saat içinde düzelir (92). Aşırı duyarlılık reaksiyonlar ise hayatı tehdit eden bir yan etkisi olup, nadir görülmektedir (92, 93).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Protokolü

Çalışmamız prospektif gözlemsel çalışma olup DEA olan kadınlar üzerinde yapıldı. Çalışmaya Ekim 2019-Şubat 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran demir eksikliği anemisi tanısı almış 18-50 yaş arasındaki premenapozal kadın hastalar alındı.

3.2. Çalışmaya Alınma ve Dahil Edilme Kriterleri

3.2.1. Çalışma Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan
- 18 -50 yaş arası premenapozal kadın hastalar
- Demir eksikliği anemisi tanısı alan
- Ferritin < 11 ng/ml (Hastanemiz referans aralığına göre), Hb <12g/dl ve CRP< 5 mg/L
- Romatolojik hastalık, malignite ,çölyak hastalığı, atrofik gastrit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi ek kronik hastalığı olmayanlar
- Gebelik ve emzirme öyküsü olmayanlar
- BMİ 18-30 kg/m² arasında olanlar

3.2.2. Çalışma Dışlama Kriterleri

- Demir eksikliği dışında başka nedenlere bağlı anemisi olanlar
- Ferröz Sülfat dışında oral demir tedavi başlananlar

- Son 3 ay içinde demir tedavisi alanlar
- Aktif enfeksiyon öyküsü, böbrek ve kalp yetmezliği, romatolojik hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı, malignite, hemakromatozis olanlar
- Çölyak hastalığı, otoimmün atrofik gastrit olanlar
- Proton pompa inhibitörleri, H₂ reseptör blokörü, Levotiroksin, antiasitler, levodepo, Kinolon grubu antibiyotik, tetrasiklin alanlar
- Gebelik ve emzirme döneminde olanlar
- CRP>5mg/L, BMI > 30 kg/m²
- Son 4 ay içinde kan bağışında bulunanlar
- Anormal menstrüel siklus olması

3.3. Verilerin Toplanması

Çalışmaya Etik kurul ve Sağlık bakanlığı onayı alındıktan sonra başlanılmış ve hastalar Ekim 2019'dan itibaren dahil edilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran DEA tanısı alan ve çalışma kriterlerine uyan 90 kadın alınmış olup, tüm katılımcılara araştırma anlatılarak gönüllü onam formunu imzalayan katılımcılar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya alınan ,hekimi tarafından farklı pozoloji ve dozda oral ferröz sülfat tedavisi başlanan hastalar 3 gruba ayrılmıştır.

Tedavi grubu I (n=28): 2*1 160mg/gün ferröz sülfat

Tedavi grubu II (n=30): 1*1 80mg/gün ferröz sülfat

Tedavi grubu III (n=32): 1*1 80mg/ gün aşırı ferröz sülfat

Hastalar 3 ay boyunca takip edilmiş , 2-3 haftada bir aranarak ilaçlarını düzenli kullanımı kontrol edilmiş ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek için de ikinci haftada

ve üçüncü ayın sonunda kontrole çağrılmıştır. İkinci haftada Hb yükselişini değerlendirmek için tam kan sayımı, üçüncü ayda ise demir depolarını değerlendirmek için ferritin, %TS, TDBK ve tam kan sayımı istenmiştir.

Ek olarak hastalardan tedavi öncesi ve ikinci hafta kontrollerinde rutin kan tetkikleri istenirken hepsidin düzeyi ölçümü için, periferik venöz kandan 1 adet biyokimya tüpüne ekstra kan alınmış, venöz kan örnekleri 1000xg ile 20 dk santrifüj edilerek serumları ayrılmış olup elde edilen serumlar ependorflara konularak ölçüm yapılana kadar -20 °C'de saklandı.

Çalışmamıza hastalar Ekim 2019 –Şubat 2020 arasında alınmıştır. Çalışma sürecinde Aralık 2019'da Çin'de başlayan Covid-19 Pandemisi, bizim ülkemizde de Mart 2020 tarihinden itibaren görülmeye başlamış ve bir yıldan uzun süre devam etmiştir. Covid-19 Pandemisi ve kısıtlamalar nedeniyle 90 hastanın, 32'si tedavilerini 3 aya tamamlamış olmasına rağmen, 3. ay verisine ulaşamadı, bu nedenle 2.hafta ve 3. ay değerlendirmeleri 58 hasta verisi ile yapıldı. Tedavi sonunda hastalar gelişen yan etkileri değerlendirmek için, yan etki formu doldurdu ve pandemi nedeniyle hastaneye gelemeyenler de telefonla aranarak değerlendirildi.

3.3.1. Method

Tam Kan Sayımı: EDTA'lı tüpe 3 cc kan örneği alınıp, kalorimetrik cihazla ölçülmüştür. Hastaların Hb, Hct, MCV, RDW değerleri elde edilmiştir.

Serum Demir, TDBK, % TS: Deiyonize tüpe 4 cc kan örneği alınıp, spektrofotometrik metodla ölçülmüştür.

Ferritin: Düz tüpe 2 cc kan örneği alınıp, elektrolüminesans yöntemi ile ölçülmüştür

Hepsidin: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Laboratuvarında sandviç ELISA prensibine dayalı olarak insan Hepsidin kitleri (Human Hepsidin Cloud-Clone China, ELISA Kiti) kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Çalışma içi varyasyon katsayısı

<% 10 olan standart bir eğri elde edildi. Hepsidin kit için üst ve alt tespit limitler 62.5-4.000 pg/ml olup, duyarlılığı 26.4/pg/ml'dir. Her bir kit içinde 96 test bulunmakta olup 10 tanesi doğruluk açısından standart olarak kullanılmış, 86 tanesi hasta grubu için değerlendirilmiştir. Toplamda 4 adet kit kullanılmıştır.

3.4. Etik Kurul Onayı ve Bütçe

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan çalışmamız (Onay tarihi:18.09.19,Karar no:13-999-19), Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonunca desteklenmiştir (Proje Numarası 20L0230012). Aynı tarihte (18.09.19) Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz kurumundan gözlemsel ilaç çalışması onayı da alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde Ortalama Standart Sapma, Ortanca Minimum, Maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren sürekli verilerin İki gruplu bağımsız değişkenler arasında farklılığın karşılaştırılmasında T test, ikiden fazla gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında ve Tek Yönlü Varyans Analizi; Normal dağılıma uymayan verilerde İki gruplu bağımsız değişkenler arasında farklılığın karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden fazla gruplu bağımsız değişkenlerle karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.Farklılığın hangi grup yada gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis Analizi çoklu karşılaştırma testi ile incelendi.

Normal dağılım gösteren verilerin Bazal, 2.hafta ve 3.ay takiplerindeki farklılıkların incelenmesinde Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi kullanıldı.Normal dağılım göstermeyen verilerin bazal , 2.hafta ve 3.ay takiplerindeki farklılıkların incelenmesinde Friedman test kullanıldı.Farklılığın hangi zamandaki ölçümlerden

kaynaklandığı Friedman Çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen verilerin bazal ve 3.ay takiplerindeki farklılıkların incelenmesinde Wilcoxon test kullanıldı.

Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza birinci tedavi grubuna 28, ikinci tedavi grubuna 30 ve üçüncü tedavi grubuna 32 olmak üzere 18-50 yaş arası premenapozal toplam 90 kadın hasta dahil edildi. Birinci tedavi grubundaki hastaların yaş ortalaması 35.61 ± 10.49 , ikinci tedavi grubundaki hastaların 36.83 ± 8.33 ve üçüncü tedavi grubundaki hastaların 36.78 ± 8.24 olarak bulundu. Hastaların VKİ bakacak olursak, birinci tedavi grubundaki hastaların VKİ ortalaması 24.57 ± 3.67 , ikinci tedavi grubundaki hastaların 25.48 ± 3.09 ve üçüncü tedavi grubundaki hastaların 24.06 ± 3.90 olarak bulundu. Üç tedavi grubundaki hastaların yaş ve VKİ ortalamaları arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tedavi gruplarında Yaş ve VKİ değerlerinin Karşılaştırılması

| | GRUP 1 (n=28) 2*1 | GRUP 2 (n=30) 1*1 | GRUP 3 (n=32) 1*1/Gün aşırı | Test İstatistiği | p* |
|-----|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS (Min-Max) | Ort±SS (Min-Max) | Ort±SS (Min-Max) | | |
| Yaş | 35.61 ± 10.49 (19-50) | 36.83 ± 8.33 (22-48) | 36.78 ± 8.24 (20-50) | F=0.170 | 0.844 |
| VKİ | 24.57 ± 3.67 (18.3-29.8) | 25.48 ± 3.09 (17.9-29.6) | 24.06 ± 3.90 17.6 (29.9) | F=1.247 | 0.293 |

* Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)

Tedavi grupları arasında hastaların bazı tanımlayıcı alt özelliklerinin dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Tedavi gruplarında VKİ sınıflaması, Sigara , Ek hastalık ve Anemi şiddeti dağılımlarının karşılaştırması

| | GRUP 1 (n=28) | | GRUP 2 (n=30) | | GRUP 3 (n=32) | | Test İstatistiği | p* |
|------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|------------------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| VKİ düzeyi | | | | | | | | |
| 1 (Zayıf) | 1 | 3.6 | 1 | 3.3 | 2 | 6.2 | $\chi^2 = 2.774$ | 0.654 |
| 2 (Normal) | 14 | 50 | 11 | 36.7 | 17 | 53.1 | | |
| 3 (Fazla kilolu) | 13 | 46.4 | 18 | 60 | 13 | 40.6 | | |
| Sigara | | | | | | | $\chi^2 = 1.150$ | 0.563 |
| İçmiyor | 20 | 71.4 | 18 | 60 | 19 | 59.4 | | |
| İçiyor | 8 | 28.6 | 12 | 40 | 13 | 40.6 | | |
| Ek hastalık | | | | | | | $\chi^2 = 0.257$ | 0.879 |
| Yok | 20 | 71.4 | 23 | 76.7 | 23 | 71.9 | | |
| Var | 8 | 28.6 | 7 | 23.3 | 9 | 28.1 | | |
| Anemi şiddeti | | | | | | | $\chi^2 = 2.481$ | 0.659 |
| 1 (Hafif) | 6 | 21.4 | 7 | 23.3 | 10 | 31.2 | | |
| 2 (Orta) | 20 | 71.4 | 20 | 66.7 | 17 | 53.1 | | |
| 3 (Ciddi) | 2 | 7.1 | 3 | 10 | 5 | 15.6 | | |

* Ki-kare Test/Fisher’S Exact Test

Tedavi gruplarındaki hastaların demografik özelliklerinin alt grupları incelendiğinde; hastaların VKİ düzeyleri sigara içme oranları ve ek hastalık bulunma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Birinci tedavi grubundaki hastaların %21.4 ‘ünün hafif, %71.4’ünün orta , %7.1’inin ciddi anemisi; İkinci tedavi grubundaki hastaların %23.3 ‘ünün hafif, %66.7’sinin orta , %10’unun ciddi anemisi; üçüncü tedavi grubundaki hastaların ise %31.2’sinin hafif, %53.1’inin orta , %15.6’sının ciddi anemisi olduğu görüldü. Başlangıçta anemi düzeyleri açısından üç tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)

Ek hastalığı bulunanların, dağılım özellikleri Tablo 4.3’de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Tedavi gruplarında ek hastalığı olanlarda ek hastalık dağılımları

| | GRUP 1 (n=28) | | GRUP 2 (n=30) | | GRUP 3 (n=32) | |
|---------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| HT | | | | | | |
| Yok | 5 | 62.5 | 6 | 85.7 | 5 | 55.6 |
| Var | 3 | 37.5 | 1 | 14.3 | 4 | 44.4 |
| Migren | | | | | | |
| Yok | 7 | 87.5 | 6 | 85.7 | 8 | 88.9 |
| Var | 1 | 12.5 | 1 | 14.3 | 1 | 11.1 |
| PCOS | | | | | | |
| Yok | 6 | 85.7 | 7 | 100 | 9 | 100 |
| Var | 1 | 14.3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Astım | | | | | | |
| Yok | 6 | 75 | 7 | 100 | 8 | 88.9 |
| Var | 2 | 25 | 0 | 0 | 1 | 1.1 |
| Epilepsi | | | | | | |
| Yok | 8 | 100 | 6 | 85.7 | 9 | 100 |
| Var | 0 | 0 | 1 | 14.3 | 0 | 0 |
| Hİperlipidemi | | | | | | |
| Yok | 8 | 100 | 6 | 85.7 | 5 | 62.5 |
| Var | 0 | 0 | 1 | 14.3 | 3 | 37.5 |
| Depresyon | | | | | | |
| Yok | 7 | 87.5 | 5 | 71.4 | 9 | 100 |
| Var | 1 | 12.5 | 2 | 28.6 | 0 | 0 |
| Troid nodül | | | | | | |
| Yok | 8 | 100 | 6 | 85.7 | 9 | 100 |
| Var | 0 | 0 | 1 | 14.3 | 0 | 0 |

Birinci tedavi grubundaki hastaların %28.6 sinde (8 hasta), ikinci tedavi grubundaki hastaların %23.3'ünde (7 hasta), üçüncü tedavi grubundaki hastaların %28.1 'inde (9 hasta) ek hastalık bulunmaktaydı.

Üç tedavi grubunda hastaların bazal laboratuvar değerleri ve karşılaştırılması Tablo 12'de sunulmuştur. Buna göre; birinci, ikinci ve üçüncü tedavi gruplarındaki hastaların bazal CRP, Vitamin B12, Folat , TSH, Hb, Serum fe , TS, Ferritin , TDBK ve PLT değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).



Tablo 4.4. Tedavi gruplarında Bazal Laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

| BAZAL | GRUP 1 (n=28) Ort±SS Ortanca (Min-Max) | GRUP 2 (n=30) Ort±SS Ortanca (Min-Max) | GRUP 3 (n=32) Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Test İstatistiği | p* |
|------------------------|---|---|---|------------------|-----------|
| CRP (mg/L) | 1.75±1.43 1.15 (0.2-4.5) | 2.24±1.58 1.9 (0.2-4.8) | 2.01±1.46 1.85 (0.3-4.5) | $\chi^2 = 1.809$ | 0.405 |
| Vitamin B12 (pg/ml) | 320.46±45.81 307.5 (250-475) | 302.37±41.16 292.5 (232-418) | 321.66±61.56 310 (258-529) | $\chi^2 = 3.842$ | 0.146 |
| Folat (ng/ml) | 9.36±2.69 8.3 (5.8-16.2) | 8.65±3.24 7.7 (5.3-19.7) | 9.41±4.10 8.6 (5.5-24) | $\chi^2 = 2.731$ | 0.255 |
| TSH (μ IU/ml) | 2.11±1.09 1.87 (0.47-4.52) | 2.02±0.80 2 (0.66-4.08) | 1.76±0.63 1.65 (0.78-3.70) | $\chi^2 = 1.714$ | 0.424 |
| Hemoglobin (g/dl) | 9.72±1.33 9.6 (7.1-11.8) | 9.98±1.38 10.4 (5.7-11.7) | 9.98±1.47 9.8 (7-11.8) | F=0.252 | 0.778 |
| Serum fe (μ g/dl) | 25.82±18.24 20 (10-96) | 20.63±8.33 21 (8-38) | 26.69±16.30 18 (9-67) | $\chi^2 = 1.069$ | 0.586 |
| TS (%) | 5.54±3.46 4 (2-16) | 4.90±1.83 5 (2-9) | 6.09±3.59 5 (2-17) | $\chi^2 = 0.830$ | 0.660 |
| Ferritin (ng/ml) | 4.74±4.43 3.2 (1.6-18.4) | 3.00±1.05 2.8 (1.4-5.5) | 3.48±1.87 2.9 (1.4-8.8) | $\chi^2 = 1.558$ | 0.459 |
| TDBK (μ g/dl) | 457.29±52.07 459 (335-567) | 447.17±59.47 443.5 (351-626) | 442.19±49.68 449 (349-533) | F=0.602 | 0.550 |
| PLT ($10^9/L$) | 341.11±108.23 317.5 (153-649) | 384.93±128.32 362 (216-880) | 317.25±76.87 304 (182-473) | $\chi^2 = 5.063$ | 0.080 |
| Hepsidin (pg/ml) | 121.92±79.41 104.1 (54.9-453.7) | 131.35±65.47 114 (64.2-416.6) | 115.95±100.59 93.1 (60.7-636.9) | $\chi^2 = 6.515$ | 0.038 |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi / (ANOVA)

Tedavi öncesinde değerlendirilen hepsidinin birinci tedavi grubundaki ortalaması 121.92 ± 79.41 , İkinci tedavi grubundaki hastaların 131.35 ± 65.47 , üçüncü tedavi grubundaki hastaların 115.95 ± 100.59 olarak bulundu. Birinci, ikinci ve üçüncü gruplarındaki hastaların bazal Hepsidin değerleri arasında ise anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Üçüncü tedavi grubundaki hastaların bazal hepsidin değerleri 2.tedavi grubundaki kadınlara göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p = 0.033$). Grup1 ile grup 2 ve grup 3 arasında ise fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Bazal Hepsidinin alt analizi yapıldığında;

Hastaların ile bazal Hb, Ferritin ve TS% ile bazal Hepsidin değerleri arasında korelasyon saptanamamıştır. ($p > 0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bazal Hepsidin değerleri ile bazal Hb, Bazal Ferritin ve TS% değerleri arasında ilişki (Korelasyon)

| | Bazal Hepsidin | |
|----------------|----------------|-------|
| | r* | p |
| Bazal HB | -0.010 | 0.931 |
| Bazal Ferritin | -0.028 | 0.801 |
| Bazal TS% | -0.053 | 0.629 |

* Spearman Korelasyon Katsayısı

Sigara içenlerle içmeyenler; zayıf, normal ve fazla kilolu hastaların arasında ve anemi şiddeti ile bazal Hepsidin değerleri arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bazal Hepsidin değerlerinin sigara içme durumu , VKİ düzeyleri ve anemi Şiddeti ile karşılaştırmaları

| | Hepsidin | | Test İstatistiği | p* |
|----------------------|---------------|--------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS | Ortanca (Min-Max) | | |
| Sigara | | | | |
| İçmiyor | 120.12±57.62 | 108.2 (54.9-416.6) | U=750.5 | 0.376 |
| İçiyor | 128.13±113.95 | 99.5 (64.2-636.9) | | |
| VKİ düzeyi | | | | |
| 1 (Zayıf) | 85.02±28.84 | 74.5 (64.2-126.8) | $\chi^2 =4.066$ | 0.131 |
| 2 (Normal) | 121.34±93.77 | 100.1 (60.7-636.9) | | |
| 3 (Fazla kilolu) | 127.98±76.33 | 108.2 (54.9-453.7) | | |
| Anemi Şiddeti | | | | |
| 1 (Hafif) | 147.98±128.18 | 112.8 (73.636.9) | $\chi^2 =3.264$ | 0.196 |
| 2 (Orta) | 112.55±60.39 | 99.4 (54.9-453.7) | | |
| 3 (Ciddi) | 120.49±31.60 | 111.7 (90.8-194) | | |

* Mann Whitney U Test / Kruskal Wallis Varyans Analizi

Üç tedavi grubunda DEA'li kadın hastaların, bazal ve tedavi sonrası 2. Hafta ve 3. ay kan parametreleri düzeyleri karŐılaŐtırılmıŐ ve deęiŐimler incelenmiŐtir. 3 aylık süre boyunca demir tedavilerini düzenli kullanan , ancak Covid-19 Pandemisi nedeniyle bazı hastalar 3. ay kontrolü için hastaneye gelemediklerinden ötürü, sadece 3. ay verileri olan hastalar değerlendirmeye alınabilmiŐtir. Buna göre birinci tedavi grubunda 13, ikinci tedavi grubunda 23 ve üçüncü tedavi grubunda 22 kadın hastanın verileri değerlendirildi.

Çalışmaya CRP> 5 mg/L olan hastalar dahil edilmemiş olup, bazal , 2.hafta ve 3.ay CRP değerleri arasında fark saptanmamıştır (p>0.05)(Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tedavi gruplarında bazal, 2.hafta ve 3.aydaki CRP düzeylerinin karşılaştırılması (CRP değişimlerinin grup içi ve gruplar arasında değerlendirilmesi)

| | GRUP 1 (n=13) | GRUP 2 (n=23) | GRUP 3 (n=22) | Test İstatistiği | p* |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|-----------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal CRP | 2.03±1.63 1.2 (0.2-4.5) | 2.08±0.69 2 (0.8-3.2) | 1.68±1.31 1.2 (0.4-4.2) | $\chi^2 = 0.492$ | 0.782 |
| 2.hafta CRP | 2.33±1.64 2 (0.3-4.8) | 1.89±0.75 1.9 (0.7-3.5) | 2.03±1.53 1.7 (0.2-4.7) | $\chi^2 = 1.787$ | 0.409 |
| 3.ay CRP | 2.29±1.47 2 (0.3-4.5) | 1.74±0.57 1.8 (0.9-3) | 1.91±1.48 1.6 (0.3-4.7) | $\chi^2 = 0.248$ | 0.883 |
| Test İstatistiği | $\chi^2 = 0.529$ | $\chi^2 = 0.800$ | $\chi^2 = 1.654$ | | |
| p** | 0.465 | 0.670 | 0.437 | | |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Friedman Test

Birinci tedavi grubunda Hb ortalama tanı değeri 9.42±1.45; ikinci tedavi grubunun ortalama Hb 9.96±1.48 ve üçüncü tedavi grubunun ortalama Hb 10,16±1,33 olarak tespit edilmiştir. İki hafta sonunda ise birinci tedavi grubunda Hb ortalama 10.81±1.02, ikinci tedavi grubunda 10.99±1.19, üçüncü tedavi grubunda ise 10,79±1,17'a çıkmıştır. 3. ayda ise birinci grubun Hb ortalama değeri 13.34±0.83, ikinci grubun ortalama Hb değeri 13.75±0.99, üçüncü grubun ortalama Hb değeri 13.14±0.61'e yükselmiştir. Her üç grupta da tedavi öncesi ve sonrası Hb düzeyinde artışta istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). Tedavi sonunda üç grupta da hastaların anemisi düzelirken; 2*1 alan grupta bir hastanın anemisi düzelmedi. Bazal, 2.hafta ve 3.aydaki Hb değerlerindeki artışta ise 3 grup arasında anlamlı fark bulunmadı(p>0.05)(Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tedavi gruplarında bazal, 2.hafta ve 3.aydaki Hb düzeylerinin karşılaştırılması (Hb değişimlerinin grup içi ve gruplar arasında değerlendirilmesi)

| Hemoglobin | GRUP 1 (n=13) | GRUP 2 (n=23) | GRUP 3 (n=22) | Test İstatistiği | p* |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal HB | 9.42±1.45 9.2 (7.1-11.7) | 9.96±1.48 10.5 (5.7-11.7) | 10.16±1.33 10 (7-11.8) | F =1.133 | 0.329 |
| 2.hafta HB | 10.81±1.02 11 (8.7-12.6) | 10.99±1.19 11.2 (8.3-12.9) | 10.79±1.17 11 (8.7-12.3) | F =0.006 | 0.826 |
| 3.ay HB | 13.34±0.83 13.5 (11.6-14.9) | 13.75±0.99 13.5 (12.5-16.9) | 13.14±0.61 13.1 (11.8-14) | F =3.124 | 0.052 |
| Test İstatistiği | F =47.170 | F =142.680 | F =109.311 | | |
| p** | 0.000 | 0.000 | 0.000 | | |

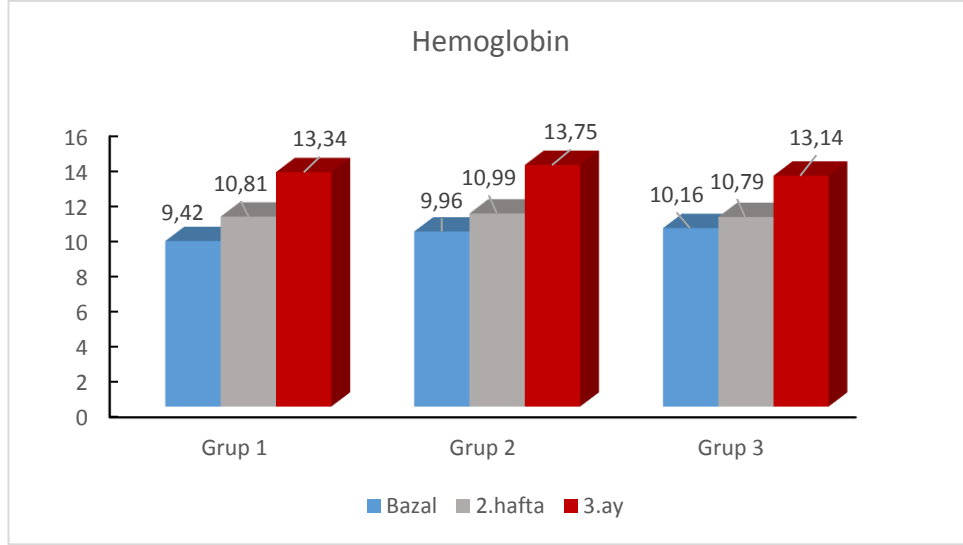
* ANOVA

** Tekrarlı ölçümlerde Varyans Analizi

Gruplar arasında zamana göre Hb değişimi incelendiğinde ise ; bazalden 2.haftaya olan Hb değişimleri bakımından fark saptandı ($p < 0.05$) ve grup 3 deki hastaların bazalden 2.haftaya olan Hb değişimi hem grup 2 hem de grup 1'deki hastalara göre anlamlı düzeyde düşük idi. (sırasıyla $p = 0.020$, $p = 0.019$), grup 1 ile grup 2 arasında ise fark bulunmadı ($p > 0.05$). Bazalden 3. aya olan Hb değişimleri 3 tedavi grubunda farklı bulunmadı ($p > 0.05$). Sonuç olarak 3 tedavi grubu arasında bazale göre 2.hafta Hb artışı en az gün aşırı alan grupta izlenirken; 3.aydaki değişim ise üç grupta da benzer düzeyde idi (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Tedavi gruplarında bazalden 2.haftaya ve bazalden 3.aya olan Hb değişimleri

| Hemoglobin Değişimleri | GRUP 1 (n=13) | GRUP 2 (n=23) | GRUP 3 (n=22) | Test İstatistiği | p* |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazale göre 2.hafta HB farkı | 1.38±1.04 1 (-0.10 - 3) | 1.03±0.48 0.9 (0.4 - 2.6) | 0.69±0.36 0.60 (0.2-1.7) | $\chi^2 = 7.537$ | 0.023 |
| Bazale göre 3.ay HB farkı | 3.92±1.95 3.4 (0.1-7.3) | 3.79±1.46 3.5 (1.8-7.8) | 2.98±1.36 2.9 (0.5-5.7) | $\chi^2 = 4.041$ | 0.133 |



Şekil 4.1. Tedavi gruplarına göre Hb değişimi

Tedaviye başlamadan önce birinci grubun tanı TS % ortalama 5.92 ± 4.55 , ikinci grubun ortalama % TS 4.70 ± 1.46 iken, üçüncü grubun ortalama % TS 6.23 ± 3.62 olduğu tespit edilmiştir. 3 aylık tedavi sonrasında ise her üç grupta % TS değerlerinin sırası ile ortalama 26.54 ± 11.63 , 26.13 ± 15.92 ve 23.62 ± 14.70 yükseldiği görüldü. Her üç grupta da bazale göre 3. aydaki % TS değerlerinde anlamlı düzeyde artış saptandığı görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 4.10).

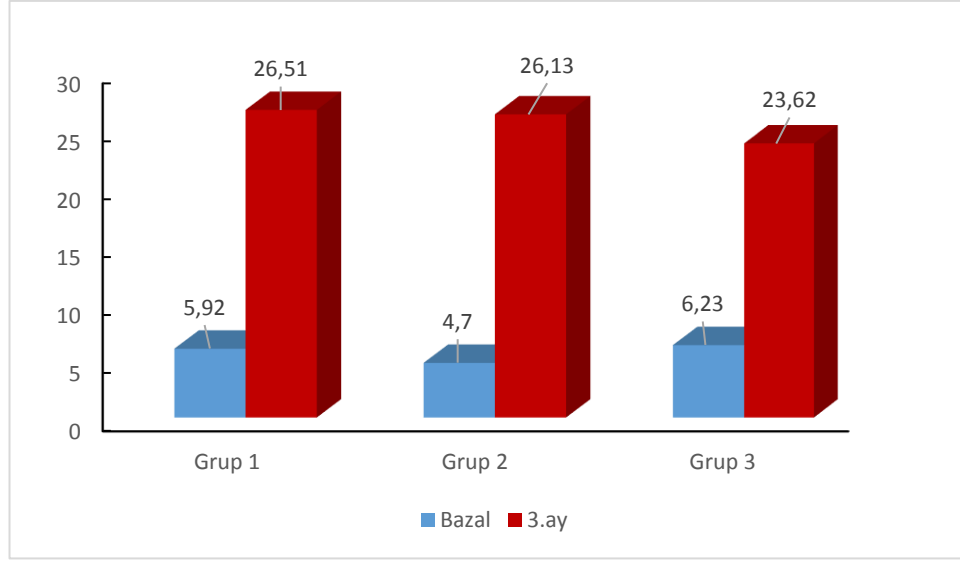
Tablo 4.10. Tedavi gruplarında bazal ve 3.aydaki %TS düzeylerinin karşılaştırılması

| | GRUP 1 (n=13) | GRUP 2 (n=23) | GRUP 3 (n=22) | Test İstatistiği | p* |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------|-------|
| TS | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal TS | 5.92 ± 4.55 4 (2-16) | 4.70 ± 1.46 5 (2-7) | 6.23 ± 3.62 5.5 (2-17) | $\chi^2 = 1.331$ | 0.514 |
| 3.ay TS | 26.54 ± 11.63 26 (8-44) | 26.13 ± 15.92 20 (6-72) | 23.62 ± 14.70 16.2 (8-65) | $\chi^2 = 1.819$ | 0.403 |
| Test İstatistiği | Z=-2.970 | Z=-4.203 | Z=-4.109 | | |
| p** | 0.003 | 0.000 | 0.000 | | |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Wilcoxon Test

Birinci tedavi grubundaki hastaların bazalden 3.aya olan %TS artışı ortalaması 24.03 ± 11.89 , ikinci tedavi grubundaki hastaların 24.13 ± 15.93 ve üçüncü tedavi grubunda 21.89 ± 14.74 olarak bulundu ve bu artışlar 3 grupta da benzer düzeyde idi ($p=0.526$).



Şekil 4.2. Tedavi gruplarına göre % TS değişimi

Tedaviye başlamadan önce birinci grubun tanı ferritin değeri ortalama 4.64 ± 5.06 , ikinci grubun ferritin ortalama 2.85 ± 0.92 , üçüncü grubun ise ferritin ortalama 3.84 ± 1.98 olduğu görülmüştür. 3 aylık tedavi sonunda ise ferritin değerlerinin yükselerek sırası ile ortalama 25.78 ± 10.22 , 13.74 ± 6.75 ve 14.02 ± 6.96 'a yükseldiği tespit edilmiştir. Her üç grupta bazale göre 3. aydaki ferritinde anlamlı düzeyde artış bulundu ($p < 0.01$). Bazal ferritin değerleri 3 grupta karşılaştırıldığında fark bulunmazken ($p > 0.05$), 3. aydaki ferritin değerleri arasında ise fark saptandı ($p < 0.01$). Buna göre Grup 1 deki hastaların 3 ay sonunda Ferritin değerleri hem grup 2 hem de grup 3 deki kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek idi (sırasıyla $p = 0.001$, $p = 0.005$) (Tablo 4.11).

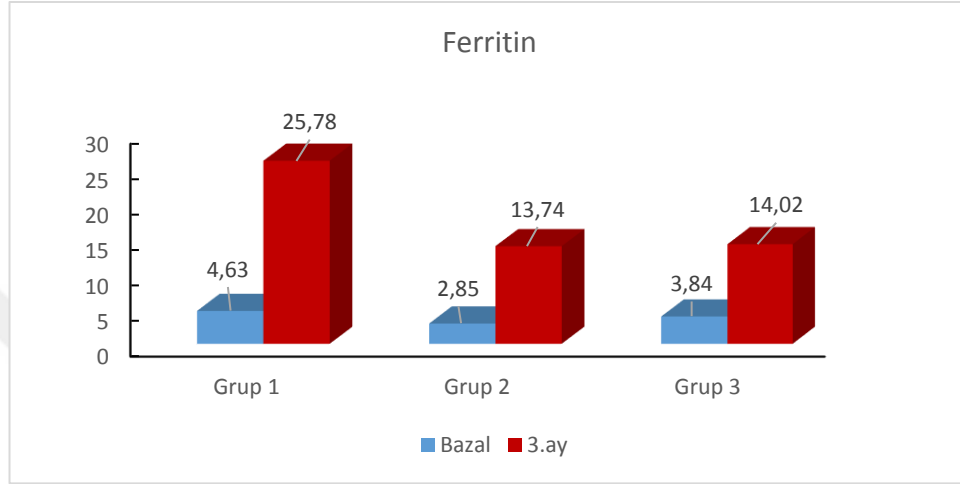
Tablo 4.11. Tedavi gruplarında bazal ve 3. aydaki Ferritin düzeylerinin karşılaştırılması

| Ferritin | GRUP 1 (n=13) | GRUP 2 (n=23) | GRUP 3 (n=22) | Test İstatistiği | p* |
|------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal Ferritin | 4.64 ± 5.06 3 (1.6-18.4) | 2.85 ± 0.92 2.8 (1.4-4.4) | 3.84 ± 1.98 3.5 (1.4-8.8) | $\chi^2 = 2.166$ | 0.339 |
| 3.ay Ferritin | 25.78 ± 10.22 23 (8.7-46.7) | 13.74 ± 6.75 13.4 (4.5-31.8) | 14.02 ± 6.96 12.6 (6 -34.9) | $\chi^2 = 14.005$ | 0.001 |
| Test İstatistiği | Z=-3.110 | Z=-4.198 | Z=-4.107 | | |
| p** | 0.002 | 0.000 | 0.000 | | |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Wilcoxon Test

Ferritindeki değişim incelendiğinde; birinci tedavi grubundaki hastaların değişimlerinin ortalaması 21.15 ± 12.86 , ikinci tedavi grubunda 10.89 ± 6.39 ve üçüncü tedavi grubunda 10.18 ± 6.54 olarak saptanmış olup, en fazla artış 2*1 alan birinci tedavi grubunda izlenmiştir (sırasıyla $p = 0.003$, $p = 0.003$). Grup 2 ile grup 3 arasında ferritin değişim değerleri bakımından fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 4.3. Tedavi gruplarına göre Ferritin değişimi

Tedaviye başlamadan önce birinci grubun tanı ortalama TDBK değeri 452.85 ± 64.47 , ikinci grubun 452.04 ± 62.99 , üçüncü grubun ise 437.50 ± 54.18 olduğu tespit edilmiştir. 3 aylık tedavi sonunda ise her üç grupta TDBK değerlerinin azalarak sırası ile 340.08 ± 28.46 , 365.26 ± 53.65 ve 368.64 ± 43.94 'e düştüğü tespit edilmiştir. Her üç grup içinde bazale göre 3. aydaki TDBK azalış anlamlı bulunmuş olup ($p < 0.01$, $p < 0.001$) 3 grup arasındaki değişim benzerdi. ($p > 0.05$) (Tablo 4.12).

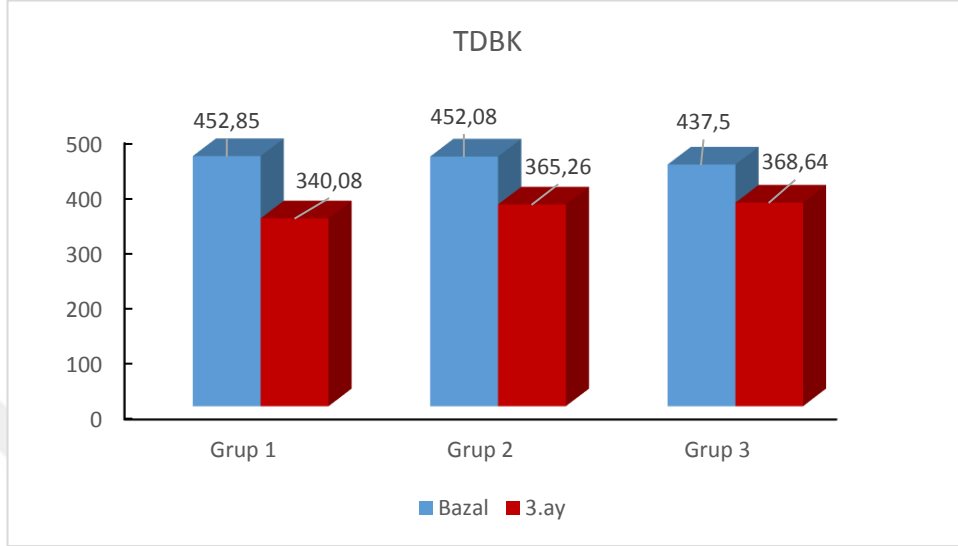
Tablo 4.12. Tedavi gruplarında bazal ve 3. aydaki TDBK düzeylerinin karşılaştırılması

| TDBK | GRUP 1 (n=13) | GRUP 2 (n=23) | GRUP 3 (n=22) | Test İstatistiği | p* |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal TDBK | 452.85 ± 64.47 463 (335-567) | 452.04 ± 62.99 447 (351-626) | 437.50 ± 54.18 425.5 (349-533) | $\chi^2 = 0.922$ | 0.631 |
| 3.ay TDBK | 340.08 ± 28.46 338 (296-375) | 365.26 ± 53.65 355 (280-50) | 368.64 ± 43.94 373 (305-467) | $\chi^2 = 3.550$ | 0.169 |
| Test İstatistiği | Z=-3.180 | Z=-4.198 | Z=-4.108 | | |
| p** | 0.001 | 0.000 | 0.000 | | |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Wilcoxon Test

TDBK’de değişim incelendiğinde; grup 1 deki hastaların bazale göre 3.aydaki TDBK azalış miktarları grup 3’deki kadınlara göre anlamlı düzeyde fazla idi (p=0.036).



Şekil 4.4. Tedavi gruplarına göre TDBK değişim

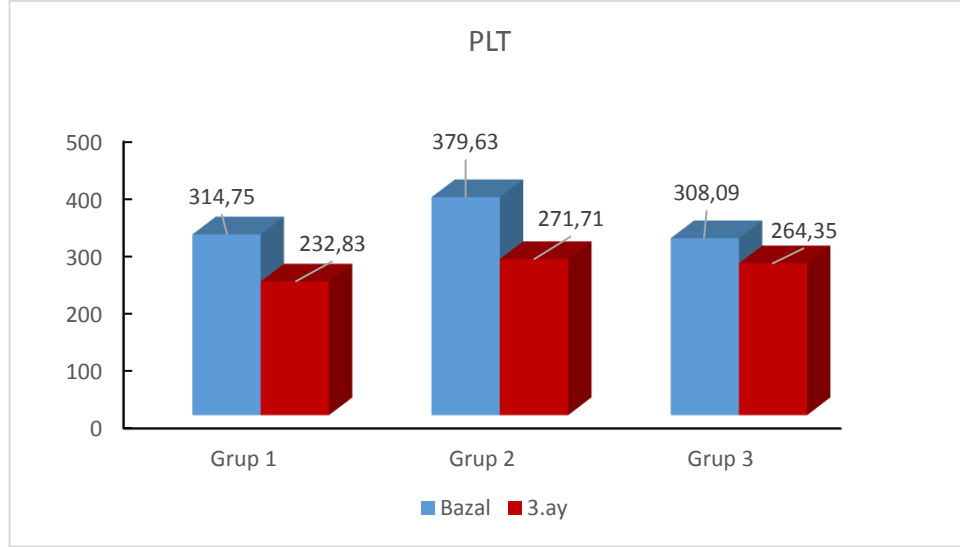
Tablo 4.13’de ise PLT değişimi incelenmiş olup; tanı PLT ile 3. ay sonundaki PLT değerinin her üç grupta da azaldığı (p<0.01, p<0.001, p<0.001) ve her üç grup içinde bazalden 3. aya olan bu azalışın, anlamlı olduğu görülmüştür. Bazal ve 3.aydaki PLT değerleri 3 grupta ise fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4.13. Tedavi gruplarında bazal ve 3.aydaki PLT düzeylerinin karşılaştırılması

| PLT | GRUP 1 (n=13) | GRUP 2 (n=23) | GRUP 3 (n=22) | Test İstatistiği | p* |
|------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal PLT | 314.75±126.80 304 (153-649) | 379.62±137.38 353.5 (216-880) | 308.09±73.98 301 (182-473) | $\chi^2 = 5.585$ | 0.061 |
| 3.ay PLT | 232.83±47.89 232 (164-338) | 271.71±56.00 260.5 (174-420) | 264.35±55.56 252 (188-392) | | |
| Test İstatistiği | Z=-2.903 | Z=-4.286 | Z=-3.654 | | |
| p** | 0.004 | 0.000 | 0.000 | | |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Wilcoxon Test



Şekil 4.5. Tedavi gruplarına göre PLT değişimi

Hastaların oral demir tedavisine başlamadan önce ve tedavinin 2. Haftasında hepsidin düzeyi değerlendirilmiş olup, tablo 4.14’de sunulmuştur.

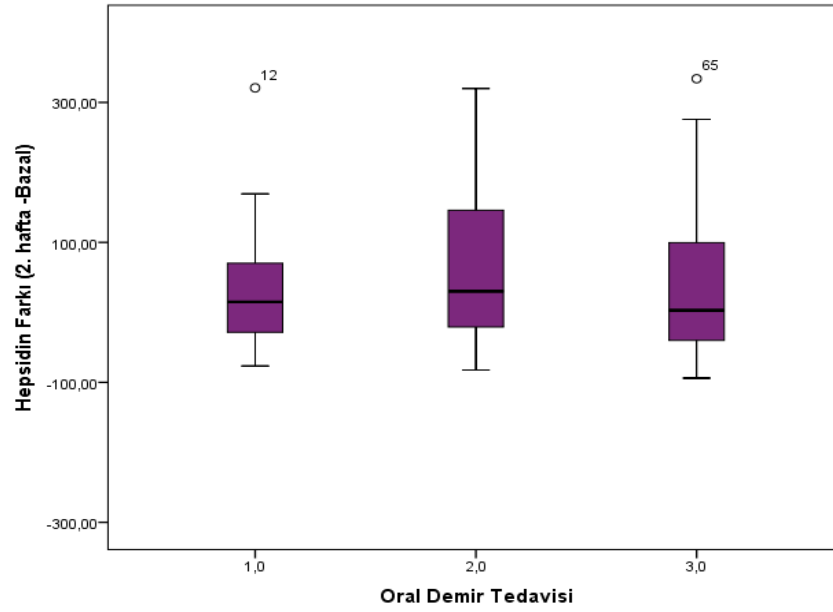
Tablo 4.14. Tedavi gruplarında bazal ve 2. Hafta Hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması

| HEPSİDİN | GRUP 1 (n=20) | GRUP 2 (n=29) | GRUP 3 (n=28) | Test İstatistiği | p* |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal Hepsidin | 125.53±86.19 106.4 (54.9-453.7) | 130.51±66.46 114 (64.2-416.6) | 117.03±105.8 92.5 (60.7-636.9) | $\chi^2 = 5.810$ | 0.055 |
| 2. Hafta Hepsidin | 147.68±115.15 126.8 (9.7-415.4) | 192.88±120.83 170.8 (16.6-421.2) | 158.46±151.45 100 (0.4-538.5) | $\chi^2 = 3.148$ | 0.207 |
| Test İstatistiği | Z=-1.232 | Z=-2.024 | Z=-0.888 | | |
| p** | 0.218 | 0.024 | 0.374 | | |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

** Wilcoxon Test

Birinci ve üçüncü tedavi grubundaki hastaların bazal ve 2. hafta Hepsidin değerleri arasında fark bulunmazken ($p > 0.05$); ikinci tedavi grubunda fark saptandı ($p < 0.05$). Buna göre bazalden 2. Haftaya hepsidin değişimi en fazla 2. grupta gözlenmiştir. Birinci tedavi grubunda bazalden 2. haftaya Hepsidin değişimlerin ortalaması 22.14 ± 137.70 , ikinci tedavi grubunda 62.37 ± 109.38 ve üçüncü tedavi grubunda 42.27 ± 118.03 olarak bulundu ve 3 tedavi grubunda benzerdi ($p = 0.708$).

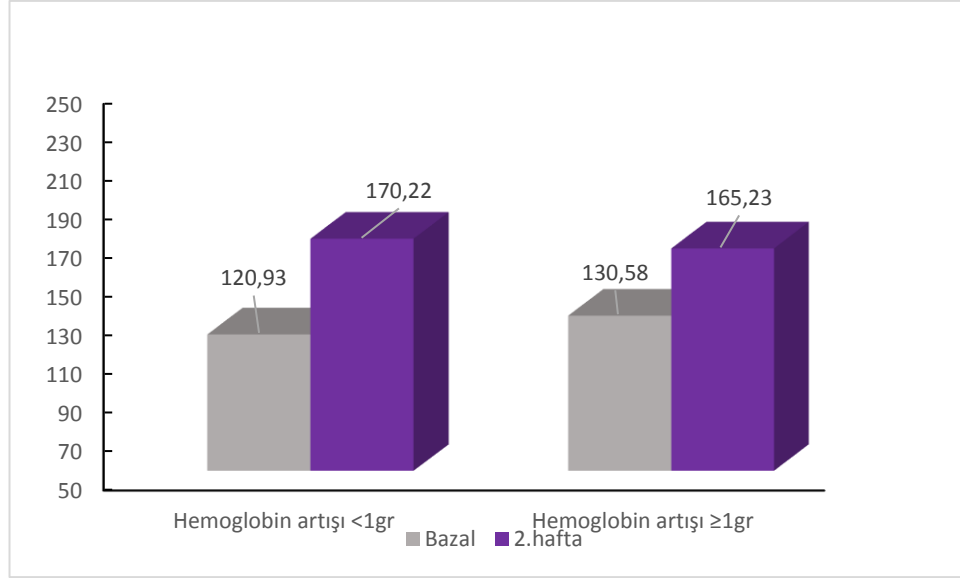


Şekil 4.6. Tedavi gruplarında Hepsidin Zamana Göre Değişimi

Tablo 4.15’ de 2. haftada Hb artışı <1 gr/dl ve ≥ 1 g/dl olanların bazal ve 2. hafta arasında hepsidin değişimleri incelenmiş olup; Hb artışı <1 g/dl olan hastalarda değişim arasında fark saptanmıştır ($p:0.025$) ve hepsidinde anlamlı düzeyde artış bulundu. Hb artışı ≥ 1 g/dl olan hastaların ise bazal ve 2.hafta Hepsidin değerleri arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Bazal ve 2. hafta Hepsidin değerleri Hb artışı <1 g/dl ve ≥ 1 g/dl olanlar arasında karşılaştırıldığında fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.15. Bazalden 2.hafta sonunda Hb artışı <1 olanlarla ≥ 1 olanların bazal ve 2.hafta hepsidin değerlerinin karşılaştırılması

| HEPSİDİN | Hb Artışı | | Test İstatistiği | p* |
|------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|-------|
| | <1 g/dl (n=50) | ≥ 1 g/dl (n=27) | | |
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazal Hepsidin | 120.93±83.24 102.4 (60.7-636.9) | 130.58±93.82 101.3 (54.9-453.7) | U =0.673 | 0.983 |
| 2.Hafta Hepsidin | 170.22±131.07 134.8 (1.6-583.5) | 165.23±134.80 114 (0.40-527.9) | U =663.5 | 0.793 |
| Test İstatistiği | Z=-2.244 | Z=-1.417 | | |
| p** | 0.025 | 0.156 | | |

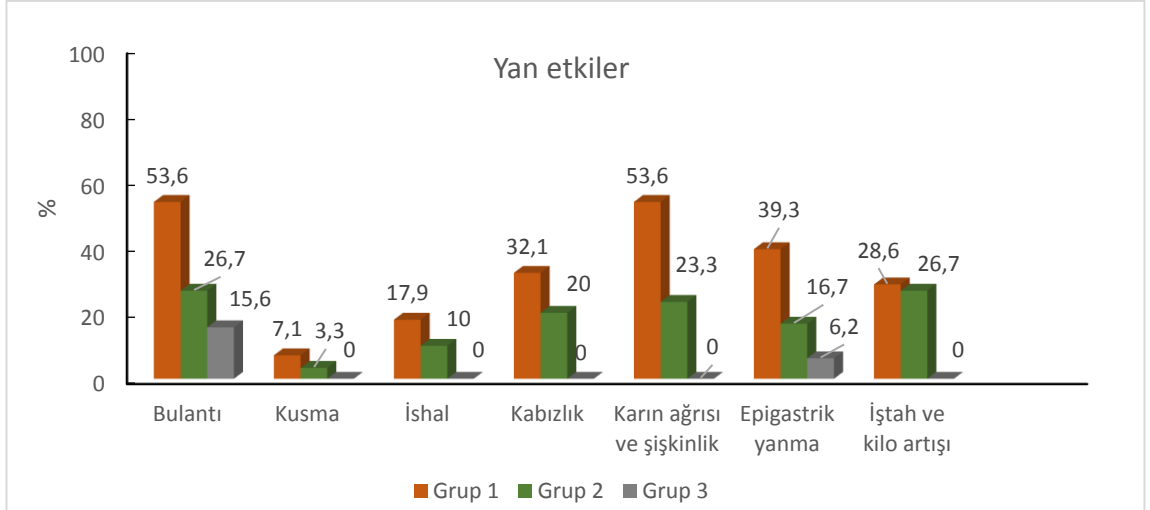


Şekil 4.7. Hb artış gruplarına göre Hepsidin değişimi

Tablo 4.16 ve şekil 4.8’de hastalarda 3 aylık tedavi sonunda görülen yan etkiler analiz edilmiştir. Buna göre birinci tedavi grubunda hastalarda; %53.6 (n=15) bulantı, %7.1 (n=2) kusma, %17.9 (n=5) ishal, %32.1 (n=9) kabızlık, %53.6 (n=15) karın ağrısı-karında şişkinlik, %39.3 (n=11) epigastrik yanma ve %28.3 (n=8) iştah ve kilo artışı görülmüştür. İkinci tedavi grubunda hastalarda %26.7 (n=8) bulantı, %3.3 (n=1) kusma, %10 (n=3) ishal, %20 (n=6) kabızlık, %23.3 (n=7) karın ağrısı-karında şişkinlik, %16.7 (n=5) epigastik yanma ve %26.7 (n=8) iştah ve kilo artışı görülmüştür. Üçüncü tedavi grubunda ise hastalarda sadece %15.6 (n=5) bulantı ve %6.2 (n=2) oranında epigastrik yanma şikayeti tespit edilmiş olup, diğer yan etkiler ve iştah artışı hiç gözlenmemiştir. Buna göre en fazla gastrointestinal yan etki 2*1 alan birinci grupta görülmüş olup, yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmamıştır. Yan etki gözlenen tüm gruplarda sadece G1-2 yan etki izlenmiş olup, G3-4 yan etkiye hiç rastlanmamıştır ve gruplar arası yan etki gradeleri bakımından fark izlenmemiştir (p>0.05).

Tablo 4.16. Tedavi gruplarında yan etkilerin karşılaştırılması

| | GRUP 1 (n=28) | | GRUP 2 (n=30) | | GRUP 3 (n=32) | | Test İstatistiği p* | |
|-------------------------------------|---------------|------|---------------|------|---------------|------|---------------------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | | |
| Bulantı | | | | | | | | |
| Yok | 13 | 46.4 | 22 | 73.3 | 27 | 84.4 | $\chi^2=10.448$ | 0.005 |
| Var | 15 | 53.6 | 8 | 26.7 | 5 | 15.6 | | |
| Bulantı grade (n=28) | | | | | | | | |
| Gade 1 | 7 | 46.7 | 6 | 20 | 5 | 15.6 | $\chi^2=4.779$ | 0.084 |
| Gade 2 | 8 | 53.3 | 2 | 6.7 | 0 | 0 | | |
| Kusma | | | | | | | | |
| Yok | 26 | 92.9 | 29 | 96.7 | 32 | 100 | $\chi^2=2.171$ | 0.201 |
| Var | 2 | 7.1 | 1 | 3.3 | 0 | 0 | | |
| Kusma grade (n=3) | | | | | | | | |
| Gade 1 | 2 | 100 | 1 | 100 | - | - | - | - |
| Gade 2 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| İshal | | | | | | | | |
| Yok | 23 | 82.1 | 27 | 90 | 32 | 100 | $\chi^2=6.190$ | 0.036 |
| Var | 5 | 17.9 | 3 | 10 | 0 | 0 | | |
| İshal grade (n=8) | | | | | | | | |
| Gade 1 | 4 | 50 | 3 | 37.5 | - | - | - | - |
| Gade 2 | 1 | 12.5 | 0 | 0 | - | - | - | - |
| Kabızlık | | | | | | | | |
| Yok | 19 | 67.9 | 24 | 80 | 32 | 100 | $\chi^2=11.469$ | 0.003 |
| Var | 9 | 32.1 | 6 | 20 | 0 | 0 | | |
| Kabızlık grade (n=15) | | | | | | | | |
| Gade 1 | 4 | 44.4 | 5 | 62.5 | - | - | $\chi^2=2.269$ | 0.287 |
| Gade 2 | 5 | 55.6 | 1 | 12.5 | - | - | | |
| Karın ağrısı -karında şişkinlik | | | | | | | | |
| Yok | 13 | 46.7 | 23 | 76.7 | 32 | 100 | $\chi^2=23.235$ | 0.000 |
| Var | 15 | 53.6 | 7 | 23.3 | 0 | 0 | | |
| Karın ağrısı-şişkinlik grade (n=22) | | | | | | | | |
| Gade 1 | 6 | 40 | 9 | 60 | - | - | $\chi^2=1.886$ | 0.361 |
| Gade 2 | 5 | 71.4 | 2 | 28.6 | - | - | | |
| Epigastrik yanma | | | | | | | | |
| Yok | 17 | 60.7 | 25 | 83.3 | 30 | 93.8 | $\chi^2=10.499$ | 0.005 |
| Var | 11 | 39.3 | 5 | 16.7 | 2 | 6.2 | | |
| Epigastrik yanma grade (n=18) | | | | | | | | |
| Gade 1 | 7 | 63.6 | 4 | 33.3 | 2 | 16.7 | $\chi^2=1.021$ | 1.000 |
| Gade 2 | 4 | 36.4 | 1 | 8.3 | 0 | 0 | | |
| İştah- kilo artışı | | | | | | | | |
| Yok | 20 | 71.4 | 22 | 73.3 | 32 | 100 | $\chi^2=10.772$ | 0.001 |
| Var | 8 | 28.6 | 8 | 26.7 | 0 | 0 | | |



Şekil 4.8. Tedavi gruplarına göre Yan Etki oranları

Üçüncü grup hastalarda tedavi sonuna kilo artışı izlenmezken, grup 1 ve 2’de hastalarda tedavi sonunda kilo artışı gözlenmiş olup, sırası ile ortalama kilo alımı 1.29 ± 2.11 , 0.9 ± 1.69 ’di ve kilo artış miktarları bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tedavi gruplarında kilo artışı miktarları karşılaştırması

| | GRUP 1 (n=28) | GRUP 2 (n=30) | GRUP 3 (n=32) | Test İstatistiği | p* |
|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Kilo artış Miktarı | 1.29 ± 2.11 0 (0-6) | 0.90 ± 1.69 0 (0-5) | - 0 (0-0) | $\chi^2 = 0.475$ | 0.491 |

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

Kilo artışı olan hastalarda, olmayanlara göre Hb artışına bakıldığında; kilo artışı olanlarda daha fazla Hb artışı olduğu görüldü ($p < 0.01$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Kilo artışı olan hastalarla olmayan hastaların bazale göre Hb değişimleri

| Hb değişimleri | Kilo artışı yok | Kilo artışı var | Test İstatistiği | p* |
|---------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------|-------|
| | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | Ort±SS Ortanca (Min-Max) | | |
| Bazale göre 3.ay Hb farkı | 3.22 ± 1.54 3.1 (0.1 – 7.8) | 4.52 ± 1.30 5.1 (1.8 – 5.9) | U=139.5 | 0.004 |

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği dünyadaki en yaygın beslenme bozukluğudur ve hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde aneminin önde gelen nedenidir. DEA dünya çapında 1.2 milyardan fazla insanı etkiler ve en büyük prevalansı, coğrafi bölge veya ekonomik durumdan bağımsız olarak üreme çağındaki kadınlar ve okul öncesi çocuklarda bulunmaktadır(1, 19). DEA; demirin diyetle yetersiz alımı, azalmış emilimi, artan demir talebi ve demir kaybından kaynaklanabilir. Altta yatan etyolojiyi belirlemek ve uygun tedaviyi uygulamak, bu durumun değerlendirilmesi ve yönetimi için anahtardır (94).

DEA'de tedavide; oral Fe preparatları etkin, ucuz ve güvenli olduğundan genellikle ilk tercih olarak kullanılmaktadır ve ferröz sülfat en sık kullanılan ajandır. Tedavide kılavuzlar genellikle günde tek veya bölünmüş dozda 100 ila 200 mg elementer Fe önermesine rağmen; son yıllarda demir metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte düşük dozların daha etkili ve daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Bunun nedeni olarak; nonhem demirin emilimi düşüktür ve açken %5-28, yiyeceklerle alındığında ise % 2-13 kadar düşmektedir. Yüksek dozlar emilmeyen demirin bağırsak mukozasında serbest oksijen radikalleri aracılı toksisitesine neden olabilir ve gastrointestinal semptomları kötüleştirip, tedaviye uyumu azaltabilir. Ayrıca hepsidin memelilerde demir metabolizmasını düzenleyici en önemli moleküldür ve serum demirindeki hafif bir artış bile, demir emilimini sınırlamak için hepsidini aktive eder(2, 6).Dolayısıyla; bu çalışmanın birincil amacı DEA'nde farklı doz ve pozolojide oral demir tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması, ikincil amacı ise; hepsidin ile ilişkisi, yan etkilerin minimize edilip edilmediğini ve tedavi uyumunu araştırmaktır.

Çalışmamız 18-50 yaş arasındaki premenopozal 90 DEA olan kadın üzerinde yapılmıştır. Hastalar; birinci grupta 80 mg elementer fe 2*1 ikinci grupta 1*1 ve üçüncü grupta gūnaşırı 1*1 ferröz sülfat tedavisi şeklinde 3 gruba ayrıldı ve 2. haftada Hb yükseliş ve 3. ayda da demir tedavi parametreleri değerlendirilmiştir. İkinci hafta sonunda Hb yükseliş birinci tedavi grubunda Hb 9.42±1.45 'dan 10.81±1.02, ikinci grubupda 9.96±1.48'den 10.84±1.14, üçüncü grupta ise 10,16±1,33'den 10,81±1,19

yükselmiştir. 3. Ayda bakılan Hb değerleri gruplarda sırasıyla ; 13.34±0.83, 13.75±0.99, 13.14±0.61'e yükselmiştir. Her üç grupta da tedavi öncesi ve sonrası arasında Hb düzeyinde artışta istatistiksel anlamlılık olduğu tespit edilmiştir. Kılavuzlar DEA'nde oral demir tedavisi ile Hb değerinin 2-4 hafta içinde 1-2 g/dl arttığını belirtmektedir. Uygun demir dozları verilmiş ve altta yatan neden düzeltilmiş ise anemi 2-4 ay içinde düzelecektir ve Hb normale geldikten sonra demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha demir tedavisine devam edilmesini önerilmektedir(16).

Shim ve ark. yaptığı çalışmada; 44 DEA gebeye günde 200 mg elementer Fe takviyesi verilmiş, 3 hafta sonra Hb'de 1.14±1.72 artış izlenmiştir (95). Rahul Kaundal ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise; DEA olan hastalar 60 mg 2*1 ve 120 mg gün aşırı alacak şekilde randomize edilmiş. 3 hafta sonunda Hb artışı sırasıyla 1.6 ±1.2 ve 1.1 ±0.9 ; 6 hafta sonunda ise 2.9±1.7 ve 2.0±1.3 olarak saptanmış olup; Hb artışı her gün alan grupta, gün aşırı grubuna göre daha hızlı olup, anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak gün aşırı alan grupta 6 hafta sonunda ortalama Hb artışı, 3 hafta sonunda he gün alan gruptan belirgin farklı olmadığını da vurgulamışlardır(96). Bizim çalışmamızda da 2. Hafta sonunda ortalama Hb artışı ; 2*1 ve 1*1 verilen grupta sırasıyla 1.38±1.04 ve 1.03±0.4861 artarak ≥ 1 g/dl iken, gün aşırı verilen grupta ise 0.69±0.36 artış saptanmıştır. Gün aşırı verilen grupta Hb artışı daha yavaş olmakta olup, 2. haftada ortalama Hb yükselişi <1 g/dl kalmıştır. Ancak 3. ay sonunda, üç grupta da hastaların anemisi düzelmiş olup (≥12 g/dl), ulaşılan ortalama Hb'nin benzer olduğu, ek olarak 1*1 alan grupta bir miktar daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0.052).

2019 yılında Van'da Nur Düzen Oflas ve ark. DEA olan 150 kadın hasta ile yaptığı çalışmada, hastalar 3 gruba ayrılarak; günde bir kez, günde 2 kez ve gün aşırı 80 mg elementer Fe tedavisi verilmiş ve 1 aylık tedavi sonunda üç grupta da Hb artışı benzer oranda saptanmıştır (≥2 g/dl). Ferritinin ise en fazla 2*1 verilen grupta yükseldiği görülmüş ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirtilmiştir (97) Ürdünde Hawamdeh HM. ve ark. yaptığı bir çalışmada DEA çocuk hastalar üç gruba ayrılarak 3 ay süre ile günlük, haftada iki gün ve haftada bir gün Fe tedavisi uygulanmış, 3 hafta sonra Hb artışları benzer oranda bulunmuş (1,11, 0.96, 0.95). Üçüncü ay sonunda ise aneminin günlük grupta %78, haftada iki gün grubunda %90, haftada bir gün grubunda

ise %74 oranında düzeldiği tespit edilmiştir. Ferritin düzeylerinin günlük ve haftada iki tedavi gruplarında benzer şekilde düzeldiği, haftada bir gün grubuna göre istatistiksel olarak daha başarılı olduğu tespit edilmiştir(98).Mahmut Algül ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada ise tedavi sonunda ferritini; her gün tedavisinin gün aşırı ve haftada bir gün tedavisinden, gün aşırı tedavinin ise haftada bir gün tedavisinden daha iyi yükselttiği tespit edilmiş(99).Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da demir depolarını değerlendirdiğimiz 3. ay sonunda; üç grupta da ferritin , % TS ve serum Fe düzeylerinde istatistiksel anlamlı artışın olduğu, ancak en fazla ferritin artışının ortalama 21.15 ± 12.86 ile 2*1 verilen grupta izlendiği görülmüştür.1*1 ve gün aşırı verilen grupta ise benzer oranda ferritin artışı saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak özellikle gün aşırı demir tedavisi alanlarda Hb artışını daha yavaş olduğu, ancak tedavi sonunda üç grupta da aneminin düzeldiği ve ferritin ise 2*1 alanlarda daha yüksek olduğu görülmektedir. Kılavuzlarda önerilen şekilde Hb artışını değerlendirmek için özellikle gün aşırı demir tedavisi alanlarda 2.hafta erken gibi görünmektedir. Bununla birlikte %TS artış ve TDBK 'deki azalma tedavi sonunda her üç grupta benzer oranda saptanmıştır.

Hepsidin demir metabolizmasında önemli düzenleyici moleküldür. Bizim çalışmada başlangıçta hepsidinin birinci tedavi grubundaki ortalaması 121.92 ± 79.41 , ikinci tedavi grubundaki hastaların 131.35 ± 65.47 , üçüncü tedavi grubundaki hastaların 115.95 ± 100.59 olarak bulundu. 2 haftalık tedavi sonrası hepsidin düzeyi üç grupta sırasıyla artarak; 147.68 ± 115.15 , 192.88 ± 120.83 ve 158.46 ± 151.45 yükselmiştir. Buna göre en fazla artış, ikinci grupta izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve üç grup arasında ise hepsidin artışında anlamlı fark görülmemiştir. Moretti ve ark. yaptığı fe eksikliği olan hastalarla yaptığı çalışmada; 60-240 mg elementer ferröz sülfat tedavisinin , 48 saate kadar hepsidin artışını tetikleyerek sonraki dozların emilimini sınırladığını ifade etmişlerdir (100).

Hastaların her gün 14 gün ve gün aşırı 28 gün 60 mg elementer fe aldığı diğer bir çalışmada ise ,ikinci grupta fraksiyonel demir emiliminin daha fazla olduğu ve (%16,3'e - 21,8) ilk 14 gün boyunca her gün alan grupta Hepsidinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (6). Rahul Kaundal ve ark. DEA olan hastalarla her gün 2*60 mg elementer Fe 3 hafta ve gün aşırı 120 mg Fe 6 haftalık tedavide Hb artışını

değerlendirdiği çalışmada; 1.hafta sonunda plazma hepsidin değişimi gün aşırı alan grupta bir miktar daha fazla izlenmiş ($0.75 \pm 5.7 - 1.2 \pm 5.2$) ancak istatistiksel olarak fark olmadığı belirtilmiştir. Ek olarak bu çalışmada hafif anemisi olanlarda hepsidin değişimi, orta-ciddi anemisi olanlara göre daha fazla saptanmış olup, istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Orta ve ciddi anemide belirgin arttan eritropoezin, hepsidin artışını baskıladığını ve plazma hepsidin değişiminin hafif anemiklere göre bu nedenle daha düşük olduğu savunulmuştur (96).Bizim çalışmamızda ise farklı olarak 1*1 alan grupta daha fazla hepsidin değişimi saptanmış olup, bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ve birinci grupta Hepsidin değişiminin daha az olması hasta sayısının daha az olmasına bağlı olabilir. 2. haftada Hb değişimi <1 g/dl ve ≥ 1 g/dl olan hastaların plazma hepsidin değişimi incelendiğinde <1 g/dl hastalarda bazale göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bu belirgin hepsidin değişimi de; Hb'deki daha düşük ve yavaş artışı açıklayabilir.

Literatürde hepsidin ile vücut ağırlığı arasındaki negatif ilişki yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Obez hastalarda adipoz doku kaynaklı oluşan kronik inflamasyonun sonucu , hepsidin düzeylerinin normal kilolulara göre arttığı vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda obez hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olup; fazla kilolu olanlarla ($VKİ \geq 25$), normal kilolu ve zayıf hastalar arasında ise bazal hepsidin düzeyinde farklılık tespit edilmemiştir.

Tedavi süresince oral demir preparatları ile görülen önemli sorunlardan biri de hastaların büyük çoğunluğunda tedaviye uyumu bozabilen gastrointestinal yan etkilerdir. Oral demir preparatları bulantı, kusma, hazımsızlık, metalik tat, kabızlık, ishal veya koyu renk dışkıya neden olabilirler. Literatüre baktığımızda; oral demirin daha düşük dozlarda, bölünmüş dozdan ziyade tek doz şeklinde verildiğinde GIS yan etkilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir.

Nur Düzen Oflas ve ark. yaptığı çalışmada en fazla GIS yan etki 2*1 grubunda izlenmiş olup; %64.5'da bulantı karın ağrısı, %62.5'da ishal, %72.7'de epigastik yanma ve 1 kişide kabızlık

tespit edilmiştir(97). Rahul Kaundal ve ark. 2020’de yaptığı çalışmada; en çok bulantı görülmüş olup, her gün ve gün aşırı fe alan gruplarda sırasıyla %38.7 ve % 22.5; diğer GIS yan etkiler her iki grupta %10’dan az görülmüştür(96). 2017’de yapılan diğer bir çalışma da ise benzer şekilde her gün ve günde iki bölünmüş doz alan grupta ; gün aşırı ve günde tek doz alan gruba göre GIS yan etkiler daha fazla oranda görülmüştür (6).Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde; en fazla GIS yan etki 2*1 alan birinci grupta izlenmiştir. Birinci tedavi grubunda;%53.6 bulantı, %7.1 kusma, %17.9 ishal, %32.1 kabızlık, % 53.6 karın ağrısı-karında şişkinlik, % 39.3 epigastrik yanma, ikinci tedavi grubunda hastalarda %26.7 bulantı, %3.3 kusma, %10 ishal, % 20 kabızlık, % 23.3 karın ağrısı-karında şişkinlik, %16.7 epigastik yanma ;üçüncü tedavi grubunda ise hastalarda sadece %15.6 bulantı ve % 6.2 oranında epigastrik yanma şikayeti tespit edilmiş olup, diğer yan etkiler hiç gözlenmemiştir.

Demir tedavisi sırasında klinik pratikte bazı hastalarda iştah ve kilo artışı şikayeti görülmesine rağmen; bu konuda bilgiler yeterli ve net değildir. Bunge ve ark. (1979) yaptığı çalışmada normal bir iştah, IGF-1(Insulin growth factör-1), triiyodotironin salgılanması ve glikoz kullanımı için yeterli demir olması gerektiğini, dolayısıyla demir eksikliği giderildiğinde iştahda düzelme olacağını belirtmişlerdir (101). Literatürde bu konuya dair yapılan çalışmalara bakıldığında; Osman Yokuş ve ark. 2016 yaptığı çalışmada; DEA olan kadınlarda 3 aylık oral Fe tedavisi sonrası ortalama 2.8±1.3 kg artış izlenmiştir (102). Solmaz ve ark. çalışmasında ise; 42 DEA kadın hastaya i.v Fe tedavisi uygulandıktan 1 ay sonra; 22 (%52.4) hastada iştah artışı olduğu, başlangıçtaki ortalama ağırlığın 69.6±17.9’ dan 70.7±17.5 kg yükseldiği tespit edilmiştir (103).Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; 3 ay sonunda sonunda birinci ve ikinci grupta %28.6 (n=8) ve %26.7(n=8) oranında iştah artışı ; ortalama 1.29±2.11 ve 0.9±1.69 kg kilo artışı saptanmış olup; üçüncü grupta ise iştah ve kilo artışı saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. En önemli kısıtlılık; çalışmamız yapıldığı dönemde Aralık 2019’da COVID-19 pandemisi başlamasıdır. Pandeminin bir yıldan uzun süre devam etmesi ve kısıtlamalar nedeniyle çalışmadaki hastaların üçte birinin tedavilerini 3 aya tamamlamasına rağmen 3. ay kan kontrolüne gelememiş

ve bu nedenle çalışma sonunda çalışmaya alınan hastaların hepsinin verisi değerlendirilememiştir. Diğer bir kısıtlılık örneklem sayısının görece az olmasıdır.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1- Çalışmamız 18-50 yaş arasındaki 90 DEA olan premenopozal kadın ile yapılmıştır.

2- Hastalar 3 gruba ayrılmış birinci grupta 80 mg elementer Fe 2*1 gün ,ikinci grupta da 1*1 gün, üçüncü grupta ise günde 1*1 ferröz sülfat tedavisi 3 ay süre ile kullanılmıştır.

3- 2 hafta sonunda ortalama Hb artışı ; 2*1, 1*1 ve günde 1*1 grupta sırasıyla 1.38±1.04 , 1.03±0.48 ,0.69±0.36 artış saptanmıştır.

4. Her üç grup içinde tedavi öncesi ve sonrası arasında Hb düzeyinde anlamlı artış izlenmiş olup, üç grup arasında anlamlı fark bulunmamış ve 3. ay sonunda da 2 hasta hariç tüm hastaların anemisi düzelmiştir.

5- 3 aylık tedavi sonunda ferritin günde iki kez kullanılan grupta daha en fazla yükseldi.

6- % TS her üç grupta benzer şekilde yükselirken, TDBK ve PLT de düşüş benzerdi.

7- Hastaların bazal ve 2. Hafta arası Hepsidin değişimi 62.37±109.38 ile, en fazla ikinci grupta izlenmiş olup, üç grup arasında ise hepsidin artışında anlamlı fark görülmemiştir.

8- GIS yan etkilerin belirgin bir şekilde birinci grupta (2*1) daha fazla olduğu tespit edildi.

9- İştah ve kilo artışı birinci ve ikinci grupta benzer oranda görülürken; üçüncü grupta iştah ve kilo artışı saptanmadı.

10- Kilo artışı olanlarda olmayanlara göre; Hb artışı daha fazla izlendi.

11- Sonuç olarak;

Birinci ve ikinci tedavi grubunda 2. Haftada ≥ 1 g/dl , üçüncü tedavi grubunda ise < 1 g/dl Hb artışı izlenmiş olup; tedavi sonunda ise her üç grupta anemi anlamlı derecede düzelmiştir. Ancak birinci grupta belirgin meydana gelen GIS yan etkilerden dolayı 2*1 yerine; günlük 1*1 ya da gün aşırı 1*1 tedavi şeklinin daha uygun olacağını;

Daha hızlı Hb artışı sağladığı, tedavi toleransı gün aşırı 1*1 ile benzer olmasından dolayı ciddi anemiklerde 1*1gün tedavisine ve Hb yanıtının hızlı istenmediği, toleransın zayıf olduğu durumda ise gün aşırı demir tedavisine öncelik verilmesini ve gün aşırı grupta Hb artışının daha yavaş olmasından ötürü, Hb yanıtını değerlendirmek için 2. haftanın erken olduğu düşünmekteyiz. Ek olarak kinetiğinin daha iyi anlaşılması konusunda seri Hepsidin ölçümlerinin daha iyi fikir vereceğine inanmaktayız.

ÖZET

Demir Eksikliğine Bağlı Anemide Oral Demir Sülfat Kullanımının Demir ve Hepsidin Metabolizması ile İlişkili Laboratuvar Değerlerine ve Klinik Bulgulara Etkisinin İncelenmesi

Giriş ve Amaç: DEA günlük klinik pratikte sık rastlanan genel bir sağlık sorunudur. Vücutta demirin büyük miktarı Hb sentezi için kullanılır ve demir hücre proliferasyonu, enerji üretimi, DNA sentezi ve solunumsal birçok biyolojik fonksiyonlar için kritik bir öneme sahiptir. Son yıllarda demir metabolizmasının daha iyi anlaşılmasıyla birlikte; DEA tedavisinde tedavi rejimlerinin gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu verilerden yola çıkarak bu çalışmada DEA tanısı alan premenapozal kadınlarda; farklı doz ve pozolojide oral ferröz sülfat tedavisinin ; etkinliğini, hepsidin ile ilişkisini, tedavi uyumu ve gastrointestinal yan etkileri değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamız prospektif gözlemsel çalışma olup , DEA tanısı almış 18-50 yaş arasındaki premenapozal kadın hastalar alındı. Farklı pozoloji ve dozda oral ferröz sülfat tedavisi başlanan hastalar, birinci grupta 2*1günlük, ikinci grupta 1*1 günlük ve üçüncü grupta gün aşırı 1*1şeklinde 3 gruba ayrılmış ve tedavileri 3 aya tamamlanmıştır. Tedavi öncesi ve ikinci hafta arasında Hb ve Hepsidin; üçüncü ayda ise ferritin, %TS, TDBK , Hb değişimleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: İkinci hafta sonunda anlamlı Hb artışı izlendi($p<0.01$) ve ortalama Hb artışı ; birinci ve ikinci grupta sırasıyla 1.38 ± 1.04 ve 1.03 ± 0.48 artarak ≥ 1 g/dl iken, gün aşırı verilen grupta ise 0.69 ± 0.36 artarak <1 g/dl kalmıştır (sırasıyla $p=0.020$, $p=0.019$). Üçüncü ay sonunda ise her üç grupta Hb düzeyinde anlamlı yükselme olduğu tespit edildi ($p<0.001$) ve gruplar arasında Hb artışı benzerdi($p>0.05$). Ferritindeki değişim incelendiğinde birinci grupta (2*1); ikinci ve üçüncü gruba göre ferritinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yükseldiği görüldü($p<0.05$). Grup 2 ile grup 3 arasında ferritin değişim değerleri bakımından fark bulunmadı ($p>0.05$). %TS artışı ve TDBK 'deki azalma tedavi sonunda her üç grupta benzer oranda saptandı($p>0.05$). ikinci hafta ve başlangıç hepsidin arasında değişim en fazla ikinci

grupda gözlemlendi(p:0.024) ve 3 grup arasında ise hepsidin değişimi benzerdi (p=0.708). Gastrointestinal yan etki 2*1 alan birinci grupta , ikinci ve üçüncü gruba göre daha fazla izlendi(p<0.05). Grup 1 ve 2'de hastalarda tedavi sonunda benzer oranda iştah ve kilo artışı görülürken(p>0.05), grup 3'de iştah ve kilo artışı görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda ikinci hafta sonunda birinci ve ikinci tedavi grubunda ≥ 1 g/dl üçüncü tedavi grubunda ise < 1 g/dl Hb artışı izlenmiş olup; tedavi sonunda ise her üç grupta anemi anlamlı derecede düzeldi ve Hb artışı benzerdi. Ancak birinci grupta belirgin meydana gelen gastrointestinal yan etkilerden dolayı 2*1 yerine günlük 1*1 ya da gün aşırı 1*1 tedavi şeklinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Demir Eksikliği Anemisi, Hepsidin, Ferröz Sülfat, Hemoglobin

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Oral Iron Sulphate Use on Laboratory Values And Clinical Findings Related To Iron And Hcpidin Metabolism in Iron-Deficient Anemia

Background: IDA is a common health problem in daily clinical practice. The large amount of iron in the body is used for Hb synthesis and iron is critical for cell proliferation, energy generation, DNA synthesis, and many respiratory biological functions. With a better understanding of iron metabolism in recent years; It has created the need for revising treatment regimens in the treatment of IDA. Based on these data we aimed to evaluate the effectiveness of oral ferrous sulfate treatment at different doses and posologies in premenopausal women diagnosed with IDA, its relationship with hepcidin, treatment compliance and gastrointestinal side effects in this study.

Method: Our study was a prospective observational study and premenopausal female patients between the ages of 18-50 who were diagnosed with IDA were included. Patients who started oral ferrous sulfate treatment with different posology and doses were divided into 3 groups as 2* 1 daily in the first group 1 *1 daily in the second group and 1* 1 every other day in the third group and their treatment was completed for 3 months. The change of Hb and Hcpidin between pre-treatment and second week and ferritin, transferrin saturation, total iron binding capacity, Hb changes were evaluated in the third month.

Results: At the end of the second week, a significant increase in Hb was observed ($p < 0.01$) and the mean Hb increase increased by 1.38 ± 1.04 and 1.03 ± 0.48 in the first and second groups, respectively and ≥ 1 g / dl while in the group given every other day it remained < 1 g / dl with an increase of 0.69 ± 0.36 . ($p = 0.020$, $p = 0.019$, respectively). At the end of the third month there was a significant increase in Hb level in all three groups ($p < 0.001$) and the increase in Hb was similar between the groups ($p > 0.05$). When the change in ferritin was examined, it was seen that the ferritin increased statistically significantly more in the first group (2*1) compared to the second and third groups (p

<0.05). There was no difference between group 2 and group 3 in terms of ferritin change values ($p > 0.05$). The increase in TS% and decrease in total iron binding capacity in were similar in all three groups at the end of the treatment ($p > 0.05$). The change between the second week and the initial hepcidin was mostly observed in the second group ($p: 0.024$) and the change between the 3 groups was similar ($p = 0.708$). Gastrointestinal side effects were observed more in the first group who received 2 * 1 than in the second and third groups ($p < 0.05$). While a similar increase in appetite and weight was observed in the patients in groups 1 and 2 at the end of the treatment ($p > 0.05$) and there was no increase in appetite and weight in group 3.

Conclusion: In our study at the end of the second week, an Hb increase of ≥ 1 g / dl in the first and second treatment groups and < 1 g / dl in the third treatment group was observed; At the end of the treatment, anemia significantly improved in all three groups and the increase in hb was similar. However, we think that 1 * 1 daily or 1 * 1 every other day treatment method would be more appropriate instead of 2 * 1 due to the significant gastrointestinal side effects in the first group.

Keywords: Iron Deficiency Anemia, Heparin, Ferrous Sulphate, Hemoglobin

KAYNAKLAR

1. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-43.
2. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9.
3. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. , Geneva WHO1968. (WHO Technical Report Series, No.405) [Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf.
4. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood reviews.* 2017;31(4):225-33.
5. D'angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood research.* 2013;48(1):10-5.
6. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet Haematology.* 2017;4(11):e524-e33.
7. türk hematoloji derneği hematolog temmuz 2017/cilt 7/sayı 1
8. Organization WH. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. 2017.
9. Organization WH. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief (2014).
10. Organization WH. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: WHO; 2015. 2016.
11. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. World Health Organization; 2001 WHO/NHD/01.3. [Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf
12. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Health Organization; 2011.
13. Tunalı A. Anemiler . In Molvalılar Ş. İç Hastalıkları semiyoloji 2.B.İstanbul :Alfa Kitapevleri;1997 ;668-76.

14. LANGE Medical book CURRENT Medical Diagnosis & Treatment Textbook of Medicine , FIFTY-EIGHTH EDITION ,Maxine A. Papadakis, ,Stephen J. McPhee, Editor Michael W. Rabow 2019.
15. Fernandez-Jimenez MC, Moreno G, Wright I, Shih P-C, Vaquero MP, Remacha AF. Iron Deficiency in Menstruating Adult Women: Much More than Anemia. *Women's Health Reports*. 2020;1(1):26-35.
16. Yıldız A, Albayrak M. Erişkinlerde Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Hematology-Special Topics*. 2017;10(3):182-7.
17. Derneği TH. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları. Eylül -2019 (Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu). Sürüm 1.1 - Eylül 2019.
18. Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;40:55-67.
19. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615-24.
20. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
21. RESILIENCE B. The State Of Food Security And Nutrition In The World. Rome: Building resilience for peace and food security. 2017.
22. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
23. Bozkurt A, Koçoğlu F, Beydağı H, Çevik İ, Çelik B. Gaziantep kent merkezinde yaşayan 15-49 yaş kadınlarda anemi prevalansı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 1995;20:244-8.
24. Taner Y, Korkut S, Yavuz Ö, Kocabay K. Batı-Karadeniz Bölgesinde Adölesanlarda anemi ve demir eksikliği anemisi prevalansı. *Turkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2004;13(2):71-5.

25. KAPLANOĞLU E. Isparta’da Erişkinlerde demir Eksikliği Anemisi Prevalansı ve Etiyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, 2019
26. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO Global Database of anaemia. 2008.
27. Pasricha SRS, Flecknoe- Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. Medical Journal of Australia. 2010;193(9):525-32.
28. Goenka MK, Majumder S, Goenka U. Capsule endoscopy: Present status and future expectation. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2014;20(29):10024.
29. Kulnigg-Dabsch S, Resch M, Oberhuber G, Klinglmueller F, Gasche A, Gasche C, editors. Iron deficiency workup reveals high incidence of autoimmune gastritis with parietal cell antibody as reliable screening test. Seminars in hematology; 2018: Elsevier.
30. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. Therapeutic advances in drug safety. 2013;4(3):125-33.
31. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. Clinical interventions in aging. 2014;9:1187.
32. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. American journal of hematology. 2014;89(1):88-96.
33. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. Nutrients. 2014;6(9):3587-600.
34. Bolaman Z. Demir Eksikliği Anemisi. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Program ve Bildiri Özetleri Kitabı. 2004:50-7.
35. Wang C-Y, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. Blood. 2019;133(1):18-29.
36. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. J Intern Med. 2020;287(2):153-70.

37. Dev S, Babitt JL. Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodialysis International*. 2017;21:S6-S20.
38. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A red carpet for iron metabolism. *Cell*. 2017;168(3):344-61.
39. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance—systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients*. 2013;5(8):3034-61.
40. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *Jama*. 1997;277(12):973-6.
41. Hallberg L, Rossander-Hulten L. Iron requirements in menstruating women. *The American journal of clinical nutrition*. 1991;54(6):1047-58.
42. McDermid JM, Lonnerdal B. Iron. *Adv Nutr*. 2012;3(4):532-3.
43. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(5):1461S-7S.
44. Hallberg L, Hulthén L. Perspectives on iron absorption. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2002;29(3):562-73.
45. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1741-4.
46. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020.
47. Buys SS, Martin CB, Eldridge M, Kushner JP, Kaplan J. Iron absorption in hypotransferrinemic mice. *Blood*. 1991;78(12):3288-90.
48. Beutler E, Gelbart T, Lee P, Trevino R, Fernandez MA, Fairbanks VF. Molecular characterization of a case of atransferrinemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2000;96(13):4071-4.
49. Higgins PD, Rockey DC. Iron-deficiency anemia. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2003;5(3):134-41.
50. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(25):e218-e25.
51. Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE. Demir homeostazının yeni düzenleyicisi hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2007;5:117-25.

52. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *Journal of biological chemistry*. 2001;276(11):7806-10.
53. Krause A, Neitz S, Mägert H-J, Schulz A, Forssmann W-G, Schulz-Knappe P, et al. LEAP- 1, a novel highly disulfide- bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS letters*. 2000;480(2-3):147-50.
54. Merle U, Fein E, Gehrke SG, Stremmel W, Kulaksiz H. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology*. 2007;148(6):2663-8.
55. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke S, Rost D, Janetzko A, et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *Journal of Endocrinology*. 2005;184(2):361-70.
56. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *science*. 2004;306(5704):2090-3.
57. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology 2013, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2013;2013(1):1-8.
58. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2006;1763(7):690-9.
59. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaud C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(6):885-92.
60. Fourn L, Salami L. Diagnostic value of tegument pallor in anemia in pregnant women in Benin. *Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France)*. 2004;16(1):123-32.
61. Griffiths R, Sheldon M. The clinical significance of systolic murmurs in the elderly. *Age and ageing*. 1975;4(2):99-104.
62. Matteson KA, Raker CA, Pinto SB, Scott DM, Frishman GN. Women presenting to an emergency facility with abnormal uterine bleeding: patient characteristics and prevalence of anemia. *The Journal of reproductive medicine*. 2012;57:17.

63. Quinn JV, Stiell IG, McDermott DA, Sellers KL, Kohn MA, Wells GA. Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Annals of emergency medicine*. 2004;43(2):224-32.
64. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(25):2436-48.
65. Wu Y-C, Wang Y-P, Chang JY-F, Cheng S-J, Chen H-M, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113(2):83-7.
66. Aydingbz IE, Ferhanoglu B, Güney O. Does tissue iron status have a role in female alopecia? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1999;13(1):65-7.
67. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2013;88(4):261-4.
68. Gülertan S. Demir Eksikliği Anemisi Olan Kadın Hastalarda Oral Demir Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. TC Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi. 2008.
69. Novacek G. Plummer-vinson syndrome. *Orphanet Journal of rare diseases*. 2006;1(1):36.
70. Haas JD, Brownlie IV T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *The Journal of nutrition*. 2001;131(2):676S-90S.
71. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7:585.
72. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(6):1027-33.
73. Geneva S. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*.

- Document Reference WHO. NMH/NHD/MNM/11.1. [http://www. who. int/entity/vmnis/indicators/haemoglobin ...](http://www.who.int/entity/vmnis/indicators/haemoglobin...); 2011.
74. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hcpidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(23):2809-13.
 75. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical chemistry*. 1998;44(1):45-51.
 76. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British journal of haematology*. 2013;161(5):639-48.
 77. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia a meta-analysis. *American journal of clinical pathology*. 2012;138(5):642-9.
 78. Goodnough L, Weis G. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1011-23.
 79. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(5):505-14.
 80. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the elderly. *HemaSphere*. 2018;2(3).
 81. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt K-U, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(11):2075-84.
 82. Krayenbuehl P-A, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;118(12):3222-7.
 83. Organization WH. Guideline: fortification of rice with vitamins and minerals as a public health strategy: World Health Organization; 2018.

84. Organization WH. Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva, Switzerland. 2016.
85. Cook JD, Reddy MB. Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *The American journal of clinical nutrition*. 1995;62(1):117-20.
86. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123(3):326-33.
87. Lin X-M, Tian W, Ma L, Long Z, Zhang J, Shen X-Y, et al. The responses of serum transferrin receptors to iron supplements in subjects with iron-deficiency erythropoiesis and iron-deficiency anaemia. *British Journal of Nutrition*. 2008;99(2):416-20.
88. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(2).
89. Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010;4(4):427-30.
90. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *American journal of hematology*. 2016;91(1):31-8.
91. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Bmj*. 2013;347:f4822.
92. Auerbach M, Strauss W, Auerbach S, Rineer S, Bahrain H. Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. *American journal of hematology*. 2013;88(11):944-7.
93. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2010;2010(1):338-47.
94. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *American family physician*. 2013;87(2):98-104.
95. Shim J-Y, Kim MY, Kim YJ, Lee Y, Lee JJ, Jun JK, et al. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose versus ferrous sulfate for iron deficiency anemia during

- pregnancy: subgroup analysis of Korean women. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):1-8.
96. Kaundal R, Bhatia P, Jain A, Jain A, Nampoothiri RV, Mishra K, et al. Randomized controlled trial of twice-daily versus alternate-day oral iron therapy in the treatment of iron-deficiency anemia. *Annals of Hematology*. 2020;99(1):57-63.
 97. Demircioglu S, Oflas ND, Yildirim Dogan N, Eker E, Kutlucan A, Dogan A, et al. Comparison of the Effects of Oral Iron Treatment Every Day and Every Other Day in Female Patients with Iron Deficiency Anemia. *Intern Med J*. 2020.
 98. Hawamdeh HM, Rawashdeh M, Aughsteen AA. Comparison between once weekly, twice weekly, and daily oral iron therapy in Jordanian children suffering from iron deficiency anemia. *Maternal and child health journal*. 2013;17(2):368-73.
 99. Algül M. Demir Eksikliği Anemisinde Günlük, Gün Aşırı ve Haftada Bir Gün Verilen Demir Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, 2020.
 100. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;126(17):1981-9.
 101. Mohri M, Sarrafzadeh F, Seifi H. Effects of oral iron supplementation on haematocrit, live weight gain and health in neonatal dairy calves. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2006;7(1):34-7.
 102. Yokus O, Gedik H. Is iron treatment related to weight gain in female patients with iron deficiency anemia? *The Egyptian Journal of Haematology*. 2016;41(2):42.
 103. Solmaz S, Acıbuca F, Sancakdar E, Gereklioğlu Ç, Korur A, Acıbuca DO. Association between leptin and weight gain in patients receiving iron treatment. *Cukurova Medical Journal*. 2018;43(2):301-4.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Demir eksikliğine bağlı anemide oral demir sülfat kullanımının, demir ve hepsidin metabolizması ile ilişkili laboratuvar değerlerine ve klinik bulgulara etkisinin incelenmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | |

| | | |
|----------------------|------------------|---|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |
| | AÇIK ADRESİ: | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA |
| | TELEFON | 0312 595 82 27 |
| | FAKS | 0312 310 63 70 |
| | E-POSTA | etik@medicene.ankara.edu.tr |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Prof.Dr.Meltem KURT YÜKSEL | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Hematoloji | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı | | | |
| | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | <input type="checkbox"/> | | | | |
| Diğer ise belirtiniz | | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Hamdi AKAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Bernişik
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Aslı Bıçkıcı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | | | | |
|---|-------------------------------------|--|---------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | | Demir eksikliğine bağlı anemide oral demir sülfat kullanımının, demir ve hepsidin metabolizması ile ilişkili laboratuvar değerlerine ve klinik bulgulara etkisinin incelenmesi | | |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | | | | |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | 18.09.2019 | 1 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 18.09.2019 | 1 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | OLGU RAPOR FORMU | 18.09.2019 | 1 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | |
| | SIGORTA | <input type="checkbox"/> | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input checked="" type="checkbox"/> 18.09.2019 imza tarihli | | |
| | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input checked="" type="checkbox"/> 09.09.2019 imza tarihli | | |
| | ILAN | <input type="checkbox"/> | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | |
| | DİĞER: | <input checked="" type="checkbox"/> Yan etki bildirim formu | | |
| | KARAR BİLGİLERİ | Karar No:13-999-19 | Tarih:18 Eylül 2019 | |
| Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. | | | | |

Derna İSİK
 4.Ü.T.F. Kızılderinli Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastalıkları Etik Kurulu
 İSİK BİLDİRİM

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hamdi AKAN
 İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Demir eksikliğine bağlı anemide oral demir sülfat kullanımının, demir ve hepsidin metabolizması ile ilişkili laboratuvar değerleri ve klinik bulgulara etkisinin incelenmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 18 Eylül 2019 |

| | |
|---------------------------------|--|
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof. Dr. Hamdi AKAN |

| Unvan/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | | Araştırma ile İlişki | | Katılım * | | İmza |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------|
| | | | E | K | E | H | E | H | |
| Prof. Dr. Hamdi AKAN | Hematoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Kamile Aydan KINCIOĞULLARI | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Nuri YAZIHAN | Fizyopatoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Levent YAZICIOĞLU | Kalp ve Damar Cerrahisi | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Filiz ÇAY ŞENLER | Tıbbi Onkoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Murat TÖRÖNER | Gastroenteroloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Sevil SAHİNOĞLU | Tıp Tarihi ve Etik | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Aşkın ATES | İmmatoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Hakan GÖRDAĞ | Tıbbi Farmakoloji | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Petek KORKUSUZ | Histoloji ve Embriyoloji | H.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Prof. Dr. Arzu PAMPAL | Çocuk Cerrahisi | Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Pinar HURİ | Biyomedikal Mühendisliği | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. İzzet DÜĞANAY | Biyostatistik | A.Ü. Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Mesut AYHAN EKİNSOY | Hukuk | A.Ü. Hukuk Fakültesi | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Dr. Volkan ERKAN | Fizyoloji | T.C. Milli Eğitim Bakanlığı | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | |

* Toplantıda Bulunma

Demir Eksikliği
A.Ü. Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Karar No: 18/2019

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hamdi AKAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK-2: Yan Etki Formu

Ad Soyad: _____

Yaş: _____

Protokol No: _____

İletişim bilgileri: _____

Demir ilacını Hangi Dozda ve Nasıl Kullandınız: _____

Demir Eksikliği Anemisi tedaviniz süresince onam verdiğiniz ve dahil olduğunuz' Demir eksiliğine bağlı anemide oral demir sülfat kullanımının, demir ve hepsidin metabolizması ile ilişkili laboratuvar değerlerine ve klinik bulgulara etkisinin incelenmesi' çalışması dahilinde tedavi sırasında tedaviniz ile ilişkili herhangi bir şikayet geliştirse, gelişen şikayetinizi ve şiddetini aşağıdaki seçenekler doğrultusunda doldurmanız istenmektedir.

Görülmesi Beklenen Olası Yan Etkiler:

- Bulantı
- Kusma
- İshal
- Kabızlık
- Karın ağrısı
- Karında şişkinlik-gaz
- Dışkıda siyah-kahverengi renk değişikliği
- Göğüs arkasında yanma

• **Bulantı; Evet** **Hayır**

1-Hafif

2-Orta

3-Şiddetli

4-Çok şiddetli(tedaviyi bıraktıracak kadar)

• **Kusma; Evet** **Hayır**

1-Hafif

2-Orta

3-Şiddetli

- 4-Çok şiddetli(tedaviyi bıraktıracak kadar)
5-Ölüm

• **İshal; Evet** **Hayır**

- 1-Hafif
2-Orta
3-Şiddetli
4-Çok Şiddetli (tedaviyi bıraktıracak kadar)
5-Ölüm

• **Kabızlık; Evet** **Hayır**

- 1-Hafif
2-Orta
3-Şiddetli
4- Çok Şiddetli(tedaviyi bıraktıracak kadar)
5-Ölüm

• **Karın Ağrısı; Evet** **Hayır**

- 1-Hafif
2-Orta
3-Şiddetli
4-Çok Şiddetli(tedaviyi bıraktıracak kadar)
5-Ölüm

• **Karında Şişkinlik-Gaz; Evet** **Hayır**

- 1-Hafif
2-Orta
3-Şiddetli
4-Çok şiddetli(tedaviyi bıraktıracak kadar)

• **Göğüs Arkasında Yanma; Evet** **Hayır**

- 1-Hafif
2-Orta
3-Şiddetli
4-Çok şiddetli(tedaviyi bıraktıracak kadar)

• **Diğer Yan Etki; Evet** **Hayır**

- 1-Hafif
2-Orta
3-Şiddetli
4-Çok Şiddetli (tedaviyi bıraktıracak kadar)
5-Ölüm