

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Aile Hekimliği Koordinatörlüğü
Koordinatör: Doç. Dr. Mustafa YENİGÜN

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADIN HASTALARDA
ORAL DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serap YAVUZ GÜLERTAN

UZMANLIK TEZİ

İstanbul-2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım, sadece iyi bir hekim değil, iyi bir insan olmamız için de bizlere örnek olan, nezaket samimiyeti ile bizlere huzurlu bir ortam oluşturan, ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Hocam 3. Dahiliye Klinik Şef sayın Doç.Dr.A.Baki Kumbasar'a;

Aile Hekimliği Koordinatörümüz olarak sorunlarımızla yakından ilgilenen,Aile Hekimliği sisteminin oturması için bizi her zaman destekleyen 4.Dahiliye Şefi sayın Doç.Dr. Mustafa Yenigün'e;

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım 1.Cerrahi Klinik Şef V. sayın Doç Dr. Haldun Sunar'a, Çocuk ve Hastalıkları Klinik Şefi sayın Prof.Dr.Murat Eevli'ye, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi sayın Doç.Dr.Ahmet Çetin'e Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 12.Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Uz.Dr.Nihat Alpay'a;

Bu çalışmayı yapmam için gerekli alt yapıyı bana sunan ve desteğini esirgemeyen sayın Hematoloji ve İç Hastalıkları Uz.Dr.Ümit Barbaros Üre'ye;

Sahip olduğum herşeyi borçlu olduğum sevgili, fedakar ve çok sabırlı, anneme ve babama;

Hayatımı paylaştığım ve en büyük desteğim olan sevgili eşim tolga'ya
En derin saygılarımla teşekkür ederim.

Dr.Serap YAVUZ GÜLERTAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2.GENEL BİLGİLER.....	6
2.1.ANEMİLER.....	6
2.1.1 Anemilerin Sınıflandırılması.....	6
2.1.2 Anemilerde Öykü, Klinik Belirtiler ve Fizik Muayene Bulguları.....	7
2.1.3 Anemilerde Tanı.....	8
2.2.DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....	9
2.2.1 Demir Metabolizması	9
2.2.2 Demir Eksikliği Anemisinin Aşamaları.....	12
2.2.3 Demir Eksikliği anemisinin prevalansı.....	13
2.2.4 Etyoloji.....	13
2.2.5 Klinik Bulgular	15
2.2.6 Tanı.....	16
2.2.7 Ayırıcı Tanı.....	18
2.2.8 Tedavi.....	19
3.MATERYAL VE METOD.....	24
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	33
6.KAYNAKLAR.....	37

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN KADIN HASTALARDA ORAL DEMİR TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Vücutta negatif demir balansı oluştuğunda (kronik kan kaybı, demire ihtiyacın artması, absorpsiyon bozukluğu) depolardan demirin mobilizasyonu ile hemoglobinin (Hb) sentezi idame olur, depo demiri Hb sentezi için gerekli demir sağlamadığı takdirde demir eksikliği anemisi (DEA) gelişir.(1)

Demir eksikliği tüm dünyada görülen en sık anemi nedenidir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. (2,3,4)

Gelişmiş ülkelerde hastanelere başvuran hastaların %30 'undan fazlasının anemik olduğu, bu oranın gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu bilinmektedir. Demir eksikliği, anemi etyolojisi açısından ülkemizde olduğu gibi dünyada da en sık neden olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde yetişkin erkeklerin %3 'ü, kadınların %20 'si ve gebelerin %50 'sinde demir eksikliği bulunmaktadır. Orta Güney Amerika ve Asya ülkelerinde demir eksikliği anemisi oranı yetişkin erkeklerde %1,9 -14 ve kadınlarda %15-64 olarak bildirilmektedir.(5,6)

DEA yaş guruplarına göre etyolojik nedenlerin sıklığı değişmektedir.İki yaş gurubu çocuklarda beslenme, doğurgan çağıdaki kadınlarda menstrüal kayıp ve ileri yaşlarda gastrointestinal sistem hastalıkları ön plana çıkmaktadır.Beslenme bozuklukları ve paraziter hastalıklar gelişmekte olan ülkelerde etyolojide önem kazanmaktadır.(5,6)

DEA gerçek kontrolü iki kademelidir.1) Altta yatan hastalığın tedavisi 2)demir eksikliğinin giderilmesidir.Tedavide amaç azalmış Hb ile boşalmış demir depolarını kademeli bir şekilde normal değerlere yükseltmektir.(7,8,9)

Oral demir replasmanı DEA etkili, iyi tolere edilebilen ve ucuz bir tedavi şeklidir.Erişkinlerde optimal bir cevap için 150 -200 mg elementer demir tedavisi önerilmektedir.Onyedinci yüzyılın ortalarından beri kullanılan iki değerlikli oral demir tuzları biyoyararlanımı iyi, ucuz, etkili ve çoğunlukla iyi tolere edilebilen bir tedavi yöntemidir.Son yıllarda ferrik polimaltozun eşit biyoyararlanıma sahip olduğu, düşük gastrointestinal yan etki nedeni ile daha iyi tolere edildiği idda edilmektedir.(8,10) DEA tedavisinde intravenöz ve intramuskuler yolu önerenler olsa da oral yol ucuz olması, uyum kolaylığı ve yan etkilerinin az olması nedeni ile tercih edilmektedir.(11)

Bu çalışmada anemi semptomları ile başvuran ve demir eksikliği anemisi tanısı konulan kadın hastalarda etyolojik faktörlerin saptanması ve DEA iki değerlikli demir sulfat preparatı ile oral demir tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ANEMİLER

Anemi; eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobin (Hb) miktarının kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur. Erişkin erkeklerde 13.5 gr/dl ve erişkin kadınlarda ise 12 gr/dl altı anemi kabul edilir. Yaş ve cinsiyet dışında, ırk, sosyal ekonomik düzey, yaşanan yerin deniz seviyesinden yüksekliği, postür, plazma hacmi değişiklikler gibi çeşitli faktörler Hb, Hct değerlerinde bireysel değişikliklere neden olabilir.(12,13,14)

2.1.1 Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler neden olan mekanizmaya (etyolojik) ve eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılırlar. (15,16)

Tablo1 : Anemilerin Etyolojik 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- B12vitamini ,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) -Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz eksiklikleri c)Hemoglobin sentezinde bozukluk -Hemogloblin S, C, D, E hastalıkları -Talasemiler 2-Edinsel: paraksismal nokturnel hemoglobininüri B-Ekstrensek 1-İmmun hemolitik anemiler a)İzoantikorlara bağlı -yenidoğanın hemolitik hastalığı b)oto immün hemolitik anemiler (sıcak ve soğuk antikorlara bağlı) c)İlaçlara bağlı (penisilin, metil dopa) 2-İmmün olmayan hemolitik anemiler a)Mekanik hemolitik anemiler -mikroanjipatik hemolitik anemi -Yürüme hemoglobininürisi b)Kimyasal hemolitik anemiler (arsenik, kurşun) c)İnfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler (malarya,bakteri toksinleri) d)Hipersplenizm
---	---	---

Tablo 2: Anemilerin Ortalama Eritrosit Hacmine (MCV) göre sınıflandırılması (12)

A. Hipokrom mikrositik anemiler 1. Demir eksikliği anemisi 2. Kronik hastalık anemisi 3. Talasemi 4. Kronik kurşun zehirlenmesi 5. Sideroblastik anemiler	B. Makrositik anemiler 1. Megaloblastik anemiler -B12 vitamini eksikliği -Folik asit eksikliği -Diğerleri 2-Nonmegaloblastik makrositik anemiler -Akut kanama anemisi -Hemolitik anemiler -Lösemiler ,özellikle akut lösemiler -Myelodisplastik sendromlar -Aplastik anemiler -Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar(lenfomeler,multipl myeloma,myelofibroz) -Alkolizm -Hipotiroidi -Skorbüt	C. Normositik anemiler 1-Akut kanama anemisi 2-Hemolitik anemiler(talasemiler hariç) 3-Aplastik anemi 4-Saf kırmızı dizi aplazisi 5-Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar(lenfomeler,multipl myeloma,myelofibroz vb.) 6-Endokrin hastalıklar 6-Böbrek yetmezliği 7-Karaciğer hastalığı 8-Kronik hastalık anemisi 9-Protein malnutrisyonu 10-skorbüt
--	---	--

2.1.2 Anemilerde öykü

Anemi etyolojisinin belirlenmesinde tam ve doğru bir anamnez almak gereklidir. Hastanın beslenme koşulları (etten fakir diet –demir eksikliği, yeşil sebzeden fakir diet folat eksikliği), gastrointestinal yola, hemoroidlere ve genital sisteme ait kanamalar iyice sorgulanmalıdır.(17,18) Bazen kan kaybına bağlı aneminin altında hemostaz bozukluğu (konjenital veya edinsel) yatabilir.(19)

Kadın hastalarda yakın aralarla doğum yada sık düşükler olması demir eksikliği yönünden önemlidir. Hastanın eski yeni uğraşları(kimyasal veya fizik etkenler –aplastik anemi ilişkisi),kullandığı ilaçlar (aspirin, metil depo, isoniazid vb.) sorulmalıdır. Hastanın ve ailesinin yaşadığı bölge ve sosyal durumu besin eksikliği, parazitozlar ve hemoglobinin hastalıkları yönünden önemlidir. Irk, hastanın aile bireylerinde anemi olup olmadığı, anne baba akrabalığı soy geçmesinde aranması gereken sorulardır.(hemolitik anemi) (20)

Bazı kronik demir eksikliği anemisi olan hastalarda toprak, kil, kül gibi anormal maddeleri yemek (jeofaji), buz yemek, öyküsü sorulursa alınabilir.(20)

2.1.3 Klinik belirtiler ve fizik muayene bulguları

Aneminin bir hastalık olmayıp altta yatan bir hastalığın belirtisidir. (20,21). Anemisi olan hastada klinik belirti ve bulgular aneminin derecesine, aneminin gelişme hızına, hastanın kalp, akciğer ve santral sinir sisteminin işlevlerinin durumuna, hastanın yaşına, anemiye neden olan altta yatan hastalığa bağlıdır.(22,23)

En sık raslanan semptomlar halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, efor dispnesi ve konsantrasyonda azalmadır. (24)Anemili hastalarda saptanan en karakteristik fizik bulgu solukluktur.(12) Solukluğu ağız ve farenks mukozası, konjiktiva ve tırnak yatakları, avuç içi çizgileri ve dudaklara bakarak değerlendirmek gerekir.(14,25)

Kalpte üfürüm duyulabilir, genellikle middiastoliktir ve en iyi bazalde ve apexde duyulur.(26) Özellikle yaşlı ve arteriosklerotik kalp hastalığı olan ağır anemilerde konjestif kalp yetmezliği gelişebilir.(13) Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesinin kalp fonksiyonları ve morbidite üzerine olumlu etkileri vardır. (27)

Anemili şahıslarda iştahsızlık, dispeptik yakınmalar saptanmakla birlikte, bu semptomlar genellikle anemiye oluşturan hastalığa bağlıdır. Disfaji demir eksikliği anemisinin komponenti olabilir (plummer –wilson sendromu) Glossit, dil papillarında atrofi megaloblastik anemide, Dis eti hipertrofisi, ağız mukozasında infeksiyöz odaklar, hepatosplenomegali nedensel hastalığa ait bulgular olarak saptanabilir.(23)

Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, konsantrasyon kabiliyetinde azalma anemili hastalarda sık rastlanan santral sinir sistemi bulgularıdır. (23).Parestezi, pozisyon duyusunda kaybolma pernisyöz anemili hastalarda medulla spinalis tutulumu ile ilgili olarak görülebilir.(22)

Menstrasyon düzensizlikleri sıktır. Erkeklerde libido azalması ve empotans gelişebilir. (23) Sarılık olası hemolizi düşündürür, peteşi purpura kanama eğilimini gösterir, hepatosplenomegali ve adenopati infiltratif hastalığı düşündürür.(21)

2.1.4 Anemi tanı

Anemini tanısında başlangıç laboratuvar çalışmaları beyaz kan hücre sayısı (WBC), trombosit sayısı ve hemoglobinin(Hb) konsantrasyonunun belirlenmesini ve eritrosit indekslerinin ölçümünü içermelidir. Bu değerler tam kan sayımı (TKS) olarak rapor edilen, otomatik, elektronik sayaçtaki sayımlardır. Eritrosit volum dağılım aralığı (RDW) tam kan sayımının bir parçasıdır, eritrosit boyutundaki değişikliğin bir göstergesidir ve anizositozu belirlemek için kullanılır.(15)

Periferik kan yaymasında eritrositlerin mikroskopik muayenesi aneminin morfolojik değerlendirmesi ve etyolojinin belirlenmesinde değerli bilgiler verir (24)

İndeksler ve retikülosit (Rtc) sayımından elde edilen veriler kullanılarak, araştırma yeterli yada yetersiz eritrosit yapımına göre yada hücrelerin mikrositik, normositik yada makrositik olmalarına yönlendirir.(21)

Eritrosit indekslerinde klinik olarak en fazla yaralanılanı MCV 'dir.(28) MCV nin normal değeri 80-100 fl arasında olup, MCV<80 fl altında olanlar mikrositik, MCV>100 fl üstünde olanlar makrositik olarak sınıflandırılır.(20)

2.2 DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Vücudun günlük yitirdiği demirin, gıda ile alınan demir ile kompanse edilemediği zaman ortaya çıkan anemiye demir eksikliği anemisi (DEA) denir. DEA eritrositlerde hipokromi ve mikrositoz, serum demirinin ve serum ferritin düzeyinin azalması, transferin saturasyonunun %15 'in altına düşmesi ve total demir bağlama kapasitesinin artması ile karakterizedir. (29).

DEA tüm dünyada görülen en sık anemi nedenidir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir. (2,30) Dünya popülasyonunun yaklaşık %30 anemik olup, bunların hiç değilse yarısında, yani 500 milyon insanda DEA mevcuttur.(31) Gelişmekte olan ülkelerde anemi insidansı daha yüksek olduğu bilinmektedir. DEA dünyada olduğu gibi ülkemizde de en sık raslanan anemi sebebidir. Gelişmiş ülkelerde yetişkin erkeklerin %3 'ü, kadınların %20 'si ve gebelerin %50 'sinde demir eksikliği bulunmaktadır.(5,6)

DEA yaş guruplarına göre etyolojik nedenlerin sıklığı değişmektedir. İki yaş gurubu çocuklarda beslenme, doğurgan çağdaki kadınlarda menstrüal kayıp ve ileri yaşlarda gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları ön plana çıkmaktadır. Beslenme bozuklukları ve paraziter hastalıklar gelişmekte olan ülkelerde etyolojide önem kazanmaktadır.(5,6)

2.2.1 Demir metabolizması

Demir, önemli bir mikronutrienttir, eksikliği ve fazlalığı ile önemli klinik patolajilere yol açabilir.Demir oksijen taşınması ve depolanması, elektron taşınması, oksidatif metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında, esansiyel reaksiyonların katalizinde kullanılan, yaşam için vazgeçilmez bir elementtir.Az ama önemli miktarda demir de enzimler ve proteinler tarafından kullanılır.(32)

Vücuttaki total demir miktarı 4-5 gramdır, bunun yaklaşık %65'i hemoglobindedir, %4 kadarı myoglobulinde, %1'i de intrasellüler oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde, %0,1 kan plazmasında transferrin proteini ile birleşir. %15-30 kadarı da esas olarak ferritin halinde retikuloendotelial sistemde ve karaciğer parankim hücrelerinde depolanır. (33) Erkeklerde toplam demir içeriği yaklaşık 3800 mg, kadınlarda ise 2300 mg kadardır(34)

Çoğunlukla jejunumda meydana gelen demir emilimi sadece %5-10 oranındadır.(35) Günlük besinsel demir gereksinimi erkek 1mg, adolanda 2-3 mg, reproduktif yaştaki kadında 2-3mg, gebelerde 3-4mg 'dır. (7) Kanın her mililitresinde 0,4 mg demir vardır ve aylık 60 ml 'lik menstrual kayıp, her ay ek olarak 20-30 mg 'lık demir emilimi ihtiyacı oluşturur. (36)

Demirin başlıca atılım yerleri barsak hücreleri, safra, dışkı, tırnaklar, saç ve idrardır.(37) Günlük demir kaybı erişkin erkek ve menstrasyonu olmayan kadında 1 mg, menstrasyon sırasında 2mg, gebelik ve laktasyonda 3 mg 'dır (31)

Hem deki demir ferros (Fe²⁺) iyon şeklindedir. Non-hem demirin çoğu ferrik (Fe³⁺) iyon şeklindedir. Askorbik asit, sitrat ve diğer organik asitler ferrik form ile çözünür şelatlar oluşturur. Fitat, tannat ve fofatlar ise dönüşsüz şelatlar oluşturur ve demir açığa çıkamaz. Ferro tuzlar çözünürdür, bu nedene şelasyon gerektirmez sonuç olarak emilimi daha iyidir.(38)

Demirin Taşınması ve Depolanması

İnce barsaktan absorbe edilen demir apotransferrine bağlanarak transferrini oluşturur ve bu şekilde kan plazmasında taşınır.(33,39)

Transferrin primer olarak karaciğer hepatositlerinde sentezlenir.(39) transferrin iki formda bulunur; monoferrik (bir demir atomu içerir), diferrik (iki demir atomu içerir). Tüm hücreler gelişimlerinin bir döneminde transferin reseptörü tanımlarlar en çok transferrin reseptörüne sahip hücreler (hücre başına 300.000-400.000) eritroblastlardır. Diferrik transferinler transferin reseptörüne en çok afiniteye sahip olanlardır.(40) Transferin reseptörleri hücre yüzeyinde bulunan transmembran proteinleridir.(7)

Kandaki fazla demir özellikle karaciğer hücrelerinde ve daha az oranda kemik iliğinin retikuloendotelial hücrelerinde depo edilir.Demir apoferritin ile birleşerek ferritin şeklinde depo edilir.(33) Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır.(39)

Depo havuzunda çok küçük miktarda demir de hiç erimiyen hemosiderin şeklinde depo edilir. (33) hemosiderin apoferritin sentezinin ve demir tarafından tutulmasının maksimal olduğu demir aşırı yüklenmesi hallerinde görülür.(39)

Demirin Gastrointestinal Kanaldan Emilimi

Diyetteki demirin emilimi asidik pH da duodenumun proksimal kısmında ve jejunumda olur, hefaestin, Nramp ve mobilferrin gibi duodonal proteinler emilimi kolaylaştırır. Demir emilimini etkileyen etmenler, diyetdeki total demir miktarı ve biçimi, demirin biyoyararlanımı, barsak mukoza hücrelerinden demir emiliminin kontrolü, kemik iliği eritropoetik etkinliği ve vücut demir depolarıdır.(32)

Emici hücrelerin fırçamsı kenarında, ferrik demir ferrik redüktaz tarafından ferröz forma çevrilir. Membran boyunca transportu ise divalent metal transporter-1 tarafından (DMT-1, aynı zamanda Nramp-2 yada DCT-1 olarak bilinir) sağlanır. DMT1 genel bir katyon taşıyıcıdır. Benzer şekilde başka bir ferrokسيداز olan hefaestin burada diğer bir taşıyıcı ile hareket eder. Hefaestin bakır taşıyan protein olan seruloplazmine benzerdir. (40,41)

Demir dengesi bütünüyle demir alımının düzenlenmesiyle sağlanır. Hepsidin (hepatik Bakterisidal Protein) karaciğerde sentezlenen bir peptiddir. Bağırsaktan emilimi düzenleyerek hücre dışı demirini kontrol eder. Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artar, anemi ve hipoksi durumlarında azalır. Hepsidin artması halinde demir emilimi ve demirin makrofajlardan yeniden kullanıma sunulmasının azaldığı gösterilmiştir.(42)

Demir desteği ve depolarının incelenmesi

Hemogloblin(Hb) sentezi için geçerli demiri yansıtan laboratuvar ölçümleri serum demiri, total demir bağlama kapasitesi(TDBK) ve transferin saturasyon yüzdesidir. Total demir depolarının değerlendirilmesinde serum ferritini kullanılır. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanıdır. Akut veya kronik inflamasyon varlığında yükselir.(25) Plazma demir düzeyi sabahları daha yüksek akşamları daha düşük değerlerde olması nedeniyle kan örneklerinin sabah yada öğleden önce alınması önerilmektedir.(43)

2.2.2 Demir eksikliği anemisinin aşamaları

Demir eksikliği oluşumu üç aşamaya ayrılır

İlk basamak vücudun demir ihtiyacının (ya da kan kaybının) diyetten emilim kabiliyetini aştığı negatif demir balansıdır. Demir açığı redopolama bölgelerinden (karaciğer, dalak, kemik iliği) demirin mobilizasyonu ile kapatılır. Ferritin düzeyi ya da ilik aspirasyonlarında boyanabilir demirin görünmesi düşecektir. Serum demir ,TDBK ve free eritrosit protoporfirin (FEP) düzeyi normal sınırlarda kalır .Bu aşamada eritrosit morfolojisi ve ölçütleri normaldir.

İkinci basamak eritropoez aşamasıdır. Demir depoları tükendiğinde, serum demiri düşmeye başlar, yavaş yavaş TDBK, FEP düzeyi gibi artmaya başlar. Serum ferritin düzeyi <15 mikrog/l olduğunda ilik demir depoları tükenmiştir. Transferrin saturasyonu %15-20 ' ye düştüğünde, Hb sentezi bozulur. Periferik yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünümleri ortaya çıkar ve dolaşımda hipokromik retikülositler görülür.(40)

Üçüncü basamak hematolojik ve hematoloji dışı belirtilerin eşlik ettiği hipokromik mikrositik eritrositlerle anemi gelişmiştir.(34)

Tablo 3: Demir eksikliğinin gelişim evreleri (7)

Bulgular	Normal Dönem	Prelatent Dönem	Latent Dönem	Demir Eksikliği Anemisi	
				Erken dönem	Geç Dönem
İlik demiri	N	↓	-	-	-
Serum ferritin	N	↓	<12	<12	<12
Transferrin Sat.	N	N	< 16	<16	<16
FEP	N	N	↑	↑↑	↑↑
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N, ↓	↓
Epitelyumyal değişim	N	-	-	-	+

2.2.3 Demir eksikliği anemisi prevalansı

Demir eksikliği sıklığı, mensturasyon ve gebeliğe bağlı demir depolarındaki azalma nedeniyle kadınlarda, erkeklere göre daha sıktır. Adelosan döneminde kan hacminin artması yetersiz demir depolarının oluşmasına yol açar ve yetersiz alımda depoların azalmasına katkıda bulunur. Diyetle yetersiz alım kadınların pek çoğunda demir eksikliği durumunu oluşturmaz, hatta soysöekonomik düzeyi yüksek toplumlarda bile gebelik oluşumu ile belirginleşir.(36)

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) DEA açısından kadın/erkek oranı 1,3-2,1 olarak (2)ve Ankarada yapılan bir çalışmada ise bu oran 1,48 olarak bildirilmiştir.(44)

ABD de yaşlı popülasyonda DEA prevalansı %4 dolaylarındadır.(45) İngilterede oranlar benzer olup %3,5-5,3 arasında olduğu bildirilmiştir.(46)

DEA süt çocukluğu ve çocukluk çağında en sık görülen hematolojik hastalıktır.(43) Yüksek risk taşıyan 6-12 aylık çocuklarda demir takviyesi rutin olarak önerilmektedir.(11,48)

Gebelerin %73, emziren annelerin %65 'inde demir eksikliği vardır ve beraberinde anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği sinir sistemi, entelektüel kapasite, fiziksel performans ve gebeliğin seyri üzerine pek çok olumsuz etkide bulunur.(49)

Ankara Toprak ve Gübre Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü'nde çalışan toplam 104 kişinin DEA prevalansı ve buna etki eden bazı faktörler incelenmiştir. İncelenenlerin %15.4'ünde anemi saptanmıştır. Anemi ile meslek, haftada çalışılan gün sayısı, bir günde çalışılan saat, kadının gebelik sayısı, öğle yemeğinin yenildiği yer, bir gündeki öğün sayısı ve kronik bir hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur($p>0.05$). (50)

2.2.4 Etyoloji

Erişkin bir erkek ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda demir eksikliğinin en önemli sebebini gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları oluşturur (20,31,51). Peptik ülser, gastrit hiatal herni, divertikül ve polipler, inflamatuvar barsak hastalıkları, GİS maliniteleri, paraziter hastalıklar, aspirin ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılması bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenleridir.(52)

Dışkıda gizli kanın ve öyküde melananın yokluğunda bile GİS incelenmesinin zorunluluğu vardır. Sıklıkla bu klinik tabloya sahip olan sağ kolon tümörleri ile bağırsağın diğer gizli karsinomlarının ilk bulgusu DEA olabilir.(36,53)

Selçuk üniversitesinde yapılan bir çalışmada GİS kronik kanaması olduğu düşünülen ortalama yaşı 53 ± 4.5 (26-68) olan 72 olguya (33 kadın, 39 erkek) alt ve üst GİS endoskopisi uygulanmış. Endoskopik inceleme sonucunda oniki (%16.6) olguda alt GİS, 44 (%61.1) hastada üst GİS patoloji saptandı. Onaltı (%22.2) olguda DEA yol açan bir neden bulunamadı. Onbeş (%20.9) olguda eroziv gastrit, onbir (%15.3) olguda duodenal ülser, altı (%8.4) olguda hiatal herni, altı (%8.4) olguda gastrik ülser, dört (%5.6) olguda hemoroid üç (%4.2) olguda gastrik tümör, üç (%4.2) olguda divertikül, iki (%2.7) olguda kolon polipi, iki (%2.7) olguda kolon tümörü, iki (%2.7) olguda gastrik polip, bir (%1.3) olguda ösofagus varisi ve 1 (%1.3) olguda anjiodisplazi saptandı. Toplam malignite oranı %6.9'du. (54)

DEA ile başvuran ve aneminin nedenini açılacak belirgin bir sebep olmayan olgularda çölyak hastalığından şüphelenilmeli ve bu olgulardan endoskopik inceleme sırasında duodenum ikinci kısım biopsisi alınmalıdır.(55,56) Ayrıca pankreas yetersizliği, ince barsak crohn hastalığında emilim kusuruna bağlı DEA 'si sık olarak görülür.(20)

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada pernisiyöz anemili 40 hasta, demir eksikliği yönünden de araştırılmış ve 19 hastada (% 47.5) başlangıçta veya vitamin B12 tedavisi sırasında demir eksikliği de olduğu saptanmıştır. Pernisiyöz anemide %100 gastrik aşili söz konusudur. Hidroklorik asit gıdalardaki demirin emilimi için de gereklidir. Ayrıca pernisiyöz anemide B12 vitamini tedavisi sırasında artan eritropoezis, zaten emilimi bozuk ve depoları yetersiz olan demiri tüketebilir. (57)

Parsiyel ve total gatrektomiler ve gastroenterostomilerden sonrada DEA gelişebilir. Gıdaların barsaklardan süratle geçmesi aklorhidri ve anostomoz yerinde ülser teşekkülü en önemli sebebidir.(1)

Mide, duodenum ve proximal jejunumu tutan hastalıklar demir emiliminin bozulmasına neden olabilir. GİS amiloidozisi hemoraji ve malabsorbsiyona yol açarak DEA yol açabilir.(58)

Mensturayon çağındaki kadınlarda ise hipermenore veya meno-metroraji şeklinde kanamalar ön planda düşünülmelidir. (31,51) Ancak menorajik kadınların %50 sinden fazlasında organik bir patoloji saptanmamaktadır.(59) Sebebi bilinmeyen menorajisi olan kadınlarda Von Willebrand hastalığının aksine, trombosit fonksiyon bozuklukları ve FXI eksikliğinin en sık görülen hemostatik anormallikler olduğu ve

demir tedavisi ile bu anormalliklerin önemli bir kısmının normale döndüğü ortaya konmuştur. (51)

Menstrüasyon kanama yoğunluğu ve serum ferritin arasında önemli ölçüde bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Buna karşılık, demir kullanan kadınlarda, menstrüal kanama yoğunluğu ve serum ferritin arasında önemli bir bağlantı yoktur. (60)

Ağız yoluyla kullanılan hormonal doğum kontrol yöntemleri kan kayıplarını düşürme eğilimindedirler, halbuki rahim içi araç (RİA) kullanımı kan kayıplarını artırma eğilimindedir. Menstrüal kanama süresi doğum kontrol hapı kullananlarda en kısa, RİA kullananlarda en uzundur .(60)

Gebelik sırasında menstrel kanamanın olmamasının, anneyi koruduğu düşünülse de gelişmekte olan fetus nedeniyle belirgin bir demir kaybı olduğundan ek demir ihtiyacı vardır.(61)

Celal Bayar Üniversitesinde yapılan bir çalışmada halsizlik, yorgunluk, solukluk vb. yakınmaları ile başvuran ve hematoloji sonuçlarında DEA ortaya çıkan 17-82 yaşlarındaki 100 hastaların 22'sinde (%22) barsak protozonları saptanmıştır. Sonuç olarak, diğer nedenler gözden geçirildikten sonra bağırsak protozoonlarının da DEA nedenlerinden biri olabileceğinin hatırlanması gerektiği kanısına varılmıştır.(62)

Demirbaşın yapmış olduğu bir çalışmada 1-14 yaş grubunda pikalı çocuklarda anemi oranı %54,5, pikalı kadınlarda anemi oranı %40 olarak saptanmıştır.(63)

2.2.5 Klinik Bulgular

Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse hücre dışında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapmamakta, bunun sonucunda hücre fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immun sistemde, termoregülayonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır.(47,48,64)

Tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür.(38) .Özellikle yaşlılarda olmak üzere dil papillarında atrofi, glossitis, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis angular stomatit olarak ifade edilir.(20) özefagial webe bağlı disfaji sıklıkla, demir eksikliği olan yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Plummer –Winson veya Paterson –Kelly sendromu adı verilen bu lezyon ileride özefagus karsinomu gelişimine yol açabilir.(36) Gastrik mukoza atrofisi bazen kendisi demir eksikliğine yol açar, bazen de demir eksikliğinde gözlenir.(20) Çocukluk

çağında başlayan ve çinko eksikliği ile birlikte olan DEA hepatosplenomegaliye (%10) (Tayanç sendromu) bağlı abdominal belirtiler gelişebilir.(29)

Demir eksikliği görsel ve işitsel fonksiyonları etkileyebilir ve çocuklar arasında güçsüz bilişsel gelişim ile ilişkilendirilir.(65) Çocukların gelişimsel test performanslarını olumsuz yönde etkilediğini, mental ve motor testlerin en azından birinde düşük skolara yol açtığı bildirilmiştir.(66)

Ayrıca demir beyinde monoaminlerin metabolizmasında anahtar rol oynar, demir eksikliğinde bozulmuş monoamin oksidaz aktivitesine bağlı olarak apati, uyuklama, irritabilite, dikkat, hafıza ve konsantrasyonda azalma meydana gelir.(42)Pikalı hastalar ince bağırsakta demir ile şelat oluşturarak sorun oluşturabilen kil (jeofaji), buz (pagofaji) veya nişasta (amilofaji) yiyebilirler. Anemi eşlik etsin veya etmesin, demir replasmanı sorunu düzeltir.(36)

Granülositler fagosite ettikleri bakterileri myeloperoksidaz ile tahrip eder. Demir myelopreksidazların yapısında da bulunur. Demir eksikliğinde myeloperoksidazda azalma olunca enfeksiyonlara karşı direnç azalır.(67) Beyaz küre ve T hücresi işlevlerinde bozulma da demir eksikliği ile ilişkili bulunmuştur.(36) Ancak, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada, demir eksikliği olan çocukların nötrofil işlevleri açısından enfeksiyonlara eğilimli olmadıkları gösterilmiştir.(68)

Mersin Üniversitesi Tıp fakültesinde yapılan bir çalışmada orta dereceli DEA kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarının hiperdinamik sirkulasyona paralel değişiklikler göstermekle birlikte genel olarak korunduğu bulunmuştur.(69)

Anemi tedavisi öncesi görülen kulakta dolgunluk, uğultu, çınlama (tinnitus) ve tolerans şikayetlerinde tedavi sonrası belirgin derecede azalma olduğu tespit edilmiştir.(70)

1959 ve 1986 yılları arasında, değişik araştırmacılar tarafından 6 vakada DEA ile birlikte psödötümör serebri tanımlanmıştır. Bu vakaların ortak özelliği ise, hepsinin genç kadın olmaları, DEA belirgin etyolojisinin bulunmayışı ve vakaların oral veya parenteral demir tedavisi ile kısa sürede düzelmeleridir.(71)

2.2.6 Tanı

Erken dönem DEA normokrom normositer anemi saptanabilir(29) Hematokrit değeri % 31-32 nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrostik olur.(36) Demir eksikliğinin en tipik laboratuvar bulgusu MCV 80 fl altında, MCHC 27 pikogramdan

küçüktür.(31,72) Hasta semptomatik hale gelmiş ise hemoglobinin < 8 gr/dl 'dir.(31) DEA erken belirtisi anizositozdur ve RDW göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri %13,4 'dir. Demir eksikliğinde ve megaloblastik anemilerde artmıştır, heterozigot talesemide normaldir (16).Anemisi olmayan ancak RDW 'si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağını, RDW yüksekliğinin erken teşhiste diğer tetkiklerle birlikte kullanılabilir bir parametre olabileceği gösterilmiştir.(73)

Retikülosit yüzde ve salt sayısı normal veya hafifçe artmıştır. Periferik yaymada hipkromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz da bulunur.(7)

Azalmış serum demiri yanısıra TDBK 'nin artmış olması DEA tanısını koydurur. Serum demiri kronik hastalık anemisinde (KHA) de düşüktür ancak serum TDBK de azalmış veya normal olarak bulunur.(20)

Demir eksikliği için ilk ve en doğru teşhis testi serum ferritin ölçümüdür. Serum ferritin konsantrasyonu 25 ng/l den az olan hastalarda yüksek olasılıkla demir eksikliği vardır.(74) Ferritin birçok infeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta bir akut faz reaktanı olarak artmış miktarlarda sentezlenir.(20) Sağlıklı bireyler de serum ferritin seviyesi vücut demir depolarının klinik olarak yararlı bir göstergesidir(75,76)

Transferrin, demir eksikliği durumlarında, karaciğerde bu proteinin yapımında ve Hb sentezi yapan yerlerden apoferritin salınımındaki artma nedeniyle yükselir.(36,77) Bu molekülü tutmak için demir miktarı düşürülür, bu da transferrin saturasyonunda (serum demiri /TDBK x100) düşüşe ve TDBK bir artışa neden olur. (77) Hücrese seviyede serum transferrin reseptör ölçümlerinde artan seviyeler demir eksikliği olan hastalarda bulunmaktadır ve normal seviyeler KHA olan hastalarda bulunmaktadır. (77)

Hem sentezinin bozulduğu durumlarda protoporfirin kırmızı hücrelerde birikir. Bu, eritroid öncüllerine Hb sentezi için yetersiz demir sağlandığını gösterir. Kırmızı hücrelerde normal değer 30 g/dl'nin altındadır. Demir eksikliğinde 100 g/dl'yi aşan değerler görülmüştür.(40) Gülhane Askeri Tıp Akademisinde yapılan bir çalışmada Rutin olarak kullanılan ferritinin akut faz reaktan özelliği ve pahalı olması nedeniyle, demir eksikliği değerlendirilmesi için geniş guruplardaki tarama çalışmalarında, FEP kullanımının daha uygun olacağı değerlendirildi.(78)

Demir eksikliğinin varlığı konusunda herhangi bir kesinlik olmadığında, kemik iliği demir depoları incelenir, ilikte makrofajlarda demir yoktur ve eritrosit öncü

hücrelerinin %10 dan daha azı demir yüklü granüller içerir.demir depolarının olmaması demir eksikliğini varlığını doğrular ve tanı koymak için altın standarttır(36)

2.2.7 Ayırıcı tanı

Demir eksikliğini dışında hipokromik mikrositik aneminin ayırıcı tanısında üç durum göz önüne alınmalıdır.(40)Birincisi globin zincir sentezindeki anormallikler, talasemiler, uygun etnik grublarda hipokromik anemi varlığında en belirgin neden olarak düşünülür. İkincisi sideroblastik anemiler, hem sentezindeki bozukluklara bağlı demir birikimi olan hipokromik anemilerdir.(36) Üçüncüsü ise eritroid iliği yetersiz demir desteğinin olduğu kronik inflamatuvar hastalıklardır.(40)

Kronik Hastalık Anemisi:Kronik infeksiyon, kronik inflamasyon veya değişik malinitelerin seyrinde görülen normokrom normositer anemidir.(79).GİS demir absorpsiyonu azalmıştır kemik iliğinin kısalmış eritrosit yaşam süresi ve yalancı demir eksikliği durumlarına karşı eritropoitein cevabı azalmıştır(80) Kronik hastalık anemisinde MCV normaldir, fakat bu hastaların yaklaşık %15-20 'sinde MCV düşük olabilir. (80)Serum demiri düşük, Transferrin saturasyonu %15-20 düzeyinde, serum ferritin düzeyi 100 ng/ml 'nin üzerindedir (81).Ayrıca hepsidin sentezi inflamayonda veya aşırı demir yüklemesinde 100 kat artış gösterir.(82)

Türk ve ark. yaptıkları bir çalışmada, eritrosit ferritininin KHA ile birlikte olan DEA'ni belirlemede serum ferritininden daha güvenilir ve tek başına tanı koymada yeterli olduğu gösterilmiştir. (83)

Sideroblastik Anemi: Sideroblastik anemiler, heterojen bir hastalık grubunu oluşturmalarına rağmen ortak özellik olarak ineffektif eritropoez, doku demirinde artış, kanda hipokromik eritrositler ve kemik iliğinde çok sayıda halkalı sideroblast ile karakterizedir. Akiz ve herediter şekilleri vardır.(84) Sideroblast, stoplazmasında veya nukleusları etrafında (mitokondride) demir birikimi ile karakterize normoblastlara denir.Eritrosit prekürsörlerinin mitokondrisinde demir toplanması, defektif hem sentezi sonucu meydana gelmektedir.(85)

Thalassemia(talassemi): Kalıtsal defekt sonucu bir veya daha fazla globin zincirlerinde yapısal bir bozukluk görülmesinin yapım hızındaki azalmaya bağlı olarak hipokrom mikrositer anemi ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır.(86)

En sık görülen şekilleri beta talassemi, alfa talassemi, hemogloblin E 'dir.(86)

Beta talassemi minor: (Heterozigot beta talassemi, beta talassemi taşıyıcısı) Hb 9-11 gr/dl civarındadır. Heterozigot beta talassemide eritrosit sayısı yüksek, Hb düşük olduğu için MCV demir eksikliğinde tespit edilenden daha düşüktür. DEA tersine demir ve TDBK ve serum ferritin değerleri genellikle normaldir. Hb incelemelerinde HbA2 (%3,5 üzeri) artar, HbF normal yada hafif artmıştır. Periferik yaymada hipokrominin yanısıra bazofilik noktalar, hedef hücreleri anizositoz, poikilositoz, ovalasitoz ve eliptositoz dikkati çeken eritrosit şekil değişiklikleridir.(86) Talassemi taşıyıcısında mentzer indeksi 13 'ün altındadır. DEA ve talassemi taşıyıcılığının sık olduğu toplumlarda mentzer indeksi tarama testi olarak kullanılabilir.(87)

Tablo 4 : Hipokromik Anemilerin Ayırıcı Tanısı (7)

Bulgu	Demir Eksikliği	Kronik Hastalıklar	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	↓	N, ↓	↓↓	N, ↓, ↑
Serum Ferritin	↓	N, ↑	N	↑
TDBK	↑	↓	N	N
Serum Demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin Sat	↓	N, ↓	N	N, ↑
İlik Demiri	–	+	+	+
FEP	↑	↑	N	N
HbA2, HbF	N	N	N, ↑ (beta)	N
Hb	↓	↓	N, ↓	↓
Ret	↓	N	N, ↑	N

2.2.8 Tedavi

Daha fazla demir kaybını önlemek için altta yatan neden tedavi edilmeli fakat bütün hastalarda anemi düzelmesi ve demir depolarının dolması için demir tedavisi almalıdır.(7,88) Bu günde 3 kez 200 mg alınan ferrous sulphate ile çok basit ve ucuz bir şekilde elde edilebilir. Bunun yanında ferrous fumarate ve ferrous glukonat da aynı etkiye sahiptir. (88) Bu da toplam günlük 195 mg elemental demir demektir.(7)

Demir preparatlarının aç karnına alınması önerilmektedir. Demir tuzları astrejan etkilidir, gastrik irritasyona yol açabilir, bulantı ve epigastrik ağrı doz ile

ilişkilidir. Mide barsak ile ilgili bu tip yan etkiler görüldüğünde ilacı yemek arasında hatta yemekten sonrada alabilir.(34)

Tein içeren yiyecekler (çay), tahıllar (kepek, tahıl) ya da tıbbi tedaviler mide asidi pH 'sını (antiasitler, proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokerleri) artırarak demir emilimini düşürmektedir.(35) Demirin portakal suyu ya da kırmızı etli gıdalar ile alınması ise emilimini artırır.(34)

Farklı Oral demir Preparatlarının Elemental Demir değerleri (7)

Preparat	mg/tablet	Elemental demir(mg)
Ferrous fumarate	200	65
Ferrous glukonat	300	35
Ferrous succinate	100	35
Ferrous sulphate	200	65

Oral demir tedavisine yanıt

Etkili bir demir tedavisi Hb konsantrasyonunu 3-4 hafta sonra 2 gr /dl yükseltmelidir. Hemogloblin değerinde yükselme 2-3 haftada başlar, normal düzeye 1-2 ayda ulaşır.(34)Hemogloblin konsantrasyonu normal değerlere erişince tedaviye demir depolarını doldurmak için en az 3 ay daha devam edilmelidir.(7,88)

Tedaviye yanıtın en erken belirtisi tedavinin 5.-10. günlerinde ve maksimum %5-10 arasında bir artışla gelişen retikülositozdur. (7,31)

Kanamalı olmayan ağır anemili (Hb 6-7 g/dL) bir hasta, 100 mg/gün ferröz demir ile tedavi edildiğinde takriben beş gün sonra retikülosit sayısında artış ve 7-10 gün sonra inisyonel Hb artışına yol açar. İnisyonel Hb rejenerasyonları erkeklerde 0,23-0,34 gr hgb /dl/ gün ve kadınlarda 0,29-0,46 gr Hb/dl/gündür ve bu değerlere ikinci, üçüncü haftalarda erişilebilir çünkü tedavi başlangıcından takriben 1 hafta sonra demir emiliminde en az 125 mg demir ve devam eden demir tedavisinde 25 mg demir daha, Hb sentezi için devreye girmektedir.(89) Üçüncü tedavi haftasından sonra günlük Hb artışı yavaş yavaş düşer, böylece Hb konsantrasyonu ortalama yükseliş hızı olan 0,14-0,18 hgb /dl /gün ile takriben 41 gün sonra 6 'dan 12 gr/dl 'ye yükselmiş ve anemi ortadan kalkmış olur. Buna ilaveten erkeklerde Hb konsantrasyonunun 12'den 15 gr/dl 'ye çıkması için takriben 30 günlük ek bir terapi süresi ve demir depolarınının 800 mg depo demiri ile dolması için ek bir 67 gün daha gerekmektedir. Hasta kanamadığı müddetçe optimal biyoyararlılıklı ferröz demirin

kullanımı ve 100 mg /gün dozajla oral demir tedavisi takriben 137 gün sürer. Devamlı kan kayıplarında ise demir dozajını uygun olarak yükseltmek gerekir.(89)

Demir tedavisi ile ilk önce Hb demirinin doyduğunu gösteren yorgunluk ve zayıflık semptomları ile anemi ortadan kaldırılır. Daha sonra doku demirinin doyması ile deri kuruluğu kırılan saçlar, saç dökülmesi ve kırılan tırnaklar şeklindeki derinin trofik bozuklukları geriler. Sinirlilik, depresif ruh hali ve uykusuzluk şeklinde görülen vejetatif distoni yönündeki diğer formları da kaybolur.(90)

Epitelyal belirtilerden dil, tırnak değişimleri tedaviye en çok yanıt alınanlardır. Bir iki haftada filiform papillarda rejenerasyon gelişir, kaşık tırnak dahil üç ayda normalleşebilir.(7)

Enterik kaplı demir preparatları, kaplama işlemi maximal demir emilim yeri olan ince barsak üst kısmında demir emilimini engellemesi nedeniyle kontrendike olabilir.(36) Sıvı demir preparatları bazı hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilir.(88) Gastrojejunostomisi veya hızlı barsak geçişi zamanı olan hastalarda absorpsiyon daha iyi olabilir.(36)

Demir takviyesi kullanmayan kadınlarda, serum ferritin menstrüasyon dönemi süresi ile korelasyon yapılmıştır ve demir eksikliği yaygınlığı kanama günü oranında artmıştır. Buna karşılık, demir takviyesi kullanan 94 kadın arasında, serum ferritin ve menstrüasyon dönemi süresi ile ilgili herhangi bir bağlantı yoktur. (60)

80 mg ferröz demir, (fiziksel bozuklukların dışlanmasından sonra) açıklanamayan yorgunluk şikayeti olan 144 anemisiz kadında (ortalama yaş 35) incelenmiştir. 80 mg ferröz demir (1 tablet/gün) veya plasebo ile 1 aylık tedavinin ardından, yorgunluk şiddeti skoru 80 mg ferröz demir ile tedavi edilen hastalarda, plasebo verilenlere kıyasla, anlamlı olarak azalmıştır. (42)

Fırat Üniversitesi Tıp fakültesinde iki değerlikli demir tuzu (ferros sülfat) ile üç değerlikli demir hidroksi karbonhidrat kompleksinin (ferrik polimaltoz) prospektif randomize klinik bir çalışmada tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır. DEA tanısı konulan 60 kadın olgu iki gruba ayrıldı. Altı hafta süreyle bir gruba 160 mg/gün ferros sülfat, diğer gruba ise 160 mg/gün ferrik polimaltoz verildi. Tedavi sonrası Hb, ferros sülfat kullanan grupta ferrik polimaltoz kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına karşın iki grup arasında MCV, transferrin saturasyonu ve serum ferritin düzeylerinde farklılık tespit edilemedi. Sonuç olarak Ferros sülfat tedavisi, Hb daha kısa sürede yükseltmiştir.(10)

Oral demir tedavisine yanıt alınamamasına yol açan nedenler

1) Kanama kontrol altında değil : Hemoglobinin üretiminden daha fazla kan kaybı vardır.

2) İlaç kullanımı ile ilgili sorunlar : Doz ve/veya süre yeterli değil, kullanım aksamış.

3) Ek bir anemi nedeni var: Folik asit, kobalamin eksikliği, bakır eksikliği, kurşun zehirlenmesi, tiroid hormonu yetersizliği, böbrek yetersizliği, inflamasyon, karaciğer hastalığı v.b.

4) Emilim bozukluğu var: Çözünür olmayan, enterik kaplı ya da az miktarda demir içeren preparatlar kullanılmış.

5) Demir eksikliği tanısı yanlış. (34)

Parenteral Demir Tedavisi

Kronik düzelmeyen kanama, emilim sorunu, oral demir tedavisine göre yüksek demir açığı, oral demire toleranssızlık, hastanın ilacı kullanımına güvensizlik parenteral demir tedavisi verilmesini gerektirir.(34)

Parenteral demir tedavisi ağırlı, pahalı ve anafilaktik reaksiyona sebep olabilir.(88) İntra venöz (IV) veya intramuskuler (IM) olarak uygulanabilir.(40)

Verilecek demir dozu (15-hasta hemoglobini g/dL)x vücut ağırlığı (kg)x2,2 (sabite) formülü ile hesaplanır. Bu değere kadınlar için 600 mg ve erkekler içinde 1000 mg kadar demir depolarını doldurmak için eklenilerek tam doz hesaplanır.(7,40)

Parenteral demir kullanımı son birkaç yılda rekombinant eritropoetin tedavisinin demire büyük ihtiyaç ortaya çıkardığının farkına varılmasıyla giderek artmaktadır.(40)

Intramuskuler uygulama gluteal üst- dış kadrana, derine ve önce 0,5 ml verilerek hipersensitivite değerlendirilmesini takiben tam doz bir saat sonra uygulanır. Günlük maksimal doz 2ml-100 mg demirdir. Enjekte edildikten sonra 72 saate %65 emilir ve %25 'i en az 4 hafta orada kalır, belki de hiç yararlanılamaz.(7)

Demir dekstran (Dexferrum), 100mg /2 ml demir içerir.(tk 102).IV ya da IM olarak uygulanır. (7) Avantajı bir kerede geniş doz aralığında (200-500 mg) ilaç verme kapasitesiydi. En büyük sakıncası ölüm ile sonuçlanabilen anafilaktik reaksiyonlardır.(35) Ayrıca ateş, kas ve eklem ağrısı ve lenfadenomegali ile birlikte geç reaksiyon görülebilir.(34)

1999 yılında, Amerika Yiyecek Ve İlaç Örgütü (FDA) güvenilir parenteral demir olan sodyum ferric glukonatı (Ferrlecit) onaylamıştır. Sodyum ferric glukonatı kullanılarak anafeksi riski büyük oranda düşürülmüştür. Sodyum ferric glukonat genellikle IV olarak, 125 mg 8 hafta toplam doz 1000 mg olacak şekilde kullanılmaktadır. Herhangi bir test dozu talep edilmemektedir.(35)

2000 yılında, Amerika'da onaylanan diğer IV preparat demir sukrozdur (Venofer). Venofer hemodiyaliz ile ilgisi olmayan demir eksikliği hastalarında, 2 haftanın üzerindeki periyotlarda 5 kez IV olarak uygulanmaktadır. Güvenlik profilleri sodyum ferric glukonat ile benzerdir, bununla beraber yayınlanmış deneyimleri daha sınırlıdır (35).Demir sukroz 100 mg /5 ml demir içerir ve küçük bir test dozu önerilir.(34)

Yan etkiler

Enjeksiyon yerlerinde ağrı, renk değişimi, bölgesel lenf düğümü hassasiyeti lokal etkilerdir. Damar içi uygulamalarda vende ağrı kızarıklık yapabilir, tromboflebite yol açabilir, metalik tat hissedilir.(31)

Sistemik belirtilerde her iki uygulamada erken ve geç olarak gelişebilir. Hipotansiyon, baş ağrısı, ürtiker, bulantı, anafaktoid reaksiyonlar erken; lenfadenomegali, miyalji, atralji, ateş ve serum hastalığı geç sistemik yan etkiler olarak ortaya çıkabilir.(31)

Demir Eksikliğinde Transfüzyon Endikasyonları

Yaşlı, kardiyak ve serebral hipoksi belirtileri, ağır akciğer yetmezliği olan hastalarda veya Hb düzeyinde hızlı düzelme gerektiren durumlarda kullanılmalıdır.(31)

Hb değeri 10 gr/dL olan asemptomatik kardiyak hastalar içinde transfüzyon göz önüne alınmalıdır. (35)

Transfüzyon anemiyi akut olarak düzeltir. Transfüzyon öncesi diüretik verilmeli ve transfüzyon hızı yavaş tutulmalıdır (4saat).(34)

3.MATERYAL VE METOD

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Hematoloji polikliniğine anemi semptomları ile başvuran ve yapılan muayene ve tetkikleri sonucu demir eksikliği anemisi tanısı konulan 77 kadın hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda aşağıdaki laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı. Tam kan sayımı, retikülosit sayımı ,periferik yayma ,demir ,TDBK ,Ferritin ve rutin biyokimyasal değerler.

Çalışmaya 16 yaş ve üzeri olan hastalar alındı. Anemi kriteri olarak Hb 11,5gr/dl altında olması kabul edildi. MCV 80fl nin altında,transferrin saturasyonu %16 dan küçük ve Ferritini 12 mg/L küçük olan hastalar demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi.Transferrin saturasyonu demir /TDBK x100 formülü ile hesaplandı.Hipokrom mikrositer anemiler arasında ayırıcı tanı yapmak için tüm hastalarda periferik yayma değerlendirildi ve meinzter indeksi (MCV/ RBC) kullanıldı.

Etyolojik nedenleri saptamak amacıyla hastalarda 3 gün üst üste gaitada gizli kana bakıldı.Gaitada gizli kanı pozitif olarak saptanan hastalara üst ve alt gastrointestinal sistem patolojileri yönünden endoskopik tetkikleri yapıldı.Menstrual siklus bozukluğu tanımlayan hastalar için jinekoloji ve hematürisi olan olgularda nefroloji ve üroloji konsültasyonu istendi.Bütün hastaların pika ,beslenme alışkanlıkları ,sigara ,alkol ,NSAİİ, aspirin kullanımı, geçirilmiş demir eksikliği tedavisi öyküsü, RİA kullanımı ,gebelik sayısı ve gebelikde demir replasman tedavisi öyküsü sorgulandı.Maling hastalık öyküsü olanlar,mide barsak operasyonu geçirenler , herhangi bir kronik hastalığı olanlar ve gebe olanlar çalışmaya alınmadı .Ayrıca kanama diatezi ,hipotiridi , antikoagulan ilaç kullanımı ve aşırı alkol kullanımı çalışmadan dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Hastalara 12 hafta süresince 2x80 mg /gün elementer demire eşdeğer ferros sulfat içeren oral demir preparatı yemeklerden 1 saat önce verildi.Tedavinin 0 ,7ve 15. günlerinde TKSve retikülosit ,1,2ve 3. aylarında TKS,retikülosit ,demir ,TDBK ve ferritin düzeylerine bakıldı.Tedavinin 7.gününde retikülosit düzeyine bakıldı. Tedavi

öncesi, 7.gün, 15 gün, 1.ay, 2.ay ve 3.ay labarotuar parametreleri birbiri ile karşılaştırıldı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi, paired test, Friedman ve wilcoxon rank testleri kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 70 hastanın tümü kadındı. Hastaların yaşları 16 ila 64 yıl arasında değişmektedir. Medyan yaş 39 yıldır (ortalama± SS 38,74 ± 8,9 yıl). Hastaların 37 tanesinin (%53) yaşı 40 yılın altında ve 33 tanesinin (%47) 40 yılın üstündedir. Hastaların gebelik sayısı medyan 3 tanedir (ortalama± SS 3,02±1,77).

DEA nedeni olarak olguların 49 (%70) tanesinde jinekolojik patoloji, 14 (%20) tanesinde GIS patolojisi, 6 (%8,6) tanesinde beslenme bozukluğu ve 1 (%1,4) tanesinde parazitoz saptandı.

Tablo1: Hastalarda gelişen DEA'nın etyolojik dağılımı

Etyoloji	Sayı	%
Jinekolojik kayıplar	49	%70
RIA	21	%30
Myom Uteri	7	%10
Cervikal polip	2	%3
Disfonksiyonel uterin kanama	19	%27
GIS Patolojisi	14	%20
Üst GIS patolojisi	11	%15
Alt GIS patolojisi	3	%5
Beslenme bozukluğu	6	%8,6
Parazitoz	1	%1,4

Tedavi öncesi ortalama Hb değeri 9,60±1,30 gr/dl dir. Ortalama Hct ise % 28,72±3,27 dir. Hastalar Hb değerlerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Hb' ni 11,5- 9 gr/dl arasında olan 50 hasta (%71) hafif anemi, Hb ni 9-7 gr/dl arasında olan 19 hasta (%27) orta derecede anemi ve Hb'ni 7 gr/dl altında olan 1 hasta (%2) ağır anemi olarak tanımlandı. Hastaların çoğunluğu hafif ve orta derecede anemik idi. Ortalama MCV ise 68,91±6,82 fl arasında değişmektedir.

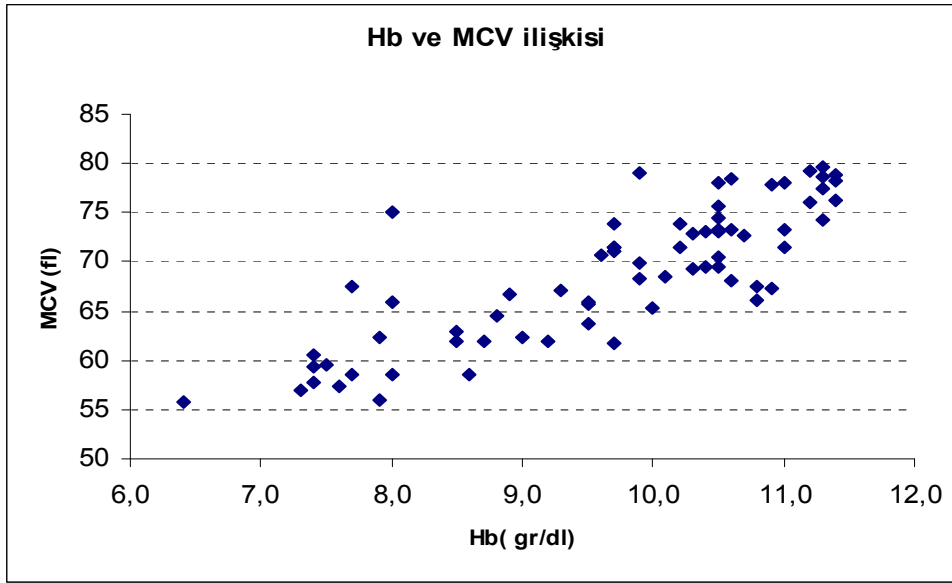
Toplam 3 vakada (%4,2) başka neden bulunamayan lökopeni tespit edildi. Ayrıca bir hastamızda (%1,4) trombositoz saptandı.

Olguların tedavi öncesi tam kan sayım parametreleri tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo2: Olguların tedavi öncesi kan sayım parametreleri

İncelenen parametreler	Minumum	Maksimum	Ortalama \pm SD
Hb (gr/dl)	6,4	11,4	9,60 \pm 1,30
Hct (%)	20,1	33,7	28,72 \pm 3,27
RBC (x10 ⁶ /mm ³)	3,1	4,9	4,17 \pm 0,33
MCV (fl)	55,8	79,6	68,91 \pm 6,82
RDW	13,4	23,8	17,33 \pm 1,92
WBC (mm ³)	3100	14700	7100 \pm 2130
PLT (mm ³)	148000	867000	312757 \pm 9827

Grafik1: Tedavi öncesi Hb ve MCV arasındaki ilişki



Yukardaki grafiğin gösterdiği gibi Hb değerleri ile MCV arasında direkt bir ilişki vardır. Hb ne kadar düşükse MCV’de o kadar düşüktür.

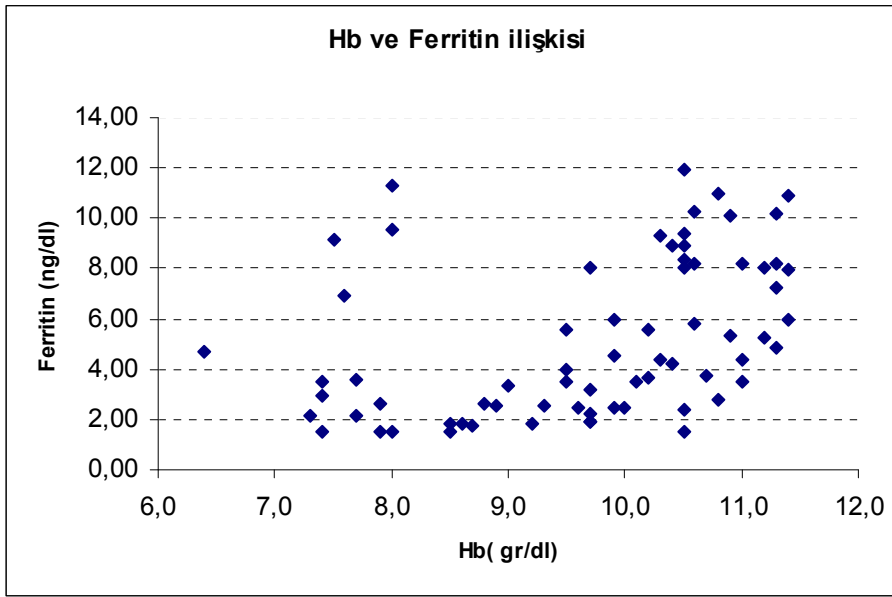
Tedavi öncesi olguların ortalama ferritin değerleri 5,18 \pm 3,09 ng/dl ve transferin saturasyonu ise % 5,08 \pm 2,57 arasında değişmektedir.

Olguların tedavi öncesi biyokimyasal parametreleri tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3:Olguların tedavi öncesi biokimyasal parametreleri

İncelenen parametreler	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm SD
Fe (ug/dl)	6	55	21,8 \pm 9,8
TDBK (ug/dl)	317	559	440,3 \pm 53,6
Ferritin (ng/dl)	1,5	11,9	5,18 \pm 3,09
Transferin Sat. (%)	1,1	14,9	5,08 \pm 2,57

Grafik 2: Ferritin düzeyi ve Hb arasındaki ilişki



Tüm hastalara oral 160 mg/ gün (2x80mg) ferrosulfat tedavisi başlanmıştır. Hastaların ortalama Hb düzeyleri 1. ayda anemi sınırının (>11,5 gr/dl) üstüne çıkmıştır. Tedavinin birinci ayının sonunda ortalama Hb değeri 12 \pm 1,01 gr/dl dir. Üçüncü ay sonunda ise ortalama Hb değeri 13,17 \pm 1,08 gr/dl dir. Birinci ayın sonunda ortalama Hb değeri artışı 2.31gr/dl, ikinci ayın sonunda ise 3.1 gr/dl ve üçüncü ayın sonunda ise 3.48gr/dl olmuştur. Tedavinin 7. gününde 10 olguda (%14), 15.gününde 27 olguda (%39), 1.ayında 50 (%71), 2.ayında 63 olguda (%90) ve 3.ayında 66 olguda (%94) Hb değerleri anemi sınırı olan 11,5 gr/dl nin üzerine çıkmıştır.

Hafif anemili olguların Hb değerleri %20 hastada 7.günde, % 46 hastada 15. günde, %82 hastada 1.ayda, %94 hastada 2.ayda ve %96 hastada 3.ayda 11,5 gr/dl nin üzerine çıkmıştır.

Orta düzeyde anemisi olan olguların Hb değerleri %0 hastada 7.günde, % 5 hastada 15. günde, %37 hastada 1.ayda, %79 hastada 2.ayda ve %84 hastada 3.ayda 11,5 gr/dl nin üzerine çıkmıştır.

Ağır anemili 1 hastada 1.ayda Hb değeri 11,5 gr/dl nin üzerine çıkmıştır.

Tablo 4: Hastaların anemi derecesine göre düzelme durumları

Hb	Başlangıç	7.gün	15.gün	1.ay	2.ay	3.ay
9-11,5 gr/dl	50	10 (%20)	23 (%46)	41 (%82)	47 (%94)	49 (%96)
7-9 gr/dl	19	0 (%0)	1 (%5)	7 (%37)	15 (79)	16 (%84)
<7 gr/dl	1	0	0	1 (%100)	-	-

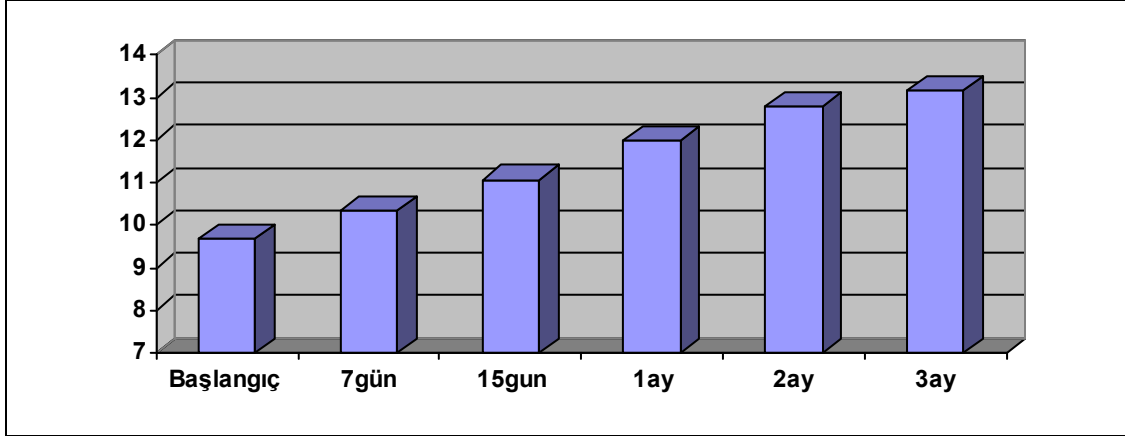
Hastaların tedavi sürelerine göre ortalama Hb değerleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda tüm başlangıç ve tedavi sürelerindeki ortalama Hb değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.0001$).

Hastaların tedavi sürelerine göre ortalama Hb artışları tablo 5 ve grafik 3 de gösterilmiştir.

Tablo 5: Ölçüm zamanlarına göre Hb ortalama değerleri

Hb (gr/dl)	Ortalama	SS
Başlangıç	9,69	1,30
7gün	10,34	1,27
15gun	11,09	1,16
1ay	12,00	1,01
2ay	12,79	1,07
3ay	13,17	1,08

Grafik 3: Ölçüm zamanlarına göre Hb ortalama değerleri

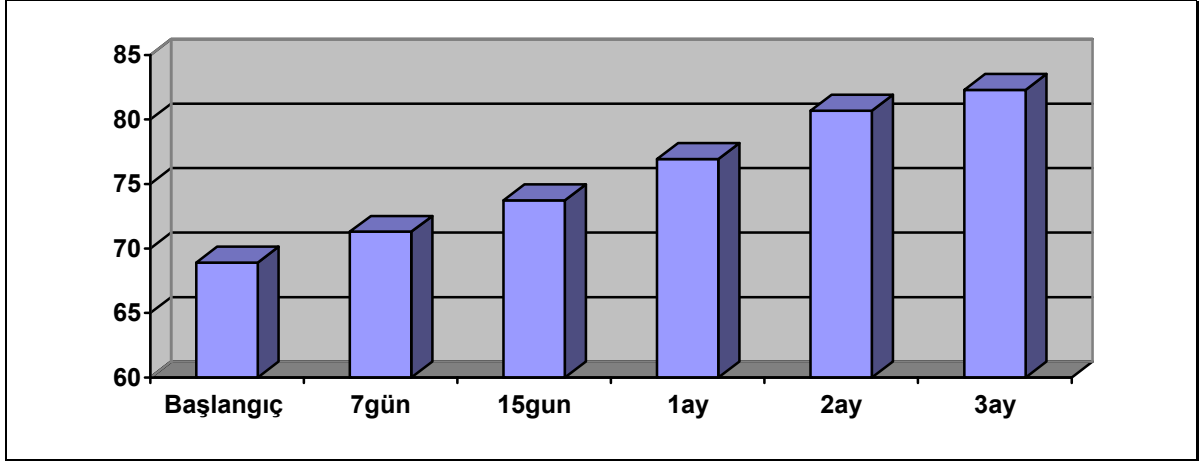


Tedavinin 7.gününde 6 olguda (%9), 15.gününde 10 olguda (%14), 1.ayında 20 olguda (%29), 2.ayında 36 olguda (%51) ve 3.ayında 49 olguda (%70) MCV değerleri 80 fl nin üzerine çıkmıştır.Hastaların ortalama MCV değerleri 2.ayda normal sınırlara gelmiştir. Hastaların ilk önce Hb değerlerinde düzelme meydana gelmiş ve bunu MCV değerlerinde düzelme takip etmiştir. Ortalama Hb değerleri 1.ayda normalleşmesine rağmen ortalama ortalama MCV değerinin normalleşmesi 2. ayı bulmuştur.

Tablo 6: Ölçüm zamanlarına göre MCV ortalama değerleri

MCV	Ortalama	SS	p
Başlangıç	68,91	6,98	
7gün	71,30	6,30	
15gun	73,74	5,47	
1ay	76,93	5,16	
2ay	80,68	5,60	
3ay	82,29	5,09	0,0001***

Grafik 4: : Ölçüm zamanlarına göre MCV ortalama değerleri



Diğer hematolojik parametrelerinin ölçüm zamanına göre ortalama değerleri tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7: Diğer hematolojik parametrelerinin ölçüm zamanına göre değişimi

Zaman	RBC	HCT	RDW
Başlangıç	4,17±0,33	28,72±3,27	17,35±1,94
7.gün	4,33±0,38	30,82±3,23	18,57±3,19
15.gün	4,47±0,37	32,87±2,94	23,05±5,77
1.ay	4,64±0,38	35,60±3,13	23,13±5,46
2.ay	4,73±0,38	38,05±3,05	19,56±3,12
3.ay	4,70±0,39	38,55±2,95	16,49±1,67

Ferritin değerleri tedavinin 1. ayında 65 olguda (%93), 2. ayında 68 olguda (%97) ve 3. ayında 69 olguda (%99) 12 ng/dl nin üzerine çıkmıştır.

Ferritin değerleri tedavinin 1. ayında 15 olguda (%21), 2. ayında 27 olguda (%39) ve 3. ayında 69 olguda (%44) 30 ng/dl nin üzerine çıkmıştır.

Hastaların ortalama ferritin değerleri ilk 1 ay içinde hızlı bir şekilde artmış fakat 3. ayın sonunda 30 ng/dl yi geçmiştir.

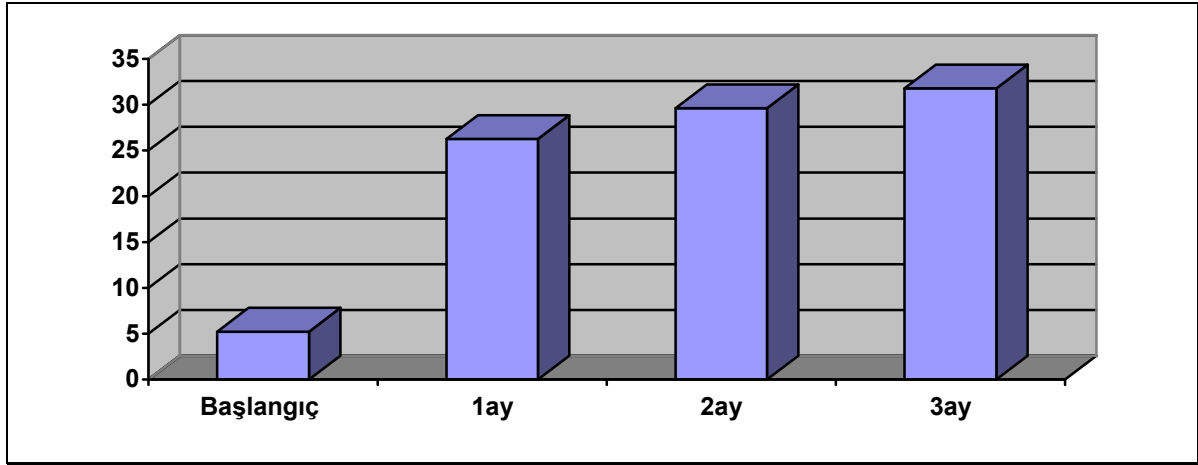
Hastaların tedavi sürelerine göre ortalama ferritin değerleri birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda başlangıçtaki ferritin değerleri ile 1,2, ve 3 ay ferritin değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.0001$). Buna karşın 1. ve 2. ile 2. ay ve 3. ay ferritin değerleri arasında anlamlı bir

farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Birinci ay ile 3.ay arasındaki değerler arasındaki fark ise anlamlıdır ($p<0.001$).

Tablo 8: Ölçüm zamanlarına göre ferritin ortalama değerleri

FERRİTİN	Ortalama	SS	P
Başlangıç	5,18	3,09	
1ay	26,26	11,94	
2ay	29,61	14,92	
3ay	31,77	13,99	0,0001****

Grafik 5: Ölçüm zamanlarına göre ferritin ortalama değerleri



Transferin saturasyonu tedavinin 1.ayında 46 olguda (%66), 2.ayında 49 olguda (%70) ve 3.ayında 50 olguda (%71) %16' nın üzerine çıkmıştır.

Hastaların ortalama transferin saturasyonu değerleri ferritin değerlerine benzer şekilde 1.ayda normal değerlere gelmiştir.

Tablo 9: Ölçüm zamanlarına göre ortalama transferin saturasyonu değerleri

Transferrin saturasyonu	Ortalama	SS
Başlangıç	5,08	2,57
1ay	22,16	12,87
2ay	22,21	9,43
3ay	23,70	10,85

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Genel dahiliye veya hematoloji polikliniğine başvuran anemili hastalarda aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir. Demir eksikliği anemisi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Erişkin hastalarda demir eksikliğinin en sık nedeni demir kaybıdır. Demir eksikliği anemisi kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. ABD’de demir eksikliği anemisi açısından kadın/erkek oranı 1.3-2.1 olarak saptanmıştır (2). Bizde ise yapılan iki çalışmada bu oranlar 1.48 ve 2.21 olarak bulunmuştur (44,91).

Doğurgan çağıdaki kadınlarda menstrüal kayıplar alımla karşılanamadığı zaman demir eksikliği anemisi kolaylıkla gelişir (6). Erkeklerde demir kaybı çoğu kez gastrointestinal sistemden olurken, kadınlarda ise genital sistemden olur. Vanda yapılan bir çalışmada kadın hastaların %38 jinekolojik kanamalar ve %32 gastrointestinal kayıplar demir eksikliği anemisi nedeni olarak ortaya konulmuştur. Yetersiz demir alımı ise hastaların %11’inde saptanmıştır (91). Bizim hasta grubumuzun tamamı kadınlardan oluşmakta idi ve jinekolojik kayıpları hastaların %70’inde demir eksikliği anemisi nedeni olarak olarak saptadık. İkinci sıklıkta saptadığımız demir eksikliği anemisi nedeni ise %20 ile gastrointestinal kayıplardır. Yetersiz demir alımı ise hastaların %8,6’sında mevcuttu. Ankarada yapılan bir çalışma da ise kadın hastalarda demir eksikliği anemisi nedeni olarak %36’sında jinekolojik nedenli kayıp ve %21’inde gastrointestinal sistem kaynaklı kayıp olduğu belirlenmiş. Bu çalışmada olguların %12’sinde etyolojik neden bulunamamıştır.(91)

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda başvuru anındaki Hb değerleri yurtdışında yapılan iki çalışmada 7.6 gr/dl ve 8.4 gr/dl olarak bulunmuştur (2,92) Yurtiçi iki çalışmada ise kadınlarda başvuru anında Hb değerleri 8.9 gr/dl ve 8.78 gr/dl dir (44,91). Bizim çalışmamızda ise bu değer 9.60 gr/dl dir. Çalışmamızda Hb değerinin yüksek oluşunun muhtemel nedeni çalışma merkezinin sağlık hizmetleri açısından gelişmiş bir bölge olması ve otomatik kan sayım cihazlarının yaygın olarak kullanılması olabilir. Bu etkenler dolayısıyla hastalara tanının daha erken konulması mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızda tanı anında ortalama MCV $68,91 \pm 6,82$ fl olarak bulunmuştur. Ankarada ve Vanda yapılan çalışmalarda ise bu oranlar çalışmamızla uyumlu olarak sırasıyla 70 ± 4.8 fl ve 70.84 ± 5.31 fl bulunmuştur (91,93). Çalışmamızda ortalama RDW değeri $17,33 \pm 1,92$ ve ferittin değeri $5,18 \pm 3,09$ ng/dl bulundu. Vanda yapılan çalışmada ise bu oran 17.12 ± 2.53 ve 4.58 ± 3.74 ng/dl dir (91). Demir eksikliği anemisinde genellikle trombositoz görülmekle birlikte bizim çalışmamızda ortalama trombosit değerleri 312.757 ± 9827 olarak bulunmuştur. Sadece bir hastada trombositoz saptanmıştır. Bunun sebebi ise trombositozun genellikle aktif kanamayla birlikte olmasıdır.

Demir eksikliği anemisi tedavisine standart olarak iki değerlikli oral ferro sülfat preparatları ile başlanır. Alternatif olarak kullanılacak diğer iki değerlikli preparatlar ise ferro glukonat ve fumaratdır. Her üçü de yüksek oranda bulantı, kabızlık ve diare gibi gastrointestinal yan etkiler oluştururlar. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedaviyi kesmek zorunda kalmadık. Diğer demir preparatları (ferik polimaltoz, ferik polisakkarit) üç değerlikli olup, iki değerlikli preparata göre emilimi daha kötüdür. Yan etki profili açısından da üç değerlikli demir preparatlarının belirgin bir üstünlüğü yoktur (8). Günlük kayıpları yüksek miktarlarda olan ve emilim problemi bulunan hastalarda ise enjektabel demir preparatları tercih edilebilir. Ferro sülfat günlük 1-3 doz halinde verilebilir. Biz günlük 2 doz (160mg) şeklinde vermeyi tercih ettik.

Etkili bir demir tedavisinde hemoglobin konsantrasyon artışı 3-4 haftada 2gr/dl olmalıdır (7). Bizim çalışmamızda başlangıçta 9,69gr/dl olan ortalama Hb değeri 1. ay sonunda ortalama Hb 2.31 gr/dl artmıştır. Ortalama Hb $12,00 \pm 1,01$ gr/dl değeri ile normal sınırlara gelmiştir. Hastaların %70'inde Hb 12gr/dl üstüne çıkmıştır. Üçüncü ayın sonunda ise ortalama Hb 13,7 gr/dl olmuştur. Ortalama Hb artışları her ölçüm zamanında istatistiki olarak anlamlı derecede olmuştur. Ülkemizde oral ferro sülfat kullanılarak çocuklarda yapılan bir çalışmada 3 aylık tedavi sonunda ortalama Hb değeri 2.9 gr/dl artmıştır.(94)Çalışmamızda ise 3 ayın sonunda ortalama Hb değerindeki artış 4,01gr/dl olup yukardaki çalışmadan daha fazladır. Bizim hastalarımızın erişkin olması ve tedavi uyumlarının tam olması Hb artışları arasındaki farkın fazla olmasının nedeni olabilir. Gene ülkemizde bir kadın doğum kliniğinde yapılan çalışmada kadın hastalara günlük 180 mg elementer demir bölünmüş üç doz

halinde verilmiştir. Birinci ayın sonunda ortalama Hb değeri 3.6 gr/dl artmıştır (95). Bu çalışmada oral demir ile IV demir preparatları kıyaslanmış ve Hb değerini yükseltme etkinliklerinde bir fark bulunamamıştır. Gebe kadınlarda yapılan başka bir çalışmada 180 mg elementer demir ferro sülfat olarak verilmiştir. Bu çalışmada 1. ayda ortalama Hb artışı 3.48 mg/dl olmuştur (96). Gebelerde yapılan başka bir çalışmada ise 240 mg/gün elementer demir verilmiş ve birinci ayın sonunda ortalama Hb artışı 1.3 gr/dl olmuştur (97). Oral demir tedavisi gören hastaların Hb değerlerine ve eritrosit indekslerine tedavinin 1. ayında bakılmalı ve Hb değerinde anlamlı bir artış varsa (>2gr/dl) tekrar 3. ayın sonunda bakılmalıdır.

Çalışma grubumuzda transferin saturasyonunda ilk bir ay hızlı bir şekilde artmış, daha sonraki artışlar yavaş bir şekilde olmuştur. Ferritin değerlerinde de ilk ayda hızlı bir artış meydana gelmesine rağmen ancak üçüncü ayın sonunda 31.77 ± 13.99 ng/dl olmuştur. Birinci ay ve daha sonraki aylarda ölçülen ortalama ferritin değerleri arasındaki fark azalmıştır. Birinci ve 2. ay ile 2. ve 3. ay arasındaki ortalama ferritin değerleri arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Buna karşın 1. ay ve 3. ay arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Gebe kadınlarda oral ferro sülfat yapılan bir çalışmada ferritin değerleri ilk bir ayda anlamlı bir şekilde artmasına rağmen artış miktarı düşük seviyelerdedir (9.9 ng/dl vs 17.4 ng/dl) (95). Buda bize Hb değerleri normal değerlere gelmesine rağmen demir depolarının dolması için demir tedavisini en az 3-6 ay sürdürmemiz gerektiğini göstermektedir. Ferritin değerleri tedavinin birinci ayından sonra 3. ve 6. aylarda kontrol etmek mantıklı görülmektedir.

Kendi verilerimizden yola çıkarak günlük 160 mg lık oral ferro sülfat tedavisinin aktif kanamayan ve emilim bozukluğu olmayan demir eksikliği anemisi tedavisinde yeterli olduğunu ileri sürebiliriz. Oral ferro sülfat tedavisi güvenilir ve yan etkisi azdır. Enjektabel demir tedavisi günlük pratikte çok nadiren başvuru olan bir yöntem olarak kalmalıdır. Demir eksikliği anemisi tanısı konulup yeterli ve düzenli oral demir replasman tedavisi gören bir hastada Hb değeri 1. ayın sonunda 2gr/dl altında olmuşsa aşağıdaki durumlar düşünülmelidir (98). Yanlış tanı, malabsorbsiyon, tedaviye uyumsuzluk, miks anemi ve devam eden kan kaybı. Birinci ayın sonunda oral demir ile yeterli derecede yanıt alınmaması sonucunda tedavi şeklinin

değiştirilmesi (İV veya IM demir tedavisi yada doz artırımını) uygun bir yaklaşım değildir.

6.KAYNAKLAR

1. Dündar S.Demir eksikliği anemisi.Yasavul Ü, Çelik İ, Arıcı M. In Hacettepe İç Hastalıkları kitabı . 2B. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004 .s.867-72.
2. Bainton D F ,Finch C A .The diagnosis of iron deficiency anemia .Am J Med; 37:62-69,1967.
3. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world .World Health Stat Q 1985;38:302-6.
4. Frewin R, Henson A, Provan D.Iron deficiency anemia.BMJ 1997;314:360-3
5. Beutler E, Lichman M A, Coller B S:Iron deficiency, ed. Williams E, Hematology fifth edition .Philadelphia 1995; 4905-511,.
6. Lee R G. Iron deficiency and iron deficiency anemia Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J: wintrobe's clinical Hematology 10 th edition,1999. Lea-Febriger. Chapter 34:979-1010.
7. Ülkü B.Demir eksikliği anemisi :Klinik hematolojinin ABC 'si.İ.Ü Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu ;2001 19-20 Nisan; Türkiye; .s.23-32.
8. Çetin M,Eser B, Güven M, Ünal A, Altınbaş M. Oral demir tedavisinde ferrosülfat ve ferrik polimaltoz etkinliğinin karşılaştırılması .THOD 1999; 9(2);96-100
9. Jacops P, Wormald LA, Gregory MC.Absorbtion of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans.A comparative study.S Afr Med J 1979;55:1065-72.
10. Elkıran T, Çelebi H, Aygen B. Demir eksikliği anemisinin tedavisinde oral ferrosülfat ve ferrik polimaltozun etkinliğinin karşılaştırılması.İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2001 ;8 (4) :213-216.
11. Aslan Y,Erduran E, Moacan H, gedik Y, Oktan A, Soylu H et al.Absorbtion of iron from grape molases and ferrous sulfat: a comparative study in normal subject and subjecys whit iron deficieny anemia. Turk J ped 1997;39(4):465-71.
12. Akman N.Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İ.Ü Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu ;2001 19-20 Nisan; Türkiye; 2001 .s.9-16.
13. Tunalı A. Anemiler . In Molvalılar Ş. İç Hastalıkları semiyoloji . 2.B.İstanbul :Alfa Kitapevleri;1997.s.668-76.
14. Soysal T.Anemilerin sınıflaması. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.142-44

15. Kalinyak KA,Çev.Kazık M. Hematopoetik sistem hastalıkları.In Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA, editors. Pediatri. Çev.ed. Yurdakök M.İstanbul: Güneş Kitapevi;2007.s.686-92.
16. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T.Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi.Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990;10(3):198-201
17. Schnall SF, Berliner N, Duffy TP, Benz EJ, Shattil SJ ,Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, eds.Hematology basic principles and practice .New York:Churcill Livingstone, 2000: 367.
18. Klubiber RM, Wolff BG. Evaluation of anemia caused by hemorrhoidal bleeding.Dis Colon Rectum 1994;37:1006-07
19. Schiffman FJ. Clinical approach to the patient whit hematologic problems.In Schiffman FJ , ed.Hematologic pathophysiology.Philadelphia:Lippincort-Raven , 1998;25
20. Atamer T.Anemik hastaya yaklaşım.Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 89-95.
21. Scott JP.Hematoloji.In: Behrman RE,Kliegmen RM,editors.Nelson essentials of pediatrics,çev. Tuzcu S.3.B. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri;2001. s. 545-56.
22. Atamer T. Anemilerin sınıflandırılması ve anemik hastaya yaklaşım.In Dinçol G,Pekcelen Y, Sargın D,Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji .1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ; 2003. s.33-45
23. Ali R. Anemik hastaya yaklaşım ve anemilerin sınıflandırılması . In Dolar E.İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ;2005.s.549- 53.
24. Zuckerman KS.Anemilere yaklaşım. In Goldman L, Ausiello D, editors.Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş kitapevleri;2006.s.963-971.
25. Adamson JW. Logo DL.Çev .Kılınç Y.Anemiler ve polistemiler .In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, editors.Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004 .s.348-353.
26. DüNDAR S.Anemilere genel yaklaşım.İliçin G, Biberöglü K,Süleymanlar G, Ünal S.iç hastalıkları.Cilt 1.2.B.Ankara:Güneş Kitapevi;2003. s.1787- 91.
27. Karahan Z,İltümür K, Toprak N.Kalp yetersizliği ve anemi .Türk Kardioloji Derneği Arşivi 2006; 34(1):59-65.

28. Ülkü B. Çevresel kan hücrelerinin incelenmesi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.129-34.
29. Ali R.Demir eksikliği anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ;2005.s.553- 57.
30. WHO;Diet nutrition and the prevention of choronic diseases. WHO tecnical report series .Geneva ,1990;7.
31. Aydın Y.Demir eksikliği anemisi. In: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A.Cerrahpaşa iç hastalıkları.1.B.İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005.s.145-47.
32. Bülbül SH. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi.Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 2004 ; 13(12):446-50.
33. Guyton AC, Hall JE editors. Alyuvarlar ,anemi ve polistemi.In Textbook of Medical Physiology . çev.ed.Çavusoğlu H. 9B. İstanbul :Nobel Tıp Kitapevleri; 1996 .s.425-33.
34. Beşışık SK.Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
35. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD.Iron deficiency anemia . American Family Physician 2007;75(5): 1-10.
36. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler . In Goldman L, Ausiello D, editors.Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006.s.1003-1008.
37. Neyzi O,Ertuğrul T.pediatri.Cilt 1.2.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri;1993 .s.373.
38. Beşışık SK.demir eksikliği anemisi.In Dinçol G,Pekcelen Y, Sargın D, Atamer T,Nalçacı M, Aktan M, Beşışık SK İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Klinik Hematoloji. .1.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ; 2003. s.47-62
39. Gümrük F, Altay Ç.Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi.Katkı Pediatri dergisi 1995 ;16(1) ;265-86.
40. Adamson JW.çev. Nevruz O, Güvenç B, Demir eksikliği ve diğer hipoproliferatif anemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, editors.Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004 .s.660-666.
41. Nielsen P, Kongi R, Buggich p, Fischer R.Bioavailability of oral miron drugs as judged by a 59e-whole-body counting technique in patients with iron deficieny

anemia .Therapeutic efficacy of iron (II)-glcine sulfate.Arzneimittle Forschung 2005;55(7):376-81.

42. Tardyferon 80 ve Gynotardyferon eğitim kitapçığı .Pierre Fabre Medicament ,tıbbi eğitim bölümü.s.1-28.

43. Kılıç A, Gökçay G.Çocuklarda demir eksikliği anemisine yaklaşım.Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi1999 Kasım;8(11) .

44. Işıkoğlu KM: Ankarada yüksek öğrenim gençliğinde demir eksikliği anemisinin yaygınlığı ve etkileyen faktörler.doktora tezi.Ankara 1975.

45. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalance of iron deficiency in the United States.JAMA 1997;227 :973-6

46. Mukhopadhyay D, Mohannaruban K. Iron deficiency anemia in older people:investigation ,management and treatment. Age and Ageing 2002; 31(2):87-91.

47. Ağaoğlu L, Anak S, Devicioğlu Ö, Sarıbeyoğlu E.Kan hastalıkları.Neyzi O,Ertuğrul T.pediatri.Cilt 2.3.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri;2002 .s.1039-98

48. Haas JD, Browline T IV. Iron deficiency and recuded work capacity : a critical review of the research to determine a casual relationship.J Nutr 2001;131 (2 suppl): s 676-88 ;Discussion s.688-90.

49. Özgün Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N, Bayhan G. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intraveöz demir sükröz tedavisi ile kan trasfüzyonun karşılaştırılması.Türkiye klinikleri J gynecol Obst dergisi 2006 ;16:45-42.

50. Soydal U,Yıldırım CN, Ayca S.Ankara toprak ve gübre araştırma enstitüsü müdürlüğünde çalışanlarda demir eksikliği anemi prevalansı ve buna etki eden bazı faktörler.Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2001;21(5):391-95

51. Akay OM, Şahin F, Gülbş Z.Demir eksikliği anemisi gelişen menorojili kadınlarda konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının tam kan trombosit agregasyonu ile karşılaştırılması.Turk J Haematol 2005;22(2): 71-78.

52. Sıcak GT. Hipokrom mikrositer anemiler. İliçin G, Biberöglu K,Süleymanlar G, Ünal S.iç hastalıkları.Cilt 1.2.B.Ankara:Güneş Kitapevi;2003. s.1791-95.

53. Rockey DC, Cello JP;.Evaluation pf the gastrointestinal tract in patient with iron deficiency anemia.N England J Med 1993;329:1691-95.

54. Kurtoğlu E, Kayaçetin E, Uğur A.Demir eksikliği anemisi saptanan erkeklerde ve postmenopozal kadınlardaki alt ve üst gastrointestinal sistem bulguları.Klinik Bilimler &Doktor 2004;10(3):251-54.

55. Aydemir S, Kadioğlu G, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Özeltekin İ, Borazan A, Aktunç E, Numanoğlu G. Demir eksikliği anemili olgularda çölyak hastalığı prevalansı. Türkiye Klinikleri J gastroenterohepatolojidergisi 2004.;15:101-105.
56. Annibale B, Capurso G, Delle FG. The stomach and iron deficiency anemia :a forgetting link. Dig Liver Dis 2003;35(4): 288-95.
57. Demiroğlu H, Dünder S, Özdemir O, Özcebe Oİ. Pernisyoz anemili hastalarda demir eksikliği anemisi araştırması. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 1991;1(2):114-16
58. Aydın O, Şahin M, Ergene Ü, Çiriş İM. Gastrointestinal sistem amiloidozisine bağlı demir eksikliği anemisi :olgu sunumu. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi 2006;13(3):28-31.
59. Kadir RA, Economides DL, sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. Lancet 1998;351:485-9.
60. Milman N, Clausen J. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation , contraceptive method and iron supplementation. Ann hematol 1998; 77:13-19.
61. Berkow R, Beers MH, editors. The merck manual tanı-tedavi el kitabı, çev. ed. keklikoğlu M, Tuzcu M. 17. B. istanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1999. s.849-883.
62. Yereli K, Saruç M, Özdemir E, Girginkardeşler N, Özbilgin A. Demir eksikliği anemisi saptanan erişkin hastalarda barsak protozoa insidansının araştırılması. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 1998;22(1):29-31.
63. Demirbaş Y. Yapracık sağlık ocağı bölgesindeki 1-14 yaşındaki çocuklarda , 15-44 yaşındaki kadınlarda pika sorunu , araştırma özetleri . Hacettepe Üniversitesi Toplum Hekimliği Enstitüsü Yayını. Ankara 1980; 11. s.44.
64. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and kognitive achievement among schooaged children and adolescents in the United States. Pediatrics 2001 ;107:1381-6
65. Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al .Iron supplementation for unexplained fatigue in non anemic women :double blind randomised placebo controlled trial .BMJ 2003 ;326:1124.
66. Berrak SG, Türkan E, Canbolat C, Kahveci S. Çocuklarda demir eksikliğinin tedavisi düşük gelişim test skorlarına etkisi. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2002;65(3):1-7.

67. Bilgel NG.Halk sağlığı açısından demir eksikliği anemisi.Türkiye klinikleri 1985;5(1):42-46.
68. Taşdan Y,Muhiddin E, Yalingağ Ş.demir eksikliği olan çocuklarda nötrofil işlevleri.Türk Pediatri Arşivi 1996;31(1):244-49.
69. Döven O, yazar A, akkuş MN, Konca K.Demir eksikliği anemisinde kardiyak fonksiyonlar.mersin Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi 2000;1(1):15-19.
70. Ataş A, özkan S, Özcebe İO ,Öğretmenoğlu O. Demir Eksikliği anemisinde odyolojik bulgular .Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2000;8 (3):163-171.
71. Utku U, Kars Z, Yılmaz N.Demir eksikliği anemisine bağlı bir psödotümör serebri vakası.Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 1992;12:413-16.
72. Algarine C, Peiano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B, Iron deficiency anemia in infancy :Long- lastinnig effects on auditory and visual system functioning .Pediatr Res 2003;53:217-23.
73. Keskin A, Polat A, Türk t, sermez Y.Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliğinin değeri.Haseki Tıp Bülteni 2000 ;38(2):119-121.
74. Centers for disease control and prevention .Iron deficiency –United States ,1999-2000. MMWR Mrb Mortal Wkly Rep 2002 ;51 :897-9.
75. Walters GO, Miller FM, Worwood M.Serum ferritin concentration and iron stores in normal subject .J Clin Phatol 1973; 26:770-72.
76. Milman N.Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age,during blood donation and pregnancy .Int J Hematol 1996;63:103-105.
77. Cook JD . Newer aspects of diognosis and treatment of iron deficiency .American Society of Hematology Educational Program Book. 2003 :40-61.
78. Serdar MA, Ceylan S, Kurt İ, Akkan T, Özgürtaş T, Türkman H, Olgun A, Tapan A, Kutluay T.Serbest eritrosit protoporfirin ile demir eksikliğinin değerlendirilmesi.Türk Biokimya Dergisi 2000; 25(3):99-103.
79. Ali R.Kronik hastalık anemisi. . In Dolar E.İç hastalıkları .1.B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri ;2005.s.558-9.
80. Kök DE, Doğru T, Turhan V, Kocabalkan F.Yaşlılarda kronik hastalık anemisinin tanısı ve tedavisi.Turkish Journal of geriatrics 2000;3(4):163-68.
81. Beşişik SK. Kronik hastalık anemisi.Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004;2(2):103-107.

82. Kaplan M, Solmazgöl E, Nalbant S. Kronik hastalık anemisi ve hepsidin. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006 ;26:538-544.
83. Türk T, Keskin A, Kaptanoğlu B. Kronik hastalık anemisi ile birlikte olan demir eksikliği anemisinin tanısında eritrosit ferritinin önemi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2000;20(4) :226-231.
84. Yavuz S. sideroblastik anemiler. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004;2(2):108-112.
85. Vural Ö, Gökmen L, Çelebi M. Sideroblastik anemi. Türkiye Klinikleri 1984;4(3):239-242.
86. Dinçol G. Thalassemia. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004 ;2(2):144-153.
87. Karakaş Z, Ünüvar A. Anemik hastaya yaklaşım. Çocuk dergisi 2001;1:159-163.
88. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. Download from gut.bmj.com 2000 ;46 (suppl IV) :1-5
89. Heinrich HC, Çev S. Oral demir(II) ve (III) preparatlarının biyoyararlılık ve terapötik etkinlikleri. Journal Suisse de Pharmacie 1986. s.1231-1256.
90. Dietzfelbinger H, Çev Kip S. Demir eksikliği hastalıklarının tedavisi. Deutsches Arztemagazin; özel baskı. 1991; 39: 30-36.
91. Dilek İ, Altun S, Tuncer İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi; Nisan 2000 9(2).
92. Beveridge B R, et al: Hypochromic anemia. Q J Med. 1965; 34:135.
93. Öztürk A, Özkan Y, Sezer M, Kandemir G, Başak M, Üskent N: Demir eksikliği anemisi: üç yıllık sonuçlarımız. GATA Bülteni; 1997 39:204-207.
94. Bahar A, Karademir F, Göçmen İ, Sevgican U, Gültepe M, Mete Z. Çocuklardaki Demir Eksikliği Anemisinin tedavisinde Üç Değişik İlacın Karşılaştırılması. T Klin J Pediatri 2002;11:1-5
95. Dede A, Uygur D, Yılmaz B, Mungan T, Ugur M. Intravenous iron sucrose complex vs. oral ferrous sulfate for postpartum iron deficiency anemia .International Journal of Gynecology and Obstetrics; 2005 90: 238-239.
96. Al-Momen AK, Al-Meshari AB, Al-Nuaim LB, Saddique AC, Abotalib ZB, KhashoNi TB, Abbas M. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology; 1996 69:121-124.

97. Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*;2005 123 :15-19.
98. Schrier SL. Treatment of anemia due to iron deficiency. Available from: www.UpToDate.com. Accessed April 18, 2005; last updated February 27, 2001