



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANISI  
İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN  
ELEKTROKARDİOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet UĞURLU  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Münevver Tuğba TEMEL**

**GAZİANTEP – 2019**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANISI  
İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN  
ELEKTROKARDİOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet UĞURLU  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Münevver Tuğba TEMEL**

**GAZIANTEP – 2019**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Çocukluk çağı Demir eksikliği anemisi tanısı ile tedavi edilen hastaların elektrokardiografik değişikliklerinin değerlendirilmesi

Dr Mehmet Ugurlu

TARİH

27.02.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza) .....  
Prof.Dr. Yusuf Zeki ÇELEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza) .....  
Prof.Dr. Metin KILINÇ  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza) .....  
Dr. Öğr. Üyesi Münevver Tuğba Temel  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Dr. Öğr. Üyesi Münevver Tuğba Temel (İmza)
2. Prof.Dr.Metin Kılınç (İmza)
3. Dr.Öğr. Üyesi Mehmet Yaşar Özkars (İmza)

*Münevver Tuğba Temel*  
*Prof.Dr. Metin Kılınç*  
*Mehmet Yaşar Özkars*

## I. ÖNSÖZ

Çalışmamın her aşamasında bana desteğini esirgemeyen tez danışmanım; sayın hocam Dr. Öğretim Üyesi Münevver Tuğba TEMEL'e,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Metin KILINÇ hocama,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda eğitimim süresi boyunca katkılarını esirgemeyen tüm değerli hocalarıma,

Asistan eğitimi boyunca, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personellerine,

Hayatım boyunca bana desteklerini hiç esirgemeyen; her zaman desteklerini hissettiğim anneme, ablalarıma ve hayatım boyunca bana desteğini esirgemeyen, uzman olduğumu göremeyen babam İbrahim UĞURLU'ya...

Beraber olduğumuz günden beri beni hiç yalnız bırakmayan sevgili eşim Sevgi hanım, kızlarım Beyzanur, Nisanur ve oğlum İbrahim'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet UĞURLU

Gaziantep-2019

## II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	IV
IV. ABSTRACT .....	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ .....	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ .....	X
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Demir Eksikliği Anemisi .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Patofizyoloji.....	4
2.1.3.1.Demir .....	4
2.1.3.2.Demir Emilimi .....	4
2.1.3.2.1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler .....	7
2.1.3.2.1.1.Lümen İçi Faktörler .....	7
2.1.3.2.1.2.Lümen Dışı Faktörler.....	8
2.1.3.3.Demirin Taşınması.....	8
2.1.3.3.1. Soluble Transferrin Reseptörü (sTfR) .....	9
2.1.3.4.Demir Depolanması .....	9
2.1.4. Etiyoloji .....	10
2.1.5. Demir Eksikliği Genetiği .....	12
2.1.6. Klinik Bulgular .....	12
2.1.7. Demir Eksikliği Anemisinin Evreleri .....	13
2.1.8. Laboratuvar .....	14
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	15
2.1.10. Tedavi .....	16
2.1.11. Korunma .....	17
2.2. Elektrokardiyografi (EKG).....	17

2.2.1. P Dalgası .....	19
2.2.2. P-dalga Dispersiyonu.....	19
2.2.3. Q-T Mesafesi .....	19
2.2.4. QT Dispersiyonu.....	21
2.2.5. Tp-e Intervali .....	21
2.2.6. TP-e/QTc .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>48</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>55</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>56</b>

### III. ÖZET

## ÇOCUKLUK ÇAĞI DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALARIN ELEKTROKARDİOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet UĞURLU

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Münevver Tuğba TEMEL

Şubat - 2019, 85 Sayfa

**Amaç:** Anemi, hemoglobin, hematokrit veya eritrosit düzeylerinin yaş ve cinse göre belirlenen normal değerlerinin altında olmasıdır. Hemoglobin tarafından dokulara oksijen taşınmasının yetersiz olduğu, pediatri kliniğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda anemi sıklığı %39 olarak bildirilirken 5 -14 yaş arası çocuklarda %48'dir. Anemi tanısı konulan hastaların yarısı demir eksikliği anemisi olarak bildirilmiştir. Demir eksikliği anemisinin (DEA) klinik spektrumu çok geniştir. En önemli non-hematolojik komplikasyonu ise kardiyovasküler sistem üzerinedir. Demir eksikliği anemisinin kalpte oluşturduğu elektrokardiografik değişikliklerin araştırılması amacıyla; DEA tanısı alan ve tedavi edilen hastaların QT, QTc, Tpe intervali, Tpe/QTc ve QT dispersiyon parametreleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Aralık 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğinde fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre demir eksikliği anemisi tanısı konularak tedavi edilen 30 çocuk hasta dahil edildi. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tanılı hastaların tanı anında ve tedavi sonrası bakılan laboratuvar tetkikleri ve elektrokardiografik parametreleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Araştırmaya dahil edilen bireylerin %36.7'si(n:11) kız; %63.3'ü(n:19) erkek cinsiyetteydi. Çalışmamızda araştırmaya dahil edilen çocuk hastaların tedavi sonrası hemoglobin (Hgb), ortalama eritrosit volümü(MCV), demir ve ferritin değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi. Araştırmaya dahil edilen çocuk hastaların tedavi sonrası total demir bağlama kapasitesi (TDBK) değerleri anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi. Ayrıca araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığının ortalaması, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının ortalaması, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oran ortalaması, tedavi sonrasına göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.

**Sonuç:** Araştırmamızda DEA tanısı alan hastalardaki elektrokardiografik yeni belirteçlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki bazı değişkenliklerini tespit ettik. DEA tanısı alan hastaların kardiyak parametrelerinin yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim araştırmamızdaki küçük örneklem büyüklüğü bu çalışmanın majör kısıtlılıklarından birisidir. Demir eksikliğindeki hematolojik parametreler ile elektrokardiografik parametrelerin ilişkileri ve merkezimizin deneyimleri bu araştırmada yeniden gözden geçirilmiştir. Ancak bu konuda geniş serilerle, çok merkezli ve farklı birimlerin dahil edildiği ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Demir eksikliği anemisi, elektrokardiyografi, çocukluk çağı

#### IV. ABSTRACT

### THE EVALUATION OF ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES OF PATIENTS TREATED WITH THE DIAGNOSIS OF CHILDHOOD IRON DEFICIENCY ANEMIA

Dr. Mehmet UĞURLU

Recidency Thesis, Pediatric

Thesis Advisor: Assist. Prof. Dr. Münevver Tuğba TEMEL

February - 2019, 85 Pages

**Aim and Background:** Anemia, hemoglobin, hematocrit or erythrocyte levels are below the normal values determined by age and sex. Hemoglobin is a common condition in pediatric clinic where oxygen transport to tissues is insufficient. Studies have shown that the prevalence of anemia in children under 5 years of age is reported to be 39% in developing countries and 48% in children between 5 and 14 years of age. Half of the patients with anemia were reported as iron deficiency anemia. The clinical spectrum of iron deficiency anemia is very wide. The most important non-hematological complication is the cardiovascular system. In order to investigate the electrocardiographic changes of iron deficiency anemia in the heart; QT, QTc, Tpe interval, Tpe / QTc and QT dispersion parameters of the patients diagnosed and treated with iron deficiency anemia were evaluated before and after treatment.

**Material and Method:** This study is a retro-investigative study. The study included 30 pediatric patients who were diagnosed with iron deficiency anemia according to the physical examination and laboratory results at the pediatric outpatient clinic of Gaziantep University Faculty of Medicine and Research Hospital between December 2017 and June 2018. In our study, laboratory tests and electrocardiographic parameters of patients diagnosed with iron deficiency anemia and at the time of diagnosis were compared.

**Results:** The 36.7% (n: 11) of the participants were female; 63.3% (n: 19) were male. In our study, hemoglobin (Hgb), mean erythrocyte volume (MCV), iron and ferritin values were found to be significantly higher after treatment. Total iron binding capacity (TIBC) values of pediatric patients included in the study were found to be significantly lower after treatment. In addition, pre-treatment QTc interval, mean Tp-e interval in lead V2, mean Tp-e interval in lead V5, mean Tp-e interval in lead V5 were significantly higher than QTc interval.

**Discussion and Conclusion:** In our study, we detected some variability of new electrocardiographic markers in patients with iron deficiency anemia before and after treatment. We think that cardiac parameters of patients with iron deficiency anemia should be closely monitored. The small sample size in our study was one of the major limitations of this study. The relationship between iron deficiency hematological parameters and electrocardiographic parameters and the experiences of our center have been reviewed in this study. However, there is a need for additional research on this subject with large series including multi-center and different units.

**Keywords:** Iron deficiency anemia, electrocardiography, childhood



## V. KISALTMALAR

<b>BMP</b>	: Bone Morphogenic Protein
<b>CAN</b>	: Kardiyo Vasküler Otonom Nöropati
<b>DCYTB</b>	: Duodenal sitokrom B
<b>DDA</b>	: Düşük Doğum Ağırlığı
<b>DE</b>	: Demir Eksikliği
<b>DEA</b>	: Demir Eksikliği Anemisi
<b>DMT</b>	: Divalan Metal Taşıyıcı
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>FEP</b>	: Serbest Eritrosit Protoporfirin
<b>Fe</b>	: Demir
<b>Fe+2</b>	: Ferröz Demir
<b>Fe+3</b>	: Ferrik Demir
<b>HCP</b>	: Hem Taşıyıcı Protein
<b>HFA</b>	: Hefaestin
<b>Hgb</b>	: Hemoglobin
<b>HJV</b>	: Hemojuvelin
<b>HIF2a</b>	: Hipoksi Inducible Faktör 2a
<b>IRP</b>	: Iron Responsive Protein
<b>LEAP-1</b>	: Hepsidin
<b>LQTS</b>	: Uzun QT Sendromu
<b>MCH</b>	: Ortalama Eritrosit Hemoglobini
<b>MCHC</b>	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
<b>MCV</b>	: Ortalama Eritrosit Hacmi
<b>MVP</b>	: Mitral Valv Prolapsus
<b>PWd</b>	: P Dalga Dispersiyonu
<b>RBC</b>	: Eritrosit Sayısı

<b>RDW</b>	: Anizositoz
<b>RNA</b>	: Ribo Nükleik Asit
<b>SLC25A37</b>	: Mitoferrin
<b>STfR</b>	: Soluble Transferrin Reseptör
<b>TDP</b>	: Torsade de pointes
<b>Tf</b>	: Transferrin
<b>TFR2</b>	: Sekond Transferrin Reseptör
<b>TMPRSS6</b>	: Transmembran Serine Proteaz 6
<b>TSI</b>	: Transferrin Saturasyonu
<b>O2</b>	: Oksijen
<b>QTc</b>	: Düzeltilmiş QT
<b>QTD</b>	: QT Dispersiyonu
<b>QTD</b>	: QT Dispersiyonu
<b>2,3 DPG</b>	: 2,3 Di fosfo gliserat

## VI. TABLOLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hemoglobin, Hematokrit ve MCV değerlerinin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve - 2 SD dağılımları .....	3
<b>Tablo 2.</b> Demir Eksikliği Anemisi Sebepleri .....	11
<b>Tablo 3.</b> Demir Eksikliği Laboratuar Bulguları .....	15
<b>Tablo 4.</b> Uzun QT Sendromu Kriterleri (1993) .....	20
<b>Tablo 5.</b> Bireylerin Tedavi Öncesi Hematolojik Parametrelerinin Dağılımı .....	26
<b>Tablo 6.</b> Bireylerin Tedavi Öncesi Hematolojik Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı .....	26
<b>Tablo 7.</b> Bireylerin Tedavi Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Dağılımı .....	27
<b>Tablo 8.</b> Bireylerin Tedavi Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı .....	28
<b>Tablo 9.</b> Bireylerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	28
<b>Tablo 10.</b> Erkek Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 11.</b> Kız Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	32
<b>Tablo 12.</b> Bireylerin Tedavi Öncesi Elektrokardiyografik Parametrelerinin Dağılımı .....	33
<b>Tablo 13.</b> Bireylerin Tedavi Öncesi Elektrokardiyografik Parametrelerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı .....	34
<b>Tablo 14.</b> Bireylerin Tedavi Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Dağılımı .....	35
<b>Tablo 15.</b> Tedavi Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı .....	36
<b>Tablo 16.</b> Bireylerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 17.</b> Erkek Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	41

<b>Tablo 18.</b> Kız Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması .....	42
<b>Tablo 19.</b> Yaş, Tedavi Öncesi Hemoglobin, RBC, MCV, Ferritin, Fe, TDBK ile Elektrokardiyografik Parametrelerin Korelasyonlarının Dağılımı .....	43
<b>Tablo 20.</b> Yaş, Tedavi Sonrası Hemoglobin, RBC, MCV, Ferritin, Fe, TDBK ile Elektrokardiyografik Parametrelerin Korelasyonlarının Dağılımı .....	45



## VII. ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Demir Eksikliği Anemisinde Hepsidin İnhibisyonunun Mekanizması.....	7
<b>Şekil 2.</b> Tp-e Intervalinin EKG'de Başlangıç ve Bitiş Noktaları.....	22
<b>Şekil 3.</b> Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Cinsiyetlere Göre Dağılımı .....	25
<b>Şekil 4.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogloblin Değerlerinin Karşılaştırılması .....	29
<b>Şekil 5.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası RBC Değerlerinin Karşılaştırılması .....	29
<b>Şekil 6.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası MCV Değerlerinin Karşılaştırılması .....	30
<b>Şekil 7.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Ferritin Değerlerinin Karşılaştırılması .....	30
<b>Şekil 8.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Demir Değerlerinin Karşılaştırılması .....	31
<b>Şekil 9.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası TDBK Değerlerinin Karşılaştırılması .....	31
<b>Şekil 10.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası QT Aralığının Karşılaştırılması.....	37
<b>Şekil 11.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası QTc Aralığının Karşılaştırılması .....	38
<b>Şekil 12.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası V2 derivasyonundaki Tp-e Aralığının Karşılaştırılması .....	38
<b>Şekil 13.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası V5 derivasyonundaki Tp-e Aralığının Karşılaştırılması.....	39
<b>Şekil 14.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası D2 derivasyonundaki Tp-e Aralığının Karşılaştırılması.....	39
<b>Şekil 15.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası QT Dispersiyonu Karşılaştırılması.....	40
<b>Şekil 16.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası V5 Derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc Aralığına Oranının Karşılaştırılması.....	40

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, eritrosit sayısı (RBC) veya hemoglobin (Hgb) düzeyinin yaş ve cinse göre belirlenen normal değerlerinin altında olmasıdır. Hemoglobin tarafından dokulara oksijen taşınmasının yetersiz olduğu, pediatri kliniğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Tek başına bir hastalık değil, bir bulgu olarak değerlendirilmelidir. Asıl sorun altta yatan hastalığın tanımlanması ve tedavisidir. Karşımızdaki çocuğun anemik olup olmadığını doğru olarak değerlendirmek, gereksiz tetkik yapılmasını önleyecektir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda anemi sıklığı %39 olarak bildirilirken, 5 -14 yaş arası çocuklarda %48'dir. Anemi tanısı konulan hastaların yarısı demir eksikliği anemisi tanısı almıştır. Demir eksikliğinin görülme sıklığı araştırılan toplumun yaşı, cinsiyeti, beslenme durumu, sosyo ekonomik düzeyi, anne sütü devam süresi ve kullanılan tanı yöntemlerine göre değişkenlik gösterebilir (1).

Demir, büyüme, endokrin sistem, kognitif fonksiyonlar ve nörotransmitter sentezi için önemli olmakla birlikte; kardiovasküler sistemin doğru çalışması için de gereklidir. Vücutta demirin azalması ciddi kalp problemlerine yol açabilir (2,3). Klinik olarak demir eksikliği anemisi karşımıza hiç semptom vermeden çıkabileceği gibi aritmi, sol kalp bozuklukları ve hatta kalp yetmezliği tablosuyla da çıkabilir (4).

Doğum sonrası dönemden adolesan döneme gelinceye kadar kalpte fizyolojik değişimler olup pediatrik elektrokardiografide (EKG) de bu değişiklikler görülür. Normal olan bu döngüyle beraber, kalpte oluşabilecek herhangi patoloji de elektrokardiografik olarak değerlendirilebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda; p dalga dispersiyonu (PWd) ve QT dispersiyonu'nun atrial ve ventriküler aritmileri göstermede başarılı olduğu EKG de gösterilmiştir (5-8). QT ve düzeltilmiş QT (QTc) değerlerinin yanısıra yeni elektrokardiografi belirteci olan Tp-e intervali gibi değerlerin de transmural repolarizasyonu göstermede önemli belirteçler olduğu değerlendirilmiştir (9-11).

Bu çalışmanın amacı demir eksikliği anemisi tanısı alan ve tedavi edilen hastaların elektrokardiyografik QT, QTc, Tpe intervali, Tpe/QTc ve QT dispersiyon parametrelerinin DEA tedavisinden etkilenip etkilenmediğini araştırmak idi. Bu amaçla DEA tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografik QT, QTc, Tpe intervali, Tpe/QTc ve QT dispersiyon dağılımlarını inceleyip karşılaştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Demir Eksikliği Anemisi

#### 2.1.1. Tanım

Demir eksikliği, hemoglobin yapımına engel olmayacak derecede vücutta eksik demir olmasıdır. Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliği derecesine bağlı olarak hemoglobin miktarının azalmasıdır. Demir eksikliği anemisinin bir diğer tanımı da hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerinin yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma altında olması şeklinde ifade edilir (12,13). Hemoglobin, hematokrit ve ortalama eritrosit volüm (MCV) değerlerinin yaş gruplarına göre normal dağılımları Tablo 1 de gösterilmiştir (14).

**Tablo 1.** Hemoglobin, Hematokrit ve MCV değerlerinin yaş ve yaş gruplarına göre normal ve - 2 SD dağılımları (14)

YAŞ	Hemoglobin (g/dl)		Hematokrit (%)		MCV (fl)	
	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD	Ortalama	-2SD
Kordon kanı	16,5	13,5	51	42	108	98
1-3 günlük	18,5	14,5	56	45	108	95
1 haftalık	17,5	13,5	54	42	107	88
2 haftalık	16,5	12,5	51	39	105	86
1 aylık	14,0	10,0	43	31	104	85
2 aylık	11,5	9,0	35	28	96	77
3-6 aylık	11,5	9,5	35	29	91	74
6 ay-1 yaş	12,0	10,5	36	33	78	70
2-6 yaş	12,5	11,5	37	34	81	75
6-12 yaş	13,5	11,5	40	35	86	77
12-18 yaş (kız)	14,0	12,0	41	36	90	78
12-18 yaş (erkek)	14,5	13	47	41	88	78



## 2.1.2. Epidemiyoloji

2010 yılında yapılan dünya çapındaki bir çalışma; kansızlığın hala dünya nüfusunun üçte birini etkilediği ve vakaların da yaklaşık yarısının demir eksikliği anemisinden kaynaklandığını göstermiştir. Düşük gelirli ülkelerden yüksek gelirli ülkelere kadar büyük farklılıklar olsa da, dünyada tahmini olarak 1.24 milyar DEA olgusu olduğu düşünülmektedir (15).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30'u, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemiktir (16). Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda ise DEA sıklığı % 15,2 ile % 62,5 arasında bildirilmiştir (12,13,17,18).

## 2.1.3. Patofizyoloji

### 2.1.3.1. Demir

Demir, canlılar için çok önemli bir element olmakla beraber; vücutta eser miktarlarda bulunmaktadır (19). Hemoglobin aracılığı ile oksijen taşımak demirin en önemli görevidir. Hücrelerde veya vücut sıvılarında ferröz (fe+2) ya da ferrik (fe+3) formlarda bulunur. Elektron alıp verme sırasında; DNA, RNA, oksijen taşınmasında, protein sentezinde yer alır (20).

İnsan vücudunda demir yaklaşık olarak 3-4 gramdır. Term bebeklerde yaklaşık olarak 75 mg/kg demir bulunmaktadır. Erişkin erkeklerde 50 mg/kg erişkin bayanlarda da 35 mg/kg demir bulunur. Bunun %65'i Hgb içinde, %25'i ferritin ve denatüre olmuş ferritin yapısındaki hemosiderinde, %3-4'ü miyoglobinde, %0,1'i sitokromlarda, %0,1'i plazmada transferrine (Tf) bağlı olarak bulunur (21).

### 2.1.3.2. Demir Emilimi

Primer olarak duodenum ve proksimal jejunumdan emilen diyetdeki demir; alınan besin içeriğine göre hem demiri ve non hem demiri olarak iki şekilde bulunur. Hem

demirinin %35'i non-hem demirinin %5'i emilir. İhtiyaç olduğunda vücut demir emilimini %40'a kadar yükseltebilir (22).

Hem demiri ve non hem demirinin emilimi birbirinden farklıdır.

**Hem Demirinin Emilimi:** Hem proteinleri hgb ve myoglobin olup diyetteki demirin %10'unu kapsarlar. Et tüketiminin fazla olduğu toplumlarda DEA daha düşüktür(22).

Hemoglobin bağırsakta hem ve globüline ayrılır. Hem demiri emilim için düşük duodenal ph, askorbik asit, sitrik asit gibi faktörlere ihtiyaç duymaz. Besinlerdeki demir bağlayıcılardan da etkilenmez. Yalnızca kalsiyumun emilimi etkilediği tespit edilmiştir (23).

Hem globülinden ayrıldıktan sonra duodenumda hücreye hem taşıyıcı protein 1 (HCP) ile girer (24).

**Non-Hem Demirinin Emilimi:** Diyetteki non hem demiri diyetteki demirin %90'ı olup tahıl ve sebzelerde bulunmaktadır. ferrik bileşikler şeklinde diyetten bulunur. Diyetteki fitat, fosfat, tannat ferrikdemir ile bağlanarak çökmesine ve emiliminin engellenmesine sebep olur. Duodenumdaki enterosite alınması için düşük ph ihtiyacı vardır. Emilim için önce ferrik demirin epitalial yüzeyde ferröz şekle dönüştürülmesine ihtiyaç vardır. Bazı enzimlerle ferröz forma döndürülüp enterosit yüzeyindeki divalan metal taşıyıcı (DMT) 1 vasıtasıyla enterosit içine alınır (25).

Hem ve non-hem demir, enterosite transfer olduktan sonra vücudun ihtiyacına göre ya hücre içinde kalır ve hücre öldükten sonra intestinal lümeneye atılarak kaybedilir ya da vücuda alınır. Hücrede ya ferritin şeklinde depolanır ya da hücre metabolizmasında kullanılır. Demir plazmaya ferroportin aracılığıyla verilir (26). Sonraki basamakta transmembran proteini olan hefaestin (HFA), ferröz demiri yeniden ferrikdemir haline çevirir. Ferrik demir plazmada transferrine alınır. transferrin'in ferrik demire afinitesi yüksektir.

İntestinal demir emilimini engelleyen düzenleyici, karaciğerde sentezlenip plazmaya gönderilen antimikrobial bir protein olan hepsidin'dir (Liver-expressed antimicrobial protein, LEAP-1). Hepsidin demirin barsaktan emilimi ve depolanmasında görev alır. Vücutta demir miktarı arttığında hepsidinde artar. Hepsidin enterosite gider ve ferroportin reseptörüne bağlanarak reseptörleri yıkar. Sonuç olarak ferroportin düzeyini azaltır. Demirden fakir diyet alan bir çocukta ise hepsidin miktarı

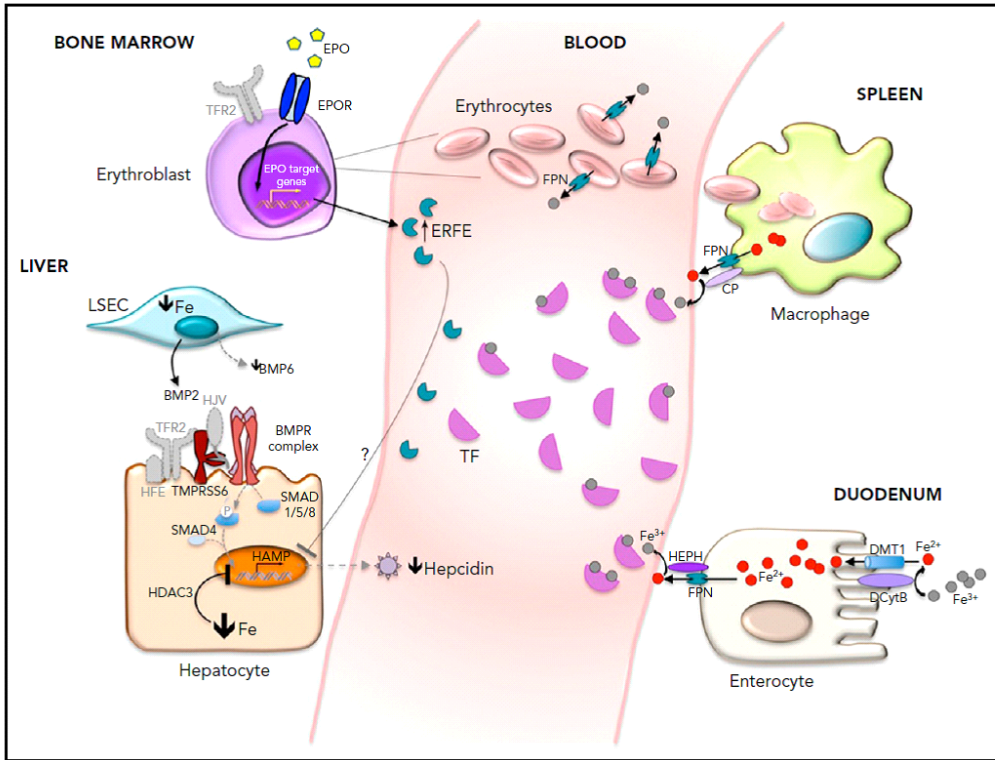
azalır (27). Hepsidindeki mutasyonlar erken evrede vücutta demir birikmesine ve juvenil hemakromatozise sebep olabilir (24).

Demir eksikliğine karşı vücutta bazı adaptasyon mekanizmaları mevcuttur.

**Sistemik Düzeyde Regülasyon:** Karaciğerde sentezlenen hepsidin, plazmaya demir salınımını fizyolojik olarak sınırlayan ana hormondur. Hepsidin, hepsidin-ferroportin (FPN) adındaki reseptörüne bağlandığında, ana çıkış boşluğunu (central exporter cavity) kapatarak (28) ve yıkımını indükleyerek (29) hücreden demir çıkışını bloke eder. Bu nedenle demir eksikliğinde hepsidinin baskılanması hem demir emilimini artırır hem de demirin makrofajlardan plazmaya salınımını artırır. Bir çok faktör hepsidin transkripsiyonunu baskılar. Bone morphogenic protein (BMP) 6 ligand ekspresyonu demir eksikliğinde düşük olduğundan, BMP-SMAD sinyal yolu baskılanır. BMP koreseptörü olan hemojuvelin (HJV) transmembran serine protease 6 (TMPRSS6) tarafından bölünür (30) ve second transferrin reseptör (TFR2) hücre yüzeyinden uzaklaştırılır (31).

Lokal mekanizmalar ile bağırsakta demir emilimi artırılır. Hypoxia inducible faktör 2a (HIF2a) duodenum lümeninden demir emilimini sağlayan DMT1 ve duodonal sitokrom B (DCYTB)'nin basolateral membranda ise FPN'nin hipoksiye duyarlı kısımlarını bağlayarak ekspresyonlarını artırır (32) (Şekil 1).

**Hücresele Düzeyde Regülasyon:** Demir eksikliğinde hücrede bulunan demir miktarı iron responsive proteinler (IRP) tarafından kontrol edilir. IRP'ler demir genlerinin henüz tranlasyona uğramamış bölgelerine bağlanarak post-transkripsiyonel olmak üzere demir emilimini, salınımını, kullanımını ve depolanmasını koordine eder.



Şekil 1. Demir Eksikliği Anemisinde Hepsidin İnhibisyonunun Mekanizması

### 2.1.3.2.1. Demir Emilimini Etkileyen Faktörler

Demir Emilimini etkileyen lümen içi ve lümen dışı faktörler vardır.

#### 2.1.3.2.1.1. Lümen İçi Faktörler

1-Demirin şekli: ferröz demir ferrikdemirden daha iyi emilir.

2-Gıdalarla ilişkisi: Hayvansal gıdalardaki demir, bitkisel gıdalardaki demirden daha fazla emilir. Beyaz etlerdeki demir miktarı yeterli değildir. Yumurta ve kırmızı ette bol miktarda demir bulunmaktadır (27).

3-Demirin miktarı: Duodenumda demir miktarının artması sonucu emilim de artar. Bir kaç gün yüksek demir diyet alımı sonrası enterositler, demir emilimine direçli hale gelirler ve buna mukozal blok denilmektedir (33).

4-Gastrointestinal sistem: Asit ph, kalsiyum ve c vitamini ve safra demir emilimini kolaylaştırırken fitat, fosfat ve antiasitler emilimi zorlaştırır (34).

### 2.1.3.2.1.2. Lümen Dışı Faktörler

1-Demir depoları: depolar artarsa emilim kısmen azalır, ancak depolar azaldığında demir emilimi ciddi oranda artar (34).

2-Büyüme: Demir emilimi süt çocukluğu döneminde yüksektir ve yaş ilerlerken emilim de azalır. Bununla birlikte tartı artışı da demir emilimini etkiler (35,36).

Yeni doğan bebekte demir miktarı yaklaşık 80 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Yeni doğan bebekte yüksek hemoglobin düzeyi giderek azalır, yıkılan eritrositlerden açığa çıkan demir depo edilir ve bu demir deposu ilk 6 ay hemoglobin yapımı için iyi bir kaynaktır. Ancak 6.aydan sonra doğum ağırlığı ve kan hacmi arttığından dolayı demir depoları tükenir (37,38). Miadında doğan bebeklerde normalde ilk 4 aya kadar dışarıdan demir takviyesine ihtiyaç yoktur. Dördüncü aydan sonra ek besin takviyesini yeterli alamayan süt çocuklarına demir takviyesi verilmezse demir eksikliği sıklıkla gelişir (39).

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılından beri bu dönemdeki tüm bebeklere demir desteği başlatılmıştır.

Prematüre, ikiz veya düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde demir depoları az olduğundan ve büyüme hızları fazla olduğundan demir depoları 2-3 aylıkken tükenip yaklaşık 5. ayda DEA gelişebilmektedir (35,36). Son çalışmalarda 15. günden sonra prematürelere demir verilmesi önerilmektedir (40).

3- Eritropoetik aktivite: Aktivite artarsa (yükseklere çıkma, kanama, hemoliz) absorsiyonda artış olur (33).

### 2.1.3.3. Demirin Taşınması

Primer olarak hepatositlerde sentezlenen transferrin demirin plazmada taşınmasında rol alır. Yarılanma ömrü yaklaşık 10 gündür. Her transferrin molekülü iki ferrik demir bağlayabilmektedir. Normal şartlarda transferrinin üçte biri demir ile bağlıdır.

### 2.1.3.3.1. Soluble Transferrin Reseptörü (sTfR)

Hücrelerin; kanda demiri taşıyan protein olan transferrin'i almasına izin veren proteindir. Transferrin reseptörü transmembran proteinidir ve özellikle eritroid öncüllerinden salınır. Soluble transferrin reseptörü (sTfR) eritropoezi yansıtır ve serum demir değeriyle ters orantılıdır. Kronik hastalık anemilerinde normal düzeydeyken DEA'nde sTfR artar. Soluble transferrin reseptörü inflamasyon, enfeksiyon, kronik hastalıklardan etkilenmez. Normal serum sTfR seviyesi 3.5– 8.5 mg/L'dir (41).

Demir eksikliği anemisi tanısı için yüksek sTfR (>8.5 mg/L) seviyesinin erken ve duyarlı bir belirteç olduğu bildirilmektedir. Ayrıca eritroid hiperplazisine yol açan (talasemiler, hemolitik anemiler vb.) durumlarda da serum sTfR seviyesi artmaktadır (42,43).

### 2.1.3.4. Demir Depolanması

İnsan vücudu fazla demiri ferritin ve hemosiderin şeklinde depolar. Bu depolamayı vücudun tüm hücrelerinde yapabilmekle beraber özellikle karaciğer, retikuloendotelial hücreler ve kemik iliğinde fazla demir depolanır (44).

Karaciğerde apoferritin ile demir birleşerek ferritini oluşturur. Plazma ferritin seviyesi demir depolarının bir göstergesidir. Ferritin üzerindeki ferooksidaz aktivitesi ile ferröz demiri ferrik forma dönüştürür (16).

Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerine göre ferritin düzeyi 15 ng/ml den yüksek olmalıdır (45).

Ferritin akut faz reaktanıdır. Demir eksikliğini gösteren ferritin düzeyi <10–12 ng/ml'dir (46). Ferritin yıkımı sonucu ortaya çıkan demiri vücut yeniden kullanır. Retikuloendotelial sistemde ferritin birikimi hücre içinde oluşursa proteinler aggreve olur ve hemosiderin oluşur. Ferritinin kısmen deproteinize olmuş agregatı olan hemosiderinden salınan demir hızı ferritinden oldukça yavaştır (47).

Hem yapımında mitokondrial membrandan demirin içeri alınımı mitoferrin (SLC25A37) tarafından gerçekleştirilir. Mitoferrin ferroşelataza demir sağlamada hayati öneme sahiptir (48).

Normalde eritrosit öncülleri protoporfirini normalde fazla sentezlerler ve buna serbest eritrosit protoporfirini (FEP) denir. Kan da hipokromik eritrositlerin oranı ile paraleldir ve FEP; demir eksikliği anemisinde aneminin ağırlığından ziyade süresi ile ilgilidir (46).

#### 2.1.4. Etiyoloji

Anemi ile birliktelik gösteren veya göstermeyen demir eksikliği, izole görülebildiği gibi bir hastalığa ikincil veya çoklu patolojik durumlara (örneğin yaşlılarda) bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Demir eksikliği genellikle edinseldir ve genetik geçişi istisnai olarak görülür.

Risk altındaki bireyler: Bebekler, okul öncesi çocuklar, ergenler hızlı büyüme nedeniyle demir eksikliğine karşı hassastır (49,50).

Edinsel demir eksikliği: Demir eksikliği anemisinin en sık nedeni, diyetle yetersiz demir alımıdır (19). Batı toplumlarında risk altındaki bireyler dışında, demir eksikliği kronik kanamalardan ve/veya azalmış demir emiliminden kaynaklanır. Burada altta yatan bozukluk aneminin kendisinden daha önemli olabilir. Bu nedenle hasta anamnezinde yaş, cinsiyet, klinik geçmiş ve semptomların sorgulanması altta yatan nedenlerin belirlenmesinde esastır (49,50).

Bununla birlikte antiasit tedavi ya da yüksek gastrik ph, zayıf biyo yararlanım, fazla inek sütü alımı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çöliak hastalığı gibi durumlar, büyüme dönemleri ve siyanotik kalp hastalıklarındaki artmış demir ihtiyacı ve vücuttan demir kaybı demir eksikliği anemisinin başlıca sebepleridir (51).

İlk 6 ayda anne sütündeki demir miktarı en fazladır (52). Anne sütündeki demir miktarını annenin diyeti etkilemez (53). Anne sütündeki demir ile inek sütündeki demir miktarları birbirine yaklaşık olarak denktir ve 0,5-1,2mg/lt dir. Anne sütündeki demirin miktarı az da olsa, emilimi fazladır (%50). Ancak inek sütündeki demirin %10'u emilir (54,55). Bununla birlikte inek sütü sindirim sisteminde tahrişe bağlı kanamaya ve demir kayıplarına sebep olabileceği unutulmamalıdır (55). Demir eksikliği anemisi sebepleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Demir Eksikliği Anemisi Sebepleri (14)

<b>I) Alım azlığı</b>
Diyet (süt, 0.5 mg demir /l)
<b>II) Yetersiz absorpsiyon</b>
Yetersiz demir biyoyararlanamı: hem absorpsiyonu $Fe^{2+} > Fe^{3+}$ : anne sütünde demir > inek sütündeki demir
Antiasit tedavisi veya yüksek gastrik pH ( <i>gastrik asit inorganik demirin solublitesi artmaya yardımcıdır</i> )
Kepek, fitat, nişasta emilimi (organik polifosfatlar içerir.)
Enterosit absorpsiyonunun disfonksiyonu ya da kayıp ( <i>inflamatuvar barsak hastalığı, Crohn hastalığı</i> )
<b>III) Artan demir İhtiyacı</b>
Büyüme ( <i>düşük doğum ağırlığı, prematürite, çoğul gebelik, aöolesan ,hamilelik</i> )
Siyanotik Konjenital Kalp Hastalığı
<b>IV) Kan kaybı</b>
A. Prenatal
1) Plasental
a. Transplasental kanama
b. Retroplasental ( <i>prematüre plasental ayrışma</i> )
c. İntrplasental
d. Fetal kan kaybı: doğumda veya öncesinde ( <i>placenta previa</i> )
e. Monokromik ikizlerde fetö-fetal kanama
f. Plasental anormallikler
2) Umbilikal
a. Rüptüre umbilikal kord ( <i>vaza previa</i> )
b. Yetersiz kord klemp
c. Transfüzyon sonrası
B. Postnatal
1) Gastrointestinal sistem
a. İnek sütü hipersensivitesi
b. Barsağın anatomik lezyonları
c. Aspirin, adrenokortikal tümör, indometazin, fenilbutazon kullanımına bağlı gastrit
d. İntestinal parazitler
e. Henoch-Schönlein Purpurası
2) Hepatobilier sistem: hematobilia
3) Akciğer hastalıkları: tüberküloz, bronşiektazi
4) Rekürren epistaksis
5) Menstrual kayıp
6) İntrakardiyak miksoma, valvüler yama
7) Renal sistem ile ilişkili hastalıklar ( <i>Nefritik Sendrom, Berger hastalığı , Goodpasture sendromu</i> )
8) Ekstrakorporyel: hemodiyaliz, travma
<b>V) Absorpsiyon Bozukluğu</b>
Malabsorpsiyon sendromları, Çölyak Hastalığı, Ciddi uzamış ishal, İnflamatuvar barsak hastalığı, Kronik gastrit.
<b>VI) Eritroid Prekürsörlere Yetersiz Demir İletimi</b>
Atransferrinemi
Anti transferin reseptör antikoru
<b>VII) Anormal İntraselüler Transport</b>
Eritroid demir transfer defekti
Hem biyosentez defekti



### 2.1.5. Demir Eksikliği Genetiği

IRIDA (Iron Refactory Iron Deficiency Anemia), Tmprss6 geninde mutasyonlardan kaynaklanan, nadir görülen resesif bir durumdur (56-58). Mutasyon sonucu BMP koreseptörü olan HJV parçalanamaz ve hepsidin inhibe edilemez (30) IRIDA hastalarında görülen yüksek hepsidin seviyeleri, demir emilimini bozar ve eritropoezi sürdürmek için gerekli kompensatuvar mekanizmayı etkisiz hale getirir. IRIDA hastaları oral demir tedavisine dirençlidir (59,60). İntravenöz demir tedavisi aneminin şiddetli olduğu durumlarda endikedir.

Yapılan çalışmalar demir eksikliğine yatkınlığın kısmen genetiğin etkisinde olduğunu göstermektedir. Kan bağışçuları ile yapılan araştırmalarda Tmprss6 ve HFE gibi demir gen varyantlarının, demir parametrelerininve hepsidini etkilediğini ve buna bağlı olarak bireylerin demir eksikliğine yatkınlık veya demir eksikliğine karşı koruma oluşturabildiği anlaşılmıştır (61-64).

### 2.1.6. Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisinde klinik spektrum çok geniştir. Klinik hiçbir bulgu olmaksızın sadece laboratuvar tetkiki değerlendirilmesi sırasında tesadüfen tanı konulabileceği gibi anemiye sekonder klinik bulgularla da ortaya çıkabilir. Demir vücutta bir çok enzim sisteminde görev aldığından dolayı eksikliğinde bir çok sistemik belirti ile bulgu verebilir (35,65).

a. Deri ve mukozalar: Mukoza, deri ve tırnak yatağında solukluk, koilonişi olabilir (65).

b. Gastrointestinal sistem: İştahsızlık, yutma zorluğu, pika (pagofaji, jeofaji), dilde atrofi, angular stomatit, gastrointestinal işlev bozukluğu, gastrikasiditede azalma görülebilir (65).

c. Kardiyovasküler sistem: En önemli non-hematolojik komplikasyon kardio vasküler sistem üzerinedir. Kalpte üfürüm, taşikardi, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği, plazma volümünde artış görülebilir (51,66). Hemoglobin düzeyinin düşmesi ile kanda oksijen taşıma kapasitesi azalır, ancak bu düzey 7-8 gr/dl nin altına inmedikçe hemodinamiyi bozamaz. Bu değer altındaysa deri ve mukozaların solukluğu görülür.

Taşikardi, kalp atım hacminde artış ve kan akımında vital organlara yönelik anemiye uyum sağlayan fizyolojik değişikliklerdir. Anemi eritrosit metabolizmasını da etkiler ve eritrosit içi 2,3 difosfat gliserat (2,3 DPG) artar. Hemogloblin düzeyindeki azalışın yanısıra 2,3 DPG artışı oksijen (O<sub>2</sub>) eğrisinin sağa kaymasına yol açar. Böylece oksijen Hgb'den daha kolay ayrılarak dokulara geçebilir. Uzun süre devam eden ağır anemi taşikardi, taşipne, kalp büyümesi ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır (67).

d. Gözler: Konjunktival solukluk, mavi sklera olabilir (66).

e. Bağışıklık sistemi: Demir eksikliği anemisi olgularında hücresel bağışıklık sorunları iletilmiştir (65). T hücresi ve beyaz küre fonksiyonlarında sorunlar ortaya çıkmış ve bunlarında bağlantısı tespit edilmiştir.

f. Santral sinir sistemi ve lökomotor sistem: İritabilite, yorgunluk, papil ödem ve düşük aktivite, katılma nöbetleri, iletim bozuklukları görülebilir (51). Demir eksikliği anemisinin bilişsel fonksiyonlar açısından etkisi de önemlidir. Hastalarda dikkatte azalma, dikkat süresinde kısalma, mental ve motor gerilik, okul başarısızlığı görülebilir. Demir eksikliği olan süt çocuklarında kognitif skorlamalar düşük olarak tespit edilmiştir (68,69) Demir eksikliği anemisinin zeka yönünden uzun süreli etkilerinin değerlendirilmesindeyse hemogloblin düzeyinin her 1 gr/dL düşüklüğü ile zeka puanının 1,7 puan düştüğü görülmüştür (70). Bu çalışmalar demirin nöronal gelişim üzerindeki etkilerinin önemini ortaya koymaktadır. Erken yaşta ortaya çıkabilecek DEA'dan korumak amacıyla rutin demir profilaksisi önerilmektedir (71).

### 2.1.7. Demir Eksikliği Anemisinin Evreleri

Demir eksikliği üç evrede değerlendirilir:

**Evre 1**'de yalnızca depo demiri azalır. Ferritin düşük, serum transferrin reseptör düzeyi azalmıştır. Kemik iliğinde makrofaj ve eritroid öncül hücrelerin homosiderin içermediği saptanır. Hemogloblin, hematokrit ve eritrosit indeksleri normaldir. Anizositoz, poikilositoz görülmez.

**Evre 2**, anemisiz demir eksikliğinin geliştiği evredir. Demir düşük, TDBK artmış, transferrin saturasyonu azalmıştır. Serbest eritrosit protoporfirini ve serum çinko protoporfirini artmıştır. Hemogloblin, hematokrit ve eritrosit indeksleri normaldir.

**Evre 3**, DEA'nın klinik ve laboratuvara yansıdığı evredir. Hemoglobin, hematokrit düşük, MCV, MCH, MCHC azalmış, RDW, Mentzer indeksi (MCV/RBC (eritrosit sayısı)) yüksektir. Birinci ve ikinci evre bulgularıyla beraber periferik yaymada eritrositlerde hipoksemi, anizositoz, poikilositoz görülür (72).

### 2.1.8. Laboratuvar

Demir eksikliğinde ilk bulgu serum ferritin değerinin 12 ng/ml den düşük olması olarak tarif edilebilir. Vücutta demir depo proteini olan ferritin; eğer vücutta enflamatuvar bir durum yoksa ferritin değeri demir depolarını gösterir. Azalmış ferritin değerleri demir eksikliğine eşlik eder (65).

İleri aşamada serum demiri azalma görülürken (<30 µg/dl), serum demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar. (>350 µg/dl) ve ilaveten transferrin saturasyonu (TSI) düşer (<% 15) (73). Demir eksikliği anemisi ortaya çıktığında eritrositler boyutlarının küçüldüğü (mikrositer) ve eritrosit içindeki hemoglobin azalmış (hipokrom) olarak görülür. Bu değişiklikleri hemogramda ortalama eritrosit hemoglobin (MCH), ortalama eritrosit volümü (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yaşa göre normal değerlerin altına düşerek gösterir. DEA'de MCV<80 fl değerlendirilmekle birlikte yaş ve cinsiyete göre tekrar değerlerin revizyonu gerekir (74). MCV'nin alt sınırı (fl) =70+yaş (yıl) şeklinde hesaplanabilir. MCH, normal değeri 29±2 pikogramdır. Demir eksikliği anemisinde MCH düşer. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) anizositozu gösterir. Normali%13,4 ±1,2'dir. DEA'de artmıştır (RDW>%15) ve talasemi minör, enflamasyon ve enfeksiyon gibi diğer hipokrom mikrositer anemilerde RDW normal olduğundan ayırıcı tanıda büyük önem taşır.

Periferik yayma da eritrositlerde hipokromi, anizositoz, mikrositoz, poikilositoz görülebilmektedir. Anlatılan yayma bulguları hgb 10 gr/dl altına gerilediğinde daha belirgin olur. Retikülosit sayısı normal veya hafif artmıştır. İleri DEA'nde %3-4'e kadar artabilir (73). Lökosit sayısı sıklıkla normaldir, ancak %20'sinde hafif bir lökopeni görülebilir. Trombositoz veya trombositopeni görülebilmekle birlikte; genellikle trombositoz vardır (75).

Mutlak demir eksikliğinde düşük olan veya saptanamayan hepsidin seviyeleri de tanı için gereksizdir. Bu duruma istisna nadiren görülen IRIDA sendromudur. Bu

hastalarda düşük transferrin saturasyonları ve normal / yüksek hepsidin ve serum ferritin düzeyleri, artan makrofaj demirini yansıtır. Enflamasyonun dışlanması şartıyla bu atipik demir eksikliğinde serum hepsidin düzeyi tanı için kullanılabilir (76).

**Tablo 3.** Demir Eksikliği Laboratuvar Bulguları (77)

Demir Eksikliği Aşamaları	Erken	Orta	İleri
Hb	Normal	Hafif Düşük	Düşük
Serum demir ( $\mu\text{gr}/\text{dl}$ )	Normal	60-40	<40
TDBK( $\mu\text{gr}/\text{dl}$ )	360-390	>390	>410
Demir saturasyonu	>40	40-10	<10
Ferritin( $\mu\text{gr}/\text{dl}$ )	40-60	<20	<12
Serbest Eritrosit Protoporfirin	>30	>100	>200

### 2.1.9. Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında hipokrom mikrositer anemiye yol açan hastalıklar olan kurşun intoksikasyonu, talasemi taşıyıcılığı, bakır eksikliği, sideroblastik anemi gibi sebepler akılda tutulmalıdır.

Alfa talasemilerde ferritin ve serum demiri normal veya artmış olabilir. Alfa talasemi taşıyıcılığını DEA ayırt etmek için serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin değerlendirilmesi gerekebilir. Beta-talasemide ferritin, serum fe, demir bağlama kapasitesi ve hemoglobin F artmıştır (%60-90) RDW normaldir. Beta-talasemi taşıyıcılığında RDW normaldir ve hemoglobin A2 artmıştır.

Kurşun zehirlenmesinde eritrositlerdeki morfolojik değişikliklerden bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kanda kurşun düzeyinin, serbest eritrosit protoporfirininin artışı ve idrarda koproporfirinlerin yüksekliği ile tanı konur.

Kronik inflamatuvar durumlarda ve infeksiyonlarda eritrositler normokromi ile birlikte mikrositer de olabilir. Bu tür durumlarda serum demiri ve demir bağlama kapasitesi azalmıştır, serum ferritin düzeyi normal veya yüksektir. Bununla birlikte eritrosit dağılım genişliği genelde normal, kemik iliğinde demir normal veya yüksektir (43).

### 2.1.10. Tedavi

Demir eksikliği anemisi tedavisinde takip edilecek yol, tanının konulması, demir eksikliği anemisine neden olan sorunun araştırılıp ortadan kaldırılması, demir eksikliğin giderilmesi, beslenmenin düzeltilmesi ve hasta ve ailesinin eğitilmesi yollarını içerir.

Demir eksikliği anemisi tedavisinde yan etkilerinin azlığı ve ekonomik oluşu nedeniyle ağızdan tedavi öncelikli tercihtir. Demir preparatları ferröz ve ferrik formlarında olabilir. Emilim için ferrik şekilli form önce ferröz şekle çevrilmelidir. En sık kullanılan oral demir preparatları ferröz sülfat, ferröz fumarat, ferröz süksinat ve ferröz glukonattır. Ferröz sülfat biyo yararlanımı yüksek bir moleküldür, emilimi çok iyidir ancak sindirim sisteminde bulantı, kusma, epigastrik ağrı, kabızlık gibi yan etkileri görülebilmektedir (78).

Demir eksikliği anemisi tedavisinde oral demir preparatlarının elementer demir şeklinde 3-6 mg/kg/gün bölünmüş ya da tek dozda, aç karnına ya da yemekten 2 saat sonra verilmesi önerilir. Hemoglobin düzeyi normale geldikten sonra 2 ay daha tedaviye devam edilmelidir (51,79).

Bazı yiyecekler demirin absorpsiyonunu %50-65 oranında azalttığından dolayı demir preparatlarının öğün harici alınması tavsiye edilmektedir (65).

Oral demir tedavisi 5 aydan uzun süreli olmamalıdır, zira vücuda fazla alınan demirin toksik etkileri vardır (80).

Aneminin derinliği demir emilimini etkiler. Tedavinin başında demir emilimi en yüksek değerlere sahiptir. Hastalarda görülen iştahsızlık, huzursuzluk, halsizlik gibi bulgular tedavinin başlamasıyla hızla kaybolur. Tedaviye başladıktan sonra 1. hafta sonunda retikülosit artışı beklenir. Yaklaşık 10 gün sonra Hgb de 1 gr/dl artış olması beklenir. Bir aylık tedavi sonrasında beklenen yükselme görülüyorsa tedaviye uyumsuzluk, devam eden kan kaybı, demir emilim ya da kullanımında bozukluk, yüksek mide ph gibi nedenlerin tekrar değerlendirilmesi gerekir.

Ağızdan demir tedavisi tolere edilemediğinde, kronik ishal, çölyak hastalığı veya enflamatuvar barsak hastalığı gibi sindirim emilim bozukluklarında parenteral demir tedavisi uygulanabilir.

Parenteral tedavide en çok iv veya im yolla verilebilen demir dekstran tercih edilmektedir.

Parenteral demir gereksinimi şu formülle hesaplanır (81).

(Normal Hgb - Hasta Hgb/100) X kan volümü (ml) X 3,4 X 1,5

Parenteral demir tedavisinde anafilaktik reaksiyon (%0,5-1) gelişebilir. Ateş, bulantı, kusma, yüzde kızarma, atralji, lenfadenopati, titreme, ürtiker, sık görülen yan etkilerdir. Intravenöz demir preparatları, resüsitasyon malzemeleri hazır bulundurularak yakın monitörizasyonla verilmelidir (81).

Kan transfüzyonunun konjestif kalp yetersizliği dışında DEA tedavisinde yeri yoktur (78).

### **2.1.11. Korunma**

Süt çocukluğu döneminde anne sütü veya formüla sütle beslenme önerilmektedir. anne sütüyle beslenme her zaman vurgulanmalıdır. Anne sütü yoksa litresinde 6-12 mg demir içeren formül mamalar kullanılmalıdır (82).

Miad ve normal doğum ağırlığı bulunan bebeklere 4.aydan itibaren 1 mg/kg/gün (maksimum 15 mg), düşük doğum tartılı olan bebeklere 2 aydan erken başlanmak şartıyla 2 mg/kg/gün (maksimum 15 mg ), 1000 gr'dan az doğum tartılı bebeklere ise 4 mg/kg/gün proflaktik demir başlanmalıdır. 10 yaşa kadar günde 10 mg/gün, 12 yaşından büyüklerde ise 12 mg/gün demirin diet içinde bulunması tavsiye edilmektedir (83,84).

## **2.2. Elektrokardiyografi (EKG)**

Kalp çok özel bir ileti sistemine sahiptir ve düzenli elektriksel akımlar oluşturarak kalp kasının kasılmasına yol açar. Bu ileti kalp içerisinden komşu dokulara iletilirken az bir miktarı cilt yüzeyine ilerler. Cilt yüzeyine ulaşan ileti, elektriksel potansiyeller şeklinde kalbin karşısına gelen bölgelere yerleştirilen elektrotlar yardımıyla ölçülebilir ve bu ölçüme elektrokardiyografi (EKG) denir (85).

Kalp damar hastalıklarının tanısında kullanılan laboratuvar yöntemlerinin başında elektrokardiyografi yer alır. Ucuz olması, çekim süresinin kısa olması, non-invazif bir yöntem olması en önemli avantajlarıdır. EKG ritm ve ileti bozukluklarının tanısında en değerli yöntemdir. EKG yorumları mutlaka anamnez ve fizik muayene bulguları dikkate alınarak yapılmalıdır.

Elektrokardiyogram standardize edilmiş bir kağıda kaydedilir. Kaydedilen bu özel kağıt milimetrik bir kağıttır ve ince çizgiler arası 1 mm, kalın çizgiler arası 5 mm'dir. Bir milivoltluk (mV) voltaj 10 mm sapmaya eşit olacak şekilde standardize edilmiştir. Kağıdın hızı normal şartlarda 25 mm/saniye'dir. Standardize olan bu hızda ince çizgiler arası 0,04 saniye, kalın çizgiler arası 0,20 saniyedir. Pozitiflik yukarıya doğru, negatiflik ise aşağıya doğru ifade edilir.

Malign ventriküler aritmiler ani kardiyak ölümlerin başında gelmektedir. Aslında malign aritmilere dayalı ani ölümler altta yatan bir kalp hastalığına dayalı gelişse de yaklaşık olarak %15-20 bireyde normal kalbe sahip kişilerde de görülür (86). Günümüz teknolojisinin ilerlemesi ile birlikte ani kalp ölümlerine yol açan hastalıkların patofizyolojik mekanizması daha iyi anlaşılmasına rağmen EKG hala en yaygın kullanılan, kolay ulaşılabilir, ekonomik bir tanı aracıdır. Daha önceki çalışmalarda p dalgasının ve QT aralığının atrial ve ventriküler aritmileri göstermede etkili olduğu gösterilmiştir (87-90). QT ve düzeltilmiş QT (QTc) parametrelerinin yanısıra yeni ortaya çıkan Tp-e intervali parametresinin de transmural repolarizasyon dağılımını gösteren önemli bir işaret olduğu ortaya çıkmıştır (91-93). Bu parametreler QT sendromunun, brugada sendromunun ve hipertrofik kardiomyopati gibi rahatsızlıkların tahmininde yüksek derecede başarılı bulunmuştur (94-96).

Günümüzde QT ve QTc'nin ventriküler aritmileri göstermede, uzamış p dalgasının da demir eksikliği anemisini göstermede önemli elektrokardiyografik işaretler olduğunu ileri süren raporlar mevcuttur (97,98).

Normal elektrokardiyogram P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından oluşmaktadır.

### 2.2.1. P Dalgası

Atriyal kontraksiyondan önce meydana gelen atriyal depolarizasyonla jeneralize olan elektrik potansiyelleri sonucunda oluşur. DI ve DII'de genel olarak simetrik olan bu dalga çocukların  $\frac{1}{4}$ 'ünde çentikli olarak görülmektedir. Çocuklarda normal süresi  $0,06 \pm 0,02$  saniyedir.

V1'de bifaziktir ve negatif kısmının derinliği 1 mm'den az, süresi 0,04 milisaniyeden azdır. Tüm yaş grubu içindeki çocuklarda genliği bipolar derivasyonlarda 3 mm'den, unipolar derivasyonlarda 2,5 mm'den azdır (85,99).

### 2.2.2. P-dalga Dispersiyonu

P-dalga dispersiyonu (PWd) (maksimum P dalgası süresi-minimum P dalgası süresi), atrium içi ve atriumlar arası ileti zamanlarının ve fibrilasyona yatkın atriumlardaki nonhomojen sinüs impulslarının yayılımlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir elektrokardiyografi işaretidir (100,101).

### 2.2.3. Q-T Mesafesi

Ventrikülün kontraksiyonu Q dalgasının başlangıcından (eğer Q dalgası yoksa R dalgasının başlangıcından) T dalgası sonuna kadar devam eder. Ventrikül kasının elektriksel depolarizasyon ve repolarizasyon süresinin toplamını gösterir.

QT mesafesi kalp hızı ile değişkenlik gösterdiğinden dolayı kalp hızına göre düzeltilmesi gerekmektedir. Bu amaçla değişik formüller olmakla birlikte halen en yaygın olarak Bazett formülü kullanılır (102).

$$QT_c = \frac{QT \text{ süresi (ölçülen)}(sn)}{\sqrt{RR \text{ süresi}(sn)}}$$

$$\sqrt{RR \text{ süresi}(sn)}$$

Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT intervali, çocuklarda 0,44 saniyeyi geçmemelidir. Hayatın ilk altı ayında bu süre 0,49 saniyeye kadar normal sayılabilir. QT intervali en iyi DII derivasyonunda ölçülebilir.



Uzun QT sendromu (LQTS); EKG de uzamış QT mesafesi, ventriküler aritmiler, torsade de pointes (TDP) ve ventriküler fibrilasyona yatkınlık, senkop ve ani ölümlerle karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir sendromdur. QT mesafesindeki uzama ve T dalga morfolojisinde görülen anormallikler sendromun özelliklerini oluşturur. QT mesafesi hem depolarizasyon hem de repolarizasyon fazlarını içermesine rağmen, uzun QT sendromlarından sorumlu bölüm repolarizasyon fazındaki uzamadır (103). Düzeltilmiş QT mesafesi, yaşla birlikte artma gösterir ve yetişkin kadınlarda erkeklere göre daha uzundur (104). Uzun QT sendromları konjenital ve akkiz olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir.

Konjenital LQTS nin ilk tanımlanan formu otozomal resesif geçişli Jervell ve LangeNielsen sendromu, konjenital sağırlıkla karakterizedir. Hastalığın diğer bir formu Romano-Ward sendromu ise otozomal dominant bir kalıtım gösterir ve nisbi olarak daha fazla görülür. Her iki sendromda tekrarlayan senkop atakları ve ani kardiyak ölümlerle karakterizedir.

Akkiz LQTS konjenital tipe oranla çok daha sık görülmekte olup, elektrolit bozuklukları, ilaçlar ve bradikardi gibi faktörler olarak dikkati çekmektedir.

**Tablo 4.** Uzun QT Sendromu Kriterleri (1993) (105)

	Puan
<i>EKG bulguları</i>	
CQT	
>0.47 sn	3
0.46-0.47 sn	2
0.45 sn (Erkek)	1
Torsade de pointes	2
T dalgasında değişiklikler	1
Çentikli T Dalgası	1
Yaşa göre düşük kalp hızı	0.5
<i>Öykü</i>	
Senkop	
Stress ile	2
Stressiz	1
Konjenital sağırılık	0.5
<i>Aile öyküsü</i>	
Tanımlanmış UQTS1	1
Nedeni bilinmeyen ölüm öyküsü olan aile bireyi varlığı (<30 yaş)	0.5

Toplam puan <1: Düşük olasılıklı; 2-3: orta olasılıklı; >4: yüksek olasılıklı UQTS.

#### 2.2.4. QT Dispersiyonu

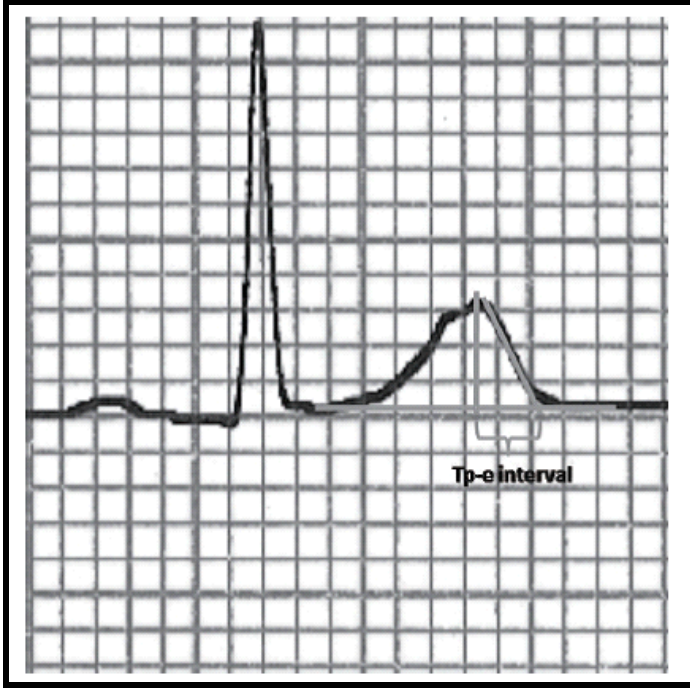
QT Dispersiyonu (QTD) (maksimum QT intervali -minimum QT intervali); repolarizasyondaki anormalliklerin yaklaşık bir değerlendirme ölçütüdür (106).

QT dispersiyonu (QTD) ventrikül repolarizasyonunun heterojenitesini gösteren; non-invazif olarak yüzey elektrokardiyografisinden hesaplanabilen bir parametredir. Artmış QT dispersiyonu birçok hasta ve hastalık grubunda ciddi aritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (107,108). Organik kalp hastalığı olanlarda QT dispersiyonunun sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında belirgin olarak arttığı ve prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir (108).

#### 2.2.5. Tp-e Intervali

T dalgasının pik yaptığı ve sonlandığı nokta arasındaki mesafe transmural repolarizasyonunun ölçüsüdür (109).

Yapılan çalışmalarda T dalgasının tepe noktası ile sonlanım noktası arasındaki sürenin (Tp-Te intervali) ve Tp-Te süresinin QT süresine oranının ventriküler repolarizasyonun değerlendirilmesinde yeni bir belirteç olarak kullanılabilceği ve bu belirteçlerin kalp hızı değişikliklerinden etkilenmediğinden dolayı ventriküler repolarizasyonu değerlendirmede daha güvenilir olduğu şeklinde yorumlar ifade edilmektedir (11).



**Şekil 2.** Tp-e Intervalinin EKG'de Başlangıç ve Bitiş Noktaları

#### 2.2.6. TP-e/QTc

Ventriküler aritmojenik elektrokardiyografik indeks olarak kabul edilmektedir. Sağlıklı insanlarda göğüs derivasyonlarında bu oran yaklaşık 0.21 olarak tanımlanmaktadır. Bu oran uzun QT sendromu, Brugada sendromu, kısa QT sendromu, akut miyokarda infaktüs gibi hastalıklarda daha yüksek saptanmıştır (11).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Aralık 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve yapılan fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarına göre demir eksikliği anemisi tanısı konularak tedavi edilen hastaların; tanı anında ve tedavi sonrası bakılan laboratuvar değerleri ve elektrokardiyografik parametreleri karşılaştırıldı. Araştırmaya 30 çocuk hasta dahil edildi.

Demir eksikliği anemisi tanısı için Hgb değerlerinin yaşa uygun düzeylerinin -2 SD altında olması, ferritin değerinin ise 15ng/ml nin altında olması dikkate alındı.

Demir eksikliği anemisi tanısı alan hastalardan tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin çalışıldı ve EKG'leri çekildi. Demir eksikliği tanısı alan hastalara 6 mg/kg/gün (bölünmüş iki dozda, yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra), ferröz sülfat 8 ila 12 hafta arasında verilmiş idi. Tedavi sonrası bu hastalarımızdan tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin tekrar çalışıldı ve EKG'leri tekrarlandı.

Tüm testler Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Laboratuvarları'nda çalışıldı. Tam kan sayımı hastanemiz hematoloji laboratuvarında sysmex cihazı ile cellpack kit kullanılarak optik enperance yöntemiyle çalışıldı. Hastalardan 2 cc venöz kan örneği tüpe alınarak aynı gün hastanemiz merkez biyokimya laboratuvarında ferritin; beckman coulter cihazı ile beckman kit kullanılarak kemil immunoassay yöntemiyle çalışıldı. Demir ve demir bağlama kapasitesi ise beckman coulter cihazı ile beckman kit kullanılarak fotometrik yöntemle çalışıldı.

Elektrokardiyografi; mortara eli 280 markalı cihaz ve Nihon Kohden markalı cihaz (Tokyo, JAPAN) ile dinlenme esnasında; 10mm/mV amplitüdünde ve 25 mm/sn hızında, 12 derivasyonlu olarak çekildi. DII derivasyonundan, manuel olarak, kumpas

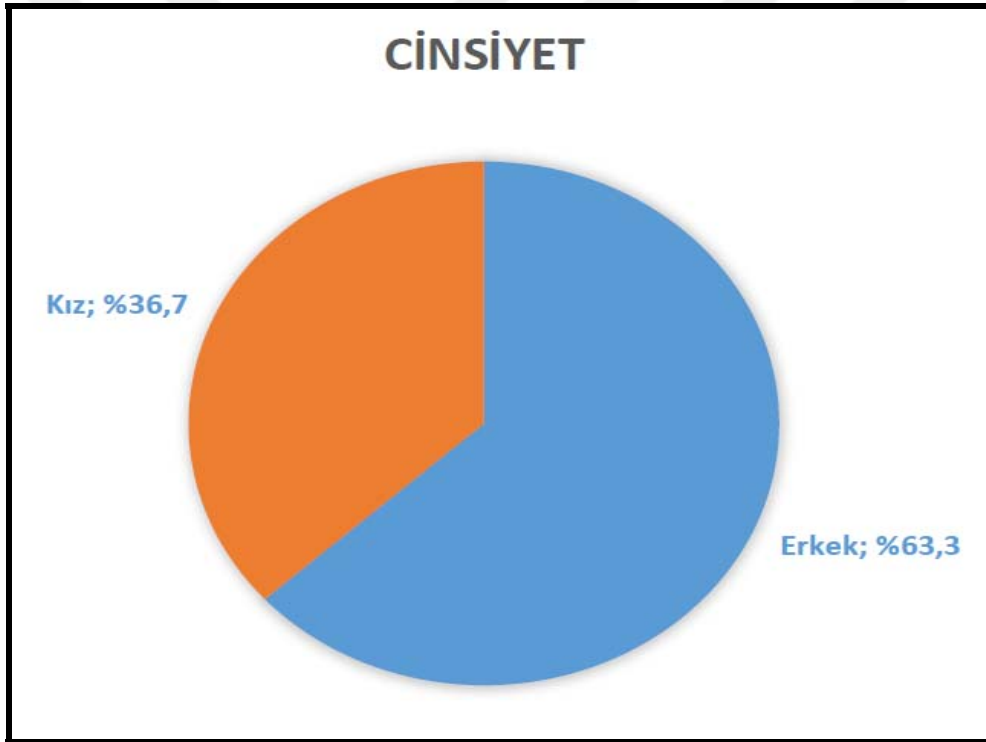
çetveli kullanılarak en az 3 değer hesaplanıp ortalaması alınarak QT ve QTc değerleri kaydedildi. D2,V2 veV5 derivasyonları kullanılarak Tp-e intervali hesaplandı. QT dispersiyon için ise tüm derivasyonlar hesaplanıp maximum ve minumum değerlerin farkı alındı. Ayrıca v5 derivasyonlarındaki Tp-e interval değeri, düzeltilmiş QT'ye bölündü.

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.06.2018 tarih ve 2018/92 sayılı karar no ile alınan onay doğrultusunda yürütüldü.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 22 istatistik paket programı kullanılarak çözümlendi. Betimleyici istatistiklerle beraber Mann Whitney-u testi, bağımsız gruplar student t testi, bağımlı gruplar t testi, Wilcoxon testi ve pearson korelasyon analizleri kullanıldı. Betimleyici istatistiklerde ortalama, standart deviasyon, en düşük ve en yüksek değerler kullanıldı, tablo ve grafiklerle ifade edildi. Anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırmaya pediatri polikliniğine başvurup DEA tanısı konulup tedavi edilen 30 çocuk hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen bireylerin cinsiyetlere göre dağılımı Şekil 3’de belirtilmiştir.



**Şekil 3.** Araştırmaya Dahil Edilen Bireylerin Cinsiyetlere G6re Dağılımı

Araştırmaya dahil edilen bireylerin %63,3’u (n=19) erkek, %36,7’si (n=11) kız hastalardan oluşmaktaydı. Çocuk hastaların yař ortalaması  $4,8\pm 4,4$  (En dūřuk=1, En y6ksek=15) olarak hesaplandı. Erkek ve kız çocukların yař ortalamalarının anlamlı d6zeyde farklı olmadığı tespit edildi ( $p=0,096$ ). Erkeklerin yař ortalaması  $3,6\pm 3,3$  (En dūřuk=1, En y6ksek=13) iken, kızların yař ortalaması  $6,7\pm 5,6$  (En dūřuk=2, En y6ksek=15) olarak tespit edildi.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi hematolojik parametrelerinin dağılımı Tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5.** Bireylerin Tedavi Öncesi Hematolojik Parametrelerinin Dağılımı

Hematolojik Parametre	
Hemoglobin (g/dl)	10,3±1,6
RBC (x/)	4,8±0,5
MCV (fL)	69,1±6,0
Ferritin (ug/L)	7,5±4,1
Fe (µg/dl)	26,5±13,3
TDBK (µg/dl)	412,1±55,9

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi hemoglobin ortalaması 10,3±1,6 g/dl (En düşük=5,4, En yüksek=12,5), RBC ortalaması 4,8±0,5 x/(En düşük=3,5, En yüksek=5,4), MCV ortalaması 69,1±6,0 fL (En düşük=52,0, En yüksek=79,6), ferritin ortalaması 7,5±4,1 ug/L (En düşük=1,3, En yüksek=14,3), demir ortalaması 26,5±13,3 µg/dl (En düşük=12,0, En yüksek=75,0), total demir bağlama kapasitesi ortalaması 412,1±55,9 µg/dl (En düşük=331,0, En yüksek=572,0) olarak hesaplandı.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi hematolojik parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 6’de gösterilmiştir.

**Tablo 6.** Bireylerin Tedavi Öncesi Hematolojik Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Hematolojik Parametre	Cinsiyet		P değeri
	Erkek (n=19)	Kız (n=11)	
Hemoglobin (g/dl)	10,7±1,2	9,8±1,9	0,196
RBC (x/)	4,7±0,4	4,8±0,5	0,524
MCV (fL)	70,0±5,2	67,7±7,3	0,254
Ferritin (ug/L)	8,4±4,1	5,9±3,9	0,182
Fe (µg/dl)	29,4±15,7	21,4±4,6	0,156
TDBK (µg/dl)	392,5±41,4	447,0±63,3	0,047

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Cinsiyete göre tedavi öncesi hemoglobin, RBC, MCV, ferritin ve demir parametreleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (Sırasıyla  $p=0,196$ ,  $p=0,289$ ,  $p=0,254$ ,  $p=0,182$  ve  $p=0,156$ ). Kız çocuklarda TDBK anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ( $p=0,047$ ). Kızlarda TDBK ortalaması  $447,0\pm63,3\mu\text{g/dl}$  (En düşük= $384,0$ , En yüksek= $572,0$ ) iken erkeklerde TDBK ortalaması  $392,5\pm41,4\mu\text{g/dl}$  (En düşük= $331,0$ , En yüksek= $469,0$ ) olarak saptandı.

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi sonrası hematolojik parametrelerinin dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Bireylerin Tedavi Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Dağılımı

Hematolojik Parametre	
Hemoglobin (g/dl)	$12,1\pm0,9$
RBC (x/)	$4,9\pm0,5$
MCV (fL)	$75,0\pm4,7$
Ferritin (ug/L)	$33,8\pm20,0$
Fe ( $\mu\text{g/dl}$ )	$85,0\pm73,7$
TDBK ( $\mu\text{g/dl}$ )	$348,7\pm54,6$

\*Ortalama  $\pm$  SD,  $p<0,05$

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi sonrası hemoglobin ortalaması  $12,1\pm0,9$  g/dl (En düşük= $10,0$ , En yüksek= $13,8$ ), RBC ortalaması  $4,9\pm0,5$  x/(En düşük= $4,0$ , En yüksek= $5,7$ ), MCV ortalaması  $75,0\pm4,7$  fL (En düşük= $68,1$ , En yüksek= $87,7$ ), ferritin ortalaması  $33,8\pm20,0$  ug/L (En düşük= $12,4$ , En yüksek= $90,3$ ), demir ortalaması  $85,0\pm73,7\mu\text{g/dl}$  (En düşük= $22,0$ , En yüksek= $287,0$ ), total demir bağlama kapasitesi ortalaması  $348,7\pm54,6\mu\text{g/dl}$  (En düşük= $256,0$ , En yüksek= $509,0$ ) olarak hesaplandı.



Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi sonrası hematolojik parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 8’te gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Bireylerin Tedavi Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Hematolojik Parametre	Cinsiyet		P değeri
	Erkek (n=19)	Kız (n=11)	
Hemoglobin (g/dl)	12,0±1,0	12,3±0,7	0,272
RBC (x/)	4,8±0,5	5,1±0,5	0,189
MCV (fL)	74,8±3,1	75,2±6,7	0,605
Ferritin (ug/L)	34,8±23,6	32,1±12,6	0,590
Fe (µg/dl)	72,3±68,0	103,5±81,1	0,521
TDBK (µg/dl)	335,3±48,3	368,3±59,4	0,152

\*Ortalama ± SD, p<0,05

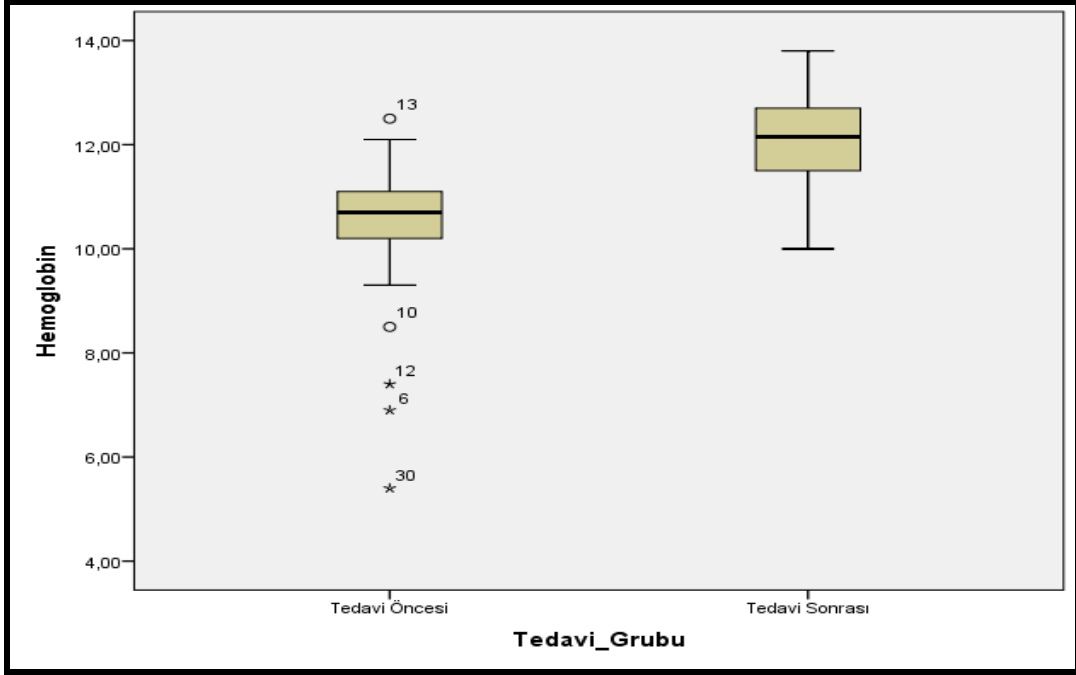
Cinsiyete göre tedavi sonrası hemoglobin, RBC, MCV, ferritin, demir ve TDBK parametreleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (Sırasıyla p=0,272, p=0,189, p=0,605, p=0,590, p=0,521 ve p=0,152).

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 9 ve Şekil 4–9’de gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Bireylerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

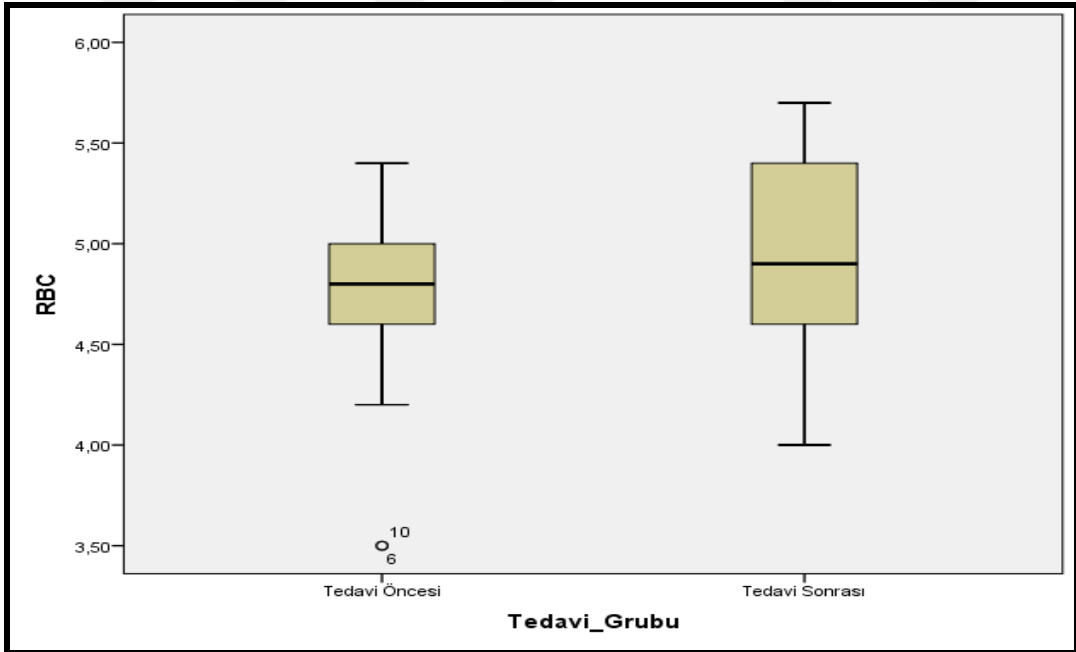
Hematolojik Parametre	Tedavi Öncesi (n=30)	Tedavi Sonrası (n=30)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	10,3±1,6	12,1±0,9	0,000
RBC (x/)	4,8±0,5	4,9±0,5	0,213
MCV (fL)	69,1±6,0	75,0±4,7	0,000
Ferritin (ug/L)	7,5±4,1	33,8±20,0	0,000
Fe (µg/dl)	26,5±13,3	85,0±73,7	0,000
TDBK (µg/dl)	412,1±55,9	348,7±54,6	0,000

\*Ortalama ± SD, p<0,05



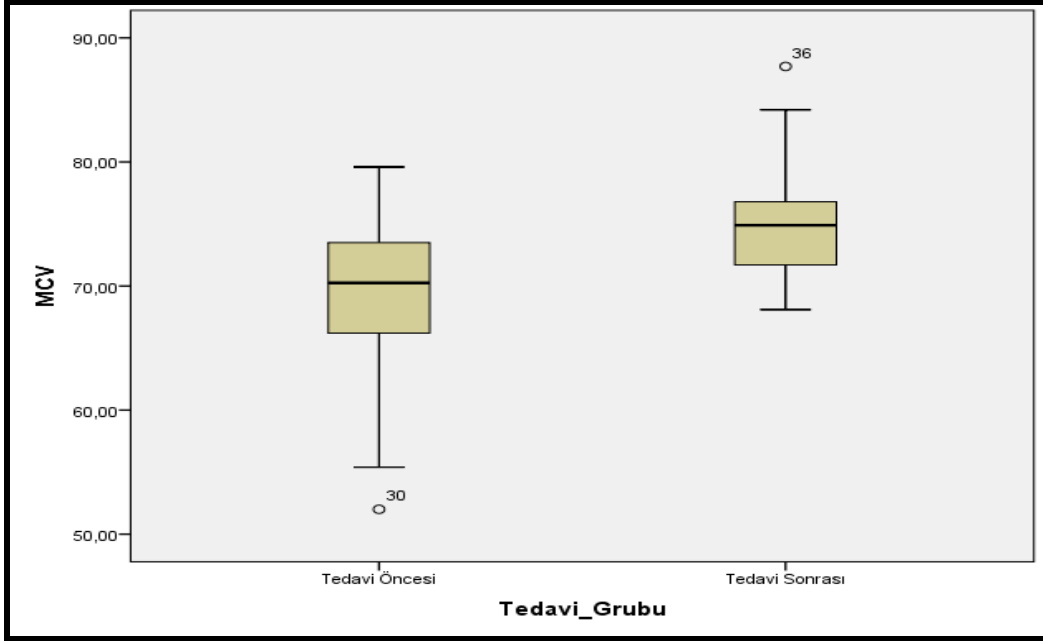
**Şekil 4.** Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemoglobin Değerlerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen çocuk hastaların tedavi sonrası hemoglobin değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ( $p=0,000$ ).



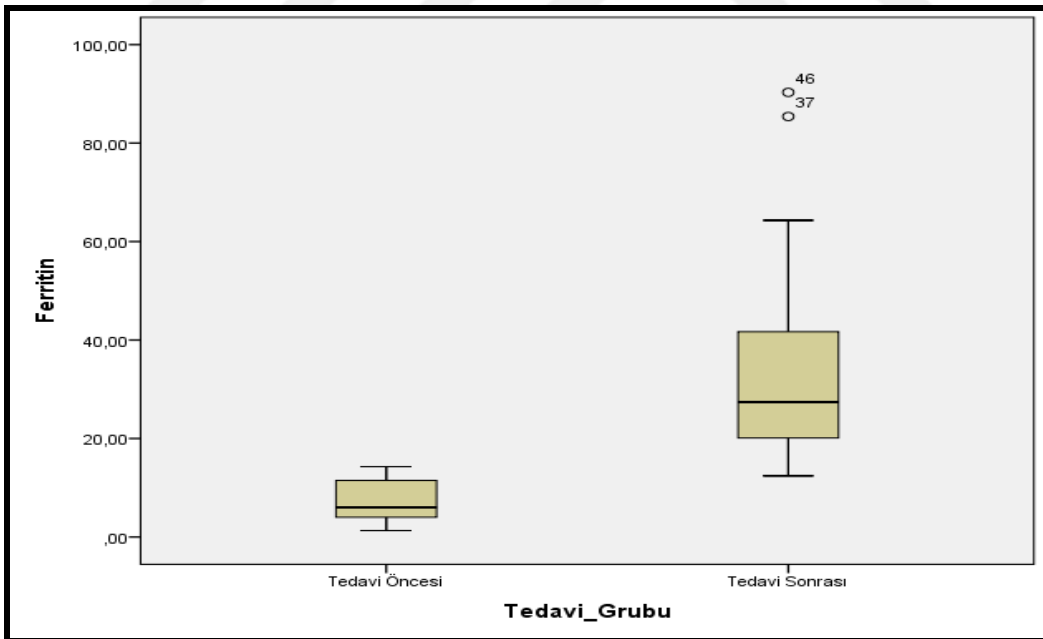
**Şekil 5.** Tedavi Öncesi ve Sonrası RBC Değerlerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası RBC değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ( $p=0,213$ ).



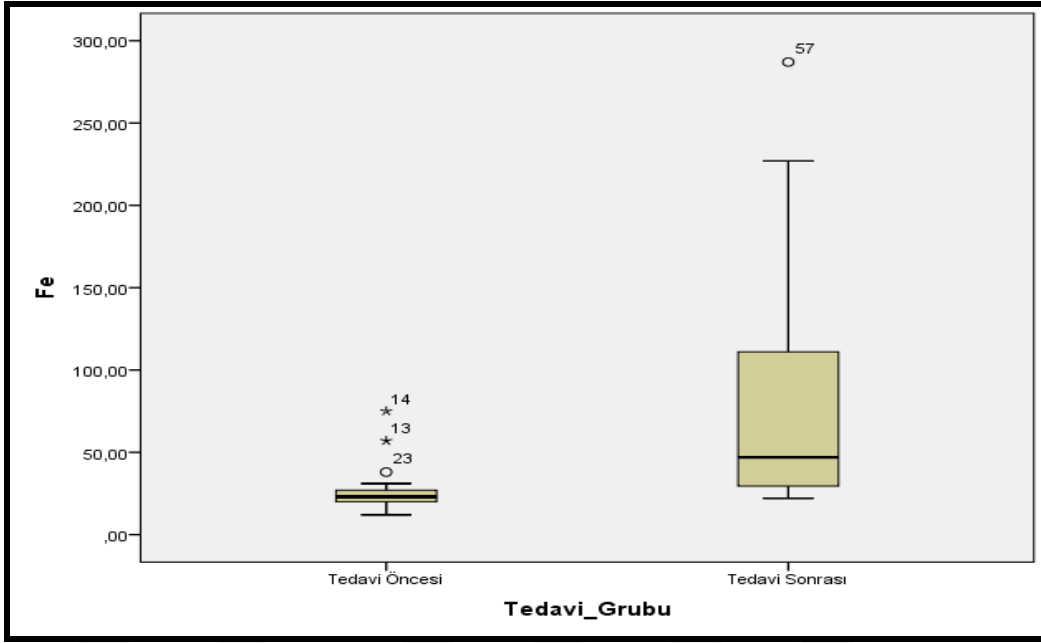
Şekil 6. Tedavi Öncesi ve Sonrası MCV Değerlerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen çocuk hastaların tedavi sonrası MCV değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ( $p=0,000$ ).



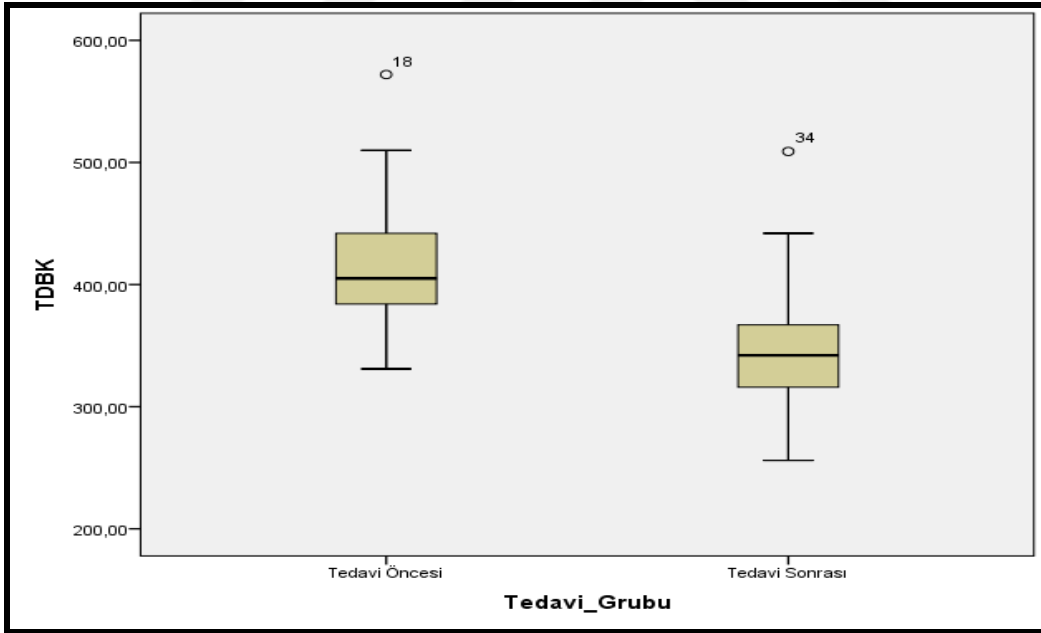
Şekil 7. Tedavi Öncesi ve Sonrası Ferritin Değerlerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen çocuk hastaların tedavi sonrası ferritin değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ( $p=0,000$ ).



Şekil 8. Tedavi Öncesi ve Sonrası Demir Değerlerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen çocuk hastaların tedavi sonrası demir değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ( $p=0,000$ ).



Şekil 9. Tedavi Öncesi ve Sonrası TDBK Değerlerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen çocuk hastaların tedavi sonrası TDBK değerleri anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi ( $p=0,000$ ).

Araştırmaya dahil edilen erkek hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 10’da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Erkek Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hematolojik Parametre	Tedavi Öncesi (n=19)	Tedavi Sonrası (n=19)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	10,7±1,2	12,0±1,0	0,002
RBC (x/)	4,7±0,4	4,8±0,5	0,875
MCV (fL)	70,0±5,2	74,8±3,1	0,001
Ferritin (ug/L)	8,4±4,1	34,8±23,6	0,000
Fe (µg/dl)	29,4±15,7	72,3±68,0	0,005
TDBK (µg/dl)	392,5±41,4	335,3±48,3	0,001

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Araştırmaya dahil edilen erkek hastaların tedavi öncesi ve sonrası RBC değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p=0,875). Erkek hastaların hemoglobin, MCV, ferritin ve demir değerlerinin tedavi sonrasında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla p=0,002, p=0,001, p=0,000 ve p=0,005). Erkeklerin tedavi sonrası TDBK değerleri anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi (p=0,001).

Araştırmaya dahil edilen kız hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Kız Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hematolojik Parametre	Tedavi Öncesi (n=11)	Tedavi Sonrası (n=11)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	9,8±1,9	12,3±0,7	0,003
RBC (x/)	4,8±0,5	5,1±0,5	0,182
MCV (fL)	67,7±7,3	75,2±6,7	0,003
Ferritin (ug/L)	5,9±3,9	32,1±12,6	0,003
Fe (µg/dl)	21,4±4,6	103,5±81,1	0,012
TDBK (µg/dl)	447,0±63,3	368,3±59,4	0,011

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Araştırmaya dahil edilen kız hastaların tedavi öncesi ve sonrası RBC değerleri arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ( $p=0,182$ ). Kız hastaların hemoglobin, MCV, ferritin ve demir değerlerinin tedavi sonrasında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (Sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,003$  ve  $p=0,012$ ). Kızların tedavi sonrası TDBK değerleri anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi ( $p=0,011$ ).

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi elektrokardiyografik parametrelerinin dağılımı Tablo 12’de belirtilmiştir.

**Tablo 12.** Bireylerin Tedavi Öncesi Elektrokardiyografik Parametrelerinin Dağılımı

Elektrokardiyografik Parametre	
QT Aralığı (ms)	294,3±44,5
QTc Aralığı (ms)	396,6±29,4
Tp-e Aralığı (V2 derivasyon) (ms)	42,7±20,2
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) (ms)	61,3±22,2
Tp-e Aralığı (D2 derivasyon) (ms)	54,0±15,9
QT Dispersiyonu (ms)	35,3±13,6
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon)/ QTc Aralığı	0,2±0,1

\*Ortalama ± SD,  $p<0,05$

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi elektrokardiyografik parametrelerinden QT aralığı ortalaması 294,3±44,5ms (En düşük=200,0, En yüksek=400,0), QTc aralığı ortalaması 396,6±29,4ms (En düşük=333,0, En yüksek=444,0), V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı ortalaması 42,7±20,2ms (En düşük=20,0, En yüksek=120,0), V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı ortalaması 61,3±22,2ms (En düşük=20,0, En yüksek=120,0), D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı ortalaması 54,0±15,9ms (En düşük=40,0, En yüksek=80,0), QT dispersiyonu ortalaması 35,3±13,6ms (En düşük=20,0, En yüksek=80,0), V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranının ortalaması 0,2±0,1(En düşük=0,1, En yüksek=0,3) olarak hesaplanmıştır.

Tedavi öncesi elektrokardiyografik parametrelerinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 13'te belirtilmiştir.

**Tablo 13.** Bireylerin Tedavi Öncesi Elektrokardiyografik Parametrelerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Elektrokardiyografik Parametre	Cinsiyet		P değeri
	Erkek (n=19)	Kız (n=11)	
QT Aralığı (ms)	290,5±44,9	300,9±45,3	0,720
QTc Aralığı (ms)	397,5±27,1	395,1±34,3	0,763
Tp-e Aralığı (V2 derivasyon) (ms)	44,2±21,7	40,0±17,9	0,574
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) (ms)	67,4±22,3	50,9±18,7	0,056
Tp-e Aralığı (D2 derivasyon) (ms)	56,8±16,7	49,1±13,8	0,205
QT Dispersiyonu (ms)	34,7±11,2	36,4±17,5	0,940
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) / QTc Aralığı	0,2±0,1	0,1±0,0	0,074

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Tedavi öncesi elektrokardiyografik parametrelerden QT aralığının, QTc aralığının, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığının, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığının, QT dispersiyonunun ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranının cinsiyetler arasında anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edildi (Sırasıyla p=0,720, p=0,763, p=0,574, p=0,056, p=0,205, p=0,940 ve p=0,074).

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi sonrası elektrokardiyografik parametrelerinin dağılımı Tablo 14'te belirtilmiştir.

**Tablo 14.** Bireylerin Tedavi Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Dağılımı

Elektrokardiyografik Parametre	
QT Aralığı (ms)	286,7±37,3
QTc Aralığı (ms)	381,6±24,4
Tp-e Aralığı (V2 derivasyon) (ms)	36,3±15,9
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) (ms)	50,0±14,6
Tp-e Aralığı (D2 derivasyon) (ms)	51,3±12,5
QT Dispersiyonu (ms)	33,3±10,9
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) / QTc Aralığı	0,1±0,0

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi sonrası elektrokardiyografik parametrelerinden QT aralığı ortalaması 286,7±37,3ms (En düşük=220,0, En yüksek=380,0), QTc aralığı ortalaması 381,6±24,4ms (En düşük=337,0, En yüksek=433,0), V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı ortalaması 36,3±15,9ms (En düşük=20,0, En yüksek=80,0), V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı ortalaması 50,0±14,6ms (En düşük=20,0, En yüksek=80,0), D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı ortalaması 51,3±12,5ms (En düşük=40,0, En yüksek=80,0), QT dispersiyonu ortalaması 33,3±10,9ms (En düşük=20,0, En yüksek=60,0), V5derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranının ortalaması 0,1±0,0 (En düşük=0,1, En yüksek=0,2) olarak hesaplanmıştır.



Tedavi sonrası elektrokardiyografik parametrelerinin cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 15’de belirtilmiştir.

**Tablo 15.** Tedavi Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Elektrokardiyografik Parametre	Cinsiyet		P değeri
	Erkek (n=19)	Kız (n=11)	
QT Aralığı (ms)	285,3±36,4	289,1±40,4	0,912
QTc Aralığı (ms)	387,4±21,4	371,6±27,0	0,050
Tp-e Aralığı (V2 derivasyon) (ms)	37,4±14,8	34,5±18,1	0,445
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) (ms)	53,7±16,4	43,6±8,1	0,056
Tp-e Aralığı (D2 derivasyon) (ms)	51,6±13,8	50,9±10,4	0,942
QT Dispersiyonu (ms)	32,6±9,9	34,5±12,9	0,744
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) / QTc Aralığı	0,1±0,0	0,1±0,0	0,263

\*Ortalama ± SD, p<0,05

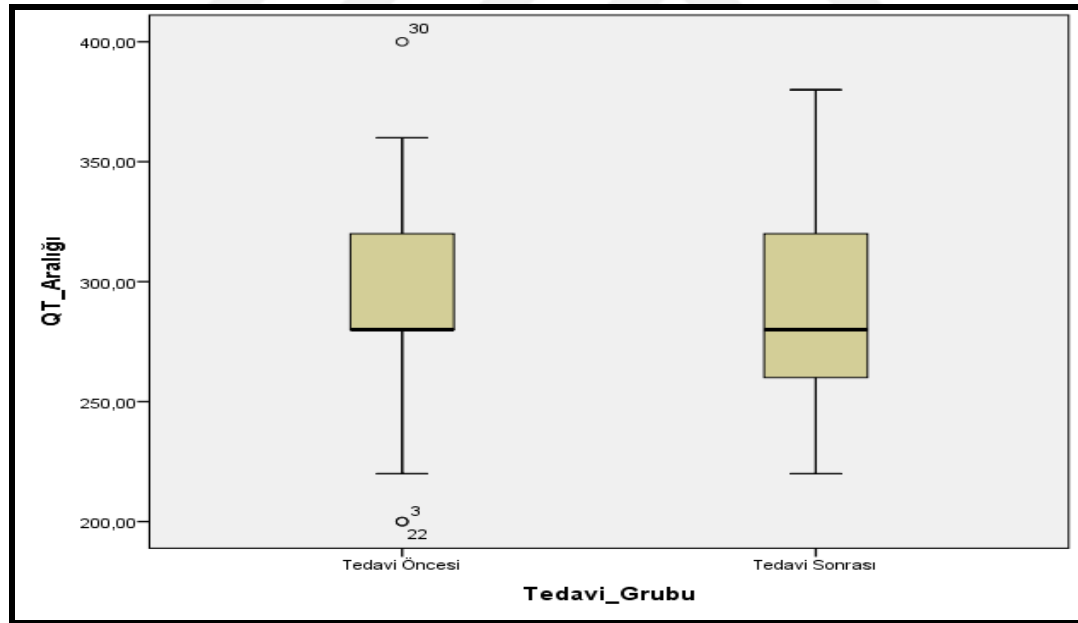
Tedavi sonrası elektrokardiyografik parametrelerden QT aralığının, QTc aralığının, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığının, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığının, QT dispersiyonunun ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranının cinsiyetler arasında anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edildi (Sırasıyla p=0,912, p=0,050, p=0,445, p=0,056, p=0,942, p=0,744 ve p=0,263).

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 16 ve Şekil 10–16'te gösterilmiştir.

**Tablo 16.** Bireylerin Tedavi Öncesi ve Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

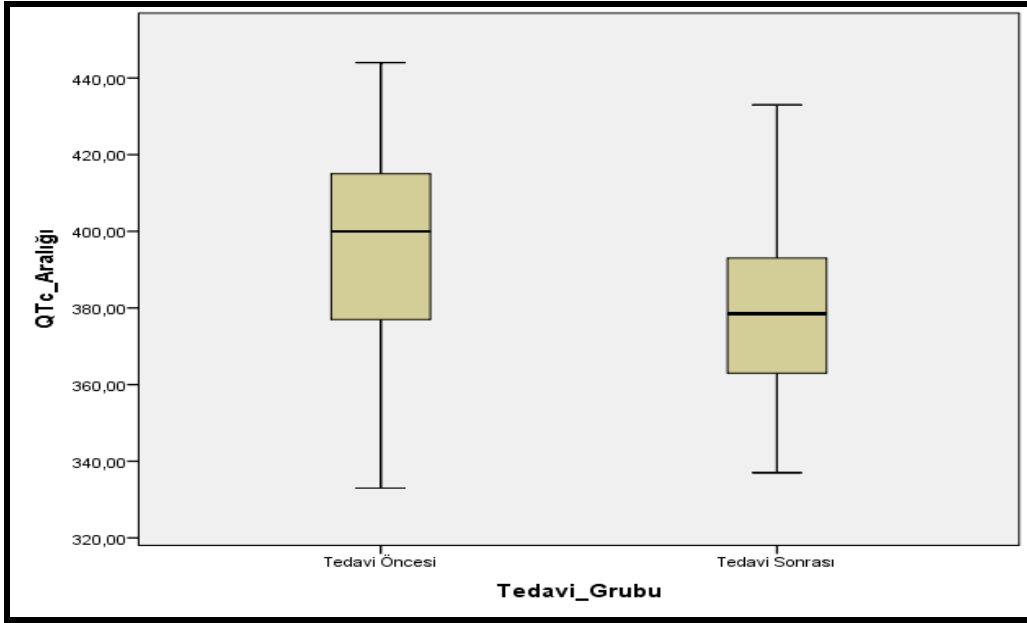
Elektrokardiyografik Parametre	Tedavi Öncesi (n=30)	Tedavi Sonrası (n=30)	P değeri
QT Aralığı (ms)	294,3±44,5	286,7±37,3	0,240
QTc Aralığı (ms)	396,6±29,4	381,6±24,4	0,010
Tp-e Aralığı (V2 derivasyon) (ms)	42,7±20,2	36,3±15,9	0,028
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) (ms)	61,3±22,2	50,0±14,6	0,001
Tp-e Aralığı (D2 derivasyon) (ms)	54,0±15,9	51,3±12,5	0,326
QT Dispersiyonu (ms)	35,3±13,6	33,3±10,9	0,573
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) / QTc Aralığı	0,2±0,1	0,1±0,0	0,002

\*Ortalama ± SD, p<0,05



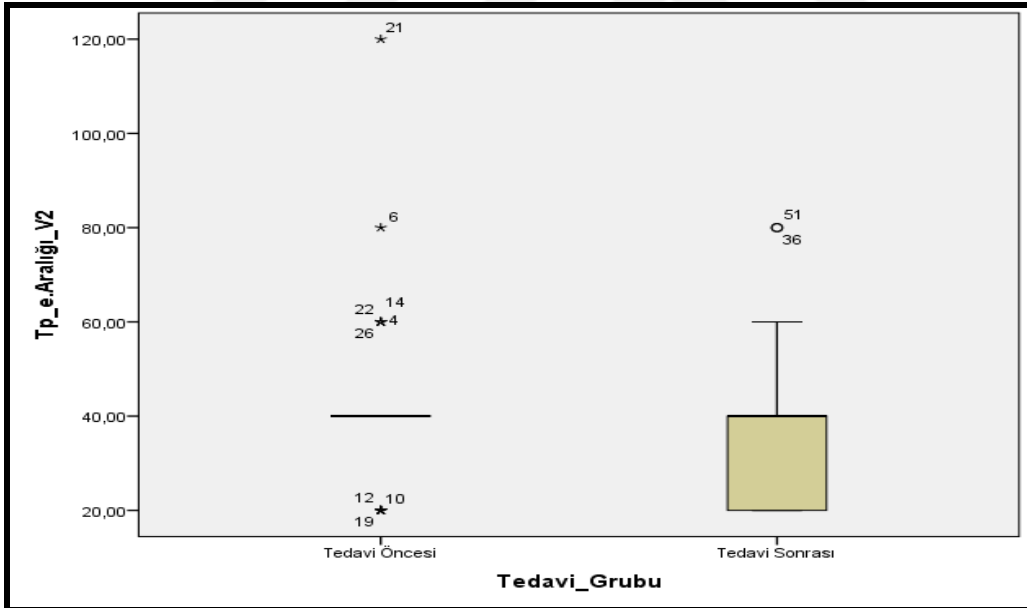
**Şekil 10.** Tedavi Öncesi ve Sonrası QT Aralığının Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası QT aralığı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p=0,240).



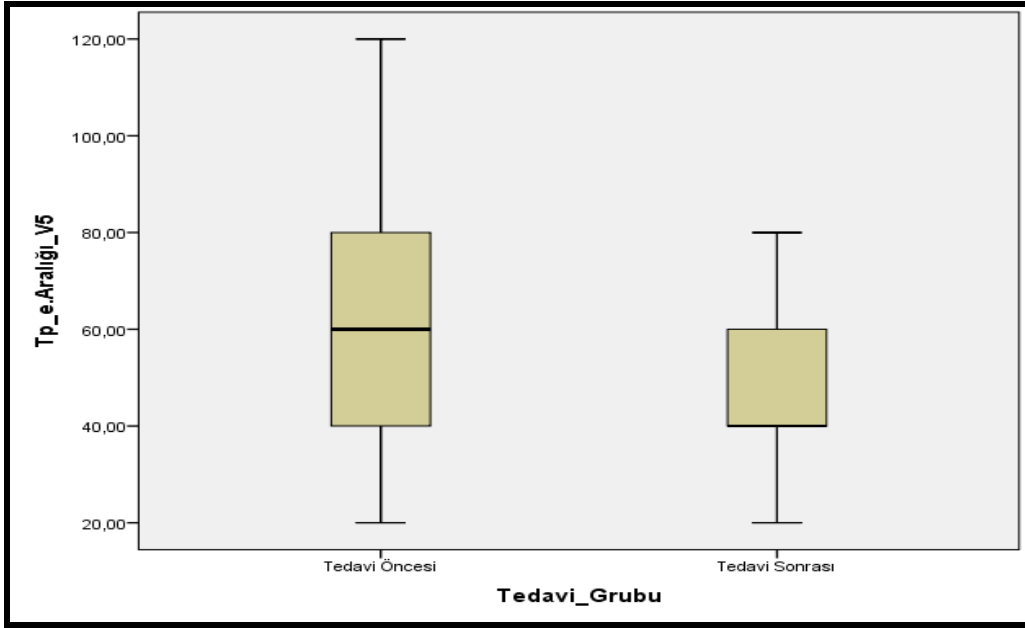
**Şekil 11.** Tedavi Öncesi ve Sonrası QTc Aralığının Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi QTc aralığı ortalaması, tedavi sonrasına göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p=0,010$ ).



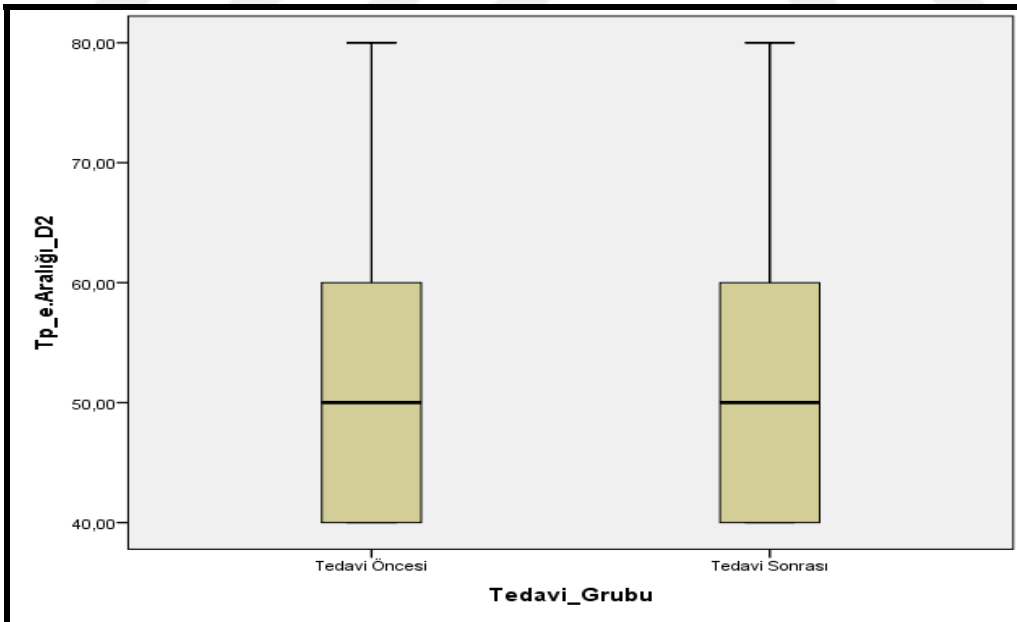
**Şekil 12.** Tedavi Öncesi ve Sonrası V2 derivasyonundaki Tp-e Aralığının Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi V2 derivasyonundaki Tp-e aralığının ortalaması, tedavi sonrasına göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p=0,028$ ).



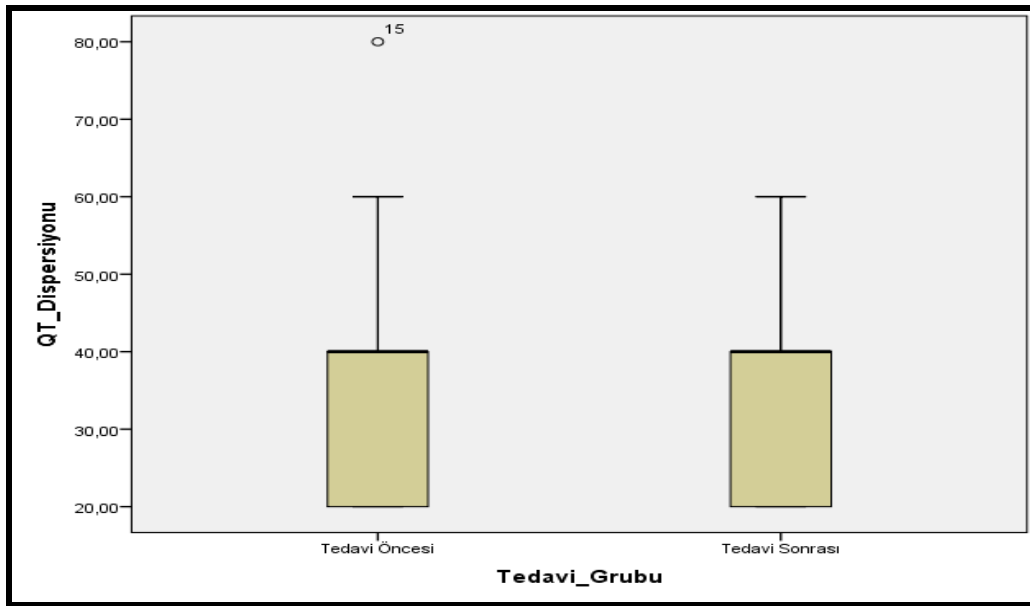
**Şekil 13.** Tedavi Öncesi ve Sonrası V5 derivasyonundaki Tp-e Aralığının Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının ortalaması, tedavi sonrasına göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p=0,001$ ).



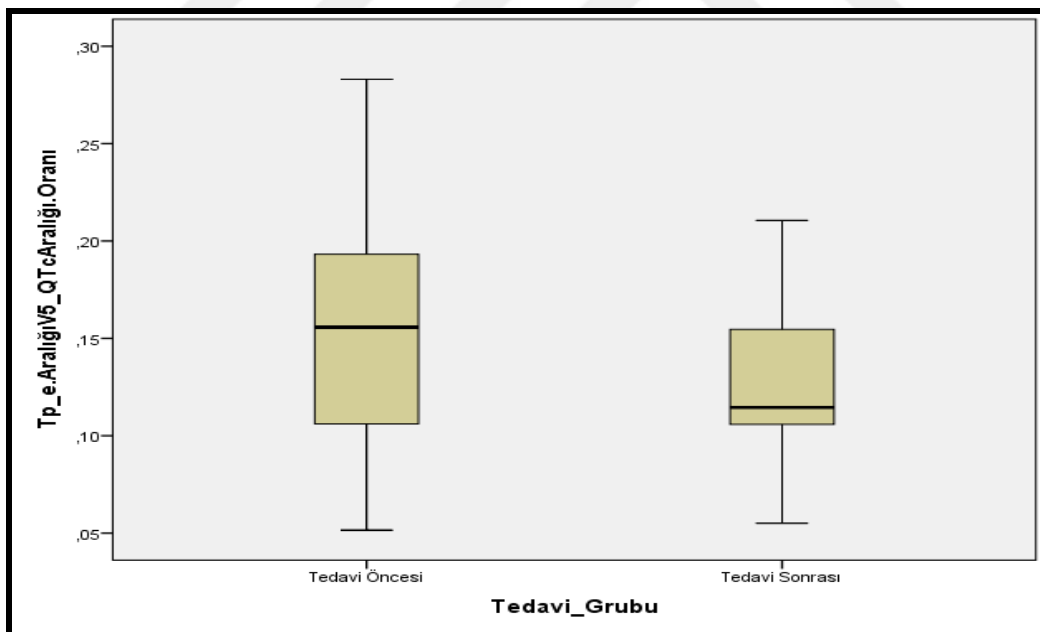
**Şekil 14.** Tedavi Öncesi ve Sonrası D2 derivasyonundaki Tp-e Aralığının Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası D2 derivasyonundaki Tp-e aralığının ortalaması arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ( $p=0,326$ ).



Şekil 15. Tedavi Öncesi ve Sonrası QT Dispersiyonu Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi ve sonrası QT dispersiyonu ortalaması arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ( $p=0,573$ ).



Şekil 16. Tedavi Öncesi ve Sonrası V5 Derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc Aralığına Oranının Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oran ortalaması, tedavi sonrasına göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ( $p=0,002$ ).

Araştırmaya dahil edilen erkek hastaların tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 17'de gösterilmiştir.

**Tablo 17.** Erkek Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Elektrokardiyografik Parametre	Tedavi Öncesi (n=19)	Tedavi Sonrası (n=19)	P değeri
QT Aralığı (ms)	290,5±44,9	285,3±36,4	0,581
QTc Aralığı (ms)	397,5±27,1	387,4±21,4	0,093
Tp-e Aralığı (V2 derivasyon) (ms)	44,2±21,7	37,4±14,8	0,075
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) (ms)	67,4±22,3	53,7±16,4	0,008
Tp-e Aralığı (D2 derivasyon) (ms)	56,8±16,7	51,6±13,8	0,132
QT Dispersiyonu (ms)	34,7±11,2	32,6±9,9	0,527
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) / QTc Aralığı	0,2±0,1	0,1±0,0	0,007

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Erkek hastalarda elektrokardiyografik parametrelerden QT aralığının, QTc aralığının, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığının, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığının ve QT dispersiyonunun tedavi öncesi ve sonrası anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edildi (Sırasıyla p=0,581, p=0,093, p=0,075, p=0,132 ve p=0,527). V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı ile V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranının tedavi öncesinde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (Sırasıyla p=0,008 ve p=0,007).

Araştırmaya dahil edilen kız hastaların tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 18'te gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Kız Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Elektrokardiyografik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Elektrokardiyografik Parametre	Tedavi Öncesi (n=11)	Tedavi Sonrası (n=11)	P değeri
QT Aralığı (ms)	300,9±45,3	289,1±40,4	0,325
QTc Aralığı (ms)	395,1±34,3	371,6±27,0	0,041
Tp-e Aralığı (V2 derivasyon) (ms)	40,0±17,9	34,5±18,1	0,257
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) (ms)	50,9±18,7	43,6±8,1	0,102
Tp-e Aralığı (D2 derivasyon) (ms)	49,1±13,8	50,9±10,4	0,655
QT Dispersiyonu (ms)	36,4±17,5	34,5±12,9	0,914
Tp-e Aralığı (V5 derivasyon) / QTc Aralığı	0,1±0,0	0,1±0,0	0,286

\*Ortalama ± SD, p<0,05

Kız hastalarda elektrokardiyografik parametrelerden QT aralığının, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığının, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığının, QT dispersiyonunun ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranının tedavi öncesi ve sonrası anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edildi (Sırasıyla p=0,325, p=0,257, p=0,102, p=0,655, p=0,914 ve p=0,286). Kız hastalarda QTc aralığının tedavi öncesinde anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edildi (p=0,041).

Yaş, tedavi öncesi hemoglobin, RBC, MCV, ferritin, fe, TDBK ile elektrokardiyografik parametrelerin korelasyonlarının dağılımı Tablo 19’da gösterilmiştir.

**Tablo 19.** Yaş, Tedavi Öncesi Hemoglobin, RBC, MCV, Ferritin, Fe, TDBK ile Elektrokardiyografik Parametrelerin Korelasyonlarının Dağılımı

Parametre		QT	QTc	Tp-e (V2)	Tp-e (V5)	Tp-e (D2)	QT Disp.	Tp-e (V5)/ QTc
Yaş	r	0,672	0,111	0,523	-0,045	0,127	-0,061	-0,059
	p	0,000	0,559	0,003	0,811	0,502	0,749	0,756
Hemoglobin	r	-0,132	-0,109	-0,036	0,193	0,216	-0,002	0,226
	p	0,487	0,568	0,850	0,308	0,253	0,991	0,230
RBC	r	-0,150	-0,346	-0,044	-0,256	-0,041	-0,229	-0,193
	p	0,465	0,084	0,831	0,207	0,844	0,261	0,344
MCV	r	-0,082	-0,038	0,009	0,301	0,188	0,205	0,319
	p	0,668	0,842	0,964	0,106	0,319	0,277	0,086
Ferritin	r	-0,251	-0,066	0,100	0,282	0,084	0,053	0,306
	p	0,181	0,729	0,599	0,131	0,657	0,779	0,100
Fe	r	0,306	0,118	0,091	0,165	0,248	-0,309	0,156
	p	0,136	0,574	0,667	0,431	0,232	0,132	0,457
TDBK	r	-0,060	-0,057	0,123	-0,486	-0,190	-0,016	-0,499
	p	0,776	0,787	0,559	0,014	0,364	0,940	0,011

Yaş ile tedavi öncesi QT aralığı arasında anlamlı pozitif yönde orta yüksek derecede doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,000$ ,  $r=0,672$ ). Yaş ile V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı arasında anlamlı pozitif yönde orta yüksek derecede doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,003$ ,  $r=0,523$ ). Yaş ile QTc aralığı, V5



derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,559$ ,  $p=0,811$ ,  $p=0,502$ ,  $p=0,749$  ve  $p=0,756$ ). Hemoglobin ile tedavi öncesi QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,487$ ,  $p=0,568$ ,  $p=0,850$ ,  $p=0,308$ ,  $p=0,253$ ,  $p=0,991$  ve  $p=0,230$ ). RBC ile tedavi öncesi QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,465$ ,  $p=0,084$ ,  $p=0,831$ ,  $p=0,207$ ,  $p=0,844$ ,  $p=0,261$  ve  $p=0,344$ ). MCV ile tedavi öncesi QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,668$ ,  $p=0,842$ ,  $p=0,964$ ,  $p=0,106$ ,  $p=0,319$ ,  $p=0,277$  ve  $p=0,086$ ). Ferritin ile tedavi öncesi QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,181$ ,  $p=0,729$ ,  $p=0,599$ ,  $p=0,131$ ,  $p=0,657$ ,  $p=0,779$  ve  $p=0,100$ ). Fe ile tedavi öncesi QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,136$ ,  $p=0,574$ ,  $p=0,667$ ,  $p=0,431$ ,  $p=0,232$ ,  $p=0,132$  ve  $p=0,457$ ). TDBK ile tedavi öncesi V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı arasında anlamlı negatif yönde düşük orta derecede doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,014$ ,  $r=-0,486$ ). TDBK ile tedavi öncesi V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı negatif yönde düşük orta derecede doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,011$ ,  $r=-0,499$ ). TDBK ile tedavi öncesi QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,776$ ,  $p=0,787$ ,  $p=0,559$ ,  $p=0,364$  ve  $p=0,940$ ).

Yaş, tedavi sonrası hemoglobin, RBC, MCV, ferritin, fe, TDBK ile elektrokardiyografik parametrelerin korelasyonlarının dağılımı Tablo 20'de gösterilmiştir.

**Tablo 20.** Yaş, Tedavi Sonrası Hemoglobin, RBC, MCV, Ferritin, Fe, TDBK ile Elektrokardiyografik Parametrelerin Korelasyonlarının Dağılımı

Parametre		QT	QTc	Tp-e (V2)	Tp-e (V5)	Tp-e (D2)	QT Disp.	Tp-e (V5)/ QTc
Yaş	r	0,638	-0,186	0,502	-0,115	0,017	0,056	-0,065
	p	0,000	0,324	0,005	0,544	0,928	0,768	0,733
Hemoglobin	r	0,306	-0,244	0,528	-0,316	-0,179	-0,114	-0,266
	p	0,100	0,193	0,003	0,089	0,343	0,548	0,155
RBC	r	-0,021	-0,277	0,006	-0,298	-0,241	-0,251	-0,246
	p	0,916	0,162	0,976	0,131	0,226	0,207	0,215
MCV	r	0,286	0,002	0,434	0,069	0,036	0,231	0,079
	p	0,125	0,991	0,017	0,716	0,851	0,220	0,679
Ferritin	r	-0,244	-0,133	-0,069	0,029	0,115	-0,048	0,064
	p	0,193	0,484	0,717	0,880	0,547	0,799	0,736
Fe	r	0,391	-0,047	-0,141	-0,136	0,012	-0,250	-0,132
	p	0,044	0,816	0,482	0,500	0,952	0,209	0,512
TDBK	r	-0,139	-0,198	-0,028	-0,198	-0,101	0,014	-0,172
	p	0,490	0,322	0,889	0,321	0,617	0,943	0,391

Yaş ile tedavi sonrası QT aralığı arasında anlamlı pozitif yönde orta yüksek derecede doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,000$ ,  $r=0,638$ ). Yaş ile V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı arasında anlamlı pozitif yönde orta yüksek derecede

doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,005$ ,  $r=0,502$ ). Yaş ile QTc aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,324$ ,  $p=0,544$ ,  $p=0,928$ ,  $p=0,768$  ve  $p=0,733$ ). Hemoglobin ile tedavi sonrası V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı arasında anlamlı pozitif yönde orta yüksek derecede doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,003$ ,  $r=0,528$ ). Hemoglobin ile tedavi sonrası QT aralığı, QTc aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,100$ ,  $p=0,193$ ,  $p=0,089$ ,  $p=0,343$ ,  $p=0,548$  ve  $p=0,155$ ). RBC ile tedavi sonrası QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,916$ ,  $p=0,162$ ,  $p=0,976$ ,  $p=0,131$ ,  $p=0,226$ ,  $p=0,207$  ve  $p=0,215$ ). MCV ile tedavi sonrası V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı arasında anlamlı düşük orta düzeyde doğrusal pozitif yönde korelasyon saptandı ( $p=0,017$ ,  $r=0,434$ ). MCV ile tedavi sonrası QT aralığı, QTc aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,125$ ,  $p=0,991$ ,  $p=0,716$ ,  $p=0,851$ ,  $p=0,220$  ve  $p=0,679$ ). Ferritin ile tedavi sonrası QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,193$ ,  $p=0,484$ ,  $p=0,717$ ,  $p=0,880$ ,  $p=0,547$ ,  $p=0,799$  ve  $p=0,736$ ). Fe ile tedavi sonrası QT aralığı arasında anlamlı pozitif yönde düşük orta düzeyde doğrusal korelasyon saptandı ( $p=0,044$ ,  $r=0,391$ ). Fe ile tedavi sonrası QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,816$ ,  $p=0,482$ ,  $p=0,500$ ,  $p=0,952$ ,  $p=0,209$  ve  $p=0,512$ ). TDBK ile tedavi sonrası QT aralığı, QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı, D2 derivasyonundaki Tp-e aralığı, QT dispersiyonu ve V5

derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oranı arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptanmadı (Sırasıyla  $p=0,490$ ,  $p=0,322$ ,  $p=0,889$ ,  $p=0,321$ ,  $p=0,617$ ,  $p=0,943$  ve  $p=0,391$ ).



## 5. TARTIŞMA

Anemi; hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerlerinin yaşa ve cinse göre normal ortalama değerlerinin iki standart sapma altında olması olarak tanımlanır (1). Demir eksikliği anemisi ise; vücuda giren demirin hemoglobin yapımı için yetersiz olması şeklinde tanımlanabilir. Hastalık yaşamın her döneminde görülmekle birlikte küçük çocuklarda ve kadınlarda sıktır (110). Demir eksikliğine sebep olan faktörler; yetersiz demir alımı veya diyetle alınan demirin yetersiz emilimi, vücuttaki demirin hızlı büyüme sonucu dilusyonu ve kan kaybıdır (111). Demir eksikliği tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde 0-4 yaş çocukların %30'u, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemiktir (16). Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA sıklığı % 15,2 ile % 62,5 arasında bildirilmiştir (12,13,17,18). Demir eksikliği anemisi prevalansı; sosyoekonomik düzey, anne sütü ile beslenme süresi, inek sütünün beslenmeye katıldığı yaş ve demirden zengin formül sütlerin kullanım sıklığı gibi nedenlere bağlı olarak ülkelerarası ve ülke içinde bölgeler arasında değişiklik gösterebilir(112). Demir, tüm vücutta yaygın olarak kullanıldığı ve esansiyel bir element olduğundan eksikliği ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Demir eksikliği anemisi vücutta klinik olarak bağışıklık, gastrointestinal, kardiyovasküler, kas iskelet ve santral sinir sistemi bulgularına yol açmakta ve hücresele düzeyde disfonksiyona neden olmaktadır (113,114).

Çocuklarda demir eksikliğinin geliştiği iki önemli evre süt çocukluğu ve adolesan dönemidir. Bu dönemlerin özelliği hızlı büyüme ve yetersiz demir alımıdır. Süt çocukluğu döneminde demir eksikliği anemisi kız ve erkeklerde eşit oranda görülürken adolesan yaş grubuna gelindiğinde kızlarda daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (115,14). Bunun nedeni kızlarda menstürasyon ile demir kaybının artmasıdır (116). Bizim araştırmamıza dahil edilen hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı.

Ancak 10 yaş ve üzeri çocukların %80'inin literatürle uyumlu olarak kız çocuklardan oluştuğu tespit edildi.

Demir eksikliği belirlenirken, hemoglobin ve hematokrit değerleri düşük bulunanlarda kesin tanıyı koymak için periferik yayma ve retikülosit sayımı, serum demiri ve demir bağlama kapasitesi değerlendirilmekte, transferrin saturasyonuna bakılmakta, gerekli durumlarda eritrosit protoporfirin düzeyi ve serum ferritin düzeyi ölçümü, kemik iliği aspirasyonu yapılarak demir depoları değerlendirilmektedir (117-119). Bizim araştırmamızda ise hastaların hemoglobin, kırmızı küre sayısı, MCV, ferritin, demir ve total demir bağlama kapasitesi değerleri çalışıldı.

Demir eksikliği anemisinde periferik kanda hipokromi, mikrositoz vardır. Mikrositoz ve hipokromi terimlerinin laboratuvar ölçümü olarak karşılığı serum MCV, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre bildirilen normal değerlerin altında seyretmesi olarak ifade edilmektedir (120). Eritrosit yapımı hemoglobin yapımıyla aynı derecede bozulmuştur. Hematokrit düşüktür. Serum demiri düşmüş, demir bağlama kapasitesi artmıştır. Transferrin saturasyon yüzdesi düşmüştür. Serum ferritin değerleri azalmış, eritrosit içi serbest protoporfirin artmıştır. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi vardır; mikronormoblastlar artmıştır. İlik demir depoları azalmıştır. Miyeloid ve megakaryositer seriler normaldir (110). Lozoff ve arkadaşları (121), Walter ve arkadaşları (122), Grindulus ve arkadaşlarının (123) yaptığı çalışmalarda anemik olan çocuklara 2-3 aylık demir tedavisi sonrası hematolojik değerlerde düzelmeye saptanmıştır. Bizim araştırmamızda da her iki cinsiyette tedavi sonrasında hemoglobin, MCV, ferritin ve demir parametreleri anlamlı düzeyde daha yüksek total demir bağlama kapasitesi daha düşük tespit edildi. Ancak kırmızı küre sayısındaki artış anlamlı düzeyde değildi.

Demir eksikliği ciddi kardiyak problemlere neden olabilen önemli bir risk faktörüdür (2, 3). Demir eksikliği anemisi klinik spektrumu asemptomatikten sol kalp disfonksiyonuna ve kalp yetmezliğine kadar değişebilir (4). Sol ventriküler disfonksiyonu ile beraber sinüs taşikardisi, T dalga ile atriyoventriküler ileti anormallikleri, erken supraventriküler ve ventriküler atımlar demir eksikliği anemisi olan yetişkinlerde gözlenmektedir (124-126). Çocuklarda konu hakkında kısıtlı bilgi olmasına rağmen anemili popülasyonda sol ventrikül sistolik, diastolik disfonksiyon, sinüs ve atriyal taşikardi bildirilmiştir (127-128).

Kardiyak elektrofizyolojideki son gelişmelerle ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümlere neden olan çeşitli hastalıkların patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına rağmen 12 derivasyonlu EKG halen en sık kullanılan, kolay erişilebilir, ekonomik primer tanı aracıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda atriyal depolarizasyon ve ventriküler repolarizasyonu gösteren p dalga dispersiyonu ve QT dispersiyonu gibi EKG parametrelerinin atriyal ve ventriküler aritmileri göstermede etkili olduğu belirtilmiştir (5-8). Değişik kliniklerde artan QT dispersiyonu malign ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümlerle ilişkilendirilmiştir (7,129,130). QT ve düzeltilmiş QT parametrelerinin yanısıra yeni ortaya çıkan Tp-e intervali gibi parametrelerin transmural repolarizasyonu gösteren önemli işaretler olduğu ortaya çıkmıştır (9,11). Araştırmamızda çocuklarda en sık görülen hastalıklardan biri olan demir eksikliği anemisi nedeniyle kliniğimize başvuran hastaların tedavi öncesi ve sonrası hematolojik değerleri ile tedavinin ve hastalık şiddetinin QT aralığı, düzeltilmiş QT aralığı, farklı derivasyonlarda Tp-e aralığı ve Tp-e aralığı/ QTc aralığı oranı gibi elektrokardiyografik parametrelere etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki mesafe olarak tanımlanmakta ve ventrikül depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin toplamını yansıtmaktadır (131,132). Doğuştan uzun QT sendromu, ani bebek ölüm sendromu ve iskemik kalp hastalıklarında QT uzunluğu ile ani ölüm arasındaki ilişki ayrıntılı olarak çalışılmıştır (133,134). Çocuklarda yaşa göre değerleri farklılık göstermekte ve kalp hızı ile ters orantılı olarak değişmektedir. Kalp hızının artması QT aralığının kısalmasına neden olurken, kalp hızının azalması QT aralığının uzamasına neden olur. Bu nedenle kalp hızının QT mesafesindeki etkisini ortadan kaldırmak için, kalp hızına göre QT aralığının düzeltilmesi (Corrected QT=QTc) gerekir. QT mesafesi uzamasının sistemik hastalıklar (DM, HT) ile ilişkisi, kötü prognoz göstergesi olması ve QT mesafesi uzayan hastalarda mortalitenin artması nedeniyle son zamanlarda ilgi çekici bir konu olmaya başlamıştır. Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda uzamış QT mesafesi ve ani kardiyak ölüm arasındaki ilişki bilinmektedir (135,136). Diyabetik hastalarda otonomik fonksiyon bozukluğu ve QT interval uzaması beklenmeyen ani ölümlerle ve total mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (137). Primer Mitral valv prolapsuslu (MVP) hastalarda QT mesafesinin arttığını gösteren birçok çalışma vardır(138). Demirel ve arkadaşlarının (139) araştırmasında

mitral valv prolapsuslu hasta grupta QT mesafesinin daha fazla olduğu ancak QT ve QTc mesafesinin hasta ile kontrol grup arasında anlamlı düzeyde farklı olmadığı tespit edilmiştir. Yontar ve arkadaşlarının (140) çalışmasında MVP'li çocukların QT aralığında uzama saptanmıştır. Son yapılan geniş çaplı araştırmalarda, inotropaların çoğunun uygulanmasının ardından gerekatriyal, gerekse ventriküler aritmilerin görülme sıklığında artış bildirilmiştir. Ancak bir araştırmada Dobutamin infuzyonu öncesi ve sonrasında çekilen EKG'lerde hesaplanan minimum QTc değerleri, maksimum QTc değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir (141). Başka bir çalışmada çocuklarda göğüs ağrısı olan ve olmayan gruplarla yapılan bir çalışmada 2 grup arasında QT ve QTc arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir (142). İşitme engelli çocuklar ile sağlıklı çocuklar karşılaştırıldığında işitme engelli olan çocuklarda QT süresi ve dispersiyonunun artmış olduğu bildirilmiştir (143-145). Diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati (CAN) ve QT uzaması arasındaki ilişki önceki yayınlarda çalışılmış olup basitçe QTc'i değerlendirerek diyabetik hastalarda CAN varlığının tespit edilebileceği söylenmiştir(146,147). Başka bir araştırmada nefes tutma nöbetleri olan çocukların QT aralığı daha uzun bulunmuştur (148). Demir eksikliği anemili çocuklarla yapılan bir çalışmada da ferritini en düşük olan grupta QT ve QTc aralığı en yüksek bulunmuştur (149). Tüm bu çalışmalar ortaya koymuştur ki QT intervalindeki uzama bizlere kardiyak patolojilerin erken tanısını koymada hız kazandırmaktadır. Bizim araştırmamızda ise demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası QT aralığı arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi, ancak tedavi öncesindeki QTc aralığı, tedavi sonrasına göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi.

QT dispersiyonu (QTd), 12 derivasyonlu EKG'de, en uzun ve en kısa QT mesafesi arasındaki fark olarak tanımlanır. Repolarizasyonu gösteren QT mesafeleri arasındaki bu fark, uniform olmayan ventrikül repolarizasyonunu gösterir ve ciddi ventriküler aritmi oluşumuna zemin hazırlayabilir. İlk kez 1985'te Campebell ve arkadaşları (150) tarafından QT mesafeleri arasında fark olduğu gösterilmiş ve 1990 yılında bu farka Day ve arkadaşları (151) tarafından QTd adı verilmiştir. QT dispersiyonu kolay uygulanan, girişimsel olmayan ve hızlı sonuç alınabilen bir yöntemdir ve geleneksel yöntemlerde aritminin gösterilemediği hastalarda da aritmi riskinin saptanmasında yararlı olabilmektedir. Birçok hasta grubunda yapılan çalışmalarda uzamış QTd'nin ciddi aritmi



riski ile ilişkili olduğu, hastalık ve ölüm oranının önceden tahmin edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (152,153). Kulan ve arkadaşlarının (154) yapmış olduğu 64 serilik bir çalışmada primer MVP hastalarının QT dispersiyonu değerleri, kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuştur. Zouridakidis ve arkadaşları (155) 89 hastayı mitral ön kapak kalınlığı ve mitral kapak prolapsusu derecesine göre ekokardiyografi yardımıyla sınıflamışlar ve sınıflamalarına göre ciddi boyutta MVP'si olan hastalardaki QT dispersiyonunun diğerlerine oranla artmış olduğunu görmüşler. Aynı hasta grubunda ciddi MVP'si olan hastaların holter monitörizasyonunda da daha komplike ventriküler atımlar olduğu gözlemlenmiştir. Mitral valv prolapsusu olan hastalarda QT dispersiyonunun farklı 3 çalışmada da normal bireylere göre daha uzun olduğu bulunmuştur (139,140,156). Kulan ve arkadaşları (154) ile Çetinkaya ve arkadaşlarının (157) araştırmalarında primer MVP'li erişkin hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında QTd açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dobutaminin hem miyokart enfarktüsü hem de canlı miyokardı olan hastalarda QTd'yi arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (158-162). Levosimendanın ise akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarında tedavi öncesi ve tedavi bitiminde çekilen EKG'lerinde hesaplanan QTdispersiyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(141). Göğüs ağrısı olan ve olmayan çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada QT dispersiyonları arasında anlamlı düzeyde farklılık tespit edilmemiştir (142). QT dispersiyonu doğuştan işitme engelli olan bireylerde sağlıklı bireylere göre daha uzun bulunmuştur (151). Nefes tutma nöbetleri olan çocuklarda QTd'nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (148). Bir araştırmada 3 grup arasında ferritini en düşük olan grupta QTd'nin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (149). Bizim araştırmamızda ise demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tedavi öncesi ve sonrası QT dispersiyonları arasında anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. QT mesafesi ve dispersiyonu ile ilgili çelişkili sonuçların, yapılan çalışmalarda farklı ölçüm tekniklerinin kullanılmasından ve T dalgasının sonunun belirlenmesindeki zorluktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Aksiyon potansiyelinin süresi orta miyokardiyal M hücrelerinde diğer miyositlere oranla daha uzundur. Repolarizasyon en erken epikardiyal hücrelerde başlar. Epikardiyal aksiyon potansiyeli EKG'de T dalgasının piki ile orta miyokardiyal aksiyon potansiyelinin sonu ise T dalgasının sonu ile temsil edilir. Böylelikle, TP-e intervali transmural depolarizasyonunun bir göstergesidir (163,164). TP-e intervalinin uzaması

daha önce Brugada sendromu, uzun QT sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, perkütan koroner girişim yapılan hastalar ve obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda gösterilmiştir (163-168). TP-e intervalinin uzaması ventriküler aritmojenezis ve ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir (169-171). Karaağaç ve arkadaşları (172) Tp-e aralığını, metabolik sendrom ve non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda uzun bulmuşlardır. Yontar ve arkadaşları (139) ile Demirel ve arkadaşları (140) çalışmalarında mitral valv prolapsuslu hastalarda Tp-e aralığını daha yüksek bulmuştur. Karadeniz ve arkadaşlarının (149) araştırmasında ferritini en düşük grupta Tp-e aralığı anlamlı düzeyde en yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemili çocuklarda V2 ve V5 derivasyonlarında Tp-e aralığı tedavi öncesindeki bireylerde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. D2 derivasyonunda Tp-e aralığı tedavi öncesi ve sonrası anlamlı düzeyde farkgöstermemiştir.

Her ne kadar QT süresi ve Tp-e aralığı ventriküler repolarizasyonu gösterse de, yeni olarak Tp-e/QT oranının repolarizasyon anormalliklerini daha iyi gösterebileceği belirtilmiştir (11). Aynı zamanda bu oran değişik kardiyak hastalıklarda ventriküler aritmojenezis ve ani ölümle ilişkilendirilmiştir (170,171, 173,174). Yeni yayınlarda, QT vücut ağırlığı ve kalp hızına göre de farklılık gösterebileceğinden, Tp-e/QT oranının kalpteki dinamik değişikliklerden bağımsız olması nedeniyle QT yerine kullanılması önerilmiştir (11). Karaağaç ve arkadaşları Tp-e/ QT oranını metabolik sendrom ve non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda uzun bulmuşlardır. Yine normal koroner arterleri olan metabolik sendrom hasta grubunda kontrol grubuna göre Tp-e/QT oranı daha uzun bulunmuştur (172,175). Balcı ve arkadaşlarının (176) araştırmasında metabolik sendromlu hastalarda Tp-e/QTc oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Yontar ve arkadaşları (140) ile Demirel ve arkadaşlarının (139) araştırmasında MVP'li hastalarda Tp-e/QT oranı yüksek bulunmuştur. Demirel ve arkadaşları (139) çalışmalarında mitral regürjitasyon derecesi ile Tp-e/QT oranını korele bulmuştur. Tp-e/QT oranı Brugada sendromu, uzun QT sendromu ve hipertrofik kardiyomiyopatide artmaktadır (164,166,177). Bizim çalışmamızda ise kalbi etkileyen diğer hastalıklarda olduğu gibi demir eksikliği anemili çocuklarda tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında Tp-e/QT oranı anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.

Hastalık şiddeti ile elektrokardiyografik değerler arasında da farklı çalışmalarda korelasyonlar tespit edilmiştir. Balcı ve arkadaşlarının araştırmasında metabolik

sendrom skoru ile QTc, Tp-e aralığı ve Tp-e/QTc oranı arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanmıştır(175). Başka bir araştırmada çocuklarda ferritin ile QT, QTc aralığı, QT dispersiyonu ve Tp-e aralığı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak hemoglobin, hematokrit ile QT aralığı arasında negatif korelasyon saptanmıştır(116).Bizim araştırmamızda da tedavi öncesi total demir bağlama kapasitesi ile V5 derivasyonundaki Tp-e aralığı ile Tp-e(V5)/QTc oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Tedavi sonrasında hemoglobin ve MCV ile V2 derivasyonundaki Tp-e aralığı arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı.



## 6. SONUÇ

Sonuç olarak DEA dünyada ve Türkiye’de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Demir eksikliği anemisi, ciddi kardiyak problemlere yol açabilen önemli bir risk faktörüdür. Demir eksikliği anemisi tanısı alan hastalar asemptomatik olabileceği gibi sol kalp disfonksiyonuna hatta kalp yezmezliğine kadar ilerleyebilen geniş bir klinik spektrumla karşımıza gelebilirler. Bazı hastalıkların elektrokardiyografik parametreleri nasıl etkilediği daha önce çalışılmış ancak demir eksikliği anemisi ile ilişkisini çalışan kısıtlı sayıda araştırma vardır. Araştırmamızda DEA tanısı alan hastalardaki elektrokardiyografik yeni belirteçlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki bazı değişkenliklerini tespit ettik. Araştırmaya dahil edilen bireylerin %36.7’si (n:11) kız; %63.3’ü (n:19) erkek cinsiyetteydi. Araştırmaya dahil edilen bireylerin tedavi öncesi QTc aralığı, V2 derivasyonundaki Tp-e aralığının ortalaması, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının ortalaması, V5 derivasyonundaki Tp-e aralığının QTc aralığına oran ortalaması, tedavi sonrasına göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.

Demir eksikliği anemisi tanısı alan hastaların kardiyak parametrelerin yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim araştırmamızdaki küçük örneklem büyüklüğü bu çalışmanın majör kısıtlılıklarından birisidir. Demir eksiliğindeki hematolojik parametreler ile elektrokardiyografik parametrelerin ilişkileri ve merkezimizin deneyimleri bu araştırmada yeniden gözden geçirilmiştir. Ancak bu konuda geniş serilerle, çok merkezli ve farklı birimlerin dahil edildiği ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. In: Nathan DG, Oski FA eds. Hematology of Infancy and Childhood. 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 430-476, 15, 55
2. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:27–33.
3. Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, Heathway ML, Motosko M, Sappington A, et al. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of betablockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol* 2002; 2:1–10.
4. Jankowska EA, Ponikowski P. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin* 2010; 6:295–304.
5. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135:733–738.
6. Ozer N, Aytemir K, Atalar E, Sade E, Aksoyek S, Ovunc K Oto A ve ark. P-wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* .2000; 23:1109–1112.
7. Bluzaitė I, Brazdionyte J, Zaliunas R, Rickli H, Ammann P. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Med Kaunas* 2006; 42:450–454.
8. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM. QT interval dispersion: a noninvasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994; 71:511–514.
9. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008; 41:575–580.

10. Lubinski A, Kornacewicz-Jach Z, Wnuk-Wojnar AM, Adamus J, Kempa M, Królak T, et al. The terminal portion of the T wave: a new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1957–1959.
11. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41:567–574.
12. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 1997.
13. Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. *Çoc Sağ ve Hast Der* 2000; 43: 3- 13.
14. Lanskowsky P. Iron Deficiency Anemia : In manual of pediatric Hematology and Oncology,. 2011(Fifth Edition):38-58.
15. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014; 123:615-624.
16. World Health Organization. Iron deficiency anemia: Methods of assessing iron status, 2001.
17. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 1996; 5: 249-59.
18. Gür E, Yıldız I, Celkan T. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. *J Trop Pediatr*. 2005; 51: 346-50.
19. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2003;25; 327- 345.
20. Acharya J, Panchard NA, Taylor JA, Thompson PR, Pearson TC. Red cell lipid peroxidation and antioxidant enzymes in iron deficiency. *Eur J Haematol* 1991; 47: 287-91
21. Yıldız İ. Demir Eksikliği Anemisi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2009; 44 : 14-8.

22. Avcı Z. Karaciğer Nakli Yapılan Çocuklarda Serum Prohepsidin Düzeyinin Eritrosit Göstergeleri, Serum Demir Değişkenleri ve Karaciğer Demir Yoğunluğu İle İlişkisinin Araştırılması. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2008.
23. Uysal Z. Hepsidin ve demir metabolizması. Türk Hematoloji Derneği 6. İlk Basamak Kursu 2007;9-15.
24. Mackenzie B, Garrick MD. Iron Imports. II. Iron uptake at the apical membrane in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005; 289 : 981-6.
25. Canonne-Hergaux F, Gruenheid S, Govoni G, Gros P. The Nramp1 protein and its role in resistance to infection and macrophage function. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999; 111 : 283-9.
26. Vatandaş ve ark. Hayatın ilk yılında demir profilaksisi ve anemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50:12-15.
27. Ünal S, Yetkin S. Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2004;16:327-45. Hagar W, Theil EC, EP Vichinsky. Diseases of iron metabolism. *Pediatr Clin N Am*. 2002;4:893-909.
28. Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 2018;131(8):899-910.
29. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704):2090-2093.
30. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab*. 2008;8(6):502-511.
31. Pagani A, Vieillevoys M, Nai A, et al. Regulation of cell surface transferrin receptor-2 by iron-dependent cleavage and release of a soluble form. *Haematologica*. 2015;100(4):458-465.

32. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood*. 2013;122:885-892.
33. Kazal L.A Prevention of iron deficiency in infants and toddlers, *American Family Physician* 2002;66:1217-24.
34. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *British Journal of Haematology*. 1999; 105: 19-26.
35. Gümrük F, Altay Ç: Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*.1995;3:265-285.
36. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias.In:Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of Infancy and Childhood* (5th ed.) Philadelphia: WB Saunders, 1998;430-76.
37. Andrews N, Ullrich CK, Fleming MD. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia in Nathan and Oski's *Hematology of infancy and childhood*. Orkin S, Nathan D, et al. 7th ed.Philadelphia: Saunders, 2009: 521-70.
38. Will AM. Iron metabolism, sideroblastic anemia and iron overload.In: Lilleyman J, Hann I, Blanchette V (eds). *Pediatric Hematology*.Second ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 105-26.
39. Turker G, Sarper N, Gokalp AS, Usluer H. The effect of early recombinant erythropoietin and enteral iron supplementation on blood transfusion in preterm infants.*Am J Perinatol*. 2005;22:449-55.
40. Ulku B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.U. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul,2001; 23-32.
41. Skikne BS. Circulating transferrin receptor assay-- coming of age *Clin Chem*. 1998;44: 7-9.
42. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management.*Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:122-8. 11. Mast AE, Blinder MA, Gronowaki AM, et al.



Clinical utility of soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45–51.

43. Uysal Z. Çocukluk döneminde anemi ve ayırıcı tanısı. *Türk Çocuk Hematoloji Dergisi* 2007; 1: 40- 47.

44. Boyd D, Vecoli C, Belcher DM, Jain SK, Drysdale JW. Structural and functional relationships of human ferritin H and L chains deduced from cDNA clones. *J. Biol. Chem.* , 1985;260:11755- 1761.

45. Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In:Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. *Williams Hematology*, 6th edn.USA:McGraw-Hill,2001:295-30

46. Ned RM, Swat W, Andrews NC. Tf receptor 1 is differentially required in lymphocyte development. *Blood*. 2003;102:3711-3718.

47. Shaw GC, Cope JJ, Li L, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature*. 2006;440:96-100.

48. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood Sixth Edition*, 2003;409-417 5.

49. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-1843.

50. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387:907-916.

51. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fifth edition. Academic Pres. New York. 2011: 38- 57.

52. Siimes MA, Vuouri E, Kuitunen P. Breast milk iron: a declining concentration during the course of lactation. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 29-31.

53. Celada A, Busset R, Gutierrez J, et al. No correlation between iron concentration in breast milk and maternal iron stores. *Helv Paediatr Acta* 1982; 37: 11-6.

54. Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. *J Pediatr* 1977; 91: 36-9.
55. Lanzkowsky P. Iron Deficiency Anemia. In: Lanzkowsky P: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Second ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 35-51.
56. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40:569-571.
57. Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease *TMPRSS6* is required to sense iron deficiency. *Science*. 2008;320: 1088-1092.
58. Folgueras AR, de Lara FM, Pendas AM, et al. Membrane-bound serine protease matrilysin-2 (*Tmprss6*) is an essential regulator of iron homeostasis. *Blood*. 2008;112:2539-2545.
59. Camaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias. *Br J Haematol*. 2016; 172:512-523.
60. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123:326-333.
61. Soranzo N, Spector TD, Mangino M, et al. A genome-wide meta-analysis identifies 22 loci associated with eight hematological parameters in the HaemGen consortium. *Nat Genet*. 2009;41:1182-1190.
62. Benyamin B, Esko T, Ried JS, et al; InterAct Consortium. Novel loci affecting iron homeostasis and their effects in individuals at risk for hemochromatosis (published correction appears in *Nat Commun*. 2015;6: 6542). *Nat Commun*. 2014;5:4926.
63. Traglia M, Girelli D, Biino G, et al. Association of *HFE* and *TMPRSS6* genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. *J Med Genet*. 2011;48: 629-634.
64. Sorensen E, Rigas AS, Thorner LW, et al. Genetic factors influencing ferritin levels in 14,126 blood donors: results from the Danish Blood Donor Study. *Transfusion*. 2016;56:622-627. IRON.

65. Ağaoğlu L. Demir eksikliği anemisi. Editör: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2,3.B. İzmir: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002: 1051- 54.*
66. Schwartz E. Iron deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman NM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics 16th edition, WB Saunders Company Philadelphia USA, 2000; 1469- 71.*
67. Behrman R: Diseases of the blood, in Kliegman R, Nelson W, Vaughan V (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics 14 th ed. Philadelphia: VV.B.Saunders Co. 2004;1614-1616.*
68. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr 2001; 131: 649- 68.*
69. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol 2006; 13: 158– 65.*
70. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, editors. *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004; 123- 30.*
71. Burden MJ, Westerlund AJ, Armony-Sivan R, Nelson CA, Jacobson SW, Lozoff B. An eventrelated potential study of attention and recognition memory in infants with iron-deficiency anemia. *Pediatrics 2007; 120: 336- 45.*
72. Oski FA. Nutritional iron deficiencies. Differential diagnosis of anemia. *Hematology of Infancy and Childhood. 6th Edition Vol 1. Philadelphia: WB Saunders Co.2000.*
73. Lanzkowsky P. Hematologic Reference Values. Ed: Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3 th edition, pp.751-73, Academic Press, California, 2000.*
74. R'Zik S, Loo M, Beguin Y. Reticulocyte Tf receptor (TfR) expression and contribution to soluble TfR levels. *Haematologica, 2001; 86: 244-51.*

75. Matsui K, Bonifant JJ, Reay PA, et al. Low affinity interactions of peptide- MHC complexes with T cell receptors. *Science* 254;1788-1791,1991.
76. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Heparin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016;127:2809-2813.
77. Robert SH, Kenneth AA, Henry MR. Iron deficiency anemia. In: Robert SH, Kenneth AA, Henry MR, editors. *Hematology in clinical practice: a guide to diagnosis and management*. New York: McGraw-Hill Companies, 2005: 53-64.
78. Özdemir N. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. *Türk Ped Arş* 2015; 50: 11- 9.
79. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look A.T. Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co.2003; 6: 456- 97.
80. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 265- 87.
81. Behrman R: Diseases of the blood, in Kliegman R, Nelson W, Vaughan (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics* 14 th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Co.2004;1614-1616.
82. *Cellular and Molecular Immunology*. Abul K.Abbas. Andrew H.Lichtman.Jordan S.Pober. WB.Saunders 2012;16-20.
83. Iron fortification of infant formulas. *American Academy of Pediatrics.Pediatr* 1999; 104: 119-23.
84. Pizarro F, Yip R, Dallman PR, et al. Iron status with different infant feeding regimen: Relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991; 118: 687-92.
85. Guyton AC, Hall JE. Rhythmic excitation of the heart. In: Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of medical physiology*, 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2006: 116- 22.

86. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases* 2015;3:705–720.
87. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998;135:733–738.
88. Ozer N, Aytemir K, Atalar E, Sade E, Aksoyek S, Ovunc K Oto A ve ark. P-wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1109–1112.
89. Bluzaitė I, Brazdžionytė J, Zaliūnas R, Rickli H, Ammann P QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease. *Med Kaunas* 2006;42:450–454.
90. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM QT interval dispersion: a noninvasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 1994;71:511–514.
91. Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *J Electrocardiol* 2008;41:575–580.
92. Lubinski A, Kornacewicz-Jach Z, Wnuk-Wojnar AM, Adamus J, Kempa M, Królak T, et al. The terminal portion of the T wave: a new electrocardiographic marker of risk of ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1957–1959.
93. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan GX T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567–574.
94. Yan GX, Antzelevitch C Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation* 1998;98:1928–1936.
95. Castro Hevia J, Antzelevitch C, TornosBarzaga F, Dorantes Sanchez M, DorticosBalea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1828–1834.

96. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K, et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002;25:335–339.
97. Ulger Z, Aydinok Y, Levent E, Gurses D, Ozyurek AR Evaluation of QT dispersion in beta thalassemia major patients. *Am J Hematol* 2006; 81:901–906.
98. Simsek H, Gunes Y, Demir C, Sahin M, Gumrukcuoglu HA, Tuncer M The effects of iron deficiency anemia on P wave duration and dispersion. 2010; *Clinics* 65:1067–1071.
99. Park MK, Guntheroth G. Hypertrophy. In: Park MK, Guntheroth G (eds). *How to read pediatric ECGs*, 3rd edition. St Louis: Mosby-Year Book Inc, 1992; 56- 74.
100. Dilaveris P, Gialafos EJ, Sideris S, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135:733–8.
101. Gialafos JE, Dilaveris PE, Gialafos EJ, et al. P dispersion: a valuable electrocardiographic marker for the prediction of paroxysmal lone atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999; 4: 39–45.
102. Bazett HC. Analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1918; 7: 353- 70.
103. Antselevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17: 43-51.
104. Reardon M, Malik M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol* 1996; 19: 949-52.
105. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88: 782-784.
106. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1749-66.

107. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-344.<http://dx.doi.org/10.1136/hrt.63.6.342>.

108. Malik M, Batchvarov VN, et al. Measurement, Interpretation and Clinical Potential of QT Dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1749-66.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00962-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00962-1)

109. Kors J.A. Ritsema van eck The meaning of the tp-tpe interval and its diagnostic value *Journal of elektrokardiyoloji* 2008.41.575-580.

110. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2. 2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri* 1993: 347-363.

111. Dallman PD. Iron Deficiency. Nutritional Anemias In. Rudolph AM, Hoffman JIE, eds. *Rudolph's Pediatrics 20th edition*, 1996; 1176-1180.

112. Oski F A. Iron Deficiency in Infancy and Childhood. *N engl. J Med* 1993; 329: 190- 193.

113. Jacobs P, Wood L. Hematology of malnutrition, part one. *Dis Mon* 2003;49:555-618.

114. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49:1573-8.

115. Balcı YI, Karabulut A, Gürses D, Çövüt IE. Prevalance and risk factors of anemia among adolescents in Denizli, Turkey. *Iran J Pediatr.* 2012; 22: 77-81.

116. Balarajan YS, Fawzi WW, Subramanian SV. Changing patterns of social inequalities in anaemia among women in India: crosssectional study using nationally representative data. 2013; 3

117. Ball JW, Bindler RC. *Child Health Nursing*. New Jersey: Pearson Education Inc 2006:1004.

118. Bryant, R. The Child with Hematologic or Immunologic Dysfunction. In M. J. Hockenberry, D. Wilson, M. L. Winkelstein (Ed.). *Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. USA. 2005; 2: 939-943.

119. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Human Development*. 2008; 84, 479–485.

120. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lowe limit of normal of the blood hemoglobin concentration. *Blood*. 2006; 107: 1747-50.

121. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, Meclish OK, Kuhnert PM, Timenez E, Et al. Iron deiciency Anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance *pediatrics* .1987: 79: 981-95.

122. Grindulis H, Scott PH, Belton NR, Wharton BA. Combined Deficiency of Iron and Vitamin D in Asian Toddlers. *Archives of Disease in Childhood*. 1986; 61:843-848.

123. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Percles CG. Iron Deficiency Anemia Advers Effect on Infant Psychomotor Developoment *Pediatrics*. 1989; 84: 7-17.

124. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex Heart Inst J*. 2006; 33:340–344.

125. Kikuchi M, Inagaki T. Atrial natriuretic peptide in aged patients with iron deficiency anemia. *Arch Gerontol Geriatr* .1999;28:105–115.

126. Mehta BC, Panjwani DD, Jhala DA. Electrophysiologic abnormalities of heart in iron deficiency anemia. Effect of iron therapy. *Acta Haematol*. 1983;70:189–193.

127. Hayashi R, Ogawa S, Watanabe Z, Yamamoto M. Cardiovascular function before and after iron therapy by echocardiography in patients with iron deficiency anemia. *Pediatr Int*. 1999;41:13–17.

128. Schinasi DA, Schapiro E, Shah M. Ectopic atrial tachycardia in an infant with transient erythroblastopenia of childhood. *Pediatr Emerg Care*. 2011; 27:657–659.



129. Ulger Z, Aydinok Y, Levent E, Gurses D, Ozyurek AR. Evaluation of QT dispersion in beta thalassemia major patients. *Am J Hematol.* 2006; 81:901–906.

130. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:61–66.

131. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6: 378-88.

132. Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 17B-22B.

133. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J.* 1985; 109: 399-411.

134. Chugh SS, Reinier K, Singh T, Uy-Evanado A, Socoteanu C, Peters D et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation* 2009; 119: 663- 70.

135. Barr CS, Nass A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet.* 1994;343:327-9.

136. Vlay SC, Mallis GI, Brown EJ, Cohn PF. Documented sudden cardiac death in prolonged Q-T syndrome. *Arch Intern Med* 2002;144:833-4.

137. Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. *Br Heart J* 1988; 59:379-83.

138. Guven B, Guler Eroglu A, Babaoglu K, Demir T, Guzeltas A, Öztunc F et al. QT Dispersion and Diastolic Functions in Differential Diagnosis of Primary Mitral Valve Prolapse and heumatic Mitral Valve Prolapse. *Pediatr Cardiol.* 2008; 29:352–358.

139. Demiroglu M, Karadeniz C, Ozdemir R, Coban S, Katipoğlu N, Yozgat Y et al. Prolonged Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Children with Mitral Valve Prolapse. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37:1169–1174.

140. Yontar OC, Karaagac K, Tenekecioglu E, Tutuncu A, Demir M, Melek M. Assessment of ventricular repolarization inhomogeneity in patients with mitral valve prolapse: value of T wave peak to end interval. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7:2173–2178.
141. Paksoy F, Ulaş T, Tursun İ, Dal MS, Öztekin E, Borlu F. The effect of levosimendan and dobutamine treatment on QT dispersion in patients with decompensated heart failure: a prospective study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 16-22.
142. Akalın F, Turan S. Çocuklarda idiyopatik göğüs ağrısında EKG bulguları ve QT dispersiyonu. *Turk Arch Ped*. 2009; 44: 53-6.
143. Linker NJ, Colonna P, Kekwick CA, Till J, Camm AJ, Ward DE. Assessment of QT dispersion in symptomatic patients with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 1992; 69:634-638.
144. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*. 1994; 89:1681-1689.
145. Tuncer C, Çokkeser Y, Komsuoglu B, Özdemir R, Güven A, Pekdemir H et al. Assessment of Ventricular Repolarization in Deaf–Mute Children. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:135-140.
146. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diab Care*. 1988;11:592-597.
147. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016; 53: 737-44.
148. Akalin F, Turan S, Güran T, Ayabakan C, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in breath-holding spells. *Acta Paediatr*. 2004; 93:770–774.

149. Karadeniz C, Özdemir R, Demirel M, Katipoğlu N, Yozgat Y, Meşe T et al. Low iron stores in otherwise healthy children affect electrocardiographic markers of important cardiac events. *Pediatr Cardiol.* 2017; 38: 909–914.
150. Mirvis DM. Spatial variation of QT intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 625- 31.
151. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990; 63: 342- 4.
152. Pljevic D, Smalcelj A, Durakovic Z, Goldner V. QT dispersion, daily variations, QT interval adaptation and late potentials as risk markers for ventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 1997; 16: 1343-9.
153. Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P, Nava A. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 973-6.
154. Kulan K, Komsuoglu B, Tuncer C, Kulan C. Significance of QT dispersion on ventricular arrhythmias in mitral valve prolapse. *Int J Cardiol.* 1996; 54:251–257.
155. Zouridakis EG, Parthenakis FI, Kochiadakis GE, Kanoupakis EM, Vardas PE. QT dispersion in patients with mitral valve prolapse is related to the echocardiographic degree of the prolapse and mitral leaflet thickness. *Europace.* 2001; 3:292–298.
156. İmamoğlu EY, Eroğlu AG. Primer mitral kapak prolapsusu olan çocuklarda QT dispersiyonu ve ventriküler aritmiler QT dispersion and ventricular arrhythmias in children with primary mitral valve prolapse .*Turk Pediatri Ars.* 2016; 51: 135-41.
157. Cetinkaya M, Semizel E, Bostan O, Cil E. Risk of vasovagal syncope and cardiac arrhythmias in children with mitral valve prolapse. *Acta Cardiol* 2008; 63: 395-8.
158. Takase B, Masaki N, Hattori H, Ishihara M, Kurita A. Usefulness of automatic QT dispersion measurement for detecting exercise-induced myocardial ischemia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 189-95.

159. Lancellotti P, Bilge AR, Mipinda JB, Pierard LA. Significance of dobutamine-induced changes in QT dispersion early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 939-43.
160. Ikonomidis I, Athanassopoulos G, Karatasakis G, Manolis AS, Marinou M, Economou A, et al. Dispersion of ventricular repolarization is determined by the presence of myocardial viability in patients with old myocardial infarction. A dobutamine stress echocardiography study. *Eur Heart J* 2000; 21: 446-56.
161. Papadopoulos CE, Zaglavara T, Karvounis HI, Haaverstad R, Parharidis GE, Louridas GE, et al. QT dispersion is determined by the relative extent of normal, hibernating, and scarred myocardium in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. A dobutamine stress echocardiography study before and after surgical revascularization. *J Electrocardiol* 2006; 39: 103-9.
162. Flevari P, Parissis JT, Leftheriotis D, Panou F, Kourea K, Kremastinos DT. Effect of levosimendan on ventricular arrhythmias and prognostic autonomic indexes in patients with decompensated advanced heart failure secondary to ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 1641-5.
163. Ilgenli TF, Tokatlı A, Akpınar O, Kılıcaslan F. The Effects of Cigarette Smoking on the Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio. *Adv Clin Exp Med*. 2015; 6: 973-8.
164. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1998; 98: 1928-36.
165. Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 320-8.
166. Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Nagata M, Hayashi K. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002; 25: 335-59.
167. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. *M Cell Circ Res* 1991; 68: 1729-41.

168. Kilicaslan F, Tokatli A, Ozdag F, Uzun M, Uz O, Isilak Z. Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with moderate and severe obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012; 35: 966-72.
169. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hatten hauer J, Mariani R. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011; 4: 441-7.
170. Akboğa MK, Gülcihan Balcı K, Yılmaz S, Aydın S, Yayla Ç, Ertem AG et al. Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio as novel surrogate markers for prediction of ventricular arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol.* 2017;18:48-53.
171. Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2012;35:559-64.
172. Karaagac K, Tenekecioglu E, Yontar OC, Kuzeytemiz M, Vatansever F, Tutuncu A, et al. Effect of nondipper and dipper blood pressure patterns on Tp-Te interval and Tp-Te/QT ratio in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1397-1403.
173. Tasolar H, Ballı M, Cetin M, Otlı YO, Altun B, Bayramoglu A. Effects of the coronary collateral circulation on the Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with stable coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2015; 20:53-61.
174. Papadopoulos CE, Karvounis HI, Parharidis GE, Louridas GE. Preconditioning reduces QTc value in patients with first non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003;8:275-83.
175. Karaagac K, Emul A, Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk OA, Tutuncu A, et al. The Effects of Metabolic Syndrome on TpTe Interval and TpTe/QT Ratio in Patients with Normal Coronary Arteries. *Eurasian J Med.* 2014; 46: 182-6.
176. Balcı KG, Akboğa MK, Yılmaz S, Erbay İ, Yakut İ, Balcı MM ve ark. Metabolik sendrom varlığı ve şiddeti ile ventriküler repolarizasyon dispersiyonu ve QRS fragmentasyonu ilişkisi. *MN Kardiyoloji.* 2018;25:8-12.

177. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Torne's Ba'rzaga F, Dorantes Sa'nchez M, Dortico's Balea F, Zayas Molina R, et al. Tpeak–Tend and Tpeak–Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1828–1834.

