

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PUERPERİUM DÖNEMİNDEKİ ANEMİK HASTALARDA DEMİR
SÜKROZ VE DEMİR DEKSTRAN TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tuba DÜZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müge HARMA**

ZONGULDAK

2013

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**PUERPERİUM DÖNEMİNDEKİ ANEMİK HASTALARDA DEMİR
SÜKROZ VE DEMİR DEKSTRAN TEDAVİLERİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Tuba DÜZCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müge HARMA**

**ZONGULDAK
2013**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Puerperium Dönemindeki Anemik Hastalarda Demir Sükroz ve Demir Dekstran Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Tuba DÜZCAN

Tez Savunma Tarihi: 02/01/2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Müge HARMA

Prof. Dr. Mehmet İbrahim HARMA
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Müge HARMA
Üye

Doç. Dr. İnan İlker ARIKAN
Üye

UYGUNDUR
19/04/2013

Doç. Dr. Nejat DEMİRCAN
Dekan V.

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, klinik bilgisine, tecrübesine ve cerrahisine hayran olduğum, tezimin seçilmesi, yürütülmesi ve şekillenmesinde hoşgörü ve sabırla bana destek olan değerli hocam Prof. Dr. Müge HARMA'ya çok teşekkür ederim.

Eğitimimize büyük katkısı olan, bizlerin kendine güvenen ve doğru kararlar veren birer uzman olmamız yönünde ilerlememize destek olan, sonsuz saygı duyduğum çok değerli hocamız, bölüm başkanımız Prof. Dr. Mehmet HARMA'ya çok teşekkür ederim.

Eğitim sürecimde iyi bir hekim olarak yetişebilmem için bilgi, emek ve deneyimlerini esirgemeyen, her konuda sonsuz destek olan değerli hocam Doç. Dr. Aykut BARUT'a içtenlikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan, bilgi, yetenek ve deneyimleri ile bizlere rehberlik eden değerli hocam Doç. Dr. Ülkü ÖZMEN'e sonsuz teşekkürler.

Pratik ve teorik bilgilerinden yararlandığım, tecrübe ve bilgi birikimi ile bana katkıda bulunan, deneyimlerinden faydalandığım ve örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. İlker ARIKAN'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığımız ve eğitimime büyük katkısı olan başta Op. Dr. Ahmet Coşkan olmak üzere tüm kıdemlilerime sonsuz teşekkürler. Başasistanlık süresince birbirimize desteğimizi esirgemediğimiz sevgili arkadaşım Dr. Serap EGE'ye, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, her birinin benim için çok değerli olduğu tüm asistan arkadaşlarıma varlıkları ve destekleri için sonsuz teşekkürler.

Tüm yorgunluklara rağmen iyi bir ekip oluşturduğumuz tüm hemşire ve personel arkadaşlara, eğitimime katkıda bulunan, burada adlarını sayamadığım bütün hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma çok teşekkürler.

Desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük role sahip, ne yaparsam yapayım haklarını asla ödeyemeyeceğim anneme, babama, kardeşim Belkıs DÜZCAN'a sonsuz teşekkürler.

Tıp fakültesini seçmemde büyük etkisi olan biricik kardeşim, masum yüzlü meleğim Büşra DÜZCAN'a sonsuz teşekkürler.

Son olarak hayatıma girdiği andan itibaren dünyamı anlamlı ve mutlu kılan, hayata bakış açımı ve önceliklerimi değiştiren ve ömür boyu da böyle kalmasını arzuladığım biricik eşim Halil İbrahim DÜZCAN'a ve en değerli varlığımız, evladımız, yavru kuşumuz Ahmet Talha DÜZCAN'a hayatımdaki varlıkları ve destekleri için sonsuz teşekkürler.

Dr. Tuba DÜZCAN
ZONGULDAK, 2013

ÖZET

Tuba DÜZCAN, Puerperium dönemindeki anemik hastalarda demir sükroz ve demir dekstran tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013

Gebelik ve puerperium anemi açısından riskli bir dönemi oluşturmaktadır. Gebelik sırasında uygulanan rutin oral demir takviyesine rağmen, yanlış beslenme, tedaviye yetersiz uyum ve gebelik ve doğum sırasındaki kayıplar nedeniyle postpartum anemi sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı puerperium dönemindeki anemik hastalarda iki farklı intravenöz demir preparatı olan demir sükroz ve demir dekstranın etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Çalışmaya katılan 100 postpartum anemik olgunun 50 tanesine intravenöz demir sükroz, 50 tanesine intravenöz demir dekstran tedavisi uygulandı. Yapılan istatistiksel analizde her iki tedavinin de postpartum anemi tedavisinde etkin olduğu gösterildi. İki tedavi yönteminin etkinlikleri arasında fark olmadığı gözlemlendi. Hastaların hiçbirinde ciddi alerjik reaksiyon izlenmedi. Demir sükroz tedavisi alan gruptaki bir hastada ciltte döküntü, kaşıntı şikayetleri olması nedeniyle tedavi kesildi. Demir dekstran alan grupta hiçbir yan etki gözlemlenmedi.

Puerperium dönemindeki anemik hastalarda aneminin yan etkilerini en aza indirmek amacıyla oral tedaviye uyumun yetersiz olması ve yanıtın yavaş olması nedeniyle hızlı düzelme sağlamak için intravenöz demir tedavisi önerilen bir alternatiftir. Oral demir replasmanının da olası yan etkileri ile kıyaslandığında tercih edilebilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Postpartum anemi, puerperium, intravenöz demir sükroz, intravenöz demir dekstran.

ABSTRACT

Tuba DÜZCAN, Determining the efficacy of intravenous iron sucrose and intravenous iron dextran treatments on anemic patients in puerperium. Bülent Ecevit University Faculty Of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology. Zonguldak, 2013

Pregnancy and puerperium period have high risk for about anemia. Although oral iron replacement is given in pregnancy, anemia in postpartum period is frequent due to discontinuation to the treatment, losses to the fetus and also blood loss during labor. The aim of this study is to compare the efficacy of two different intravenous iron replacement regimens which are iron sucrose and iron dextran for anemic patients in puerperium.

100 patients enrolled in to the study. 50 of them had intravenous iron sucrose therapy and 50 of them had intravenous iron dextran therapy.

When the efficacy of these treatment regimens is analysed, it was determined that both of these treatment modalities are effective for the treatment of iron deficiency anemia in puerperium but there is no any difference between the efficacy of these treatment regimens. There was no any serious allergic reaction due to treatment. Only one patient who had iron sucrose treatment had skin eruption and pruritus. There was no any side effect in the other group which had intravenous iron dextran.

Intravenous iron replacement is recommended as an alternative for the treatment of iron deficiency anemia in puerperium due to disparity to the oral iron treatment and also to reduce the side effects of oral iron therapy.

Key Words: Postpartum anemia, puerperium, intravenous iron sucrose, intravenous iron dextran

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anemi Tanımı	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Prevalans	4
2.4. Etiyoloji.....	6
2.5. Anemi Sınıflandırması.....	6
2.5.1. Aneminin Morfolojik Sınıflandırması.....	6
2.5.2. Aneminin Etiyopatogenetik Sınıflandırması	9
2.6. Demir Metabolizması	10
2.7. Demir Gereksinimi	14
2.9. Tanı.....	17
2.10. Tedavi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Araştırmanın Populasyonu	22
3.2. Araştırmanın Tipi	22
3.3. Araştırmanın Evreni, Hasta Seçimi ve Toplanması	22
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
7. KAYNAKLAR.....	32

8. EKLER	41
Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu	41
Ek 2: Etik Kurul Onayı.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACOG	:American College of Obstetricians and Gynecologists
BEÜ	:Bülent Ecevit Üniversitesi
CDC	:Centers for Disease Control (Hastalık Kontrol Merkezi)
DEA	:Demir Eksikliği Anemisi
DMT 1	: Divalent Metal Transporter 1
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
Fe	:Demir
Hb	:Hemoglobin
HCP 1	:Heme Carrier Protein 1
HIV	:Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)
Htc	:Hematokrit
MCH	:Ortalama Eritrosit Hemoglobini
MCHC	:Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu)
MCV:	:Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume)
OEH	:Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume, MCV)
RBC	:Alyuvar sayısı
RDW	: Red Cell Distribution Width (Eritrosit Dağılım Genişliği)
TDBK	:Total Demir Bağlama Kapasitesi

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Dünyadaki tahmini anemi prevalansı ve etkilenen birey sayısı (DSÖ)	5
Tablo 2. Türkiye’de tahmini anemi prevalansı ve etkilenen birey sayısı (DSÖ)	5
Tablo 3. Aneminin morfolojik sınıflandırması.....	8
Tablo 4. Aneminin Etiyopatogenetik Sınıflandırması	9
Tablo 5. Yaş ve cinsiyete göre insanda ortalama günlük demir ihtiyacı	14
Tablo 6. Demir eksikliği anemisinde görülen semptomlar.	16
Tablo 7. Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan testler	18
Tablo 8. Ülkemizdeki parenteral demir preparatları.....	21
Tablo 9. Hasta seçim kriterleri	22
Tablo 10. Çalışma gruplarının demografik ve karakteristik özellikleri	24
Tablo 11. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin konsantrasyonları	25
Tablo 12. Demir sükröz ve demir dekstran tedavi gruplarının hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması.....	26

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Hipokromik mikrositer anemi.....	7
Şekil 2. Makrositer anemi.	7
Şekil 3. İncebarsaktan demir emilimi	11
Şekil 4. Demirin vücuttaki dağılımı	13

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gebe kadınların büyük bir kısmında anemi görülmektedir. Gebelik sırasındaki aneminin en sık nedeni demir eksikliği anemisi dir. Demir eksikliği dünyada en sık görülen besin eksikliğidir. Gebe olmayan kadınların % 30.2'si, gebe kadınların ise % 41.8'i anemiktir (1). Demir vücutta kritik öneme sahiptir; hemoglobinin yapısına katılarak karbondioksit ve oksijenin bağlanması ve transportunda, myoglobinin yapısına katılarak kasa enerji sağlamak için gerekli oksijenin transportunda, nörotransmitterlerin yapısına katılarak santral sinir sisteminde, T lenfosit, nötrofil ve sitokinler üzerine etki ederek immün sistemde, enzimler üzerinde katalitik etki ile hücreye enerji sağlanmasında, DNA sentezinde ve hücre büyümesinde kritik öneme sahiptir (2). Bu nedenle demir eksikliği anemisi mortalite ve morbiditede artışla sonuçlanmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün verilerine göre dünya nüfusunun yaklaşık % 30'unun, dünyadaki gebe kadınların ise yarısından fazlasının anemik olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle anemi, kadın sağlığı ve gebe sağlığı açısından önemle ele alınması gereken bir sorundur.

Postpartum anemi primer olarak gebelik sırasında ve gebelik öncesinde yetersiz demir alımı ve peripartum kan kaybından kaynaklanır. Gebelik ve puerperium dönemindeki artmış demir ihtiyacı demir eksikliğine, demir eksikliği anemisine ve postpartum kan transfüzyon ihtiyacında artışa yol açar.

Gebelikte demir eksikliği anemisi perinatal dönem boyunca artmış maternal mortalite ve morbidite, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi ciddi yan etkilerle ve prematuritenin sonucu olarak artmış perinatal mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir (4). Ciddi anemi anne ölümlerinde 5 kat artışa yol açmaktadır. Postpartum anemi postpartum depresyon, stres, anksiyete, kognitif bozukluk, annenin psikolojik sorunlarının sonucu olarak anne-çocuk ilişkisinde bozulma ve bebek gelişiminde gecikme ile de ilişkilidir (5, 6, 7).

Demir eksikliği anemisinde oral demir replasmanı tedavi seçeneği olmakla birlikte gebe kadınlar arasında tedaviye uyumsuzluk oranı % 32 civarındadır (8). Diyetteki yüksek fosfat ve yağ oranı demir emilimini azaltan diğer faktörlerdir. Oral tedavinin yanı sıra intravenöz demir replasmanı tedavi süresini kısaltma ve hasta uyumunu arttırmak açısından bir alternatif olarak düşünülmelidir.

Bu çalışmanın amacı hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değerlerini ölçerek iki farklı intravenöz demir preparatı olan demir sükroz ve demir dekstranın etkinliklerini kıyaslamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi Tanımı

Demir eksikliği, vücuttaki demir miktarının, hemoglobinin normal yapımı ve demir içeren enzimlerin normal fonksiyonları için gerekli olan miktardan daha az olmasıdır. Anemi ise tanım olarak hematokrit değerinde düşüş ile sonuçlanan hemoglobin konsantrasyonunda azalmadır. Demir eksikliği anemisi azalmış ya da tükenmiş demir depoları, düşük serum demir düzeyi, düşük transferin saturasyonu, düşük hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit değeri ile karakterize, devam eden demir eksikliği sonucu ortaya çıkan tablodur.

Normal hemoglobin ve hematokrit konsantrasyon aralığı cinsiyete, yaşa ve gebe olup olmamaya bağlı olarak değiştiği için referans aralığı da yaş, cinsiyet ve gebelik durumuna ve gebeliğin evresine göre değişir (9). Yeterli demir deposu olan bir gebede hemoglobin ve hematokrit değerleri ilk trimester başında azalmaya başlar, ikinci trimester sonunda en düşük seviyeye iner, üçüncü trimesterde yavaş yavaş yükselir (10). DSÖ gebe olmayan kadında demir eksikliği anemisini hemoglobin değerinin 12 g/dl altında olması olarak tanımlarken gebelikte anemiyi hemoglobin konsantrasyonu 11 g/dl altı olarak tanımlar (5, 11,12). Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control-CDC) ilk ve üçüncü trimesterde < 11 g/dl, ikinci trimesterde < 10.5 g/dl olarak tanımlar (13, 14).

2.2. Tarihçe

M.Ö. 1500'lerde Mısır tedavi el kitabı Papirus Ebers'de solukluk, dispne ve ödemle karakterize bir hastalık tarif edilmiştir. Anemi,16.yüzyıl ortalarından sonra chlorosis ya da yeşil hastalık olarak Avrupa'da biliniyordu (15). Demir ilk kez Sydenham tarafından 1681'de chlorosisin spesifik tedavisi olarak önerildi (15). 19. yüzyılda Pierre Blaud tarafından üretilen demir sülfat içeren haplar chlorosis tedavisinde kullanıldı (16). 1830–1930 yıllarında chlorosis tedavisinde etkili olmayan dozlarda demir kullanıldı. İntramusküler ve intravenöz demir kullanımı ile ilgili ilk klinik deney Stockman tarafından yapıldı (15). Heath intramusküler ve intravenöz demir solüsyonları

kullanarak hipokromik aneminin düzeldiğini kanıtladı (17). 1912'de Osler gebelik anemileriyle Addison anemilerinin farklarını belirtti, 1927'de Auberdin, gebelik anemilerinin doğum sonrası spontan iyileştiğini ispatladı (18). Dünyada gebelikte görülen ilk ayrıntılı yayın 1945'de İngiltere'den Sheila tarafından yapılmıştır (18).

Ülkemizde ise gebelik anemilerini ilk defa 1936'da Ord. Prof. Dr. Erich Frank pernisiyöziformanemiler adı altında toplamış, daha sonra Prof. Dr. Sedat Tavat İstanbul Üniversitesi Tedavi Kliniğinde rastlanan 14 gebelik anemisi olgusunu kaleme almıştır (18).

2.3. Prevalans

En sık görülen anemi tipi olan demir eksikliği anemisi prevalansı dünyada farklı bölgelerde % 12-43 arasında değişiklik gösterir (19). Dünyada büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünyada yaklaşık 1.62 milyar kişide demir eksikliği vardır (1). 1993-2005 yılları arası DSÖ verilerine göre; demir eksikliği anemisi dünya nüfusunun % 24.8'ini etkilemektedir (1). Okul öncesi çocukların yaklaşık % 47.4'ü, gebe kadınların % 41.8'i, hamile olmayan doğurgan kadınların % 30.2'si anemiktir (1) (Tablo 1). Gelişmekte olan ülkelerde gebe kadınların % 56'sı, gelişmiş ülkelerde ise % 18'i anemiktir. Türkiye'de ise gebe kadınların % 40.2'si anemiktir (1). Kadınların % 50'sinde ve gebelerin % 90'ında henüz anemi başlamamış olmakla beraber demir depolarının ileri derecede azalarak demir eksikliği ortaya çıktığı saptanmıştır (20).

Tablo 1. Dünyadaki tahmini anemi prevalansı ve etkilenen birey sayısı (DSÖ) (1)

Popülasyon grubu	Anemi prevalansı		Birey sayısı	
	%	% 95 CI*	n (milyon)	% 95 CI*
Okul öncesi çocuklar	47.4	45.7-49.1	293	283-303
Okul çocukları	25.4	19.9-30.9	305	238-371
Gebe kadınlar	41.8	39.9-43.8	56	54-59
Gebe olmayan reproduktif çağdaki kadınlar	30.2	28.7-31.6	468	446-491
Erkekler	12.7	8.6-16.9	260	175-345
Yaşlılar	23.9	18.3-29.4	164	126-202
Toplam popülasyon	24.8	22.9-26.7	1620	1500-1740

* % 95 CI (Confidence Interval): % 95 Güven Aralığı

Tablo 2. Türkiye’de tahmini anemi prevalansı ve etkilenen birey sayısı (DSÖ) (1)

Popülasyon grubu	Anemi prevalansı		Birey sayısı	
	%	% 95 CI*	n (milyon)	% 95 CI*
Okul öncesi çocuklar	32.6	10.1-67.4	2344	728-4853
Gebe kadınlar	40.2	14.8-72.2	597	221-1073
Gebe olmayan reproduktif çağdaki kadınlar	26.3	9.9-53.6	4885	1841-9966

* % 95 CI (Confidence Interval): % 95 Güven Aralığı

Türkiye’de 1997 yılında yapılan bir çalışmada gebelerde anemi insidansı % 19 hafif, % 19 orta ve % 2 ağır olmak üzere % 40 olarak saptanmıştır (21). 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise gebelerde anemi prevalansı % 14.7 olarak bulunmuştur (22).

2.4. Etiyoloji

Demir eksikliği diyetle yetersiz demir alımına, demir malabsorbsiyonuna, gebelik döneminde fetus için kullanılmasına, emzirme ile birlikte olan kayıba, hemoglobinüri ile birlikte intravasküler hemolize, kronik kan kaybına ya da bütün bu faktörlerin kombinasyonuna bağlı olarak gelişebilir (23).

2.5. Anemi Sınıflandırması

Anemiler eritrosit büyüklüklerine göre morfolojik olarakve nedenlerine göre etyopatogenetik olarak sınıflandırılır. Pratikte daha çok morfolojik sınıflandırma kullanılır.

2.5.1. Aneminin Morfolojik Sınıflandırması

Anemiler ortalama eritrosit hacmi(OEH) ve eritrosit morfolojisine dayanılarak normositik, mikrositik ve makrositik olmak üzere üç morfolojik tipe ayrılır (Tablo 3).

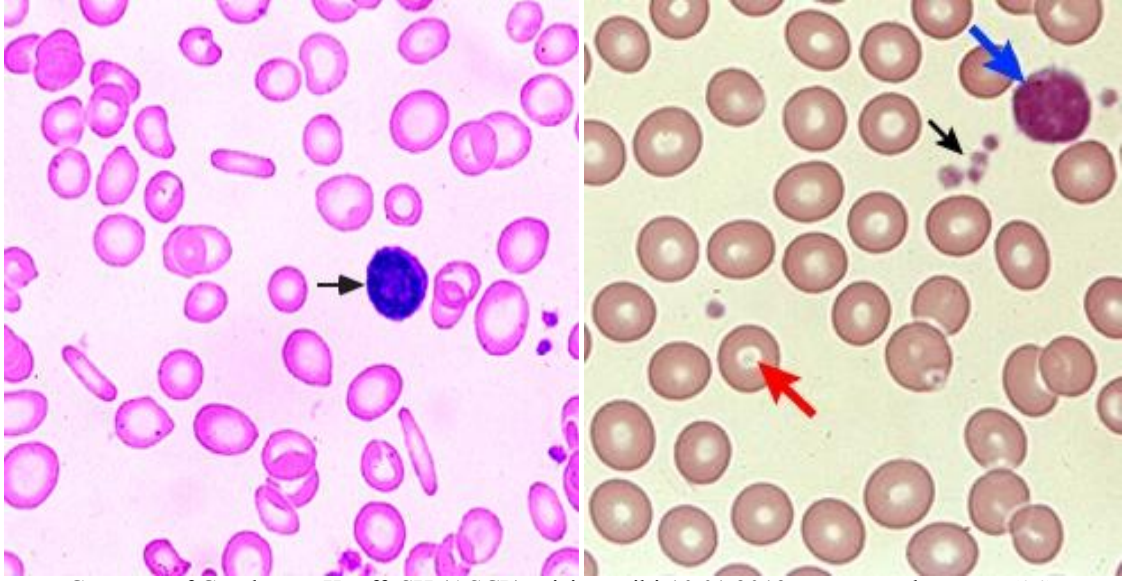
I. Normositik Anemiler: Normositik anemilerde OEH normal sınırlar içerisindedir .

II. Mikrositik Anemiler: Mikrositik anemilerde OEH azalmıştır. Mikrositik anemiler genellikle hipokromiktir (Şekil 1).

III. Makrositik Anemiler: Makrositik anemilerde OEH artmıştır (Şekil 2). Makrositik anemiler megaloblastik anemiler ve non-megaloblastik makrositik anemiler olmak üzere ikiye ayrılır.

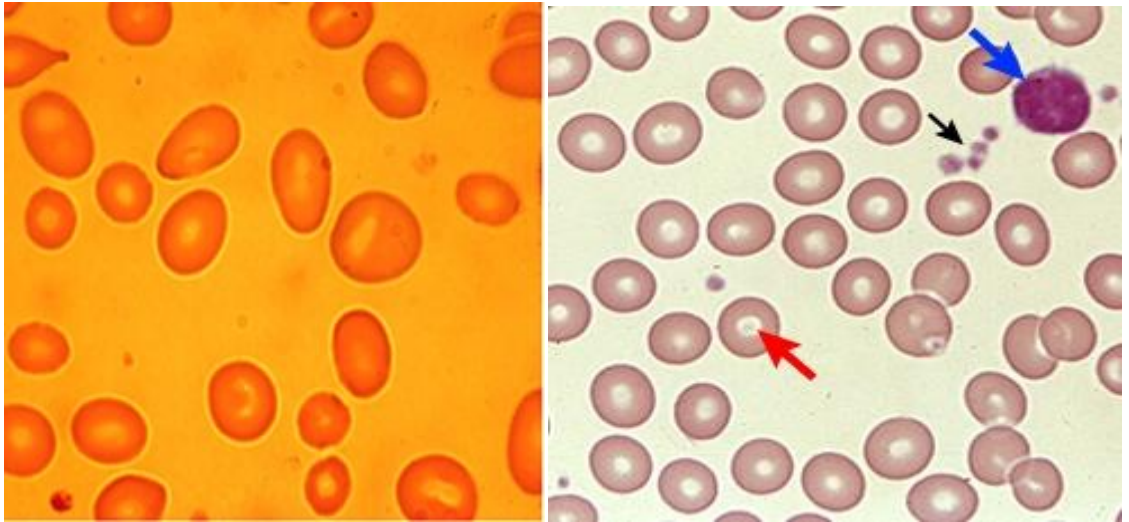
a. Megaloblastik Makrositik Anemiler: Bu anemilerde kemik iliği megaloblastik özellik gösterir. Kanda görülen makrositlerin çoğu ovaldır.

b. Nonmegaloblastik Makrositik Anemiler: Bu anemilerde kemik iliğinde normoblastik tipte bir eritropoez vardır. Kanda görülen makrositler yuvarlaktır. Non-megaloblastik makrositik anemiye yol açan hastalıklar çoğu kez normositik, bazen de makrositik anemiye neden olurlar. Burada saptanan makrositoz genellikle hafiftir.



Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP) erişim tarihi:10.01.2013.www.uptodate.com (24)

Şekil 1. Hipokromik mikrositer anemi. Soldaki şekilde DEA (Demir Eksikliği Anemisi) olan bir hastanın periferik kan örneğinde hipokromik mikrositoz izlenmekte olup eritrositlerin boyutu lenfositin (siyah ok) nükleusu kadardır. Sağdaki şekilde normal peiferik yayma (siyah ok trombositleri, mavi ok lenfosit, kırmızı ok eritrositi göstermekte).



Courtesy of Stanley Schrier, MD,Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP) (25)

Şekil 2. Makrositer anemi. Soldaki şekilde Vit B12 eksikliği olan bir hastanın periferik kan örneğinde makrositoz izlenmekte. Sağdaki şekilde normal peiferik yayma (siyah ok trombositleri, mavi ok lenfosit, kırmızı ok eritrositi göstermekte).

Tablo 3. Aneminin morfolojik sınıflandırması

Tanım	Örnek
I. Normositik Anemiler (OEH*: 80-100 fL)	Akut kanama anemisi Hemolitik anemiler (talasemi'ler hariç) Aplastik anemi Endokrinolojik hastalıklar Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lösemi, lenfoma, multiple myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb) Protein malnütrisyonu Böbrek yetmezliği Karaciğer hastalıkları Skorbüt Kronik hastalık anemisi
II. Mikrositik Anemiler (OEH* < 80 fL)	Demir eksikliği anemisi Talasemi Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi Kronik hastalık anemisi
III. Makrositik Anemiler (OEH* > 100 fL) a. Megaloblastik Makrositik Anemiler b. Nonmegaloblastik Makrositik Anemiler	B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler Folik asit eksikliğine bağlı anemiler Akut kanama anemisi Hemolitik anemiler Lösemiler, özellikle akut lösemiler Myelodisplastik sendromlar Karaciğer hastalığı Aplastik anemi Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (multipl myeloma, myelofibroz, kanser metastazları vb) Alkolizm Hipotiroidi Skorbüt

* OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi

2.5.2. Aneminin Etiyopatogenetik Sınıflandırması

Anemilerin etiyopatogenetik sınıflandırması Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. Aneminin etiyopatogenetik sınıflandırması

	Örnek
I.Kan Kaybı	Akut kanama anemisi
II.Eritrosit Yapımında Azalma	
a. Hemoglobin sentezinde bozukluk (mikrositik anemiler)	Demir eksikliği anemisi Talasemiler Sideroblastik anemiler Kurşun zehirlenmesi
b. DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler)	B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler Folik asit eksikliğine bağlı anemiler
c. Pluripotent kök hücrede bozukluk	Aplastik anemi Lösemi ve myelodisplastik sendromlara bağlı anemi
d. Eritroid kök hücrede bozukluk	Kronik böbrek yetmezliği anemisi Endokrin hastalıklarda görülen anemiler Konjenital diseritropoetik anemiler
e. Eritropoetik regülasyonda bozukluk	Düşük oksijen afiniteli hemoglobinopatiler
f. Bilinmeyen ya da multipl mekanizmalar	Kronik hastalık anemisi Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler (demir, B12 vitamini ve folik asit eksikliği dışında)
III.Eritrosit Yıkımında Artma (Hemolitik Anemiler)	Eritrosit içi bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (intrakorpüsküler hemolitik anemiler) Eritrosit dışı bozukluklara bağlı hemolitik anemiler (ekstrakorpüsküler hemolitik anemiler)

2.6. Demir Metabolizması

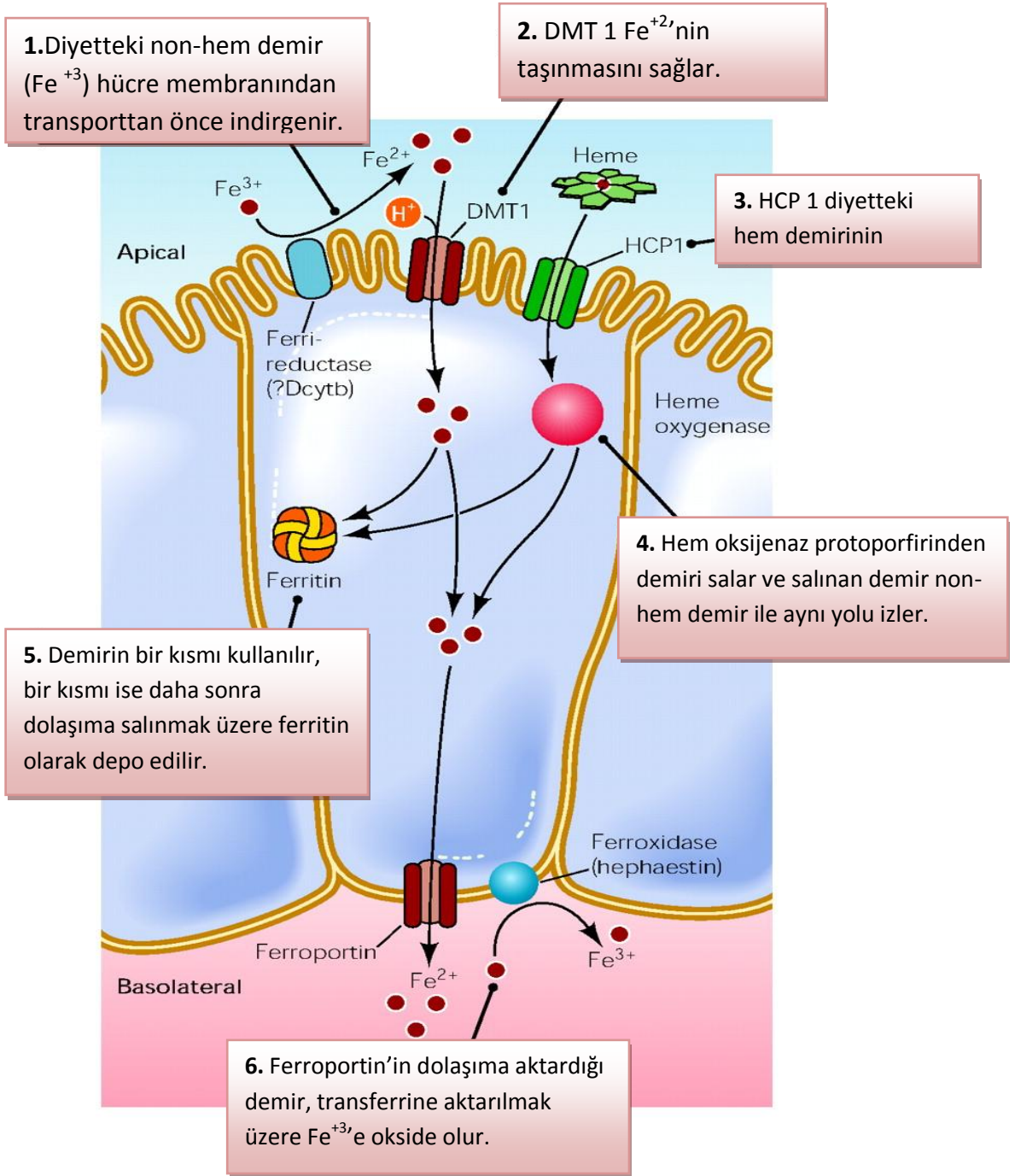
Demir dünya üzerinde silikon, oksijen ve alüminyumdan sonra en sıkbulunan dördüncü elementtir. Bazı metabolik ve enzimatik olaylarda ana rol oynayan demir hücre büyümesi için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle demirin varlığı büyüme için zorunlu olup, demir eksikliği anemisi insanda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (26).

Demir et ürünlerinde, hem halkasında ferröz (Fe^{+2}) şeklinde, et ürünleri dışındaki diğer yiyeceklerde ise ferik (Fe^{+3}) şeklinde bulunur. Demir gastarointestinal sistemde primer olarak duodenum ve jejunum üst kısımlarından emilir. Ferrik demirin absorpsiyonu daha zordur (27). Midenin asidik ortamı ve enzimatik sekresyonları demirin serbestleşmesine neden olur. Pankreatik sekresyonlar asidik pH'yı nötralize eder ve aşırı miktardaki demir emilimini engeller (28, 29).

Diyetteki demir “hem” ve “non-hem” demiri şeklinde iki farklı formda bulunur. Diyetteki demirin % 90'ı “non-hem” şeklindedir, % 10'u ise “hem” şeklindedir. Non-hem demirin yapısındaki demir ferrik yapılar halindedir. Bu demirin emilebilmesi için ferrözşekle geçmesi gerekmektedir. Bu işlem mide asidi varlığında gerçekleştirilir, emilimi intraluminal azaltıcı ve arttırıcı faktörlerden etkilenir (30). C vitamini üç değerlikli demiri iki değerlikli demire çevirerek non-hem demir emiliminin daha iyi olmasını sağlar. “Hem” alkali ortamlarda eriyebilir olduğundan “hem” demirinin emilimi çevre ortamından çok az etkilenir. “Hem” demiri hemoglobin, myoglobin ve hayvansal gıdalardaki diğer hem proteinlerinden sağlanır. Diyetteki “non-hem” yapısındaki demirin % 5'i emilebilirken, hem demirinin % 30'u emilir.

“Non-hem” demirin emilimi Divalent Metal Transporter 1 (DMT 1) ile sağlanır. DMT 1 duodenumda bulunur ve düşük pH'da aktiftir. “Hem” demiri ise Heme Carrier Protein 1 (HCP 1) ile hücre içine alınır ve hücre içinde “hem oksijenaz 1” enzimi tarafından demir ayrılır. Ayrılan demir “non-hem” demir ile aynı yolu izler; ya ferritin olarak depo edilir ya da enterosit membranından dolaşıma salınır (2). Demirin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu endositoz şeklinde olmaktadır. Diyetle alınan ve şelatlarla bağlanan inorganik demir özel nakledicilerle mukozal hücreler içine girer ve ferrik hale yükseltilir. Demirin bir kısmı ise mitokondriuma götürülür, burada demir sülfür ve diğer demir içeren solunum zinciri bileşenlerine döndürülür. Demirin geri kalan kısmı ise mukoza hücreleri içerisindeki apoferritine ve plazmada demir taşıyan

protein olan transferine taksim edilir. Transferine bağı demir karaciğer, kemik iliği ve dalağa taşınır. Diğer birçok dokularda da bulunan apoferritin demir ile birleşerek ferritini oluşturur (Şekil 3).

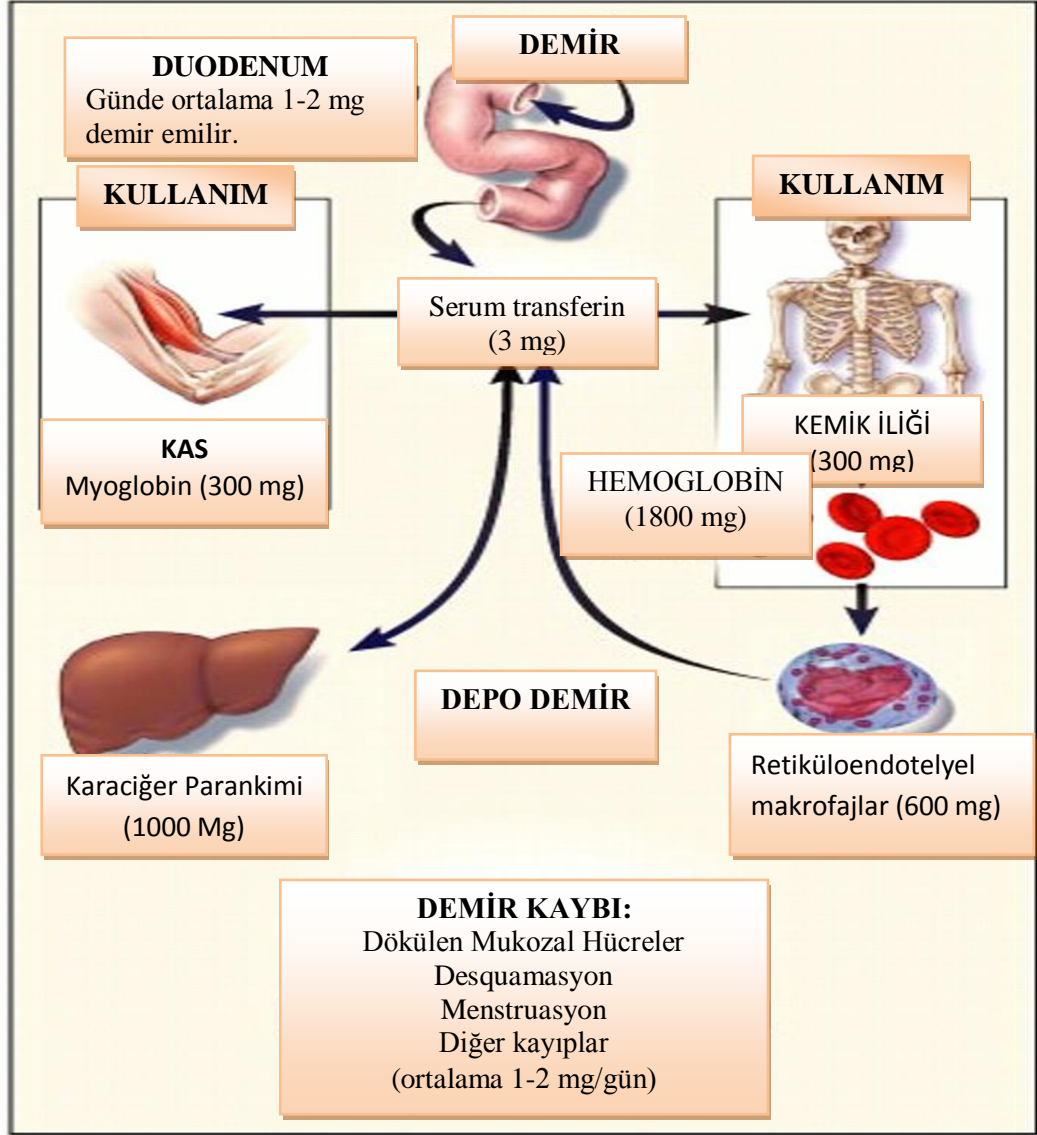


Şekil 3. İncebarsaktan demir emilimi. DMT 1: Divalent Metal Transporter 1, HCP 1: Heme Carrier Protein 1. (2)

Demirin en fazla emildiği yer duodenum ve jejunumun üst kısımlarıdır. İnce barsakta distale doğru gidildikçe demir emilimi azalır. Demirin emilebilmesi için, indirgenmiş yani ferröz (Fe^{+2}) şeklinde olması gereklidir. Askorbat veya süksinat gibi indirgenmiş maddelerin demir değerliliğini etkilemesi (ferrik demiri indirgemesi) demir emilimini artırır. Tahıllardaki fitatlar, çaydaki tannatlar, şaraptaki polifenoller, süt, anti-asitler, oksalat ve bazı antibiyotikler (tetrasiklin), demir ile suda çözünmeyen kompleksler oluşturabilirler ve emilimini engelleyebilirler. Yumurta, balık, et ise demir emilimini artırır. Gıda ve ilaçlardaki ferrik demir, mide sıvısının düşük pH'ı ve duodenal ferrik redüktaz aracılığıyla ferröz şekline indirgenir (31, 32). Aklorhidri, malabsorbsiyon durumları veya gastrojejunostomi ile emilim bölgelerinin by-pass edilmesi demir eksikliğine yolaçabilir (33, 34, 35).

Demir eksikliğinin oral tedavisinde kullanılan demirin 50-250 mg'a kadar dozlarında ve gıdaların içindeki üç değerlikli demirin emilimi, iki değerlikli demire göre 3-10 kez daha düşüktür. Bunun sebebi ince barsakta bikarbonat içeren pankreas sekresyonundan dolayı üç değerlikli demirin, emilimi çok zor olan hidroksit kompleksleri haline dönüşerek çökmesidir (36).

Vücuttaki demirin çok küçük bir bölümü taşınabilir demir olup, taşıyıcı protein transferrine bağlı olarak kanda dolaşır. Taşınabilir demir kompartmanı çok az olmasına rağmen gün içinde defalarca vücuttaki hedef dokulara taşındığı için oldukça aktiftir. Transferrin gastrointestinal hücrelerden demiri alır ve esas olarak hemoglobin sentezi için gerekli hücrelere iletir (37). Eritrosit yıkımı ile ortaya çıkan demir tekrar kullanılır. Kanama dışında demirin çok az miktarı vücuttan kaybedilir. Demirin tekrar kullanılabilmesi ve korunmasını sağlayan bu sistem, günlük hemoglobin sentezi için gerekli olan demir miktarını da (30-35 mg) sağlamaya yarar. Gün içinde çok az miktardaki demir (1 mg), terleme ile veya barsak ve üriner sistemden epidermal hücrelerin dökülmesi ile gün içinde kaybedilir. Bu kayıp, normal diyetten yiyeceklerden karşılanır. Hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin büyük miktarı, dolaşımdaki yaşlanmış eritrositlerin fagosite edilmesi ile sağlanır. Yaşlı eritrositlerden salınan demir, hızlı bir şekilde hemoglobin sentezi ihtiyacı için kullanılır. Fazla demir ferritin veya hemosiderin olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depo edilir (38) (Şekil 4).



Şekil 4. Demirin vücuttaki dağılımı (39).

Demir hemoglobin sentezi (kan volümünün genişlemesi ve dokulara oksijen taşınabilmesi), myoglobin sentezi (kaskontraksiyonu sırasında oksijen sağlar), demir içeren enzimlerin (sitokrom oksidaz, hemogentisik oksidaz, peroksidazlar, katalazlar, sitokrom redüktaz, süksinat dehidrogenaz, ksantin oksidaz, NADH dehidrogenaz, Açıl Koenzim A dehidrogenaz, ribonükleotid redüktaz, vb) sentezi, ferritin ve hemosiderin şeklinde demir depolarının idamesi için gereklidir.

Erişkin insan vücudunda en az 3000 mg (45 mg/kg) elementer demir bulunur. Kadınlarda mensturasyona bağlı kayıp, laktasyon ve gebelik nedeniyle demir düzeyleri

genellikle erkeklerden daha azdır. Kadın vücudunda ortalama demir miktarı 2.2 gr'dır (2).

Toplam demirin üçte ikisi hem içerisinde, üçte biri ise ferritin veya hemosiderin şeklinde başlıca kemik iliği, karaciğer ve dalak olmak üzere retiküloendotelial sistem organlarında depo edilir.

2.7. Demir Gereksinimi

“Hem” sentezi için gerekli demiri sağlamak için yıkılan eritrositlerdeki günlük yaklaşık 20 mg demir, makrofajlar yardımıyla transferrine yüklenerek kemik iliğine taşınır ve yeni hücre oluşumu için tekrar kullanılır (40). İdrar, ter ve gaita ile atılan demir miktarını dengelemek için diyetle günlük en az 1-2 mg demir alınması gerekir (41). Günlük demir ihtiyacı diyet ile karşılanmazsa demir eksikliği gelişir. Üç yıl demirden yoksun diyetle beslenmek veya 2 litre ani kanama demir depolarının tamamen kaybına neden olur. Demir depolarının kaybı ferritin ve transferine bağlı demir miktarının azalmasına neden olur. Transferrine bağlı demir miktarındaki azalma “hem” ve hemoglobin üretiminde azalmaya yol açar.

Normal günlük bir diyetle 10–20 mg demir bulunur. Diyetle alınan bu demirin ancak % 5–10'u barsaklardan emilir (20, 42).Demir emiliminin ortalama % 10 olduğu varsayıldığında genç gebe olmayan kadınların günde 2 mg, gebe kadınların isegünde ortalama 4 mg elementer demire ihtiyacı vardır (43).

Tablo 5.Yaş ve cinsiyete göre insanda ortalama günlük demir ihtiyacı (44)

Erişkin erkek	1.2 mg
Gelişim çağındaki kadın	2 mg
Laktasyonda	3 mg
Gebelik esnasında	4 mg

Demir ihtiyacı gebeliğin ilk trimesterinde 0.8 mg/gün iken üçüncü trimesterde 7.5 mg/gün'e çıkar. Gebelik sırasında ortalama demir gereksinimi 4.4 mg/gün'dür (44, 45). Normal bir gebelikte total demir gereksinimi yaklaşık olarak 1.240 mg'dır (300 mg fetus, 100 mg plasenta, 450 mg artan eritrosit kütlesi, 240 mg annenin devam eden bazal demir kaybı için, 150 mg annenin doğum sırasında kaybı).Bir gebelik sonunda ortalama

demir kaybı yaklaşık olarak 630 mg'dır (44, 45). Laktasyon ile ise günde 1 mg demir yenidoğana geçmektedir.

Gebelikteki demir ihtiyacı günlük diyetle veya artmış intestinal emilim ile karşılanamaz. Bundan dolayı gebelik sırasında vücuttaki demir miktarı azalmaktadır. Gebelikte plazma hacmi eritrosit miktarına orantısız bir biçimde artar, bu da hematokrit değerinde fizyolojik bir düşüş ile sonuçlanır. Bu orantısız artış büyük oranda ikinci trimesterde görülür (46).

Karaciğer, dalak, yumurta, mercimek, pirinç, buğday, pekmez, istiridye, baklagiller demirden zengin, kırmızı et, beyaz et ve balık demirden nispeten zengin gıda maddeleridir. Tahıl ürünleri, yeşil sebze ve meyveler ise demirden fakirdir (47, 48).

Mide asit salgısının azalması, antiasit ilaç kullanımı, yiyecek ve içeceklerdeki fosfat, kalsiyum, hububatlardaki fitat, soya proteini, çay, kahve, barsak hareketlerinin hızlanması, barsaktan demir emilimini azaltan durumlardır. C vitamini demiri Fe^{+3} formdan Fe^{+2} şekline çevirerek emilimin daha iyi olmasını sağlar. C vitamini yanı sıra midedeki asit salgısının artması, vücuttaki demirin azalması, proteinden zengin gıdalar, naranciye ve yeşil sebzeler, büyüme dönemi, gebelik, emzirme, kanama gibi gereksinimin arttığı durumlarda da barsaklardan demir emilimi artar.

2.8.Klinik Bulgular

Demir depo azlığının herhangi bir klinik yakınma yada bulgusu yoktur. Demir eksikliği anemisinde ise baş dönmesi, yorgunluk, iştahsızlık, sindirim sistemi bozuklukları, tırnakların incilmesi, kısa nefes alıp verme, avuç içi ve konjunktivalarda solukluk görülür. Ciddi demir eksikliği anemisinin (hemoglobin < 7 g/dl) klinik bulguları ise istirahat halinde nefes darlığı, dakikada 30'dan fazla solunum sayısı, kalp yetmezliğine bağlı ödem, öksürük, boyun venlerinin belirginleşmesi, akciğerlerde dinlemekle raller saptanmasıdır.

Demir eksikliğianemisinde görülebilen semptomların sistemlere göre sınıflandırılması Tablo 6'da özetlenmiştir (49).

Tablo 6. Demir eksikliği anemisinde görülen semptomlar (49).

	Semptomlar
Gastrointestinal Sistem	anoreksi, pika, atrofik glossit, anguler stomatit (ağız köşesindeki erozyonlar), özefajiyal webler, aklorhidri, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, intestinal permabilite indeksinde artış.
Sinir Sistemi	irritabilite, yorgunluk, iletişim bozuklukları, algılama fonksiyonlarında azalma, papil ödemi, nöbetler
Kardiyovasküler Sistem	Kalp hızında artış, kalpte üfürüm, kardiyak hipertrofi, plazma volümünde artış, kalp yetmezliği
Kas-iskelet Sistemi	Egzersiz intoleransı, performansta azalma
Bağışıklık Sistemi	Enfeksiyonlara eğilimde artma, cilt duyarlılığında azalma
Deri ve Mukozalar	Solukluk, kaşık tırnak, mavi sklera, atrofik rinit

Gebelikte demir eksikliği anemisi perinatal dönem boyunca artmış maternal mortalite ve morbidite, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum gibi ciddi yan etkilerle ve prematuritenin sonucu olarak artmış perinatal mortalite ve morbidite ile sonuçlanabilir (46). Postpartum anemik hastaların hastanede kalış süreleri ve postpartum kan transfüzyon ihtiyacı artar (50). Postpartum anemi ve depresyon, stres, anksiyete, kognitif bozukluk, anne-çocuk ilişkisinde bozulma ve bebek gelişiminde gecikme ile de ilişkilidir (5, 6, 7).

Anemik annelerde doğum ve gebelik kayıpları sırasındaki düşük düzeylerdeki kan kayıpları ciddi sonuçlara hatta kalp yetmezliği gelişmesi ile maternal mortaliteye yol açabilir. Ciddi anemi anne ölümlerinde 5 kat artışa yol açmaktadır. Bu nedenle anemi kadın sağlığı ve gebe sağlığı açısından çok önemle ele alınması gereken bir sorundur.

2.9. Tanı

Demir eksikliği anemilerinde hemoglobin sentezi yeterli olmadığından, eritrositler normal değerlere çok yakın olmasına rağmen hücreler normalden küçük ve az hemoglobin ihtiva ederler (Mikrositer Hipokrom Anemi).

Hemoglobin (kadınlarda < 12 g/dl) ve hematokrit (kadınlarda < % 35) değerleri düşer. Ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) düzeyi ve ortalama eritrosit hacmi (OEH) azalır. Plazmadaki demir azalır (< 50 µg/dl). MCH % 30'un altına düşer, MCV % 80'in altına düşer (51). Ferritin, mobilize edilebilen vücut demir depolarını, kullanılabilir haldeki demir düzeyini gösteren en spesifik parametredir. Ferritin düzeyinin < 12-15 µg/dl olması eşlik eden başka hastalığı olmayanlarda demir eksikliğini gösterir. Eşlik eden hastalığı olanlarda ferritin düzeyinin < 50µg/dl olması da demir eksikliğiyle uyumludur (51). Ferritin değerinin > 100 µg/dl olduğu durumlarda demir depolarının yeterli olduğu düşünülür. DEA'nde ortaya çıkan bir diğer laboratuvar değişikliği de transferrin düzeyinin artmasıdır. Transferrine bağlanan demir miktarının azalması nedeniyle transferrin saturasyonu azalır (< % 10) ve dolaşımdaki transferrinin indirekt bir göstergesi olan total demir bağlama kapasitesi (TDBK) artar (> 360 µg/dl). Demir durumu hakkında bilgi veren bir diğer parametre de serum transferrin reseptör düzeyidir. DEA'de serum transferrin reseptör düzeyi artar (52).

Demir eksikliği anemisi tanısında altın standart kemik iliği aspirasyonudur (53). Kemik iliginde demir boyası ile eritroblast sayısında azalma vardır. Eritroblastların % 10'dan daha azı demir yüklü granüller içerir.

DEA tanısında kullanılan testler Tablo 7'de özetlenmiştir (54).

Tablo 7. Demir eksikliği anemisi tanısında kullanılan testler

	Kadınlar	Erkekler
Hemoglobin değerinde düşme	< 12 g/dl	< 13.5 gr/dl
Hematokrit değerinde düşme	< % 35 (N: % 35-48)	< % 39 (N:40-52)
Alyuvar sayısında düşme	< 4.2 x 10 ¹² /L (N:4,2-5,4)	< 4.5 x 10 ¹² /L (N:4,5-6,3)
Serum ferritin düzeyinde azalma	< 10 ng/dl (N: 10-200)	< 20 ng/dl (N:20-400)
Serum demir düzeyinde azalma	< 50 µg/dl (N: 50-150)	< 65 µg/dl (N: 65-160)
Periferik Yayma	Hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, tear drop (gözyaşı hücreleri), pencil cell (kalem hücre), target cell	
Ortalama eritrosit hacminde azalma	< 80 fentalitre (N:80-98)	
Ortalama eritrosit hemoglobininde azalma	< 28 pg/cell (N: 28-33) MCH: (Hemoglobin / RBC) X 10	
Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunda azalma	< 31 g/dl (N: 31-36). MCHC MCHC: (Hemoglobin / Hematokrit) X 100	
Eritrosit dağılım genişliğinde artış	> % 15 (N: % 13- % 15)	
Total demir bağlama kapasitesinde artma	> 360 µg/dl (N: 250-360)	
Transferrin saturasyonunda azalma	< % 10 (N: % 30- % 50) Transferrin saturasyonu : (serum demir düzeyi / TDBK) X 100	
Transferrin reseptör proteininde artma	> 10 µg/L (N: 4-9)	
Serbest eritrosit protoporfirinde artma	> 100 µg/dl (N: < 30)	
Kemik iliğinde demir boyası ile eritroblast sayısında azlık/yokluk	Eritroblastların % 10'dan daha azının demir yüklü granüller içermesi	

Terapötik demir tedavisine yanıt tedaviyi takiben 5-10 gün arasında retikülositoz ve bunu takiben günde 0.25-0.40 gr/dl/gün Hb ve % 1 Hct artışı ile değerlendirilir.

2.10. Tedavi

Demir eksikliği anemisi olan hastaların tedavisinde öncelikle etiyoloji kesin olarak tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir (55). Demir tedavisinin hedefi, mümkün olan en kısa

sürede demir eksikliği anemisinin giderilmesi ve boşalmış demir depolarının doldurulmasıdır (56, 57).

Demir eksikliği anemisinde oral demir replasmanı tedavi seçeneği olmakla birlikte gebe kadınlar arasında tedaviye uyumsuzluk % 32 civarındadır (8). Uyumsuzluk yanı sıra vitamin C ve hayvansal proteinden eksik diyet, diyetdeki yüksek fosfat ve yağ oranı demir emilimini azaltan faktörlerdir. Demir preparatlarının emilimi tetrasiklinler, süt ve antiasitlerden de olumsuz etkilenir. Demirin yanı sıra kalsiyum, fosfor ve magnezyum içeren multivitamin tabletler de demir emilimini azaltır (5). Antianemik tabletlerin gastrik asit üretiminin en fazla olduğu, besinlerin alkalize edici etkisinin en az olduğu yemek aralarında yada yatmadan önce alınması önerilir. Oral demir tedavisi bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık gibi yan etkilere neden olabilir (58). Doz azaltma veya yemeklerden sonra kullanım yan etkileri giderebilmekle birlikte bu yan etkiler tedaviye uyumu azaltır.

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) ikinci ve üçüncü trimesterde günlük 30 mg elementer ferröz demir replasmanını önerir (59). DSÖ ise demir eksikliği insidansının % 20'nin altında olduğu ülkelerde 60 mg demir ve 400 mg folik asit önerirken, demir eksikliği insidansının % 20'den fazla olduğu ülkelerde bu miktarın iki katına çıkarılmasını önerir (60).

Postpartum anemide oral demir tedavisi demirin kısıtlı emilimi ve hastalardaki uyumsuzluk nedeniyle hızlı ve yeterli değildir. Bu nedenle intravenöz demir tedavisi güvenli bir alternatiftir. İntravenöz demir tedavisi ile kan transfüzyon ihtiyacı ve dolayısıyla kan transfüzyonunun anaflaktik şok, febril ve hemolitik reaksiyonlar, enfeksiyonlar (hepatit B, hepatit C, HIV) gibi yan etkileri azaltılmış olur. İntravenöz demir tedavisi gebelik ve puerperiumda demir depolarını kısa zamanda etkin olarak düzeltir, anemi semptomlarının hızla düzelmesini sağlar, sonraki gebeliklerde anemi gelişme riskini azaltır (61, 62).

Yapılan çalışmalarda parenteral demir tedavisinin ciddi anemi tedavisinde yeterli eritropoez sağlamak için etkili olduğu, hemoglobin, ferritin ve demir depolarında intravenöz tedavi ile daha hızlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (63, 64, 65).

Demir parenteral olarak intramüsküler ve intravenöz yolla verilebilir. intramüsküler enjeksiyonda en önemli sorun tekrarlayan enjeksiyonlar sonrası ciltte ağrı ve enjeksiyon bölgesinde apse olma ihtimalidir (65). Bu uygulama şekli myalji, artralji

ile ilişkili bulunmuş, malignite riski suçlanmış ancak kanıtlanamamıştır (65, 66, 67). Bu yan etkiler nedeniyle intramüsküler uygulama çok tercih edilmemektedir.

Parenteral demir preparatları kinetik ve termodinamik özelliklerine göre dört gruba ayrılır (68). Bu gruplar moleküler ağırlık, toksisite, histoloji, farmakokinetik ve yan etkileri açısından farklı özelliklere sahiptir.

Birinci grup demir dekstran ve demir dekstrini içerir, her ikisi de 100.000 dalton üzerinde güçlü komplekslerdir, yüksek yapısal homojenite gösterirler ve bu nedenle demiri yavaş ve endojen demir bağlayan proteinlerle yarışarak salarlar. Demir dekstranın plazmadan eliminasyon yarı ömrü 3-4 gündür. Demir transferrine bağlanır ve bir kısmı hemoglobin sentezine katılmak üzere kemik iliğine taşınır. Yüksek stabilite ve yavaş demir salınımı bu komplekslerin klinik kullanımda güvenli olarak sınıflandırılmasını sağlar. Allerjik reaksiyon nadiren gelişir. İntravenöz uygulama öncesi test dozu uygulanması ve bir saat beklenmesi önerilir.

İkinci grup demir kompleksleri demir hidroksit-sakkarit kompleksi (Venofer® Abdi İbrahim, Türkiye - demir sükroz kompleksi) gibi orta düzeyde stabilite, 30.000 dalton - 100.000 dalton arası moleküler ağırlık ve 6 saat yarılanma ömrüne sahiptirler. Demir transferrin ve apoferritin ile retiküloendotelial sistem, karaciğer, dalak ve kemik iliğine taşınır. Bu kompleks hızlıca metabolize olduğu için eritropoez için çabuk kullanılır. Önerilen tedavi dozu 1-4 mg Fe/kg'dır. Stabilite ve demir dağılım profili bu grubu klinik olarak güvenli aralığa taşır. Anafilaktik reaksiyon olasılığı çok düşüktür (69). Hastada daha önce intravenöz demir dektran tedavisine allerjik reaksiyon gelişmiş olması dışında test dozu uygulanmasına ihtiyaç yoktur.

Üçüncü grup labil ve zayıf demir kompleksi olup 50.000 dalton'dan küçük moleküler ağırlığa sahiptirler. Demir glukonat, demir sitrat ve demir sorbitol bu gruptandır. Demir glukonat birinci ve ikinci gruptaki dozlarda verildiğinde ciddi karaciğer nekrozuna neden olur. Demir retiküloendotelial sistem yanısıra parankimde de birikir ve serbest radikal salınımına neden olur. Demir sitrat ve demir sorbitol düşük moleküler kitleleri (yaklaşık 8.700 dalton) nedeniyle hızlıca böbreklerden atılırlar, demirin sadece küçük bir miktarı demir bağlayan proteinlere aktarılır.

Dördüncü grup ise en az iki farklı grubu içeren kombine preparatlardır.

Üçüncü ve dördüncü grup kompleksler labilite ve demir dağılım paternleri açısından güvenli olarak değerlendirilmezler ve düşük terapötik dozlarda dahi toksik

reaksiyona neden olurlar (68).

Parenteral demir preparatlarından demir dekstran ve demir hidroksit-sakkarit kompleksi Türkiye’de mevcuttur.

Tablo 8. Ülkemizdeki parenteral demir preparatları

	1 ml’deki Fe Miktarı	Uygulama Şekli	Ticari İsim
Demir dekstran	50 mg demir/ml	I.M. veya I.V.	Cosmofer®, (Say)
Demir sükroz	20 mg demir/mL	I.M. veya I.V.	Venofe®, (Abdi İbrahim) İnferose®, (Recordati) Sukrofer®, (Koçak Farma) Santafer®, (Berksam)

Parenteral demir tedavisi alan hastaların yaklaşık olarak % 26’sında yanetki görülebilir. Bunların büyük çoğunluğu hafiftir ve kendini sınırlar. Hastaların % 3’ünde ciddi semptomlar görülür, % 0.1-% 0.6’sında hayatı tehdit eden anaflaktik reaksiyon görülür (70). Çoğu reaksiyon test dozunu takiben gelişir; dispne, başağrısı, kızarıklık, göğüs ağrısı, karın veya sırt ağrısı, bulantı, kusma, bronkospazm, ateş, hipotansiyon, konvülziyon, ürtiker ve anaflaksi. İnfüzyondan 1-3 gün geçtikten sonra demirin dokularda birikmesine bağlı gelişir; myalji, artralji, flebit, lenfadenopati gibi geç reaksiyonlar gelişir.

Parenteral demir tedavisi verilen 2400 hastalık bir seriye göre ciddi yanetki sıklığı %1-2 olup görülen yan etkiler çoğunlukla hafif ve geçici reaksiyonlardır (71).

Demir sükroz kullanımı Kasım 2000’de FDA tarafından onaylandı. Moleküler ağırlığı 34.000-60.000 dalton arasındadır. İntravenöz infüzyon şeklinde verilir. Yapılan çalışmalara göre 200-300 mg demir sükrozun 2 saatte verilmesi güvenlidir. Maksimum kümülatif doz ise postpartum 800 mg’dır.

Son yıllarda IV demir tedavisini oral demir tedavisi ile kıyaslayan birkaç çalışma mevcut fakat çalışmalar çelişkilidir (72, 73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Populasyonu

Bu tez çalışması, Bülent Ecevit Üniversitesi (BEÜ) Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı (23.06.2009 tarihli 2009/08 nolu) alındıktan sonra, Ekim 2009-Ekim 2012 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Hastalar etik kurul izni ve hasta onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

3.2. Araştırmanın Tipi

Puerperium döneminde demir eksikliği anemisi tanısı almış, postpartum intravenöz demir sükröz veya demir dekstran tedavisi uygulanan hasta gruplarını içeren prospektif bir çalışmadır. Tedavinin etkinliği kan hemoglobini ve ferritin düzeyleri ile takip edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni, Hasta Seçimi ve Toplanması

Bülent Ecevit Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde postpartum dönemde demir eksikliği anemisi tanısı alan ve aşağıdaki hasta seçim kriterlerine uyan 100 lohusa çalışmaya dahil edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta seçim kriterleri

Postpartum hemoglobin değerinin 8 g/l- 10.5 g/l aralığında olması
Postpartum ferritin düzeyinin 13 ng/dl'nin altında olması
Gestasyonel haftası 26 – 42 hafta arasında doğum yapmış olması

Çalışmamıza hemoglobin değeri 8 g/l altında, 10.5 g/l üzerinde olan hastalar, doğum sırasında gestasyonel haftası 26 haftanın altında olan gebeler ve ferritin düzeyi 13 ng/dl'nin üzerinde olan hastalar dahil edilmedi.

Hastalarda postpartum bakılan hemoglobin değerleri çalışmamıza uygun olan hastaların serum ferritin değerlerine bakıldı. Uygun kriterlere sahip hastalar 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba intravenöz demir sükröz tedavisi, ikinci gruba intravenöz demir dekstran tedavisi verildi. Toplam demir dozu üçe bölünerek, 100 cc izotonik solüsyon içerisinde 30 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde, üç günde verildi. Tedaviden 15 gün- 1 ay sonra bakılan hemoglobin değerleri kıyaslandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizinde SPSS 13.0 (Chicago, IL) paket programı kullanılmıştır. Çalışmada sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Ölçüm değişkenlerinin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro Wilk” testi ile test edilmiştir. Ölçüm değişkenlerinin 2 grup karşılaştırmalarında nonparametrik test olan“Mann-Whitney U” test, grup içi karşılaştırmalarda ise non parametrik test olan“Wilcoxon” testi kullanılmıştır. Çalışmada p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

İntravenöz demir sükröz ve demir dekstran tedavisi alan her iki gruptaki hastaların demografik ve karakteristik özellikleri Tablo 10’da özetlenmiştir. Demografik ve karakteristik özellikler açısından iki grup birbirine benzerdi.

Tablo 10. Çalışma gruplarının demografik ve karakteristik özellikleri

		Demir sükröz tedavisi alan grup		Demir dekstran tedavisi alan grup		p*
Yaş		27.4 ± 5.04		27.4 ± 5.34		0.983
Tedavi öncesi hemoglobin konsantrasyonu (g/dl)		9.06 ± 0.57		9.11 ± 0.54		0.885
		Olgu Sayısı (n)	Oran (%)	Olgu Sayısı (n)	Oran (%)	
Gravida	İlk gebelik	18	36	20	40	0.729
	İki ve üzeri gebelik	32	64	30	60	
Parite	Bir doğum yapmış	23	46	21	42	0.739
	İki ve üzeri doğum yapmış	27	54	29	58	

* p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

Grupların tamamı incelendiğinde; ortalama yaş 27.4 (± 5.17) idi. Hastaların postpartum, tedavi öncesi hemoglobin konsantrasyonları 9.08 g/dl (± 0.55) idi. Hastaların % 38’i (n=38) nulligravid, % 62’si (n=62) multigravid olarak saptandı. Pariteler değerlendirildiğinde, % 44’ü (n=44) primipar, % 56’sı (n=56) multipardı.

İntravenöz demir sükröz tedavisi alan grupta ortalama yaş 27.4 (\pm 5.04), tedavi öncesi ortalama hemoglobin konsantrasyonu 9.06 g/dl (\pm 0.57) idi. İntravenöz demir sükröz tedavisi alan gruptaki hastaların % 36'sı (n=18) primigravid, % 64'ü (n=32) multigravid, % 46'sı (n=23) primipar, % 54'ü (n=27) multipar idi.

İntravenöz demir dekstran tedavisi alan grupta ise ortalama yaş 27.4 (\pm 5.34)tedavi öncesi ortalama hemoglobin konsantrasyonu 9.11 g/dl (\pm 0.54) idi. Bu gruptaki hastaların % 40'ı (n=20) primigravid, % 60'ı (n=30) multigravid, % 42'si (n=21) primipar, % 58'i (n=29) multipar idi.

Hastaların tedavi sonrası hemoglobin konsantrasyonları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin konsantrasyonları

	Olgu sayısı (n)	Tedavi öncesi hemoglobin konsantrasyonları (g/dl)	Tedavi sonrası hemoglobin konsantrasyonları (g/dl)	P*
Demir sükröz tedavisi alan grup	50	9.06 \pm 0.57	11.53 \pm 1.15	0.00
Demir dekstran tedavisi alan grup	50	9.11 \pm 0.54	11.25 \pm 0.85	0.00
Demir sükröz tedavisi alan grup ve demir dekstran tedavisi alan grup	100	9.08 \pm 0.55	11.39 \pm 1.02	0.00

* p < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

İntravenöz demir sükröz tedavisi alan grubun tedavi sonrası hemoglobin konsantrasyonu 11.53 g/dl (\pm 1.15), intravenöz demir dekstran tedavisi alan grubun tedavi sonrası hemoglobin konsantrasyonu 11.25 g/dl (\pm 0.85) idi. Çalışmaya katılan tüm hastalar değerlendirildiğinde ise tedavi sonrası ortalama hemoglobin konsantrasyonu 11.39 g/dl (\pm 1.02) olarak saptandı.

Her iki tedavi yöntemi kendi içerisinde değerlendirildiğinde tedavi sonrası hemoglobin konsantrasyonlarında anlamlı artış izlenmiş olup, iki tedavi yöntemi birbiri ile kıyaslandığında ise tedavi etkinlikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.08) (Tablo 12).

Tablo 12.Demir sükroz ve demir dekstran tedavi gruplarının hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama hemoglobin değeri artışı		p*
	Olgu sayısı (n)	Miktar (g/dl)	
Demir sükroz tedavisi alan grup	50	2.47	
Demir dekstran tedavisi alan grup	50	2.14	
Demir sükroz tedavi grubu vs. demir dekstran tedavi grubu			0.08

* p< 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

Çalışmada intravenöz demir sükroz tedavisi alan gruptaki 50 hastadan birinde (% 2) cilt döküntüsü, pruritus şeklinde hafif allerjik reaksiyon gelişmiş olup tedavi kesilerek çalışma dışı tutulmuştur. İntravenöz demir dekstran tedavisi alan gruptaki hastalarda ise hiçbir yan etki izlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gebelik sırasında anemi sık görülen bir durumdur. Demir eksikliği tüm dünyada en sık görülen anemi nedenidir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir (74, 75, 76). Dünya genelinde anemi prevalansı erkeklerde % 12.7, gebe olmayan kadınlarda % 30.2, gebe kadınlarda ise % 41.8 olarak tahmin edilmektedir (1). Yapılan bir çalışmada demir eksikliği anemisi saptanan kişilerde kadın/erkek oranı 1.48 olarak bildirilmiştir (77).

Kadınlar gebelik ve menstruasyon gibi nedenlerle yüksek demir ihtiyacına ve artmış demir eksikliği riskine sahiptirler. Dünyada tahminen gebe olmayan kadınların % 30.2'si, gebe kadınların % 41.8'i anemiktir (1). Demir eksikliği, gebelik sırasındaki aneminin en sık nedenidir. Gebelik sırasında anne ve fetüsün demir ihtiyacını karşılamak için rutin demir takviyesi önerilmektedir (44). Doğum, genç kadınlarda kan kaybına yol açan ana nedendir. Doğum sırasında kadınların yaklaşık % 15'i 500 cc'den fazla kan kaybetmekte, yaklaşık % 5'i 1000 cc civarında kanamakta (78, 79). Sonuçta demir depoları azalmakata ve anemi açısından risk ortaya çıkmaktadır (80). Gebelik sırasında rutin demir takviyesi önerilmesine rağmen postpartum anemi sık görülmekte, bu durum da annenin fiziksel ve mental durumuna olumsuz etki göstermekte; letarji, yetersiz laktasyon, enfeksiyona yatkınlık ve postpartum depresyon açısından risk oluşturmakta, uzamış hastanede kalış süresine neden olmaktadır (81, 82, 83, 84). Postpartum dönemde kadınların % 30'unda hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altına, % 10'unda hemoglobin değeri ise 8 g/dl'nin altına inmektedir.

Postpartum anemi ve azalmış olan demir depoları parenteral demir takviyesi ile kısa zamanda düzeltilebilmektedir. Parenteral kullanım için farklı preparatlar olmakla birlikte ulaşılabilirliği ve maliyeti kullanımlarını kısıtlamaktadır. Antepartum anemik hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, gebelik sırasında intravenöz demir preparatları oral demir kullanımına rağmen hemoglobin değerinde 2 hafta içerisinde artış izlenmemesi ve hemoglobin değerinin < 9 g/dl olduğu olgularda 14. gebelik haftasından itibaren verilmesi önerilmektedir (85).

Bizim yaptığımız çalışmada iki farklı intravenöz demir preparatı olan demir dekstran ve demir sükrozunpuerperium dönemindeki anemik hastalarda etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

İntravenöz demir replasmanı ile oral tedaviyi kıyaslayan çalışmalarda intravenöz tedavinin oral demir tedavisine üstünlüğü gösterilmiş, intravenöz demir tedavisinin daha hızlı eritropoetik cevap oluşturduğu gösterilmiştir (86).

Parenteral demir sükroz tedavisi ile oral demir polimaltoz kompleks tedavisini kıyaslayan bir çalışmada gebelik sırasında hafif demir eksikliği anemisinde parenteral demir sükroz tedavisinin oral tedaviye kıyasla hemoglobin değerini ve demir depolarını daha hızlı yükselttiği saptanmıştır (87). Ortalama hemoglobin ve ferritin seviyelerindeki yükselme intravenöz tedavi alan grupta belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (87). İntravenöz tedavinin esas kısıtlılığı maliyet, hospitalizasyon ihtiyacı ve işlemin invaziv oluşu olarak bildirilmiş olup intravenöz demir tedavisi ciddi demir eksikliği anemisi olan üçüncü trimesterdeki gebelerde oral tedaviye bir alternatif olarak önerilmiştir (87).

Singh ve ark. yaptığı bir çalışmada intravenöz tedavinin, oral demir fumarata oranla, daha yüksek hemoglobin konsantrasyonu ile sonuçlandığı görülmüş olup intravenöz tedavi alan grupta hiç yan etki görülmemiştir (65). Singh ve ark. çalışmasında maksimum hemoglobin konsantrasyonuna ulaşma süresi intravenöz tedavi alan grupta daha kısa, hedef hemoglobin konsantrasyonuna ulaşma oranı daha yüksek saptanmıştır (65, 88, 89). Bu çalışmada yan etki görülmüş fakat dozu azaltma, toplam dozu küçük dozlara bölerek yavaş uygulama yan etkileri de çok azaltmıştır (88, 89).

Al-Momen ve ark. günlük 300 mg oral ferröz sülfat alan 59 gebe ile intravenöz tedavi alan 52 gebeyi içeren bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada oral ferröz sülfat tedavisi verilen gebelerin % 6'sı oral tedaviyi tolere edememiş olmasına rağmen, intravenöz demir sükroz verilen gebelerde hiç yan etki izlenmemiştir (88). Çalışmada ortalama hemoglobin konsantrasyonu, MCV ve ferritin seviyelerinin intravenöz tedavi alan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Postpartum demir eksikliği anemisinde intravenöz demir karboksimaltoz ile oral demir tedavisini kıyaslayan bir çalışmada intravenöz tedavide hipersensitivite riskinin düşük olduğu, postpartum aneminin hızlı ve güvenli düzeldiği gösterilmiştir (90). Bu çalışmada intravenöz demir karboksimaltoz tedavisi uygulanan hastaların tedavi sonrası 42. günde hgb değerlerindeki artış 4.0 g/dl olarak saptanmış olup, bizim çalışmamızda tedavi sonrası 15. gündeki hemoglobin artışı intravenöz demir sükroz tedavisi alan grupta 2.47, intravenöz demir dekstran tedavisi alan grupta ise 2.14 g/dl'dir.

Hamstra ve Macdougall ciddi demir eksikliği anemisinde eritropoez için yeterli demir sağlamada parenteral demir takviyesinin tek etkin tedavi yöntem olduğunu, Singh ve ark. da hemoglobin, ferritin ve demir depolarının intravenöz demir tedavisi ile oral tedaviye kıyasla daha hızlı iyileştiğini göstermişlerdir (63, 64, 65).

İntravenöz demir tedavisi yanı sıra eritropoetin verilen postpartum ciddi anemik (hgb < 8 g/dl) hastaların değerlendirildiği bir çalışmada eritropoetin intravenöz demir tedavisine katkısı gösterilememiş olup intravenöz demir tedavisi alan hastalar ile 2 ünite kan replasmanı yapılan hastaların 1 hafta sonraki hemoglobin değerlerinde fark olmadığı saptanmıştır (91).

Bizim çalışmamızda her iki grubun hemoglobin değerlerinde tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı yükselme izlenmiş olup iki farklı demir bileşiğinin birbirine üstün olmadığı saptanmıştır.

Anemi tedavisinde demir kullanımının yan etki ve tolerans sorunları bulunmaktadır. Çoğu hasta oral demir tedavisini iyi tolere edebilmesine karşın yaklaşık % 10-40'ı doz bağımlı bulantı, kusma, kabızlık, ishal, epigastrik ağrı, ciddi karın ağrısı gibi yan etkileri yaşayabilmektedir (92). Oral demir tedavisinde ilacın dozu, hastanın demir depoları ve yemeklerle ilişkisi emilimi etkilemektedir (14, 15).

İntravenöz demir dekstran alan hastaların % 0.6 - 2.3'ünde ani kardiyovasküler kollaps, solunum yetersizliği gibi hayatı tehdit eden anaflaktik reaksiyonlar görülmektedir (93). Demir glukonat kullanımında hayatı tehdit eden reaksiyon insidansı % 0.04 olarak bildirilmiştir (94). Parenteral demir dekstran tedavisi verilen 2400 hastalık bir derlemede hastaların % 1-2'sinde ciddi yan etki görüldüğü ancak hiç ölüm olmadığı bildirilmiştir (95).

İntravenöz demir sükroz ve demir dekstran, olası sistemik yan etkiler nedeniyle kısıtlı kullanılmaktadır. Fakat demir sükroz tedavisinin güvenilir ve etkin olduğu gösterilmiş olup test dozu yapılmadan kullanılabilir (96, 97, 98).

Parenteral demir tedavisinin uygulama şekli de yan etkilerin görülmesinde önemli bir unsurdur. Hamstra ve ark, intravenöz demir dekstran tedavisi verilen bir çalışmada, ilaç 250-500 mg dozunda dakikada 100 mg infüzyon şeklinde verilmiştir. Hastaların % 26'sında hafif yan etki görülmüş, 3 olguda ciddi anaflaktik reaksiyon (hipotansiyon, siyanoz, senkop, bronkospazm, purpura, solunum arresti) izlenmiştir. Ciddi yan etkilerin yüksek infüzyon dozuna (500 mg'dan fazla) eşlik ettiği

gözenmiştir. En sık görülen yan etkilerin hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, göğüs ağrısı, bulantı, karın ağrısı, baş ağrısı, ateş, ishal, kaşıntı, artralji, myalji ve sırt ağrısı olduğu bildirilmiştir (99).

Intravenöz demir verilen, Hgb < 10 g/dl olan 500 gebe değerlendirilmiş. Hastaların % 1.5'inde kızarıklık, döküntü gibi yan etkiler görülmüş, hastaların hiçbirinde ciddi yan etki- anafilaktik reaksiyon görülmemiştir. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalınmamış ve hiçbir hastaya tedaviye yanıtız olması nedeniyle kan transfüzyonu ihtiyacı olmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları; intravenöz demir sükröz tedavisinin demir eksikliği anemisini hızlı ve güvenli düzeltmede ilk tercih olarak kullanılabileceği yönündedir (100).

Postpartum anemide intravenöz demir karboksimaltoz ve intravenöz demir sükröz tedavilerini kıyaslayan bir çalışmada tedavi etkinliği ve yan etki açısından fark olmadığı saptanmıştır (101).

Bizim çalışmamızda demir sükröz alan gruptaki hastalardan bir tanesinde kızarıklık, kaşıntı ve döküntü görüldü. Bu hastada tedavi yarım bırakıldı. Demir dekstran alan hasta grubunda ise herhangi bir yan etki izlenmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Postpartum anemi, artmış maternal ve fetal yan etkiler nedeniyle dikkatle ele alınması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Demir eksikliğine bağlı aneminin düzeltilmesinde kullanılan demir replasmanı tedavisinde intravenöz yolun kullanılması hemoglobin değerinde hızlı düzelme sağlayan, çok düşük ciddi yan etki oranlarıyla güvenilir bir seçenektir. Kullanılan demir bileşiklerinin birbirlerine üstünlüğü olmayıp eşit derecede etkilidirler.

Postpartum dönemde parenteral demir tedavisiyle aneminin hızla düzeltilmesi kan tansfüzyonu ihtiyacını azaltmasının yanı sıra aneminin maternal komplikasyonlarını da önleyerek annenin hem kendi hem de yenidoğanın beslenme ve bakım ihtiyaçlarını da karşılayacak etkin ana-çocuk sağlığı ilişkisinin kurulmasına katkıda bulunur.

7. KAYNAKLAR

- 1.** World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO Global Database on Anemia.2008.
- 2.** Adriana Donovan, Cindy N. Roy, Nancy C. Andrews. The Ins and Outs of Iron Hemostasis. American physiological society. April 1, 2006; 21: 2.115-123
- 3.** Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: or just an innocent bystander. Arch Intern Med. 2003;163:1400-1404.
- 4.** Breymann C, Zimmerman R, Huch R, Huch A. Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anemia. Eur J Clin Invest 1996; 26: 123–30.
- 5.** Bodnar LM, Cogswell ME, McDonald T. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 36-44.
- 6.** Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. J Nutr 2005; 135:267-72.
- 7.** Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. J Nutr 2005;135:850-5.
- 8.** Bonnar J, Goldberg A, Smith JA. Do pregnant women take their iron? Lancet 1969; 1: 457-8.
- 9.** Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in United States, 1976 to 1980. Am J Clin Nutr 1984; 39: 437-45
- 10.** Bothwell TH, Charlton RW. Iron deficiency in women: a report of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). New York: the Nutrition Foundation, 1981.

11. Bodnar LM, Scanlon KS, Freedman DS, Siega-Riz AM, Cogswell ME. High prevalence of postpartum anemia among low-income women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185: 438-43.
12. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al. *Williams obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001; 1308–1309.
13. World Health Organization. *Nutritional anaemias*. Tech Rep Ser 1972;503.
14. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38: 400–4.
15. Stockman R. The treatment of chlorosis with iron and some other drugs. *Br Med J* 1893;1: 881–885.
16. Bland P. Sur les maladies chloropiques et sur un mode de traitement specifique dans ces affections. *Rev Med Fr Etrang* 1832;45: 357–367.
17. Heath CW, Strauss MB, Castle WB. Quantitative aspects of iron deficiency in hypochromic anemia. *J Clin Invest* 1932;11: 1293–1312.
18. Akça E. Gebelerdeki aneminin Türkiye’deki yöresel dağılımı, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2007.
19. United Nations Sub-Committee on Nutrition (ACC/SCN). “Fourth report on the world nutrition situation.” United Nations; 2000.
20. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7: 699–716
21. Ahmet Üner, Tefik Aydın Kazancıoğlu, Rüştü Oğuz. Incidence of iron Deficiency Anemia During Pregnancy. *Journal of Family Practice* volume 1, Number 4 October-December 1997.
22. Oluş Api, Fulya Bayer, Aybala Akıl. İstanbul’da bir eğitim ve araştırma hastanesine Başvuran gebelerde anemi prevalansını etkileyen etiyolojik ve demografik faktörler. *Perinatoloji Dergisi* 2009; 17(1): 28-34

- 23.** Fairbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA McGraw-Hill. 1995; 46: 490–506
- 24.** Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP), Erişim tarihi: 10.01.2013. www.uptodate.com
- 25.** Courtesy of Stanley Schrier, MD, Courtesy of Carola von Kapff, SH (ASCP), Erişim tarihi: 10.01.2013. www.uptodate.com
- 26.** Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW. Anemia: or just an innocent bystander. Arch Intern Med. 2003;163:1400-1404.
- 27.** Onat Taner, Emerk K. Vitamin ve Mineraller. Temel Biyokimya. 1997; s:819-824.
- 28.** Hallberg L. Bioavailability of dietary iron in man. Annu. Rev. Nutr. 1981; 1: 123.
- 29.** Jacobs P., Bothwell T. Role of hydrochloric acid and iron absorption. Jour. Appl. Physiol. 1964; 19: 187.
- 30.** Dallman PR. Iron Deficiency and Related Nutritional Anemia. In Nathan DG, Oski FA(eds). Hematology of Infancy and Childhood W.B. Saunders Company, London. Third Edition, 1987; 274-286.
- 31.** Monsen E.R., Hallberg L.. Estimation of available dietary iron. American Journey of Clin. Nutr. 1978; 31: 134.
- 32.** Cook J.D., Monsen E.R. Food iron absorption in human subjects. Comparison of the effect of animal proteins on nonheme iron absorption. American Journey of Clin. Nutr. 1976; 29: 859.
- 33.** Charlton R.W., Bothwell T.H. Fe absorption. Annu. Rev. Med. 1983; 34: 55.
- 34.** Raja K., Jafri Z. Involment of iron reduction in the iron absorption mechanism of a trivalent iron protein complex. Pharmacology and Toxicology. 2000; 87: 108-115.
- 35.** Jacobs P. Equivalent bioavailability of iron from ferrous salts and a ferric polymaltose complex. Anzheim.- Forsch./Drug Res. 1987; 37(1): 113-116.

- 36.** Hellmuth C. Heinrich. *Journal Suisse de Pharmacie*. 1986; 22: 1234.
- 37.** Hillman R.S., Ault K.A. *Haematology in Clinical Practice*. 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 1998: 575-579.
- 38.** Joan D. Fernández-Ballart. Iron Metabolism during Pregnancy. *Clin Drug Invest* 2000; 19 Suppl. 1: 9-19
- 39.** Andrews NC, *New Engl J Med*. 341:1986-1995, Copyright 1999.
- 40.** Heeney MM, Andrews NC. Iron homeostasis and inherited iron overload disorders: an overview. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18:1379-1403.
- 41.** Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008; 93: 90-97.
- 42.** Kaleli B, Yıldırım B. Gebelik ve Hematolojik Hastalıklar Obstetrik; Maternal-Fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001;682–696
- 43.** Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- 44.** Milman N (2006) Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann Hematol* 85: 559–565 doi:10.1007/s00277-006-0108-2
- 45.** Bothwell TH (2000) Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 72:257S–264S
- 46.** Williams MD, Wheby MS. Anemia in pregnancy. *Med Clin N Am* 1992;76:631–47.
- 47.** iliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. (2003). *iç Hastalıkları 2.Baskı*, Güneş Kitabevi, Ankara, s. 1791-1795
- 48.** Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berwits M. (2006). *The Merck Manual* 18th edition, section 11, USA, s. 1034-1039

- 49.** Gümrük F., Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 16: 265-285.
- 50.** James A, Patel S, Dinh Q. Impact of anemia on medical resource utilization and hospital cost in women with obstetrical bleeding. *Blood* 2007;110:5168 [Abstract]
- 51.** Goddard AF, James MW, McIntyre AS and Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia, British Society of Gastroenterology.
- 52.** Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron Deficiency Anemia, *Am Fam Physician* 2007 Mar 1; 75(5): 671-678.
- 53.** Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum Ferritin, Hemoglobin and Helicobacter pylori Infection: A Seroepidemiologic Survey Comprising 2794 Danish adults, *Gastroenterology* 1998 Aug; 115(2): 268-274.
- 54.** Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J.Larry Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. Mc Graw Hill, 2001: 665-666.
- 55.** Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J.Larry Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition. Mc Graw Hill, 2001: 665-666.
- 56.** Jacobs P., Wood L. How iron should be administered. *SAMJ*. 1999; 89 (12): 1267-1269.
- 57.** Gordeuk R., Brittenham M., Hughes M. High dose carbonyl iron for iron deficiency anemia. *American Journal of Clin. Nutr.* 1987; 46: 1029-1034.
- 58.** Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003: 40-61
- 59.** American College of Obstetricians and Gynecologists: nutrition during pregnancy. Washington: ACOG; 1993. p. 1-7.
- 60.** WHO: model list of essential drugs, EDL. 17 th edition, 2011.

- 61.** Wagstrom E, Akesson A, Van Rooijen M, Larson B, Bremme K. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86: 957-62.
- 62.** Bhandal N, Russel R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG.* 2006; 113: 1248-52.
- 63.** Hamstra R, Block M, Schocket A. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980; 43: 1726.
- 64.** Macdougall I, Hutton R, Cavill I. Poor response to treatment of renal anemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J* 1989; 99: 157.
- 65.** Singh K, Fong YF, Kuperan P. A comparison between intravenous iron polymatose complex (ferrum Hausmann) and oral ferrous fumarate in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Eur J Haematol* 1998; 60: 119–24.
- 66.** Robinson CE, Bell DN, Sturdy JH. Possible association of malignant neoplasm with iron-dextran injection. *Br Med J* 1960; 2: 648–50.
- 67.** Mackinnon AE, Bancewicz J. Sarcoma after injection of intramuscular iron. *Br Med J* 1973; 2: 277–9.
- 68.** G. Perewusnyk, R. Huch, C Breymann. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *British journal of nutrition* (2002), 83, 3-10
- 69.** David B, Van Wyck, G. Danielson. Making sense: a scientific approach to intravenous iron therapy. *J Am Soc Nephrol* 15: S91–S92, 2004.
- 70.** Hamstra RD, Block MH, Schocket AL: Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 243: 1726-1731, 1980.
- 71.** Wallerstein RO: Intravenous iron-dextran complex. *Blood* 32: 690-695, 1968
- 72.** Momen AK, al-Meshari A, al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashogji T, et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 121–4.

- 73.** Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:518–22.
- 74.** İmdat Dilek, Süreyya Altun, İlyas Tuncer, İsmail Uygan, Cevat Topal, Halis Aksoy. (2000): Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit degerleri, eritrosit indeksleri ve etiyolojik nedenlerin degerlendirilmesi, *Van Tıp Dergisi*, Nisan, (7), 51-56
- 75.** Beutler E, Lichman MA, Coller B S. (1995). Iron Deficiency, ed. Williams E, *Hematology fifth edition*, Philadelphia, s. 490-511
- 76.** Lee RG. (1999): Iron Deficiency And Iron Deficiency Anemia. Eds: Lee R.G, Bithell C.T, Foerster J:
- 77.** Isıksolugu KM. (1975): Ankara’da Yüksek Öğrenim Gençliğinde Demir Eksikliği Anemisinin Yaygınlığı ve Etkileyen Faktörler, *Doktora Tezi*, Ankara
- 78.** Milasinovic L, Kapamadzija A, Dobric L, Petrovic D. Postpartum anemia incidence and etiology. *Med Pregl* 2000;53: 394–9.
- 79.** Huch R, Huch A. Erythropoietin in obstetrics. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8: 1021–40.
- 80.** Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. *Am J Nephrol*. 2007; 27: 565-71.
- 81.** Atkinson LA, Baxley EG. Postpartum fatigue. *Am Fam Phys* 1994;50: 113–8.
- 82.** Bodnar LM, Cogswell ME, McDonald T. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 36-44.
- 83.** Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, et al. Maternal iron deficiency anaemia affects postpartum emotions and cognitions. *J Nutr*. 2005; 135: 267-72.
- 84.** Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr*. 2003; 133: 4139-42.

- 85.** Milman N. Prepartum anemia: prevention and treatment. 2008; 87: 949-959.
- 86.** Schrier S. Treatment of anemia due to iron deficiency. In: Rose B, editor. UpToDate. Wellesley (MA): UpToDate, 2004.
- 87.** Ragip A. Intravenöz versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists: 2005; 1335-1340.
- 88.** Al-Momen AK, Al-Meshari A, Al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashogji T, et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;69: 121–4.
- 89.** Hallak M, Sharon A, Diukman R, Auslender R, Abramovici H. Supplementing iron intravenously in pregnancy.
- 90.** Seid MH., ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. American College of Obstetricians and Gynecologists 2008; 199: 435-437.
- 91.** Wagstrom E. Eritropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. Acta Obstetrica et Gynecologica. 2007; 86: 957-962.
- 92.** Milman N, Bergholt T, Byg KR, Eriksen L, Graudal N. Iron Status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78: 749–57.
- 93.** Burns DL, Mascioli EA, Bistrrian BR. Parenteral iron dextran therapy: a review. Nutrition 1995;11: 163–8.
- 94.** Beckie M, Coyne, DW, Fishbane S. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse drug reactions compared to placebo and iron dextran. Kidney Int 2002;61: 1830–1839.
- 95.** Wallerstein RO; Intravenous iron-dextran complex. Blood 32: 690-695,1968.

- 96.** Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikarla R, Gagnon S, Charytan C, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 88–97.
- 97.** Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76:74–8.
- 98.** Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 464–70.
- 99.** Hamstra RD, Block MH, Schocket AL: Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA*:1726-1731, 1980.
- 100.** Perewusnyk G. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *British Journal of Nutrition*.2002: 88, 3–10.
- 101.** Pfenniger A. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia: *ISSN (Online) 1619-3997*, April 2012.

8. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘Puerperium dönemindeki anemik hastalarda demir sükröz ve demir dekstran tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması’dır.

Bu araştırmanın amacı, gebelikte görülen anemi (kansızlık) denilen durumun farklı tedavi yöntemlerinin etkinliklerinin kıyaslanmasıdır. Bu çalışmada size anemi tedavisinde kullanılan iki farklı demir tedavi yönteminden biri intravenöz yoldan (damardan) verilerek uygulanacak, uygulanan tedavinin etkinliği rutin takipleriniz sırasında alınan kan değerleri baz alınarak değerlendirilecektir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre beş gün olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 250’dir.

Bu çalışmada sizin için nadir görülen döküntü, alerjik reaksiyon gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; sizin için beklenen yararlar kansızlığınızın düzelmesidir.

Bu araştırmanın tedavisinde uygulanabilecek, ancak şimdilik uygulanmayacak olan oral demir tedavisi yada kan transfüzyonu gibi alternatif tedavi yöntemleri bulunmaktadır; fakat oral demir tedavisi için hemoglobin değerinizi düşük düzeyde olduğundan uzun dönem tedavi gerektirmektedir. Kan transfüzyonunun ise yan etkileri intravenöz tedaviye kıyasla daha fazladır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Tuba DÜZCAN tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0505677 5552 no.lu telefondan Dr. Tuba DÜZCAN’a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da

araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve szli olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve szli olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 2: Etik Kurul Onayı



**T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu**

TOPLANTI TARİHİ :23.06.2009
TOPLANTI NO : 2009/08

KARARLAR :

139- Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığının “Puerperium Dönemindeki Anemik Hastalarda Demir Sükroz ve Demir Dekstran Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması” konulu çalışmanın etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı