

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

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TALASEMİ TAŞIYICILIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nichal MOUMİN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin GÜLEN

MANİSA/2010

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

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ VE TALASEMİ TAŞIYICILIĞI OLAN
ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nichal MOUMİN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin GÜLEN

MANİSA/2010

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın hazırlanmasında emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam, Doç. Dr. Hüseyin Gülen'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimleri ile eğitime katkıda bulunan değerli hocalarıma, asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının bütün çalışanlarına sonsuz teşekkürler.

Bugünlere gelmemde büyük payları olan, hayatımın her evresinde sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Nichal MOUMİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
KISALTMALAR	VIII
TABLolar	X
GRAFİKLER	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Demir Metabolizması	3
2.1.1. Demir	3
2.1.2. Ferritin	3
2.1.3. Transferrin	4
2.1.4. Demirin emilimi	5
2.1.5. Demirin taşınması	6
2.1.6. Demirin hücreye girişi	6
2.1.7. Demirin atılımı	7
2.2. Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi	7
2.2.1. Demir eksikliği nedenleri	8
2.2.2. Demir eksikliği anemisinde klinik bulgular	9
2.2.3. Demir eksikliği anemisinde tanı	12
2.2.4. Demir eksikliği anemisinin evreleri	15
2.2.5. Demir eksikliği anemisinde ayırıcı tanı	16
2.2.6. Demir eksikliği anemisinde tedavi	17
2.2.7. Demir eksikliği anemisinden korunma	18

2.3. Talasemiler	19
2.3.1. Beta talasemi sendromları	19
2.3.2. Talasemi minör	20
2.3.3. Talasemi minörde klinik özellikler	20
2.3.4. Talasemi minörde hematolojik özellikler	21
2.3.5. Talasemilerde tanı ve ayırıcı tanı	21
2.3.6. Talasemilerde tarama metodları	22
2.4. Kalp Hızı Değişkenliği	23
2.4.1. Tanım	23
2.4.2. Kalp hızı değişkenliğinin fizyolojisi	24
2.4.3. Ölçüm yöntemleri	26
2.4.4. Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanımı	30
2.4.5. Holter kaydının özellikleri	32
3. MATERYAL VE METODLAR	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	62

ÖZET

Amaç: Demir eksikliği anemisi, çocukluk çağının en sık görülen hematolojik hastalığıdır. Anemi durumunda taşikardi, taşipne, kardiyomegali ve sistolik üfürüm gibi kardiyak bulgular görülmektedir. Anemi ile seyreden çeşitli hastalıklar (B12 vitamin eksikliği, orak hücreli anemi, talasemi majör) sırasında kardiyak otonomik fonksiyonların zarar gördüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat demir eksikliği anemisi olan hastalarda otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. Hatta talasemi taşıyıcılarında yapılmış çalışma yoktur. Bu çalışmada demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği olan çocuklarda kardiyak otonomik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kalp hızı değişkenliğinin hesaplanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 5 - 18 arasında olan demir eksikliği anemisi tanısı alan 25 hasta (18'i kız, 7'si erkek), demir eksikliği olup anemisi olmayan 25 hasta (19'u kız, 6'sı erkek), talasemi taşıyıcılığı olan 25 hasta (11'i kız, 14'ü erkek) ve kontrol grubu olarak da sağlıklı 25 çocuk (13'ü kız, 12'si erkek) çalışmaya alındı. Tüm vakalara 24 saatlik Holter EKG monitörizasyonu yapılarak zaman aralıklı KHD parametreleri (SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50) hesaplandı. Demir eksikliği anemisi olan hastalara 4 aylık demir tedavisi verilerek KHD açısından tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Demir eksikliği anemisi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KHD parametrelerinde azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Demir eksikliği ve talasemi taşıyıcılığı olan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KHD parametrelerinin etkilenmediği görüldü. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası KHD parametreleri karşılaştırıldığında SDNN 24 h, SDANN, SDNN index, RMSSD ve pNN50 indekslerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,05$). Tedavi öncesinde ortalama kalp hızı önemli derecede daha yüksekti ($p=0,001$).

Sonuç: Demir eksikliği anemisi olan hastalarda kardiyak otonomik aktivitenin etkilendiği ve tedavi sonrası bu etkilenmede düzelme olduğu sonucuna varıldı. KHD parametreleri ile özellikle Hb ve Hct değerlerinin ilişkili olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı

ABSTRACT

Aim: Iron deficiency anemia is the most common hematologic disease of childhood. Anemia can result in cardiologic manifestations like tachycardia, tachypnea, cardiomegaly and systolic murmur. Distruption of cardiac autonomic functions during diseases associated with anemia (Vit B12 deficiency, sickle cell anemia, thalasemia major) were reported in multiple studies previously. But number of studies evaluating cardiac autonomic functions in patients with iron deficiency anemia are limited. In fact there are no studies conducted in thalasemia patients. The aim of this study was to determine heart rate variability for evaluation of cardiac autonomic functions in children with iron deficiency anemia and thalasemia trait.

Method: 25 children (18 girls, 7 boys) with iron deficiency anemia, 25 children (19 girls, 6 boys) with iron deficiency but no anemia, 25 children (11 girls, 14 boys) with thalasemia trait and 25 children (13 girls, 12 boys) as control group, of ages between 5-18 years were included in the study. 24 hour Holter ECG monitorization were performed in all participants and time-interval heart rate variability parameters (SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50) were calculated. Re-evaluation regarding heart rate variability were done in children with iron deficiency anemia after 4 months of treatment.

Results: Although reduction in heart rate variability parameters was detected in iron deficiency anemia group compared to control group, it was statistically not significant. When iron defieny group and thalasemia trait group were compared, we found that heart rate variability parameters were not affected. Evaluation of heart rate variability parameters before and after treatment in iron deficiency anemia group revealed statistically significant increase in SDNN 24 h, SDANN, SDNN index, RMSSD ve pNN50 index ($p < 0,05$). Mean heart rate was significantly higher before treatment ($p = 0,001$).

Conclusion: Our results indicate that cardiac autonomic activity are affected in iron deficieny anemia and improvement occurs after treatment. Heart rate variability parameters were found to be especially associated with hemoglobin and hematocrit values.

Key words : Heart rate variability, iron deficiency anemia, thalasemia trait

KISALTMALAR

DE: Demir eksikliği

DEA: Demir eksikliği anemisi

DMT: Divalent Metal Transporter

EKG: Elektrokardiyografi

Fe: Demir

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

HF: Yüksek frekans

IRP: Demir düzenleyici protein

KHD: Kalp hızı değişkenliği

LF: Düşük frekans

MCV: Ortalama eritrosit volümü

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

NN: Normal-normal aralıkları

OSS: Otonom sinir sistemi

pNN50: NN 50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranı

RBC: Eritrosit sayısı

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

RMSSD: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalaması

SDANN: 5 dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının standart sapması

SDNN: Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Tf: Transferrin

TfR: Transferrin reseptörü

TS: Transferrin saturasyonu

ULF: Ultra düşük frekans

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

VLF: Çok düşük frekans

TABLÖLAR

- Tablo 1:** Yaş ve cinsiyete göre eritrosit parametrelerinin değerleri
- Tablo 2:** Demir eksikliğinin gelişim evreleri
- Tablo 3:** Demir eksikliği anemisinde demir tedavisine yanıt
- Tablo 4:** Kalp hızı değişkenliğinin zaman aralıklı parametreleri
- Tablo 5:** Kalp hızı değişkenliği frekans aralıklı parametreleri
- Tablo 6:** Gruplar arasındaki ortalama yaş dağılımları
- Tablo 7:** Grupların cinsiyete göre dağılımları
- Tablo 8:** Gruplar arasındaki ortalama hematolojik değerler ve standart deviasyonları
- Tablo 9:** Gruplar arasındaki ortalama biyokimyasal değerler ve standart deviasyonları
- Tablo 10:** Gruplar arasındaki ortalama kalp hızı değerleri
- Tablo 11:** Gruplar arasındaki kalp hızı değişkenliği parametreleri
- Tablo 12:** Demir eksikliği anemisi ile kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indeksleri
- Tablo 13:** Demir eksikliği grubu ile kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indeksleri
- Tablo 14:** Talasemi trait grubu ile kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indeksleri
- Tablo 15:** Demir eksikliği anemisi ile demir eksikliği gruplarının kalp hızı değişkenliği indeksleri
- Tablo 16:** Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası hematolojik değerler
- Tablo 17:** Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler
- Tablo 18:** Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliği parametreleri
- Tablo 19:** Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı parametreleri
- Tablo 20:** Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi hemoglobin değerlerine göre kalp hızı değişkenliği

- Tablo 21:** Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobini <8 gr/dl olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 22:** Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin kalp hızı değişkenliği parametreleri ile korelasyonu
- Tablo 23:** Demir eksikliği anemisi grubunda demir ve ferritin değerlerinin kalp hızı değişkenliği parametreleri ile korelasyonu
- Tablo 24:** Demir eksikliği anemisi grubunda Hb < 8 g/dl olan hastaların kontrol grubu ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması

GRAFİKLER

- Grafik 1:** Grupların ortalama yaş dağılımları
- Grafik 2:** Grupların cinsiyete göre % dağılımları
- Grafik 3:** Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliği indeksleri
- Grafik 4:** Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi, eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin yaş ve cinse göre belirlenen normal değerlerin altına inmesidir. Çocukların ortalama eritrosit ve hemoglobin değerleri yaş ve cinse göre değişiklik gösterir.⁽¹⁾

Demir eksikliği anemisi, çocukluk çağının en sık görülen hematolojik hastalığıdır. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte özellikle 6-24. aylar arasında ve adölesan dönemde daha sıktır.^(2,3) Demir eksikliğinin en sık nedeni yetersiz alımdır. Demirin insan organizmasında yaygın olarak kullanılması nedeniyle eksiklik durumlarında tüm sistemler etkilenmekte ve ileri evrelerde birçok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda demir eksikliğinin klinik bulguları erişkinlerden farklılık göstermektedir ve özellikle anemi dışındaki etkileri ön plana çıkmaktadır.⁽¹⁻⁴⁾ Demir eksikliği anemisinin en sık semptomu halsizlik, en sık bulgusu da solukluktur. Kan hacmi azaldığında kalp organlara yeterli kanı ulaştırabilmek için daha fazla çalışmak zorundadır. Bu nedenle kansızlık durumunda nabız hızı artmaktadır. Kalbin bu aşırı çalışması ritim bozukluklarının ortaya çıkmasına neden olabilir.⁽⁵⁾

Bu aşırı aktivite kalbin büyümesine ve çok ileri durumlarda yetersiz kalmasına neden olur. Taşikardi, taşipne, kalp büyüklüğü, çabuk yorulma ve sistolik üfürüm görülebilen kardiyak bulgulardır. Bu çocuklarda kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve kardiyak dilatasyon görülebilir. Tedavi edilmemiş hastalarda kardiyomegali ve sol ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir.⁽⁵⁻⁸⁾

Kardiyak otonomik fonksiyonlar çeşitli hastalıkların seyri sırasında zarar görmektedir. Bu hastalıklardan özellikle anemi ile seyreden B12 eksikliği, orak hücreli anemi ve talasemi majorlu hastalarda yapılan çalışmalarda kardiyak otonomik fonksiyonların zarar gördüğü gösterilmiştir.⁽⁹⁾ Fakat demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcısı ve hemoglobin düzeyi normal olup ferritin düzeyi düşük olan hastalarda otonomik fonksiyonlarla ilgili yeterli veriler yoktur. Kardiyak otonomik fonksiyonların indirek olarak değerlendirilmesinde, kardiyak ritim farklılıklarının saptanmasında kalp hızı değişkenliğinin hesaplanması güvenilir ve non invaziv bir yöntemdir. 24 saatlik elektrokardiyografi monitörizasyonu kayıtlarındaki QRS komplekslerinin zaman

aralıklarındaki değişim, kalp hızı değişkenliği olarak isimlendirilmektedir. Kalp hızı değişkenliği sinyalleri otonom sinir sistemine bağlı olarak değişim gösterir.⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

Sempatik aktivite artışı şeklinde olan bir otonom sinir sistemi dengesizliğinin, kardiyak elektrofizyolojiyi etkilediği ve ventriküler aritmiler ile ani kalp ölümine neden olduğu bilinmektedir. Çeşitli hastalıklardan etkilenmiş kalplerde nöral yeniden şekillenme otonomik aktivitedeki bu dengesizliklere neden olmaktadır. Sinüs düğümü üzerindeki tonik otonomik etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliği, kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.^(13,14,16)

Bu çalışmada demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği olan çocuklarda kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmek için kalp hızı değişkenliğinin hesaplanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR METABOLİZMASI

2.1.1. Demir

Demir (Fe) tüm canlılar için gerekli olan ve birçok metabolik olaya katılan bir elementtir. ⁽¹⁷⁾ İntrauterin yaşamda fetus, anneden 250 mg demir alır. ⁽¹⁸⁾ Demirin vücuttaki en önemli görevi hemoglobin (Hb) aracılığı ile oksijen taşımaktır. Demir, insan vücudunda ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) halde bulunur. ⁽¹⁹⁾ Böylece demir elektron alarak veya vererek bir redoks katalizör görevi yapar. Demirin varlığı büyüme için zorunludur. Büyüme hızına göre artan hemoglobin sentezi (kan volümünün artması ve büyüyen diğer dokulara oksijen taşınabilmesi), myoglobin sentezi (kas kütlelerinin büyümesi), demir içeren enzimlerin sentezi, ek olarak ferritin ve hemosiderin şeklindeki demir depolarının idamesi için demir gereklidir. Vücutta bulunan demirin büyük bir kısmı hemoglobinlerin içinde demirporfirin kompleksi şeklinde fonksiyonel demir halindedir. Kullanım dışı demir ise, vücutta ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. ⁽²⁰⁾

Demirin vücutta dağılımı üç ana bölümde toplanmıştır. ^(20,21)

Fonksiyonel demir (%78)	%65 Hemoglobin
	%10 Miyoglobin
	%3 Enzimler ve non-hem enzimler
Depo demiri (%22)	Ferritin ve transferin
Taşınan demir (%0.1)	Transferrin

2.1.2. Ferritin

Ferritin, vücuttaki depo demiridir. 3000 civarında (Fe^{+3}) değerli demir atomu ferritin şeklinde hücre içinde depo edilmektedir. İhtiyaç halinde hızlı çözünür olması önemli bir özelliğidir. Ferritin tüm hücrelerde ve bütün doku sıvılarında bulunur. Ferritin en çok kemik iliğindeki eritroid ana hücreler, makrofaj ve hepatositlerde bulunur. Hücre içindeki

ferritin düz endoplazmik retikulumda sentez edilir. Plazma ferritini ise granüllü endoplazmik retikulumda sentez edilerek, golgi cisimciğinde glikolizlenir. Plazma ferritin düzeyi depo demirini, indirekt olarak gösteren önemli bir göstergedir. Ayrıca plazma ferritin düzeyi ile hücrel ferritin düzeyi doğru orantılıdır.⁽²²⁾

Ferritinin bir kısmı serumda bulunur, serumda bulunan her 1µg ferritin düzeyi yaklaşık olarak depolarda 10 mg demir olduğunu yansıtır. Bu nedenle serum depo demirini değerlendirmede serum ferritin düzeyinin ölçümü, dolaylı olarak vücuttaki demir eksikliğini göstermektedir. Ortalama değerleri erkeklerde 50-150 µg/L, kadınlarda 15-50 µg/L'dir.⁽²³⁾ Ferritin akut faz reaktanı olduğundan, akut veya kronik inflamasyon varlığında serum ferritin düzeylerini değerlendirmek güç olabilir. Düşük serum ferritini (<15 ng/ml veya 15 µg/L) inflamasyonun varlığından bağımsız olarak demir eksikliğini güçlü bir kanıtıdır. Serum ferritin düzeyinin yüksek veya normal değerlerin üst sınırına yakın bulunması (>150-200 ng/ml veya 150-200 µg/L) inflamasyondan bağımsız olarak demir eksikliği olmadığına işaret eder. Bu değerler arasında yer alan durumlarda ise inflamasyonun varlığında demir eksikliğini olup olmadığını anlayabilmek için ek tetkiklerin (serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, kemik iliği incelemesi, demir boyası) yapılmasına gerek duyulur.⁽²⁴⁾

Hemosiderin, monosit-makrofaj (kemik iliği, dalak, karaciğer) içindedir. Ferritinden daha fazla demir içerir. Fakat hemosiderin içindeki demir oldukça yavaş çözünür.⁽²⁵⁾ Ferritin yıkımı sonucu açığa çıkan demir ya vücut tarafından yeniden kullanılır ya da hemosiderin şeklinde depolanır.^(20,26)

2.1.3. Transferrin

En küçük fakat oldukça aktif olan bir bölümdür. Demirin plazmada taşınması transferrine (Tf) bağlanarak, diferrik-transferrin şeklinde gerçekleşmektedir. Transferrin, metal bağlayıcı transport glikoproteinlerinden demir için özgün olanıdır. Transferrin geni 3. kromozom üzerindedir. Moleküler ağırlığı 80 kD olan transferrin tek polipeptid zincirden oluşur. Transferrine bağlı demirin %80'i kemik iliğinde kullanılır.^(21,26,27) Serumda, mukozada, gonadlarda, santral sinir sisteminde transferrin mevcuttur. Plazma transferrini birçok dokuya demir taşıırken, diğer transferrinler bölgesel olarak üretilip demiri plazmanın ulaştıramayacağı bölgelere taşır. Transferrin, sentezi ve yıkımı karaciğerdedir. Transferrin sentezi, demir depolarına göre ayarlanır.^(28,29) Yaklaşık 200 mg transferrin 100 mcg demir taşır. Transferrin reseptörü (TfR) barsak hücrelerinin bazolateral

membranında yer alır. Apotransferrin sentezi, hepatosit ve monosit-makrofaj sisteminde olur.^(20,30)

2.1.4. Demir Emilimi

Demir emilimi temelde duodenum ve proksimal jejunumdan olur. Mideden de eser miktarda demir emilimi olmaktadır. Demir emilimi; hem ferrik, hem de ferröz şekilde olur. Çok az miktarda hem, mukozal hücrelerden doğrudan geçer.⁽³⁰⁾ Demirin emilimi, demirin kullanılabilirliğine, demir değerliğine ve miktarlarına, diyetin içeriğine, gastrointestinal faktörlere bağlıdır. Besinlerle alınan demir, hem demiri (Fe^{+2}) ve non-hem (Fe^{+3}) demiri şeklindedir. Ancak diyetteki demirin büyük bölümü ferrik (Fe^{+3}) formdadır. Hem demirinin emilimi, intraluminal emilimi azaltıcı (fitat, tannat, kalsiyum, fosfat) ve artırıcı faktörlerden (aminoasit, askorbik asit, laktat, süksinat, fruktoz, sistein) etkilenir.^(3,31) Hem demirinin emilimi gastrik sıvıdan bağımsızdır. Midedeki asit, non-hem demirinin ferrikhidroksit şeklinde çökmesini engeller.^(26,27) Hem demirinin %30'u emilirken, non-hem demirinin %5'i emilir.^(21,32) Demir, ferröz formda daha kolay emilir.

Demir taşınmasında görev alan proteinlerin sentez hızını ayarlayan, sitoplazmadaki proteinlere demir düzenleyici protein (IRP) denir. Demir düzenleyici proteinler demir homeostazını ferritin, transferrin, transferrin reseptörü, Divalent Metal Transporter (DMT1) gibi proteinlerin DNA'larının promotorlerindeki IRP motiflerine bağlanarak yapar. Bunlar mobilferrin, integrin, paraferitin, hephaestin, ferroportin en bilinenleridir. Özellikle ferröz formun hücre içi zarar verici etkisi olduğu için taşınmasında bu proteinlerin önemi artmaktadır.^(33,34)

Eğer demir ihtiyacı yüksekse, mukozal hücreye giren demirin büyük bir kısmı hemen dolaşıma geçer. Eğer demir depoları dolu ise, mukozal hücreye giren demir ferritin şeklinde depolanır. Ancak 3-4 gün sonra barsak lümenine dökülerek vücuttan geri atılır. İnsanlarda vücut demir içeriğinin sabit kalmasında gastrointestinal mukozanın rolü uzun zamandan beri bilinmektedir.⁽³⁵⁾

Vücut depoları demir ile dolu ise yani demir birikimi varsa gıda ile alınan demir emilmeden vücuttan atılır. Bazal demir emilimi 1 mg/gün'dür. Demir birikiminde, emilim %50 azalırken, demir eksikliğinde 3-5 mg/gün arasında artış gösterir.⁽³⁶⁾

Demir dengesinin sağlanmasında, diğer önemli bir düzenleyici protein hepsidindir. Hepsidin karaciğerde sentezlenir, demirin depolanması ve emiliminde rol almaktadır.

İntestinal demir emiliminde negatif düzenleyicidir. Demir miktarı, vücutta arttığı zaman karaciğerden hepsidin sentezi artar.⁽³⁷⁾ Hepsidin, barsak epiteli yan yüzeyindeki ferroportin reseptörlerine bağlanıp, bu reseptörleri yıkarak ferroportin düzeyini azaltır. Böylece demirin barsaktan plazmaya transferi azalır.⁽³⁸⁾ Hipoksi, eritropoetik aktivite artışı ve demirden fakir diyetle beslenme durumlarında, hepatik hepsidin sentezi azalır. Organizmaya demir yüklenmesi ve inflamasyon durumlarında ise hepsidin sentezi artar.^(39,40)

Demir dengesinin sağlanmasında, diğer önemli bir düzenleyicisi HFE proteindir. HFE proteini, transferine bağlanmış olan demirin barsak kript hücrelerine geçişini vücut demir depolarına göre düzenler. HFE proteini ve transferin reseptörü perinükleer endoplazmik retikulumda yer alır. Demirin transferine bağlanması HFE proteininin etkisi altındadır. Herediter hemokromatozisli hastaların çoğunda HFE genindeki mutasyonlar tespit edilmiştir.⁽³³⁾

Vücutta demir depoları özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunmaktadır. Karaciğerde ferritinin büyük bir bölümü parankimal hücreler içerisinde yer alırken, kemik iliği ve dalakta mononükleer fagositik hücreler içerisinde bulunmaktadır. Hepatositler içerisindeki demir plazmadaki transferrinden, kupffer hücreleri ve mononükleer fagositik hücreler içerisindeki depo demiri ise çoğunlukla eritrositlerin yıkımından sağlanmaktadır.^(27,32,41,42)

Sonuç olarak; demir emilimini belirleyen en önemli etkenler; vücut demir depoları, eritropoez hızı, alınan demirin biyoyararlanımı olarak sıralanabilir.

2.1.5. Demirin Taşınması

Enterositlerce emilen demirin büyük bir kısmı plazmada bir glikoprotein olan transferrine bağlı Fe^{+3} olarak taşınır^(21,27). Serbest demir eritrosite geçemez. Transferrin, eritrosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak demiri eritrosite verir. Demir depolarının azalması ile transferrin üretimi artar, demir depolarının artması ile transferrin üretimi azalır.⁽²¹⁾

2.1.6. Demirin Hücreye Girişi

Transferrin reseptörü (TfR), transmembran bir glikoproteindir. Görevi transferrine bağlanarak demiri hücre içine almaktır. Transferrin reseptör sayısı hücrenin büyüme hızına

ve demir ihtiyacına göre değişir. Fizyolojik pH'da en fazla diferrik transferine afinite gösterir.^(22,26,43) Transferrin'in, TfR ile oluşturduğu kompleks endositozla hücre içine alınır, demir transferrinden ayrılarak sitoplazmaya geçer. Endozom içinde demir içermeyen apotransferrin-TfR kompleksi hücre membranına taşınır. Apotransferrin buradan nötral pH'da TfR'den ayrılarak intertisyel sıvıya ve plazmaya geçer. Buralarda yeniden demire bağlanır.⁽²⁶⁾ Demir; hem sentezi, demire bağımlı protein sentezi ve ferritin şeklinde depolanmak için kullanılır.^(21,44)

2.1.7. Demir Atılımı

Demirin normal diyetle günlük emilimi 1 mg iken, günlük demir kaybı da hemen hemen buna eşittir. Demir esas olarak dışkı ile atılır. Kan kaybı olmadığı sürece, demir ancak tırnak, sa ve dökülen epitel hücreleri ile kaybedilir.⁽⁴⁵⁾ çocuklarda demir kayıplarının üçte ikisi barsak mukozasından hücre yenilenmesi, geri kalanı da dökülen deri ve üriner sistem hücreleriyle olur. Normal süt çocuğunda demir kaybı ortalama 20μg/kg/gün'dür. Buna karşılık gastrointestinal sistemden gizli kanama sonucu kayıplar 1-2 mg/gün olabilir. Kanamalar, ishallerde ve inek sütü alımında ortaya çıkabilir.⁽⁴⁶⁾

2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Genelde “demir eksikliği” (DE) ve “demir eksikliği anemisi” (DEA) kavramları karıştırılmaktadır. Demir eksikliği, hemoglobin oluşumunu engellemeyecek miktarda vücut demirinin eksik olmasıdır. Demir eksikliği anemisi ise demir eksikliği sonucu hemoglobin miktarının azalmasıdır.^(21,28) Yani anemi gelişmeden de demir eksikliğinden söz edilebilir. Hemoglobin yapımı için yeterli demir bulunmayışıyla ortaya çıkan anemi, süt çocukluğu ve çocukluk döneminde en sık grlen hematolojik hastalıktır.⁽¹⁾ Hemen hemen tüm yaş gruplarında görülse de en sık süt çocukluğu döneminde görülür.⁽⁴⁷⁾ Daha ileri yaşlarda da görülebilen demir eksikliği anemisine dünyanın her yerinde, her sosyoekonomik grupta rastlanırsa da ekonomik koşulların bozulmasıyla artış gösterdiği dikkat çeker. Bunda ekonomik sorunlar kadar bilgisizlik ve yanlış beslenme alışkanlıkları da rol oynamaktadır.⁽¹⁾ ülkemizde yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, demir eksikliğinin %76-93 gibi çok yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir.⁽⁴⁸⁾ Türkiye'de demir eksikliği anemisinin 6-24 aylık süt çocuklarında %12-46, 5-9 yaş arasında %9-50 arasında olduğunu

gösteren çalışmalar mevcuttur.⁽⁴⁹⁾ Manisa ilinde yapılan bir çalışmada 7-11 yaşlar arasında DEA prevalansı %1.4 ve DE prevalansı %24.7 olarak saptanmıştır.⁽⁵⁰⁾

Demir eksikliği anemisinin demir metabolizması, büyüme ve beslenmeyle yakın ilişkisi vardır. Yenidoğanın vücudunda yaklaşık 0.5 gr, erişkinde ise 5.0 gr demir vardır. Aradaki 4.5 gr farkı kapatmak için yaşamın ilk 15 yılında her gün ortalama 0.8 mg demir emilimi gereklidir. Bu büyüme gereksinimine ek olarak günlük demir kaybını karşılamak üzere az bir miktar daha alınmalıdır. Böylece çocukluk çağında her gün 0.8-1.5 mg demir emilmeli, diyetteki demirin yaklaşık %10'u emildiği için de günlük diyet 8-15 mg demir içermelidir.^(1,4)

2.2.1. Demir Eksikliği Nedenleri

Demir eksikliğinin en sık nedeni diyet ile alınan demirle, ihtiyaç arasındaki dengesizliktir.^(4,51) Büyüyen çocuğun demir gereksinimi fazla, ancak demir eksikliğine uyum sağlama kapasitesi sınırlıdır. Demir eksikliği belirtileri, çocuklarda en ağır şekilde ortaya çıkar. Demir eksikliği ile demir eksikliği anemisi en sık olarak hayatın ilk iki yılında, özellikle 6–24. aylar arasında görülür.^(3,52) Erişkin bir insanda hemoglobin yapımı için gerekli demirin %5'i diyetle alınırken, %95'i ise eritrositlerin yıkılması ile geri döner. Buna karşılık çocuklarda kan hacminin hızla artması nedeniyle demirin %30'u diyetle alınırken, %70'i geriye döner.⁽³²⁾

Yenidoğanda demirin büyük kısmı dolaşımdaki hemoglobin içindedir. Doğumda vücutta total demir miktarı 75 mg/kg'dır. Prematürelilik, düşük doğum ağırlığı ve önemli perinatal kanamalarda neonatal hemoglobin kitlesi ve demir depoları azalmıştır. İlk 2-3 ayda yenidoğanın yüksek hemoglobin konsantrasyonu hızla azalırken açığa çıkan demir, depolarda toplanır. Miadında doğan sağlıklı bebeklerde depolardaki demir ilk 5-6 ay kan yapımı için yeterlidir. Doğum ağırlığı yaklaşık iki katına çıktığı zaman artık transplasental demir depoları tükenmiştir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve perinatal kan kaybı olanlarda depolar daha da erken tükenir ve diyetteki demir büyük önem kazanır. Yenidoğan ve sütçocuğunun temel besini süttür. Gerek anne sütü ve gerekse inek sütünün içerdikleri demir miktarı yetersizdir (0.5-1.5mg/L). Anne sütünün önemli bir üstünlüğü içerdiği demirin %49'unun emilmesidir. İnek sütündeki demirin ise yalnızca %10'u emilir. Yine de anne sütü olsa bile 6. aydan itibaren demir içeren ek besin verilmeyen çocuklarda kaçınılmaz olarak demir eksikliği anemisi ortaya çıkar. Beslenmede yetersiz demir alımı kadar demirin emilimini önleyen besinlerin fazla alımı da önem taşır. Pek çok çocuk ilk iki

yıl yalnızca süt veya ek besinlerin yanı sıra çok fazla sütle beslendiği için demir eksikliği anemisinin en sık görüldüğü dönem yaşamın 6-24. ayları arası olmaktadır.^(1,2,4) Miadında doğan bebekte annenin demir depolarının normal olması şartıyla demir depoları 6. aydan önce tükenmez. Doğumdan itibaren demiri düşük olan ve daha hızlı büyüyen prematürelde ise ek demir verilmezse 3. aydan itibaren demir eksikliği başlayabilir. Matür yenidoğanlarda ilk yılda vücut ağırlığı 3 katına çıkarken hemoglobin kitlesi 2 katına çıkar, prematürlerde ise vücut ağırlığı 6 katına çıkarken, hemoglobin kitlesi 3 katına çıkmaktadır.^(3,52,53)

Ergenlik çağı ise her iki cinste de demir gereksiniminin arttığı ve demir eksikliği anemisinin sık görüldüğü bir başka dönemdir. Daha büyük çocuklarda demir eksikliği anemisi görüldüğü zaman demirden yetersiz beslenmenin yanı sıra kan kaybı da mutlaka araştırılmalıdır. Sindirim sistemindeki peptik ülser, Meckel divertikülü, polip, hemanjiom gibi bir lezyon veya özellikle çengelli solucan enfestasyonu kronik gizli kanamayla demir eksikliği anemisine yol açar. Adölesan dönemde Helikobakter pylori enfeksiyonunun demir eksikliği anemisine neden olabileceği öne sürülmüştür. İntestinal kan kaybının sık olduğu fakat göz ardı edilen bir diğer durum da nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Bu ilaçlar demir eksikliği anemisine neden olur.^(1,4,46)

Ayrıca demir eksikliği de, bağırsak mukozasını bozarak gizli kanamaya neden olabilmektedir.⁽¹⁾ Adölesan erkeklerde kas kitlesinin artması (miyoglobin artışı ile), kızlarda menstruel kayıplar nedeni ile demir ihtiyacı artar.⁽⁵⁵⁾

Nutrisyonel demir eksikliği özellikle fizyolojik ihtiyacın arttığı dönemlerde karşımıza çıkmaktadır. Bebek ve çocuklarda demir eksikliği, vücudun yüksek büyüme hızı yanında besinlerden demir alımının yetersizliğine dayanmaktadır. Özellikle kırmızı et ürünleri tüketmeyen, günde 750 ml'den fazla inek sütü kullanan çocuklarda demir eksikliği anemisi siktir.^(3,4,20)

Sonuç olarak çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi nedenleri diyetle yetersiz demir alımı, hızlı büyüme nedeni ile ihtiyacın artması, demirin emiliminin yetersiz olması ve kan kayıplarıdır.⁽²⁰⁾

2.2.2. Demir Eksikliği Anemisinde Klinik Bulgular

Demir eksikliği anemisi; yalnızca anemiyle belirlenen hematolojik bir hastalık değil, birçok fonksiyonu etkileyen sistemik bir bozukluktur.⁽¹⁾ Demir eksikliği anemisinde tüm

sistemler etkilenir. Demir eksikliği anemisine özgü bir klinik bulgu yoktur.^(2,56) Bu hastalar genellikle “soluk ve iştahsız çocuklar” olarak hekime getirilirler. Anemiye sekonder klinik bulgular olabileceği gibi düzenli kontroller sırasında da anemi tespit edilebilir. Demir eksikliğinde, gerek hücre içinde, gerekse dolaşımında bulunan demir içeren bileşimler işlevlerini yeterince yapamamakta, bunun sonucunda hücresel fonksiyonlarda, büyümede ve motor gelişimde, davranış ve bilişsel fonksiyonlarda, fizik kapasite ve iş gücünde, immün sistemde, gastrointestinal sistemde, termoregülasyonda, deri ve mukozalarda önemli değişiklikler ortaya çıkmaktadır.^(1,2,4)

Aneminin yavaş geliştiği durumlarda adaptasyon mekanizmalarıyla fizyolojik denge sağlanır ve bu dönemde hiçbir klinik bulgu saptanmayabilir. Aneminin derinleşmesiyle birlikte bebeklerde iştahsızlık, solukluk, huzursuzluk, huysuzluk, büyük çocuklarda ise halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, çarpıntı ve sistolik üfürüm gibi demir eksikliği anemisine özgü olmayan bulgular ortaya çıkar.^(4,32,47,51) Tüm bu klinik belirti ve bulguların ağırlığı aneminin derinliğine ve gelişme süresine bağlı olarak değişir. Deri ve mukozalar soluktur. Tırnak ve saçlar kolay kırılır, tırnaklarda kaşık tırnak görünümü olur. Dil papillaları atrofikdir. İştahsızlığın bir sonucu olarak çocuğun büyümesi geri kalabilir. Kronik demir eksikliği olan süt çocukları ve çocukların boylarına göre zayıf oldukları, demir ilavesi ile kilo durumunun normaleştiği bildirilmektedir.^(1,4,51)

Santral sinir sistemi ile ilgili bulgular

Sütçocukluğu döneminde demir eksikliğine bağlı anemi ile öğrenme güçlüğü ve gelişme geriliğinin gelişmesi yanı sıra entellektüel zekânın etkilenebileceği gösterilmiştir.^(57,58) Demir eksikliği anemisi olan çocuklar daha ilgisiz, daha az aktif, daha dikkatsiz, daha gergin, daha korkak bulunmuş, daha çabuk yoruldukları dikkati çekmiştir.^(58,59)

Demir eksikliği miyelinizasyonu bozar, "santral iletim zamanını" uzatarak kognitif fonksiyonların bozulmasına yol açar.⁽³³⁾ Adelosanlarda demir eksikliği dikkatsizlik, konsantrasyon güçlüğü, okulda başarısızlık nedeni olmakta, kognitif fonksiyon testlerinden en fazla sözel öğrenme ve bellek etkilenmekte, demir tedavisinden sonra test sonuçları yükselmektedir.^(1,4) Sonuç olarak, normal nörolojik gelişim için demire ihtiyaç vardır.

Gastrointestinal sistem ile ilgili bulgular

İştahsızlık ve buna bağlı olarak, büyüme gelişme geriliği oluşur. Epitelyal hücrelerin hızlı yapım ve yıkımına bağlı atrofik glossit, angüler stomatit ortaya çıkar. Pika, yani normalde yenmemesi gereken şeylerin yenmesi olup demir eksikliği anemisinde sık ortaya çıkar. Geofaji (toprak yeme), pagofaji (buz yeme) gibi değişik maddeler yenebilir. Disfaji, mide asidinde azalma, eksüdatif enteropati, malabsorpsiyon ve anormal laktoz tolerans testi diğer sindirim sistemi bozukluklarındanndır.^(1,4,51)

Kardiyovasküler sistem ile ilgili bulgular

Kardiyovasküler sistem ile ilgili bulgular genelde derin anemi olduğu dönemde ortaya çıkar. Çalışma gücünde azalma, çabuk yorulma yanında, hipoksiye sekonder olarak kardiyovasküler kompanzasyon mekanizmaları devreye girerek, kardiyak atım hacminde ve kalp hızında artış, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve derin anemide tüm odaklarda duyulan üfürüm gibi bulgular ortaya çıkar.^(6,8,56) Kalpte duyulan üfürüm, genellikle middiastoliktir ve en iyi bazalde ve apexde duyulur. Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesinin kalp fonksiyonları ve morbidite üzerine olumlu etkileri vardır.⁽⁶⁾

İmmünolojik bulgular

Demir eksikliğinde çocukların immün sisteminin olumsuz yönde etkilendiğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Geç aşırı duyarlılık deri testlerinde ve fagositozda bozukluklar görülür ve enfeksiyonlara eğilim artar.⁽¹⁾

Kas-İskelet sistemi ile ilgili bulgular

Fiziksel performansta azalma, kemik kırığı iyileşmesinde gecikme gibi bulgular görülür. Demir eksikliği anemisi olan erişkinler, şiddetli egzersiz sırasında daha çabuk yorulurlar. Bu bulgular hafif anemilerde bile saptanabilir. Performanstaki azalmanın nedeni hemoglobin konsantrasyonundaki düşme nedeniyle oksijen miktarının azalıp buna karşın ihtiyacın artmasıdır.^(7,8)

Diğer hücresel değişiklikler

İnefektif eritropoez, eritrosit ömründe kısalma, eritrosit rijiditesinde artış, hem yapımında, gama ve alfa globin sentezinde azalma, glikoliz hızında artış olur.^(1,4)

2.2.3. Demir Eksikliği Anemisinde Tanı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ölçütlerine göre hemoglobin ve hematokrit değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre -2 SD altında olması anemi olarak kabul edilmektedir. Hemoglobin düzeyi çocukluk çağında yaşlara göre değişkendir. WHO geliştirmekte olan ülkeler için pratik değerler saptamıştır (Tablo 1). Buna göre okul öncesi çocuklarda sınır değer 11gr/dl olarak kabul edilmektedir.⁽⁶¹⁾

Tablo 1. Yaşa ve cinsiyete göre eritrosit parametrelerinin değerleri⁽⁶¹⁾

YAŞ	Hb (gr/dl)		Htc (%)		MCV (fl)		RBC (10 ¹² /l)	
	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD	Ort	-2SD
Kord kanı	16.5	13.5	51	42	108	98	4.7	3.9
2 haftalık	16.5	12.5	51	39	105	86	4.9	3.6
3 aylık	11.5	9.5	35	29	91	74	3.8	3.1
0.5-2 yaş	12	10.5	36	33	78	70	4.5	3.7
2-6 yaş	12.5	11.5	37	34	81	75	4.6	3.9
6-12 yaş	13.5	11.5	40	35	86	77	4.6	4.0
12-18 yaş kız	14	12	41	36	90	80	4.6	4.0
12-18 yaş erk	14.5	13	43	37	88	78	4.9	4.5

Demir eksikliği anemisinin tanısı için gerekli testler

Periferik Kan Yayması:

Periferik yaymanın birçok hastalığın tanı ve takibinde önemli bir yeri vardır. Demir eksikliği anemisinde eritrositler hipokrom ve mikrositerdir. Anizositoz, poikilositoz görülebilir ve bu bulgular anemi derinliği arttıkça daha belirgin hale gelir.⁽²⁷⁾

Demir eksikliği anemisinde retikülosit sayısı genellikle normal veya azalmıştır, eğer kanamaya bağlı oluşmuşsa %3-4'e kadar artabilir.⁽⁵¹⁾ Beyaz küre sayısı genellikle normaldir. Ancak uzun süren vakalarda absolü nötrofil sayısı azalabilir. Nadiren trombositopeni veya daha sıklıkla trombositoz görülebilir.⁽⁶²⁾ Trombosit sayısı demir tedavisi ile normale döner.⁽¹⁾

Eritrosit Sayısı (RBC):

Eritrosit sayısı demir eksikliği anemisi gelişim sürecinde genelde normal sınırlar içindedir. Fakat aneminin ilerlediği durumlarda azalır (< 5 milyon mm³).⁽⁶³⁾

Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH) ve Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu (MCHC):

Hipokrom mikrositer bir anemi olan demir eksikliği anemisinde hem MCH, hem de MCHC değerleri düşük bulunur. Hipokromiyi gösteren belirleyicilerdir. MCH normal düzeyi 27-34 pg arasındadır. Düşük MCV ve MCH ile birlikte olan anemiler demir eksikliğini düşündürür. MCHC ise demir eksikliğinde < %30'dur. Bunun yanında, demir eksikliği anemisi seyrinde anormal olan en son belirleyicidir.⁽⁶³⁾

Ortalama Eritrosit Volümü (MCV):

MCV, eritrositlerin büyüklük dağılımına göre sınıflandırılmasını sağlar. Demir eksikliği anemisi gelişim süreci öncesi en son bozulan ve tedavi sonrası da en geç düzelen parametre olduğundan büyük önem taşır. Mikrositozun göstergesidir. MCV<70 fl ise talasemi taşıyıcılığı da ekarte edilebilmişse demir eksikliği anemisi için önemli bir göstergedir.⁽⁶²⁾

Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW):

Anizositozu yansıtan önemli bir parametredir. Normali yaklaşık %12 olup; eğer >%14 ise demir eksikliği anemisi lehinedir. Hemoglobinopatilerde ve talasemilerde RDW normaldir.⁽⁶³⁾ Demir eksikliği anemisinde artmıştır ve diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırıcı tanıda bu bulgu büyük önem taşır.⁽¹⁾

Serum demiri, Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK), Transferrin Saturasyonu (TS)

Fonksiyonel açıdan demir eksikliği anemisinin gösterilmesi için çok önemli testlerdir. Ancak serum demiri tanı için yeterli olmamaktadır. Serum demirinin dezavantajı, diğer laboratuvar testleriyle karşılaştırıldığında büyük biyolojik değişkenliğidir. Genelde sabahları yüksek değerler alınırken, akşamları düşük değerlerdedir. Bu nedenle, sabah veya hemen öğleden sonra alınan kan örneklerinde sonuçları değerlendirmek daha kolaydır, çünkü bu zamanlardaki düşük değerler (30 mg/dL) demir eksikliği anemisini gösterir.⁽⁶²⁾

Serum demiri yanında TDBK de test amacı ile mutlaka istenmelidir. TDBK; transferrinin bağlayabileceği demirin göstergesidir. Normalde transferrinin 1/3'ü demir bağlarken, demir eksikliği durumunda bu kapasitenin çok artması önem taşır. Transferrin

saturasyonu pratikte demir ve TDBK ölçümlerinin oranlaması kullanılarak hesaplanmaktadır. $TS=Fe/DBK \times 100$ formülü ile hesaplanabilir ve yüzde olarak belirtilir. Bu oran $< \%16$ ise demir eksikliği anemisi düşünülür. Oran $< \%12$ ise ağır tipte bir demir eksikliği anemisi söz konusudur. TS enflamatuvar hastalıklarda düşebileceği gibi, demir eksikliği anemisinde de düşme gösterir. Bazı durumlarda TDBK bu iki durumun ayırıcı tanısında faydalıdır. TDBK yüksek olduğunda demir eksikliği anemisini yansıtırken, düşük olduğunda ise enflamatuvar hastalıklara işaret etmektedir. Hipokrom mikrositer tipte anemilerin ayırıcı tanısında serum demir ve TDBK değerleri kolaylıkla kullanılmaktadır.^(1,4,36,64)

Serum Ferritini:

Dolaşımdaki ferritin seviyesi dokulardaki demir depolarının durumunu gösterir. Düşük serum ferritin seviyesi demir depolarının azaldığını yansıtır. Sütçocukluğu ve çocukluk döneminde ortalama ferritin düzeyi 35 ng/ml'dir. Demir eksikliği anemisinde ilk bulgu ferritin düzeyinin 10 ng/ml'nin altında oluşudur.⁽¹⁾ Sağlıklı görünen kişilerde "latent demir eksikliği" gösterebilir. Toplumsal demir depolarının araştırılmasında ve demir eksikliği anemisinde tanı amacıyla kullanılabilir.⁽⁵⁶⁾ Ancak ferritin düzeyinin demir eksikliği anemisi dışında enfeksiyöz, enflamatuvar, kanseröz durumlarda ve karaciğer hastalıklarında da yükselmesi tanıyı zorlaştırmaktadır.^(36,31)

Eritrosit Protoporfirini:

Hem oluşturmak için protoporfirin ile bağlanacak yetersiz demir varlığında, kırmızı kürelerde protoporfirinin birikimi olmaktadır. Normal serbest eritrosit protoporfirin düzeyi $1.9 \pm 0.4 \mu\text{g/g Hb}$ 'dir. Demir eksikliği anemisinde ise $10.9 \pm 0.4 \mu\text{g/g Hb}$ olarak artmıştır.⁽¹⁾ Eritrosit protoporfirini, hem demir eksikliğinde hem de kurşun zehirlenmesinde artar fakat kurşun zehirlenmesinde çok yüksek değerlerdedir. α ve β talasemide ise normaldir.^(1,4)

Serum transferin reseptörü (sTfR):

Son yıllarda demir eksikliği anemisinin erken saptanmasında en popüler test olduğu söylenebilir. sTfR'nün plazmadaki miktarı kemik iliğindeki eritropoetik aktiviteyi gösterir. Ayırıcı tanı açısından önemi olan bir laboratuvar testidir. sTfR düzeyi demir eksikliği anemisi için oldukça sensitif bir parametredir. sTfR, demir eksikliği anemisi ve talasemi gibi kemik iliğinde eritroid hiperplazi görülen durumlarda artar, kronik hastalık anemisinde

ise normal veya düşüktür. Bu nedenle demir eksikliği anemisini kronik hastalık anemisinden ayırt etmede önemli ve duyarlı bir testtir.⁽¹⁾ Dolaşımda bulunan transferrin reseptör konsantrasyonu genelde eritrosit üretim hızını yansıtmaktadır.⁽⁶⁵⁾ Artmış üretimle artarken, demir eksikliği anemisi dışında, üretim azaldığında düştüğü söylenebilir. Düşük serum ferritini ve yüksek sTfR'ü kombinasyonu demir eksikliği anemisi için oldukça tanısaldır fakat transferrin reseptörünün her laboratuarda yapılamaması ve pahalı test olması bir dezavantajdır.

Demir eksikliği anemisinin en güvenilir tanılarından biride, demir tedavisi sonrası hemoglobin konsantrasyonundaki artış ile olur.⁽¹⁾ Oral demir tedavisine başladıktan 72-96 saat sonra retikülosit krizi gözlenir ve 5-10 gün sonra en yüksek düzeye yükselir. Retikülositozu takiben hemoglobin düzeyinde günde 0,25-0,4 gr/dl yükselme demir eksikliği anemisi tanısının doğruluğunu kanıtlar. Hemotokritteki artış ise günde %1 olmaktadır. Bir ay sonraki hemoglobin konsantrasyonunda 1 gr/dl veya daha fazla artış tanı için oldukça değerlidir.^(20,32) Beklenen değişiklikler görülmezse demir tedavisi sonlandırılarak tanı koydurucu incelemeler sürdürülmelidir.⁽¹⁾

2.2.4. Demir Eksikliği Anemisinin Evreleri

Demir eksikliğinde anemi ilerledikçe sırasıyla bir dizi hematolojik laboratuvar bulgusu ortaya çıkar.⁽¹⁾

Birinci evrede; Sadece vücuttaki demir depolarının serumdaki göstergesi ferritin azalmıştır. Ferritin düzeyi 10 ng/ml'nin altındadır. Bu da karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki demir depolarının azalmasını yansıtır. Serum demiri ve Hb normaldir. Bu nedenle hastalarda bu evre pek teşhis edilemez.

İkinci evrede; Serum demiri azalır (<30 µg/dl), TDBK'si artar (>350 µg/dl) ve TS düşer. Bazal eritropoez için gerekli demir yetersizdir. Anemi yoktur, hemoglobin alt sınırdadır. Anemisiz demir eksikliği olarak da adlandırılır.

Üçüncü evrede; Demir eksikliği ilerledikçe, eritrositlerin normalden daha küçük oldukları ve içlerindeki hemoglobinin azalmış olduğu dikkat çeker. Hipokrom mikrositer anemi mevcuttur. Bu morfolojik değişiklik en iyi MCV, MCH ve MCHC değerlerinin yaşa göre normal sınırlarının altına düşmesini yansıtır. Hem oluşumu için gerekli olan demir azaldığı için eritrosit protoporfirini artar, Hb, MCV, MCHC normalin altına iner. Bu dönem demir eksikliği anemisi olarak adlandırılır (Tablo 2).^(1,61)

Tablo 2. Demir eksikliğinin gelişim evreleri⁽⁶¹⁾

	Normal dönem	Depo DE	DEA sessiz dönem	DEA erken dönem	DEA geç dönem
Kemik iliği demiri	N	N,↓	↓	↓↓	↓↓↓
Ferritin	N	↓	<12	<12	<12
TS	N	N	<16	<16	<16
Hb	N	N	N	8-14	<8
MCV	N	N	N	N,↓	↓

2.2.5. Demir Eksikliği Anemisinde Ayırıcı Tanı

Demir eksikliği anemisinin diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırt edilmesi gerekir. Türkiye’de ikinci sıklıkta görülen hipokrom mikrositer anemi beta talasemi taşıyıcılığıdır (talasemi minör, talasemi trait). Talasemi traitte kan tablosu demir eksikliği anemisine benzer. Bu hastalara çoğu kez yanlış yere demir eksikliği anemisi tanısı konularak uzun süre gereksiz demir tedavisi uygulanır. Talasemi traitte demir eksikliği anemisinden farklı olarak RDW, serbest eritrosit protoporfirini, ferritin, serum demiri ve TDBK normaldir. Kesin tanı hemoglobin elektroforezinde HbA2’nin artmış olduğu belirlenerek konur. Ağır hemolizle seyreden talasemi major ayırıcı tanıda sorun yaratmaz.^(1,4)

Kurşun zehirlenmesinde, eritrositlerde demir eksikliği anemisindeki morfolojik değişikliklere ek olarak kalın bazofilik noktalanma çok belirgindir. Kan kurşun seviyesinin yüksekliği, serbest eritrosit protoporfirin yüksekliği ve idrarda koproporfirin düzeylerinde artış ile tanı konur.^(20,32) Kurşun zehirlenmesi olan çocukların büyük kısmında aynı zamanda demir eksikliği anemisi vardır.⁽¹⁾

Kronik hastalık anemisi genellikle normokrom normositerdir, ancak hipokrom mikrositer de olabilir. Bu durumlarda serum demiri ve TDBK azalmış, serum ferritin düzeyi normal veya artmış iken sTfR düzeyi normaldir.^(20,32,51)

Demir tedavisine yanıtız ve HbA2 düzeyi normal ailevi hipokrom mikrositer anemi vakalarında alfa talasemi taşıyıcılığı da araştırılmalıdır. Bu vakalarda yenidoğan döneminde %3-5 hemoglobin Barts bulunur ve ortalama eritrosit hacmi küçüktür.⁽¹⁾

2.2.6. Demir Eksikliği Anemisinde Tedavi

Tanı koymak ve tedavi etmek kolay olsa da, demir eksikliği anemisinin tedavisi etiyojoloji araştırılarak başlanmalıdır. Etiyojolojik nedenin düzeltilmesi tedavinin öncelikli amacı olmalıdır.⁽⁵¹⁾

Demir eksikliği anemisinin yeterli miktarda demire yanıtı diyagnostik ve terapötik önem taşır.⁽¹⁾ Tedavide oral veya parenteral yolla demir preparatları verilebilir. Ancak kullanımı kolay, etkin, ekonomik ve yan etkilerinin az olması nedeniyle oral demir preparatları öncelikle tercih edilmelidir.^(4,47) Tedavide genellikle iki değerli demir tuzları (sülfat, glükonat, fumarat) kullanılır. Günlük tedavi dozu 4-6 mg/kg elementer demirdir. Toplam miktar iki yemek arasında, üç doza bölünerek verilmelidir. Böylece demirin emilimi daha iyi olur ve iki değerli demir tuzlarının yol açtığı sindirim sistemi sorunları azalır. Beraberinde alınan askorbik asit demir emilimini artırır. Demir tedavisinin yararlı olması için ağızdan ilacı kullanılacağı süre de çok önemlidir. Önce hemoglobin düzeyinin normale gelmesi, sonra da depoların dolması için tedaviye 2-3 ay devam edilmesi gerekir.^(1,4)

En sık kullanılan iki değerlikli oral form ferröz sülfat bileşimidir. İki değerlikli ferröz bileşiklerinin emilimleri daha iyi olmasına rağmen, gastrointestinal yan etkiler kullanımını kısıtlar. Ferrik demir tuzlarının absorpsiyonlarının ve etkilerinin az olması nedeniyle önerilmemektedir. Fazla demir birikimine sebep olmamak için oral tedavi altı ayı geçmemelidir. Hemoglobin normal değere ulaştıktan sonra bir ay daha demir tedavisi verilip sonra tedaviye son verilir.^(4,51) Aşırı demir alımında, demir depoları dolduktan sonra serbest demir toksik etkilere neden olabilir.^(20,36)

Tablo 3. Demir eksikliği anemisinde demir tedavisine yanıt⁽¹⁾

Tedavi başlangıcından geçen süre	Yanıt
12-24 saat	Hücre içi demir enzimleri işlev kazanmaya başlar; irritabilite ve iştahsızlık iyileşmeye başlar
36-48 saat	Kemik iliği yanıtı başlar; eritroid hiperplazi gelişir
48-72 saat	Retikülositoz başlar, 5-7. Günler doruğa ulaşır
4-30. günler	Hemoglobin düzeyi yükselir
1-3 aylar	Depolar dolar

Oral demir tedavisi iyi tolere edilemediğinde, demir depolarının hızla doldurulması gerektiğinde veya sindirim sisteminden demir emiliminin bozulduğu durumlarda (malabsorpsiyon sendromları, giardiazis), ya da sosyal nedenlerle (oral tedaviye uyumsuzluk) parenteral yolla demir dekstran, demir sorbitol veya polisakkarit/demir kompleksi kullanılır.⁽¹⁾

Parenteral tedaviye cevap oral tedaviye alınan cevaptan daha hızlı değildir. Üç değerli demir/polisakkarit kompleksi intravenöz tedavide de kullanılabilir. İntravenöz demir dekstran infüzyonu %0.5-1 oranında anafilaksiye neden olabilir. İntravenöz tedavi özellikle böbrek yetmezliği ve hemodiyalizle birlikte görülen anemi vakalarında yararlıdır, 1-4 mg/kg/hafta dozunda uygulanır.⁽¹⁾

Kan transfüzyonu ise ancak kalp yetersizliği gelişirse verilebilir. Demir eksikliği anemisinde tedaviye hızla yanıt alındığı için eritrosit transfüzyonu, ancak çok ağır anemide (Hb \leq 4 gr/dl) veya aneminin enfeksiyonla beraber olduğu durumlarda gerekir. Hipovolemi ve kardiyak dilatasyon varsa anemiyi hızla düzeltmek sakıncalıdır. Her transfüzyonda yalnızca 2-3 ml/kg eritrosit verilir.^(1,4)

2.2.7. Demir Eksikliği Anemisinden Korunma

Demir eksikliği anemisi, tüm dünyada anemi nedenleri arasında hala en sık görülenidir.⁽⁵⁶⁾ Bu nedenle toplum sağlığını etkileyen önemli bir sorundur ve koruyucu hekimlik tedaviden daha önemlidir. Süt çocukluğunda ilk 6 ay tek başına anne sütü ile beslenme yeterlidir. 6. ayda ek besinler vermeye başlanmalıdır. Çocuğun diyetinde demir emilimini kolaylaştıran besinler de bulunmalıdır. İlk 12 ay, mümkünse ilk 24 ayda çocuğa inek sütü verilmemeli, bunun yerine demir katkılı süt formülleri kullanılmalı, daha da iyisi 2 yaşına kadar ek besinlerle birlikte anne sütüne devam edilmelidir. İlk yaştan sonra günlük süt alımı 500 ml'yi geçmemelidir.^(1,4)

Miadında doğan normal doğum ağırlıklı bebeklere 4. aydan itibaren günde 1mg/kg olacak şekilde demir desteği verilmelidir. Prematüre bebeklerde demir ihtiyacının daha fazla olması ve erken aylarda bu ihtiyaçlarının ortaya çıkması nedeniyle koruyucu olarak 2-4 mg/kg/gün demir verilmesi gerekir ve demir profilaksisine 1. veya 2. aylarda başlanır.

Uygun beslenmesi konusunda kuşku duyulan, iştahsızlık, ağırlık artışında yetersizlik saptanan süt çocuklarına 1 mg/kg/gün elementer demir verilmelidir. Hatta WHO Türkiye gibi süt çocukluğu döneminde demir eksikliği prevalansının çok yüksek olduğu ülkelerde

tüm çocuklara 6-12 aylar arasında 1 mg/kg/gün elementer demir önermektedir. Son yıllarda Sağlık Bakanlığı birinci basamak sağlık merkezlerinde ücretsiz olarak bu uygulamayı sürdürmektedir.⁽¹⁾

2.3. TALASEMİLER

Talasemiler, globin zinciri yapımının azalmasına ya da yapılamamasına bağlı olarak ortaya çıkan, heterojen bir grup kalıtsal hastalıktır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Bu genetik defekt hemoglobin polipeptid zincirlerinin yetersiz yapımıyla sonuçlanır. Değişik klinik ve biyokimyasal özellik gösteren çeşitli talasemi tiplerinde, hemoglobinin değişik polipeptid zincirlerinde (alfa, beta, gama veya delta) yapım kusuru bulunur. Sentezi bozulmuş olan globin zincirine göre adlandırılırlar.⁽⁶⁶⁾ En sık görülen genetik tip beta zincirinin yapımındaki bozuklukla ilgilidir ve beta-talasemi adını alır.⁽¹⁾

2.3.1. Beta Talasemi Sendromları

Beta talasemi sendromlarını tarif etmek için çeşitli terimler kullanılmıştır. β -talaseminin en ağır formu olan talasemi major; ağır anemi, transfüzyon bağımlılığı ve demir fazlalığına bağlı yaşamı kısıtlayıcı komplikasyonlarla karakterizedir. Talasemi intermedia; daha az ciddi hemolitik anemiyi tanımlamak için kullanılır. Kronik transfüzyon tedavisi gerekmez ve erişkin yaşa kadar ulaşma kuraldır. Talasemi minör; hafif anemi ile ya da hiç anemi olmaksızın eritrosit morfolojisinin göze çarpan anormallikleri ile ilişkili asemptomatik bir bozukluktur. Son olarak, talasemi minima; talasemi geninin zorunlu taşıyıcısı oldukları halde anemisi ve anormal kırmızı hücre morfolojisi olmayan bir durumdur.⁽⁶⁷⁾

Beta talasemi Akdeniz ülkeleri ve Türkiye’de sıktır. Tek bir tip mutasyonun neden olduğu orak hücreli aneminin aksine β talasemi moleküler düzeyde oldukça heterojendir.⁽⁶⁶⁾

Çoğunlukla, 11. kromozomun kısa kolunda yer alan beta globin genlerinin bir veya ikisinde birden bulunan bir nokta mutasyonuna bağlıdır. Beta talasemi geni Akdeniz çevresindeki ülkelerde yaygın olduğu için hastalık Akdeniz anemisi olarak da isimlendirilmiştir.⁽¹⁾

2.3.2. Talasemi Minör

Beta talaseminin heterozigot ve hafif anemi ile seyreden şeklidir. Talasemi taşıyıcılığı olarak da adlandırılır (heterozigot β -talasemi). Bu bireyler bir mutant alele sahiptir. Eritrositler hipokrom ve mikrositer oldukları için demir eksikliği anemisi ile karıştırılabilir ve hatalı olarak demir tedavisi uygulanabilir. Gerçekte talasemi minörde serum demir düzeyi normal veya artmıştır.⁽¹⁾

Hemoglobin elektroforezi, vakaların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3.4'ten %7'e kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Vakaların %50'sinde HbF'de %2-6 arasında hafif artış görülür. Az sayıda vakada ise HbA2 düzeyi normal, ancak HbF %5-15 oranlarında artmıştır.⁽¹⁾

Talasemi minörün gerçek önemi genetik danışmanlık açısındandır. Türkiye genelinde talasemi taşıyıcılığı sıklığı %3'e yakındır. Taşıyıcılık bulaşıcı olmadığı gibi hastalık da değildir ve tedavi gerektirmez. Anne ve babada talasemi taşıyıcılığı varsa doğacak çocukların %25'inin normal, %50 olasılıkla talasemi taşıyıcısı, %25 olasılıkla talasemi majör olma riski vardır. Eğer ebeveynlerden biri talasemi taşıyıcısı ise doğacak her çocuk %50 ihtimalle taşıyıcı olabilir. Koryon villus biyopsisi veya gebeliğin 16-20. haftalarında fetoskopi ile kan alınarak prenatal talasemi majör tanısı konulabilmekte ve medikal abortus uygulanarak talasemi majörlü çocuğun doğumu önlenabilmektedir.^(1,4)

2.3.3. Talasemi Minörde Klinik Özellikler

Beta talasemi minör, hemen her zaman; ilgili olmayan semptomların incelenmesi sırasında tesadüfen ya da aile bireylerinde semptomatik aneminin nedenini daha iyi belirlemek için planlanmış çalışmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Belirgin semptomlar yoktur ve fizik muayene bulguları, kuraldan çok istisnadır.⁽⁶⁷⁾ Heterozigot durumda olan bireylerin klinik bulguları olmadığı gibi kan tablolarında eritrositlere ait morfolojik değişiklikler minimal düzeydedir. Ancak enfeksiyon gibi stres hallerinde anemiye bağlı olarak klinik semptomlar gelişebilir.⁽⁶⁸⁾

Hematolojik değişiklikler, sıklıkla demir eksikliği anemisi ile karıştığı için hastalara çoğu zaman gereksiz olarak demir tedavisi verilir.

2.3.4. Talasemi Minörde Hematolojik Özellikler

Hemoglobin değerleri genellikle 9-11 g/dl'dir. En karakteristik bulgu, yüksek RBC ile azalmış MCV ve MCH değerleridir. Retikülosit sayısı nadiren yüksek bulunur. Eritrositlerde orta şiddette hipokrominin yanı sıra bazofilik noktalanmalar ve değişik oranda hedef hücreleri (target cell), anizositoz, poikilositoz, ovalositoz ve eliptositoz dikkati çeker. Taşıyıcıların önemli bir kısmında mikrositoz önemli bir bulgudur. Hemoglobin incelemelerinde HbA2'nin artışı dışında bir özellik yoktur. HbF seviyeleri ise hafifçe yükselmiş olup %50 vakada %1-3 arasındadır. Nadir de olsa HbA2 seviyeleri normal bulunabilir. Bu tip heterozigotların kesin tanısı DNA analizleri ile genetik mutasyonları göstermeye dayanır.^(4,68)

Heterozigot β-talasemi tanısı kırmızı hücre mikrositozu, hipokromi, hedef hücreler ve bazofilik noktalanma ile karakterize periferik kan morfolojisine sahip bireyde, HbF ya da HbA2'de artışın gösterilmesine dayanır. Demir eksikliği HbA2 seviyelerini azaltabilir; demir eksikliği düzeltilmedikçe yüksek seviyeler gösterilemeyebilir.^(69,70)

RBC yükselmiştir, MCV ve MCH değerleri azalmıştır. MCHC normal ya da sadece hafif düşüktür.⁽⁴⁾

Eritrositlerin ozmotik rezistansı belirgin olarak artmıştır. Ozmotik fragilite azalmıştır; bu nedenle kitle taraması için tek tüp ozmotik fragilite testi kullanılmaktadır. Eritrositten bağımsız protoporfirin genelde normaldir; oysa demir eksikliğinde bu seviyeler yüksektir. Hafif eritroid hiperplazi dışında kemik iliği normaldir.⁽⁶⁷⁾

Talasemi minör gelişmesine aday çocuklar, doğumda hematolojik olarak normaldir. 4.ay itibarıyla, Hb, MCV, MCH, HbA2 ve HbF seviyelerinin hepsi normal sınırların dışındadır. HbF'deki postnatal düşüş gecikir ve HbA2'deki normal artış hızlanmıştır; yaşamın yaklaşık 6. ayında tanı koydurucu yüksek HbA2 seviyelerine ulaşılır. Talasemi minörlü çocuklarda, hemoglobin konsantrasyonu, normal standartların yaklaşık 2 g/dl altında kalır fakat normal yükselme eğilimi ile paralellik gösterir.⁽⁶⁷⁾

2.3.5. Talasemilerde Tanı ve Ayırıcı Tanı

İlk iş olarak, hastanın talasemisi ya da yüzeysel olarak talasemiye taklit eden diğer bir hematolojik bozukluğu olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Değerlendirme fizik muayene ve hematolojik bilginin (kırmızı hücre parametreleri, bazofilik noktalanmanın

varlığı ya da yokluğu ve minör hemoglobin fraksiyonlarının miktar tayini) incelenmesi temeline dayanır. Son olarak, bozukluk klinik şiddete göre sınıflandır. Aile çalışmaları genotiple ilgili ek bilgi sağlar.⁽⁷⁵⁾

Semptomatik talasemi sendromları nadiren tanısal problemlere yol açar. Semptomatik talasemilerin tersine asemptomatik sendromların hematolojik özellikleri talasemik olmayan durumlarla karıştırmaya yol açacak ya da tamamen tanıdan uzaklaştıracak kadar silik olabilir.^(67,75)

Talasemi minör orta derecede demir eksikliği anemisi ile kolayca karışabilir. 10-11 g/dl hemoglobin konsantrasyonundaki demir eksikliği anemisinde hipokromi, mikrositoz, anizositoz ve poikilositoz minimal düzeyde saptanabilir. Bu bulgular aynı hemoglobin seviyesinde olan talasemili hastalarının kan yaymalarında belirgin olarak göze çarpan özelliklerdir. Bazofilik noktalanma ve ikter indekslerinde artış ayrıca dikkat çekicidir; oysa demir eksikliğinde bazofilik noktalanma azdır ya da hiç görülmez ve serum bilirubin seviyesinde azalma söz konusudur. Serum ferritin seviyesi ve MCV birlikteliği, demir eksikliği, talasemi ve normal kontrolleri birbirinden ayırmada oldukça yararlıdır. Talasemi minör ayırıcı tanısında başlangıçta serum ferritini yararlı bir tarama testidir; ancak kesin tanı anormal HbA2 seviyeleri ya da anormal β -zincir sentezinin gösterilmesi ile konur. Demir eksikliği anemisinde serum ferritin seviyeleri azalmıştır; oysa talasemi minörde normal ya da orta derecede artmıştır.^(1,4,72) Demir tedavisine dirençli mikrositik anemi, talasemi minör ihtimalini hemen her zaman düşündürmelidir. Genelde, β -talasemi taşıyıcılığında, MCV çok nadiren >75 fl ya da Hct $< \%30$ 'dır. Demir eksikliği anemisinde ise, MCV <80 fl'ye düşmeden önce genellikle Hct değeri <30 'a iner.⁽⁷³⁾

Rutin kan sayımları temelinde bu iki bozukluğu ayırt etmeyi kolaylaştıran birkaç farklı fonksiyon geliştirilmiştir. Bu fonksiyonların en basiti: 'MCV/RBC' oranının kullanımını içerir. 13'den daha az bir değer talasemi minör lehinedir; 13'den büyük bir değer ise demir eksikliği anemisini düşündürür.⁽⁶⁷⁾

2.3.6. Talasemilerde Tarama Metodları

Talasemi sendromları genetik, biyokimyasal ve klinik bakımdan büyük ölçüde farklılık gösterdiğinden uygun laboratuvar testleri sıra ile yapılmalıdır.

β -talasemi taşıyıcılarının saptanmasında hemoglobin elektroforezi ve mikrokolon kromatografisi güvenilir ve kesin sonuç veren metodlar oldukları halde ilk tarama testi olarak pahalı yöntemlerdir.^(1,4,73)

Toplum taramalarında metodların güvenilir, spesifik, ucuz, kolay uygulanabilir ve kısa zamanda sonuç alınabilir olması istenmektedir. Bu nedenle birinci basamakta oldukça basit testler kullanılarak normal kişilerden şüpheli talasemi taşıyıcıları ayırt edilir. İkinci basamakta ise daha spesifik testler uygulanarak talasemi taşıyıcılığı tanısı kesinleştirilir.

β -talasemi taşıyıcılığı ile ilgili tarama amaçlı 1. basamak testi olarak ozmotik frajilite ve eritrosit morfolojisi incelenmektedir. Her ikisi de normale ileri bir test yapılmaz. Adı geçen testlerin biri ya da ikisi birden anormal ise 2. basamak olarak eritrosit indeksleri ölçülür ve hemoglobin elektroforezi yapılır. Eritrosit indeksleri anormal fakat hemoglobin elektroforezi normal ise ileri çalışma gerekir. Çünkü bu grupta α -talasemi, talaseminin diğer formları veya demir eksikliği anemisi bulunabilir. Eritrosit indeksleri normal, fakat HbA2 yüksek ise sessiz β -talasemi söz konusudur. Eritrosit indeksleri ve hemoglobin elektroforez bulguları normale, bu kişi normaldir. Başka bir teste gerek yoktur.^(67,78)

2.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

2.4.1. Tanım

Kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kabul edilen kalp hızı değişkenliği (KHD), sinus düğümü düzeyindeki otonomik tonüsteki dalgalanmaları ve etkileşimleri belirlemede invazif olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır.^(10,11) Bir başka deyişle sinüs hızında zaman içinde meydana gelen anlık değişiklikler ya da ortalama kalp hızı dalgalanmaları olarak tanımlanabilir.⁽¹²⁾

Kardiovasküler sistem; kalp, damarlar ve otonom sinir sisteminden (OSS) oluşmaktadır. Esas görevi organlara kan akışının sağlanması ve arteriyel kan basıncının sabit tutulmasıdır.^(74,75) OSS, tamamen istemsiz olarak çalışan kalp kası, düz kaslar, salgı bezleri ve gastrointestinal sistemdeki sinir hücrelerinin kontrolünü sağlayan sinir sistemi bölümüdür. Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinden oluşmaktadır.⁽⁷⁴⁾ Otonom fonksiyonları değerlendirmek için günümüze kadar pek çok farklı test kullanılmıştır. Kalp hızının solunum, ortostatik değişim ve valsalva manevrasına verdiği cevaplar, parasempatik sistemi

değerlendirmede, el sıkma, mental aritmetik, ortostatik değişim ve soğuk basınç testine kan basıncı cevapları ise, sempatik sistemin değerlendirilmesinde kullanılan klasik testlerdendir. Fakat klasik testlerin otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kaldığı bilinmektedir.⁽⁷⁶⁾ Günümüzde sağlıklı bireylerde OSS'ni değerlendirmek için KHD ve barorefleks duyarlılığı, kullanılmakta olan non-invazif yöntemlerdir.

Bilindiği gibi kalp hızı insanlarda sempatik ve parasempatik sinir sisteminin etkisi altındadır ve özellikle OSS'ndeki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirme ve bu değişikliklere kardiyovasküler yanıtı araştırmada KHD oldukça güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir.^(77,78)

İlk kez 1965 yılında Hon ve Lee kalp atımları arası mesafedeki değişimleri izleyerek, fetal distresi değerlendirmeleriyle KHD'ni klinik uygulamaya sokmuşlardır.⁽⁷⁹⁾ 1970'lerde Ewing ve arkadaşları diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için KHD'ni kullanmışlardır.⁽⁹¹⁾ KHD, 1980'lerden itibaren özellikle akut miyokard enfarktüsü sonrası mortalitenin güçlü bir göstergesi oluşu ile dikkat çekmiştir.^(81,82) Konjestif kalp yetersizliği, diyabetik nöropati, koroner arter hastalığı, inme, talasemi majör, multipl skleroz, son dönem böbrek yetersizliği, hipertansiyon, kardiyomiyopati ve kapak hastalıkları gibi bazı hastalıklarda KHD değişmektedir.⁽¹³⁾ Özellikle erişkin çalışmalarında ani kardiyak ölümlerle OSS arasında belirgin bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Azalmış KHD'ne sahip konjestif kalp yetersizliği olan ya da miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, ani kardiyak ölümün daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^(16,83) Yapılan çalışmalarda sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD analizi, kalbin otonomik nöral kontrolünün bir ölçütü olarak kullanılmış. Artmış sempatik aktivite ya da azalmış parasempatik aktivite ile ölümcül aritmilere eğilimin artmaktadır.^(12,13) KHD'nin en önemli klinik kullanım alanlarından biri, prognostik değerinin en güçlü olduğu miyokard enfarktüsü sonrasıdır. Birçok çalışmada miyokard enfarktüsü sonrası mortalitenin ve aritmik olayların güçlü bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir.⁽⁸¹⁾ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda çocukluk çağı obezitesi ve beraberinde bulunan insülin direnci, hipertansiyon gibi klinik durumlarda KHD'nde ciddi oynamaların olduğu ve sempatik-parasempatik otonom dengede bozulmaların meydana geldiği saptanmıştır.⁽⁸⁴⁾

2.4.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Fizyolojisi

Kalp hızı değişkenliği EKG'de ardışık RR aralık analizlerine dayanan basit bir yöntemdir.⁽¹⁰⁾ Sağlıklı kişilerde sinüs ritminde kalp atım aralıklarının sürekli olarak değişmesi fizyolojiktir. Temel olarak kalp hızındaki bu periyodik dalgalanma solunum, termoregülasyon

ve barorefleks mekanizmalar ile oluşur. Kardiyak otomatisme intrinsek olarak pacemaker dokularına bağlı olsa da kalp hızı ve ritm belirgin olarak OSS'nin kontrolü altındadır.^(12,85) Kalp hızı üzerine parasempatik etki asetilkolin salgısıyla, sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile olmaktadır. Kalbin otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. Egzersiz, fiziksel ve mental stres, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilgili değişiklikler olmaktadır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD analizi kardiyak otonomik tonusun bir ölçütü olarak kullanılmaktadır.⁽¹²⁾ Birçok hastalıkta sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır.⁽⁸⁶⁾

Yapılan çalışmalarda OSS ve kardiyovasküler mortalite arasında özellikle ani kardiyak ölüm vakalarında belirgin bir ilişkinin olduğunun gösterilmesi, kardiyovasküler sistem hastalıkları başta olmak üzere, OSS'nin rol oynadığı diğer hastalık gruplarında kardiyak otonomik tonusun bir ölçütü olarak KHD analizi ile ilgili çalışmaları artırmıştır.⁽¹⁴⁾

Kalp hızındaki değişimler, kalp atımlarının bir zaman süresince seri olarak kaydedilmesinden sonra, her bir kalp atımının, kendisinden önceki atıma göre ne kadar süre sonra ortaya çıktığı hesaplanarak ortaya konmaktadır. Sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan p dalgaları olmasına rağmen, EKG'de diğer dalgalara göre oldukça yüksek voltajlı, hem de hızlı yükselen bir pik olduğundan saptanması daha kolay olan R dalgası, KHD analizinde kullanılmaktadır. Yüzeysel elektrotlarından kaydedilen EKG sinyali yeterli oranda yükseltip, anormal vuruların temizlenmesi için uygun bantlarda filtreledikten sonra dijitalize edilerek saklanacağı ve analiz edileceği bilgisayara gönderilir. Belirli algoritmeler kullanan bilgisayar programları, gönderilen EKG sinyalindeki R dalgalarını belirleyerek aralarındaki uzunlukları (zaman farkını) saptamaktadır. Böylece elde edilen R-R dizileri çeşitli artefakt giderme işlemlerinden geçirildikten sonra analiz edilmektedir.⁽¹⁵⁾

Çeşitli çalışmalar kısa süreli kayıtlardan elde edilmiş KHD parametrelerinin, geçici uyarılar (hafif egzersiz, geçici koroner arter tıkanması, kısa etkili vazodilatatörler) sonunda hızla bazal değerlerine döndüklerini göstermiştir.⁽¹⁵⁾

2.4.3. Ölçüm Yöntemleri

KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli (holter) EKG kayıtları üzerinden, zaman aralıklı, frekans aralıklı, geometrik ve nonlinear metodlar kullanılarak yapılabilmektedir.⁽¹⁴⁾

Zaman alanlı metodlar:

24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Zaman alanlı yöntemde süreklilik gösteren bir EKG kaydında, her QRS kompleksi ile ardışık QRS kompleksleri arasındaki süre bulunarak herhangi bir zamanda alınan kalp hızı veya birbirini izleyen normal kompleksler arasındaki mesafe (normal-normal (NN) aralıkları) belirlenir. Kayıtlardan ortalama NN aralığı, ortalama kalp hızı, en uzun ile en kısa NN aralığı arasındaki fark gibi çeşitli değişkenler hesaplanır. Genelde zaman alanlı metodlar kısa dönemli kayıtların analizi için idealdir. Zaman alanlı yöntemlerde istatistiksel ve geometrik ölçümler yapılmaktadır.^(14,87) Bu amaçla geliştirilen ve en sık kullanılan indeksler tabloda özetlenmiştir (Tablo II).^(14,87,88)

İstatistiksel metodlar: Uzun süreli (genellikle 24 saat) kayıtlardan anlık kalp hızları veya siklus mesafeleri dizisinden NN mesafeleri veya anlık kalp hızının doğrudan ölçümlerinden türetilen ya da NN mesafeleri arasındaki farklardan türetilen daha karmaşık istatistiksel zaman alanlı ölçümler hesaplanabilir.^(14,87,88)

Geometrik metodlar: NN mesafeleri dizisinin geometrik bir modele dönüştürülmesinde kullanılan yaklaşımdır.⁽¹⁴⁾

SDNN: Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. Kayıt süresindeki değişkenlikten sorumlu tüm siklus bileşenlerini yansıtır. SDNN kayıt süresinden etkilenmektedir. Kayıt süresi azaldıkça değerler azalırken, kayıt süresi arttıkça artış gösterir. Kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde yüksek frekanslı değişiklikleri, uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri yansıtır. Dolayısıyla farklı sürelerde alınan EKG kayıtlarındaki SDNN değerlerinin karşılaştırılması doğru değildir. Karşılaştırılacak SDNN değerlerini belirlemek için kullanılan kayıtların süreleri standardize edilmelidir. SDNN bütün EKG kaydının başından sonuna kadar olan KHD'ni yansıtır.⁽⁸⁸⁾

SDANN: Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler.⁽⁸⁸⁾

SDNN indeksi: Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN aralıklarının standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler.⁽⁸⁸⁾

RMSSD: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalamasıdır.⁽⁸⁸⁾

NN50: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 milisaniyenin (ms) üzerinde olduğu aralık sayısıdır.⁽⁸⁸⁾

pNN50: NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır.⁽⁸⁸⁾

HRV triangular indeks: NN aralıklarından elde edilen verilerin geometrik şekle dönüştürülmesinden elde edilen bir parametredir. NN aralıklarının dağılım yoğunluğunun, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilen dağılım yoğunluğu integralidir. Yüksek frekanslardan ziyade düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN intervali olmalıdır. En az 20 dakikalık, tercihen 24 saatlik kayıt gerekir.⁽⁸⁸⁾

NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan değişkenler olan RMSSD ve pNN50 kısa süreli ölçümler olup, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka nedenlerden kaynaklanan etkilerden tamamen bağımsız olup, vagal yoldan düzenlenen otonom tonüsteki değişiklikleri yansıtırlar. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen SDNN, SDNN indeksi ve SDANN değişkenlerinde diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır.^(14,89)

SDNN indeksi kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirlerken, SDANN kalp hızındaki uzun süreli (5 dakikanın üzerinde) değişiklikleri belirler. Triangular indeks düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için en az 20 dakikalık kayıt gereklidir.⁽⁸⁸⁾

Tablo 4. Kalp hızı değişkenliğinin zaman aralıklı parametreleri

Değişken	Tanım
Ortalama NN (ms)	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevirim uzunluğu
SDNN (ms)	Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının Standart Sapması
SDNN indeksi (ms)	Her 5 dakikalık kayıt bölümlerinin NN aralıklarının Standart Sapmasının ortalaması
SDANN (ms)	Kayıt boyunca 5 dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının Standart Sapması
RMSSD (ms)	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50 (%)	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına oranı
Trianguler indeks*	Tüm NN aralık sayısının histogram yüksekliğine oranı

NN: Normal-Normal aralıklar, ms: milisaniye, *Geometrik ölçüm

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Topluluğu tarafından 1996 yılında ortak yayınlanan KHD kılavuzunda zaman alanlı ölçümlerden dört tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bu parametreler KHD'nin tüm bileşenleri hakkında bilgi veren SDNN ve trianguler indeks, KHD'nin uzun süreli bileşenleri hakkında bilgi veren SDANN ve KHD'nin kısa süreli bileşenleri hakkında bilgi veren RMSSD'dir.⁽¹⁴⁾ RMSSD ve pNN50 otonomik tonusun özellikle parasempatik kısmını gösterir. En çok kullanılan bu dört zaman alan ölçümünün hiçbiri bir diğerinin yerini tutmaz. Yapılan çalışmanın amacına göre farklı metot seçilir. Zaman-alanlı ölçümler birbirleriyle korelasyon göstermektedir.^(90,91) Zaman alanlı ölçümlerde sağlıklı sonuç alabilmek için 24 saatlik uzun kesitlerin alınması, standart koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu durum tetkik süresinin uzamasına ve hasta uyumunun zorlaşmasına neden olmaktadır.⁽⁸⁸⁾

Frekans alanlı metodlar:

KHD sinyalleri güç spektral yoğunluğu analizleri kullanılarak, spektral bileşenlere ve şiddetlerine ayrıştırılabilir. Spektral yöntemler 1960'lerden bu yana kullanılmaktadır. Güç spektral yoğunluğu, nonparametrik ve parametrik olmak üzere iki şekilde analiz edilir. "Fast Fourier Transform" (FFT) bu yöntemlerden en kolay uygulanabilendir. Günümüzde KHD analizlerinde, FFT tabanlı ve otoregresif model parametrelerine dayanan çeşitli güç spektrumu kestirimi yöntemleri kullanılmaktadır.⁽¹⁴⁾

Spektral analizler, 2 ile 5 dakika arasında değişen kısa dönem veya 24 saatlik uzun dönem, KHD kayıtları için yapılmaktadır. Kısa dönem analizler sempatik ve parasempatik sistemler hakkında müdahalesiz bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (Tablo III).^(14,87,92)

Güç spektral yoğunluğu analizi kullanılarak yapılan ölçümler 0-0,5 Hertz arasında değişen 4 frekanstan oluşmaktadır. Bu bileşenler; ultra düşük frekans, (ULF); çok düşük frekans, (VLF); düşük frekans, (LF); ve yüksek frekans (HF) olarak tanımlanmaktadır. Bu frekans bantlarından en sık LF, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır.⁽¹⁴⁾ Frekans analizinin HF esas olarak parasempatik aktivite için başlıca belirleyici olduğu konusunda ortak görüş mevcuttur. LF bileşenin ise hangi sistemi yansıttığı tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda varılan çelişkili sonuçlar LF'nin hem sempatik hem parasempatik sistemi yansıttığını düşündürmektedir. LF/HF oranı ise LF ve HF deki değişimlere bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte, çoğu araştırmacı LF/HF oranındaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiğini vurgulamıştır. VLF ve ULF bileşenleri ile fizyolojik olaylar arasındaki ilişkiler net olarak bilinmemektedir.⁽¹⁴⁾

Kısa kayıt frekans-alanlı ölçümler: Kısa dönem (2-5 dakika) kayıtlardan elde edilen VLF, LF ve HF parametreleridir. LF veya HF güçlerinin normalizasyonu ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin, LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. VLF bileşkesinin fizyolojik etkileşimleri henüz tam bilinmediği için VLF'deki değişikliklerin yorumlanması güçtür.

Uzun kayıt frekans-alanlı ölçümler: Uzun dönem (24 saat) kayıtlardan ULF, VLF, LF ve HF parametreleri elde edilebilir. Uzun süreli kayıtlarda LF ve HF parametrelerine etki eden fizyolojik mekanizmaların sabit kalması doğal olarak beklenemez. Yirmi dört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyotlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilir. Ancak bu ortalama değerler otonomik denge hakkında ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans- alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir.⁽¹⁴⁾

Tablo 5. Kalp hızı değişkenliği frekans aralıklı parametreleri

Parametre	Frekans (Hz)	Özellikleri
HF (ms ²) (Yüksek FB)	0.15-0.4	PS aktivasyon. Solunumdan etkilenir.
LF (ms ²) (Düşük FB)	0.04-0.15	Sempatik ve PS tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgili
VLF (ms ²) (Çok düşük FB)	0.003-0.04	Net bir bilgi yok
ULF (ms ²) (Ultra düşük FB)	<0.003	Net bir bilgi yok

HF: Yüksek Frekans, LF: Düşük Frekans, VLF: Çok Düşük Frekans, ULF: Ultra Düşük Frekans, FB: Frekans Bandı

Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir. SDNN total güç ile, SDNN indeksi VLF ile, SDANN ULF ile, RMSSD ve pNN50 HF ile korele olan KHD parametreleridir.^(13,90,91)

2.4.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı

KHD, ön planda kardiyak hastalıklar olmakla birlikte, birçok hastalıkta ve hasta grubunda otonom işlevlerin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Akut miyokard enfarktüsü sonrası risk belirlemede ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak kullanımı kabul görmüştür. Bunlar dışında; inme, multipl skleroz, son dönem böbrek yetersizliği, hipertansiyon, kanser, glokom, kardiyomiyopati ve kapak hastalıkları gibi bazı hastalıklarda da KHD'nin değiştiği gösterilmiştir. Her geçen gün KHD'nin farklı alanlarda kullanımı araştırılmaktadır.^(13,16,92,93)

Akut miyokard enfarktüsü sonrası, diğer postenfarktüs risk faktörlerinden bağımsız olarak KHD'deki azalmanın, mortalite ve aritmik komplikasyonlar açısından bu olgularda değerli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Transmural enfarktüsten sonra hem vagal hem sempatik sistem etkilenirken, subendokardiyal enfarktüste yalnız parasempatik sistem zarar görmektedir. Baskılanmış vagal aktivite ise ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin zemininde önemli bir rol oynamaktadır.^(14,82,94)

Yapılan çalışmalarda akut miyokard enfarktüsünde frekans aralıklı KHD analizinde LF'in yükseldiği ve HF'nin azaldığı, sempatik/parasempatik dengede sempatik aktivite

lehine değişme olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla vagal aktivitede artışa neden olacak her türlü tedavi yönteminin mortaliteyi azaltmada yararlı olacağı düşünölmektedir. KHD, miyokard infarktüsü sonrası ortaya çıkabilecek mortaliteyi tahmin etmekte sol ventriköl ejeksiyon fraksiyonu ile benzer bir güce sahiptir. Oysa aritmiler ile birlikte değerlendirildiğinde sol ventriköl ejeksiyon fraksiyonuna göre daha güçlü bir belirleyicidir. Benzer değişiklikler kalp transplantasyonu sonrası ve ağır kalp yetmezliğinde de gözlenmektedir. Sonuç olarak bu bulgular büyük olasılıkla hedef organın nöral uyarılara duyarlılığındaki bir azalmayı ya da sinüs düğümünün artmış sempatik aktivitenin etkisi altında kaldığını göstermektedir.^(81,95)

KHD, sol ventriköl ejeksiyon fraksiyonu, geç potansiyellerin varlığı, ventriköler ektopik aktivitenin sıklığı ve klinik durum gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde kardiyak mortalite ve aritmik olayları belirlemedeki değeri artmaktadır. Sonuç olarak KHD parametreleri kalbin otonomik düzenlenmesinde önemli bir göstergedir.⁽⁸¹⁾

Kardiyak otonomik fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitusun erken ve sık olarak görölen bir komplikasyonudur. Hastaların bir kısmında ilk tanı konulduğu anda otonomik disfonksiyon mevcuttur. Klinik olarak nöropati bulguları ortaya çıktıktan sonra 5 yıllık mortalite %50 civarındadır. Bu nedenle subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun erken dönemde belirlenmesi, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir. KHD'nin azalması, diyabetik otonomik nöropatinin en erken belirtisi ve subklinik dönemde tanı konmasına yardımcı önemli bulgularından biri olarak kabul edilmektedir.^(96,97)

Anemi ile seyreden vitamin B12 eksikliği, orak hücreli anemi ve talasemi majorlu hastalarda yapılan birçok çalışmada kardiyak otonomik fonksiyonların zarar gördüğü gösterilmiştir.^(98,99,100)

Bunların yanı sıra KHD özellikle çocukluk ağı obezitesi ve bununla birliktelik gösterebilen hipertansiyon, insölin direnci ve metabolik sendrom gibi hastalıklarda kardiyovasköler risk profilinin belirlenmesi ve otonomik bozuklukların ortaya konulmasında güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.^(96,97)

İlerleyen zaman içinde KHD'nin primer ya da sekonder otonomik fonksiyon bozukluğu ile seyreden kardiyovasköler, nörolojik ya da endokrin hastalıkların erken tanısında, risk

faktörlerinin ve seyirlerinin belirlenmesinde ve tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan önemli bir yöntem olarak kullanılacağı düşünülmektedir.^(12,14)

2.4.5. Holter Kaydının Özellikleri

Cihazın yeterli sinyal/görüntü oranı, bant genişliği ve örneklem hızı olmalı, kayıt süresi standardize edilmelidir. Kısa süreli kayıtların incelenmesinde frekans-alanlı parametreler zaman alanlı parametrelere tercih edilmelidir. HF gücü için bir dakikalık kayıt yetebilirken, LF gücü için iki dakikalık kayıt gerekmektedir. Günümüzde standardizasyon amacıyla daha çok beş dakikalık Holter kaydı kullanılmaktadır. SDNN ve RMSSD gibi parametreler kısa süreli kayıtlardan da çalışılabilen ancak bu tür kayıtlardan elde edilen sonuçların sağlıklı yorumunun yapılabilmesi oldukça güç olmaktadır. Bu nedenle kısa süreli çekimlerde frekans-alanlı parametrelerin yorumu daha kolay olmaktadır.⁽⁸⁸⁾

Uzun süreli kayıtlardan elde edilen KHD parametrelerinde gece ve gündüz farklılıkları nedeniyle gece kaydının tamamını kapsayabilen en az 18 saatlik kayıt gerekmektedir. 24 saatlik kayıt sırasında çevresel faktörlerin KHD üzerine olan etkileri tam olarak bilinmediği için kayıtların benzer çevrede alınması önerilmektedir. NN aralıklarının belirlenmesinde bir hata yapılması halinde (aritmî vs.) zaman ve frekans alanlı istatistiksel sonuçların tamamı etkileneceğinden standart sonuçlar elde edebilmek için NN aralıkları incelenmeli ve bütün QRS'lerin doğru olarak sınıflandırdığından emin olunmalıdır. Kaydedilen QRS dalgalarının %85'i veya daha fazlası normal QRS vurusu ise analiz kabul edilebilir ve değerlendirmeye alınabilir.⁽⁸⁸⁾

Genel olarak zaman-alanlı parametrelerin analizi için uzun süreli kayıtlar, frekans-alanlı parametrelerin analizi için ise kısa süreli kayıtlar alınmalıdır. Kısa süreli KHD analizi için geliştirilmiş cihazlar non-parametrik ve parametrik spektral analizleri yapabilmelidir. Uzun süreli KHD analizi için geliştirilmiş cihazlar ise zaman-alanlı ölçümleri (en azından SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV triangular indeksi) saptayabilmelidir.⁽⁸⁸⁾

3. MATERYAL VE METODLAR

Çalışmamıza Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hastalıkları polikliniğine başvurup, yapılan muayene ve tetkikler sonucunda demir eksikliği anemisi tanısı alan 25 hasta, demir eksikliği olup anemisi olmayan 25 hasta ve çocuk Hematoloji Bilim Dalında Talasemi trait nedeniyle izlenen 25 hasta alındı. Kontrol grubu olarak da yine Çocuk Hastalıkları polikliniğine başvuran başka bir sistemik hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü olmayan sağlıklı 25 çocuk alındı. Çalışma projesi için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Aileler yapılacak işlemler hakkında bilgilendirilerek yazılı onay alındı.

Veri toplama

Çalışmaya, yaşları 5 ile 18 arasında değişen (ortalama: 11,92±3,45), 39'u (%39) erkek ve 61'i (%61) kız olmak üzere toplam 100 olgu dahil edildi.

Sistemik hastalığı tespit edilen ve kronik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan Hemogram, retikülosit, demir, TDBK, ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri bakıldı. Tüm çocuklardan hemogram için 2cc EDTA'lı tüpe ve serum demir, TDBK, ferritin, B12 vitamini ve folik asit için ise 3 cc düz tüpe venöz kan alındı.

Laboratuvar analizleri

Alınan kanlar aynı gün içerisinde Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisinin tanımlanması

Hb, Hct ve MCV'nin normal değerleri yaşa ve cinse göre değişiklikler gösterir. Yaşa ve cinse göre ortalama ve -2SD değerleri;

* 5-6 yaş ortalama Hb 12.5g/dl, alt sınır 11.5 g/dl, ortalama MCV 81fl, alt sınır 75fl,

* 6-12 yaş ortalama Hb 13.5g/dl alt sınır, 11.5 g/dl, ortalama MCV 86fl, alt sınır 77fl,

* 12-18 yaş kızlarda ortalama Hb 14g/dl, alt sınır 12g/dl, ortalama MCV 90fl, alt sınır 80fl,

* 12-18 yaş erkeklerde ortalama Hb 14.5g/dl, alt sınır 13g/dl, ortalama MCV 88fl, alt sınır 78fl, olarak tanımlanmaktadır.⁽⁶¹⁾

Demir eksikliği anemisi; Hb, Hct ve MCV değerlerinin -2SD altında olması olarak tanımlanırken, demir eksikliği ise hemoglobini normal olup ferritin düzeyi normalin altında olanlar olarak tanımlandı.

Hb, Hct ve MCV değerleri yaşa göre alt sınırın altında olan hastaların RDW, serum demir, TDBK, TS ve ferritin düzeyleri incelendi. TS demir/TDBKx100 formülü ile hesaplanıp yüzde olarak belirtildi. Hipokrom mikrositer anemiler arasında ayırıcı tanı yapmak için demir eksikliği anemisi tanısı alan hastalara Hemoglobin elektroforezi ve periferik yayma yapılarak değerlendirildi.

Ferritin düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması demir eksikliği anemisi olarak tanımlandı.⁽¹⁾ TS < %16 olduğunda demir eksikliği anemisini düşündürürken, bu oran < %12 olduğunda ise ağır tipte bir demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi.⁽³⁶⁾

RDW'nin normali yaklaşık %12 olup; eğer >%14 ise demir eksikliği anemisi olarak kabul edildi.⁽¹⁾

Çalışmaya alınan hastalarda, akut enfeksiyon bulgusu olanlara tedavi verilerek enfeksiyon sonrası değerlendirmeye alındı.

Tüm hastalara tanı anında Holter EKG yapılarak kalp hızı değişkenliği bakıldı.

Tedavi ve takip

Demir eksikliği anemisi tanısı alan çocuklara demir tedavisi başlanarak Çocuk Hematoloji polikliniğinde izleme alındı. Oral demir tedavi dozu 3 mg/kg/gün olup günde üç doz halinde 16 hafta süreyle verildi. Tedavinin 1, 2 ve 4. aylarında Hemogram, demir, TDBK ve ferritin düzeylerine bakıldı. 4. ayın sonunda bu hastalara tekrar Holter EKG monitörizasyonu yapıldı.

Holter EKG kayıtları ve analizi

Tüm hastalara ve kontrol grubuna Cardioscan premier DM Software cihazı kullanılarak 24 saatlik Holter EKG monitorizasyonu uygulandı. Bu süre içerisinde hastaların ve kontrol grubunun normal günlük aktivitelerine devam etmeleri istendi. Hastaların ve kontrol grubunun Holter kayıtları 7 kanallı EKG kaydı yapan cihaz ile alındı. Daha sonra kayıtlar bilgisayar ortamına aktarıldı. Holter programı ile analiz edilmeden önce tüm kayıtlar gözden geçirilerek artefaktlar manuel olarak değerlendirme dışı bırakıldı. Tüm hastaların

Holter EKG kayıtları en az 18 saatlik değeriendirilebilir EKG kaydı içermekteydi. Holter EKG kayıtları DM software Cardioscan Premier programı kullanılarak analiz edildi. Her QRS kompleksi bahsedilen sistem tarafından otomatik olarak kaydedildi.

Holter EKG analiz sisteminin özelliğinden dolayı, bu çalışmada sadece zaman aralıklı KHD indeksleri kullanıldı. Holter programı ile kayıtlardan zaman aralıklı KHD indeksleri otomatik olarak hesaplandı. Analizlerde NN intervalleri kullanıldı. İnceleme boyunca bütün NN intervallerinin standart sapması (SDNN), 5 dakikalık NN aralığının ortalamalarının standart sapması (SDANN), 24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklılıklarının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü (RMSSD) ve tüm kayıt süresince birbirinden 50 milisaniyeden daha fazla farklı NN intervallerinin oranı (pNN50) hesaplandı.

İstatistiksel değeriendirme

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences 14.0) programı kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon şeklinde sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA testi, Kruskal-Wallis testi, ki-kare testi ve Mann-Whitney testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

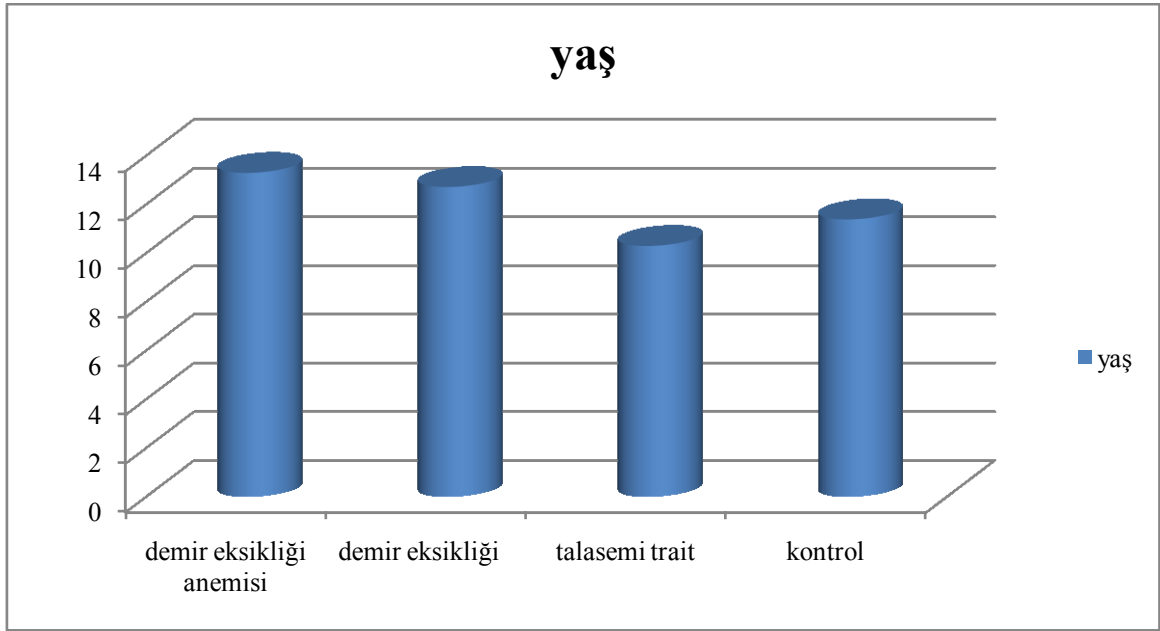
4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 5-18 arasında olan 25 demir eksikliği anemisi, 25 demir eksikliği, 25 talasemi trait ve 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 100 vaka alındı.

Vakaların ortalama yaşı $11,92 \pm 3,45$ yıl olarak tespit edildi. Grupların yaş ortalamaları demir eksikliği anemisi grubunda $13,29 \pm 2,96$, demir eksikliği grubunda $12,71 \pm 3,66$, talasemi trait grubunda $10,29 \pm 2,32$ ve kontrol grubunda $11,38 \pm 4,01$ yıl idi. Çalışma grupları arasındaki yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$). Bu farklılığın da özellikle demir eksikliği anemisi ile talasemi trait grupları arasındaki yaş farkından kaynaklandığı görüldü ($p=0,010$). Demir eksikliği anemisi, demir eksikliği ve talasemi trait grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,17$; $p=0,48$; $p=0,65$). Grupların yaş ortalamaları ve standart deviasyonları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplar arasındaki ortalama yaş dağılımları

	Yaş(ort±SD)	Min. yaş	Max. yaş	p değeri
Demir Eksikliği Anemisi	13,29±2,96	6,23	16,85	0,008
Demir Eksikliği	12,71±3,66	5,58	18,02	
Talasemi Trait	10,29±2,32	5,01	15,62	
Kontrol	11,38±4,01	5,34	17,98	



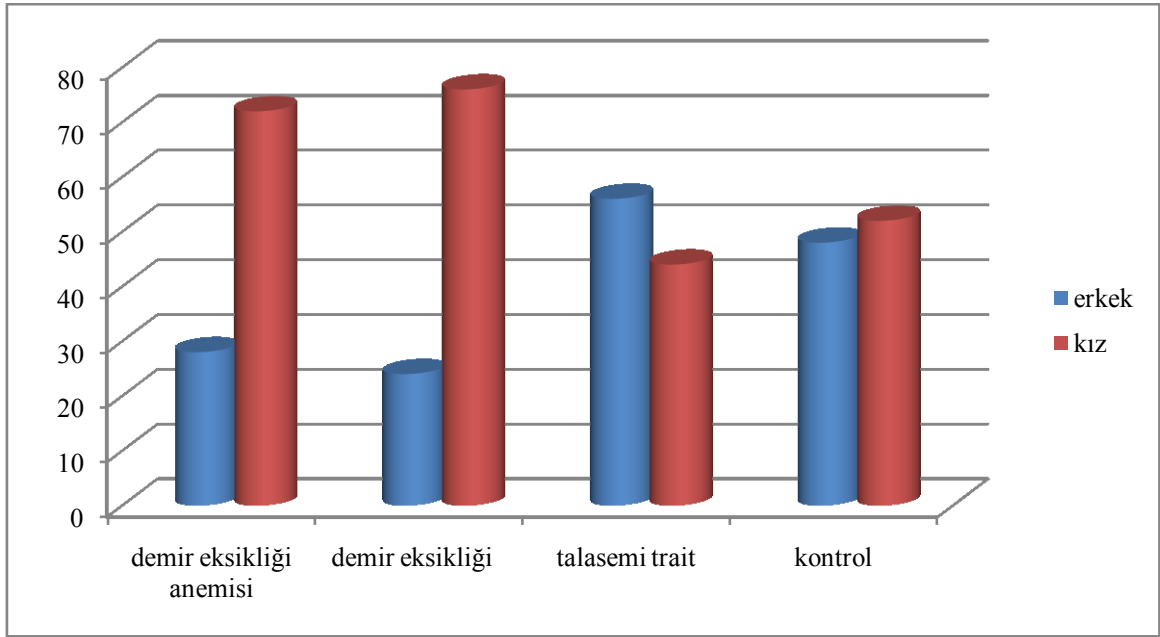
Grafik 1. Grupların ortalama yaş dağılımları

Çalışmamızdaki vakaları cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde demir eksikliği anemisi grubunun 18'i (%72) kız, 7'si (%28) erkekti. Demir eksikliği grubunun 19'u (%76) kız, 6'sı (%24) erkek, talasemi trait grubunun 11'i (%44) kız, 14'ü (%56) erkek, kontrol grubunun ise 13'ü (%52) kız, 12'si (%48) erkekti.

Demir eksikliği anemisi ve demir eksikliği gruplarında kız cinsiyetin daha fazla olduğu görülmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,057$).

Tablo 7. Grupların cinsiyete göre dağılımları

	Erkek	Kız
Demir Eksikliği Anemisi	7(%28)	18(%72)
Demir Eksikliği	6(%24)	19(%76)
Talasemi Trait	14(%56)	11(%44)
Kontrol	12(%48)	13(%52)
Toplam	39(%39)	61(%61)



Grafik 2. Grupların cinsiyete göre % dağılımları

Kan sayımı ve demir parametrelerinin değerlendirilmesi

Çalışma grubuna alınan 100 vakanın ortalama Hb değeri $11,55 \pm 2,15$ gr/dl olarak saptandı. En düşük ortalama Hb değeri $8,9 \pm 1,87$ gr/dl ile demir eksikliği anemisi grubunda saptandı. Demir eksikliği grubunun ortalama Hb değeri $12,9 \pm 1,01$ gr/dl, talasemi trait grubunda $10,9 \pm 0,7$ gr/dl ve kontrol grubunda da $13,4 \pm 0,93$ olarak belirlendi. Gruplar arasında ortalama Hb değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$).

Ortalama MCV değeri demir eksikliği anemisi grubunda $65,6 \pm 8,05$ fl, talasemi trait grubunda ise $60,9 \pm 3,08$ fl olarak belirlenirken kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamda daha düşük bulundu ($p=0,000$).

Ortalama RDW değeri ise demir eksikliği anemisi grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,000$). Gruplar arasındaki ortalama tam kan sayımı değerleri tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Gruplar arasındaki ortalama hematolojik değerler ve standart deviasyonları

	Demir Eksikliği Anemisi	Demir Eksikliği	Talasemi Trait	Kontrol	p değeri
RBC (mm³)	4,38±0,58	4,67±0,45	5,70±0,53	4,77±0,33	0,000
Hb (g/dl)	8,9±1,87	12,9±1,01	10,9±0,78	13,4±0,93	0,000
Htc (%)	28,7±5,33	38,2±3,45	34,5±2,80	40,1±2,92	0,000
MCV (fl)	65,6±8,05	82,4±3,33	60,9±3,08	84,3±3,89	0,000
MCH (pg)	20,4±3,30	27,2±1,48	19,2±1,20	28,2±1,70	0,000
MCHC (g/dl)	30,9±1,56	33,3±0,55	31,0±3,46	33,2±1,03	0,000
RDW (%)	19,6±4,00	13,4±0,42	13,8±0,87	13,2±0,48	0,000
Retikülosit(%)	1,35±0,52	1,19±0,41	1,24±0,49	1,06±0,22	0,147

Demir eksikliği anemisi olan hastaların ortalama demir değeri 14,8±15,6 µg/dl, TDBK 368±71,5 µg/dl, ferritin 2,80±1,32 ng/ml ve TS %4,07±4,73 olarak saptandı. Dięer gruplarla karşılaştırıldığında demir, ferritin ve TS anlamlı olarak daha dūřuk bulundu (p=0,000). TDBK diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yūksək bulundu (p=0,000). Gruplar arasındaki ortalama demir, ferritin TDBK ve TS değerleri tablo 9’da gōsterilmiřtir.

Tablo 9. Gruplar arasındaki ortalama biyokimyasal değerler ve standart deviasyonları

	Demir Eksikliği Anemisi	Demir Eksikliği	Talasemi Trait	Kontrol	p değeri
Demir (µg/dl)	14,8±15,6	66,5±20,6	103,8±43,1	87,5±26,4	0,000
TDBK (µg/dl)	368±71,5	265,5±54,3	243,7±53,6	247,5±64,3	0,000
Ferritin(ng/ml)	2,80±1,32	6,70±2,15	26,3±12,6	23,2±10,4	0,000
TS (%)	4,07±4,73	25,5±9,71	39,1±13,6	37,2±15,2	0,000
B12 vit.	218,4±135,1	240,2±92,9	286,1±165,6	231,9±86,5	0,249
Folik Asit	6,90±3,94	5,97±1,83	8,35±4,01	7,01±2,84	0,090

Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların elektrokardiyografik incelemelerinde tamamının sinüs ritminde oldukları görüldü. Ortalama kalp hızı demir eksikliği anemisi grubunda dakikada $90,9\pm 7,69$, demir eksikliği grubunda $86,6\pm 9,37$, talasemi trait grubunda $89,4\pm 8,16$ ve kontrol grubunda $88,9\pm 10,99$ olarak belirlenirken gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,416$).

Demir eksikliği anemisi grubunda en düşük kalp hızı $55,0\pm 7,80$, en yüksek kalp hızı $155,0\pm 19,83$, demir eksikliği grubunda en düşük kalp hızı $51,0\pm 6,49$, en yüksek kalp hızı $150,5\pm 28,7$, talasemi trait grubunda en düşük kalp hızı $52,4\pm 4,82$, en yüksek kalp hızı $159,6\pm 18,16$, ve kontrol grubunda en düşük kalp hızı $51,2\pm 5,36$, en yüksek kalp hızı $151,8\pm 19,83$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında en düşük ve en yüksek kalp hızı açısından da anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,088$, $p=0,459$).

Tablo 10. Gruplar arasındaki ortalama kalp hızı değerleri

	Demir Eksikliği Anemisi	Demir Eksikliği	Talasemi Trait	Kontrol	p değeri
Ort.kalp hızı	$90,9\pm 7,69$	$86,6\pm 9,37$	$89,4\pm 8,16$	$88,9\pm 10,99$	0,416
Min.kalp hızı	$55,0\pm 7,80$	$51,0\pm 6,49$	$52,4\pm 4,82$	$51,2\pm 5,36$	0,088
Max.kalp hızı	$155,0\pm 9,83$	$150,5\pm 28,77$	$159,6\pm 18,16$	$151,8\pm 18,16$	0,459

Gruplar arasındaki ortalama KHD parametreleri SDNN 24 h, SDANN, SDNN index, RMSSD ve pNN50 değerlerinin karşılaştırmalı sonuçları tablo 11’de sunulmuştur. Tüm gruplar karşılaştırıldığında KHD parametreleri, demir eksikliği anemisi grubunda en düşük olarak saptanmıştır.

Tablo 11. Gruplar arasındaki kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Demir Eksikliği Anemisi	Demir Eksikliği	Talasemi Trait	Kontrol	p değeri
SDNN 24 h(ms)	119,5±23,49	129,2±34,64	130,6±26,87	124,8±36,6	0,578
SDANN(ms)	108,2±23,68	114,4±30,81	114,6±25,26	108,5±34,61	0,771
SDNN index(ms)	54,0±13,14	63,9±15,08	64,3±17,11	62,6±18,74	0,090
RMSSD(ms)	37,0±11,49	47,9±14,48	46,6±17,01	45,4±19,09	0,071
pNN50(%)	14,3±8,10	22,9±11,67	21,3±12,01	20,8±12,63	0,042

Demir eksikliği anemisindeki olguların ortalama KHD parametreleri SDNN 24 h 119,5±23,49 ms, SDANN 108,2±23,68 ms, SDNN index 54,0±13,14 ms, RMSSD 37,0±11,49 ms, pNN50 % 14,3±8,10 olarak saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SDNN index, rMSSD, ve pNN50 değerleri daha düşük olarak bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Demir eksikliği anemisi ile kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indeksleri

	Demir Eksikliği Anemisi	Kontrol	p değeri
	Ort±SD	Ort±SD	
SDNN 24 h(ms)	119,5±23,49	124,8±36,6	0,93
SDANN(ms)	108,2±23,68	108,5±34,61	1,00
SDNN index(ms)	54,0±13,14	62,6±18,74	0,24
RMSSD(ms)	37,0±11,49	45,4±19,09	0,25
pNN50(%)	14,3±8,10	20,8±12,63	0,18

Demir eksikliği grubunun ortalama kalp hızı değişkenliği değerleri SDNN 24 h 129,2±34,64 msn, SDANN 114,4±30,81 msn, SDNN index 63,9±15,08 msn, RMSSD 47,0±14,49 msn, pNN50 % 22,9±11,67 olarak saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Demir eksikliği grubu ile kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indeksleri

	Demir Eksikliği	Kontrol	p değeri
	Ort±SD	Ort±SD	
SDNN 24 h(ms)	129,2±34,64	124,8±36,6	0,95
SDANN(ms)	114,4±30,81	108,5±34,61	0,88
SDNN index(ms)	63,9±15,08	62,6±18,74	0,99
RMSSD(ms)	47,9±14,48	45,4±19,09	0,94
pNN50(%)	22,9±11,67	20,8±12,63	0,91

Talasemi trait grubunun ortalama kalp hızı değişkenliği değerleri SDNN 24 h 130,6±26,87 msn, SDANN 114,6±25,26 msn, SDNN index 64,3±17,11 msn, RMSSD 46,6±17,01 msn, pNN50 % 21,3±12,01 olarak saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Talasemi trait grubu ile kontrol grubunun kalp hızı değişkenliği indeksleri

	Talasemi Trait	Kontrol	p değeri
	Ort±SD	Ort±SD	
SDNN 24 h(ms)	130,6±26,87	124,8±36,6	0,90
SDANN(ms)	114,6±25,26	108,5±34,61	0,87
SDNN index(ms)	64,3±17,11	62,6±18,74	0,98
RMSSD(ms)	46,6±17,01	45,4±19,09	0,99
pNN50(%)	21,3±12,01	20,8±12,63	0,99

Vaka grupları kalp hızı değişkenliği indeksleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kalp hızı değişkenliği açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında sadece pNN50 değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı (p=0,042) (Tablo 11). Bu anlamlı değişikliğinde demir eksikliği anemisi ile demir eksikliği grupları arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü (p=0,040) (Tablo 15). pNN50 değeri demir eksikliği anemisi grubunda diğer gruplarla ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu

görüldü. Fakat kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,18$).

Tablo 15. Demir eksikliği anemisi ile demir eksikliği gruplarının kalp hızı değişkenliği indeksleri

	Demir Eksikliği Anemisi	Demir Eksikliği	p değeri
	Ort±SD	Ort±SD	
SDNN 24 h(ms)	119,5±23,49	129,2±34,64	0,68
SDANN(ms)	108,2±23,68	114,4±30,81	0,87
SDNN index(ms)	54,0±13,14	63,9±15,08	0,14
RMSSD(ms)	37,0±11,49	47,9±14,48	0,79
pNN50(%)	14,3±8,10	22,9±11,67	0,040

Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi sonrası hematolojik, biyokimyasal ve kalp hızı değişkenliği parametreleri

Demir eksikliği anemisi olan 25 hastaya 4 aylık demir tedavisi sonrası hematolojik ve biyokimyasal parametreler tekrar bakılarak KHD parametreleri karşılaştırıldı.

Demir eksikliği anemisi grubunda ortalama Hb değeri tedavi öncesi $8,93\pm 1,87$ g/dl, tedavi sonrası $12,86\pm 1,22$ g/dl olarak saptanırken istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,000$) (Tablo 16).

Tedavi öncesi ortalama Hct, MCV, MCH ve MCHC değerleri, tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0,000$). Ortalama RDW değeri ise tedavi öncesi istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,000$). Tedavi öncesi ve sonrası ortalama hematolojik parametreler tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası hematolojik değerler

	Tedavi öncesi Ort±SD	Tedavi sonrası Ort±SD	p değeri
RBC (mm³)	4,38±0,58	4,72±0,44	0,005
Hb (g/dl)	8,93±1,87	12,86±1,22	0,000
Htc (%)	28,72±5,33	38,56±3,79	0,000
MCV (fl)	65,66±8,05	81,08±4,09	0,000
MCH (pg)	20,48±3,30	26,88±1,51	0,000
MCHC (g/dl)	30,97±1,56	33,23±0,94	0,000
RDW (%)	19,62±4,00	14,73±1,42	0,000
Retikülosit(%)	1,35±0,52	1,76±0,54	0,023

Demir tedavisi öncesi biyokimyasal parametrelerden ortalama demir 14,88±15,66 µg/dl, TDBK 368,60±71,58 µg/dl, ferritin 2,80±1,32 ng/ml, transferin saturasyonu % 4,07±4,73 iken tedavi sonrası bütün değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,000) (Tablo 17).

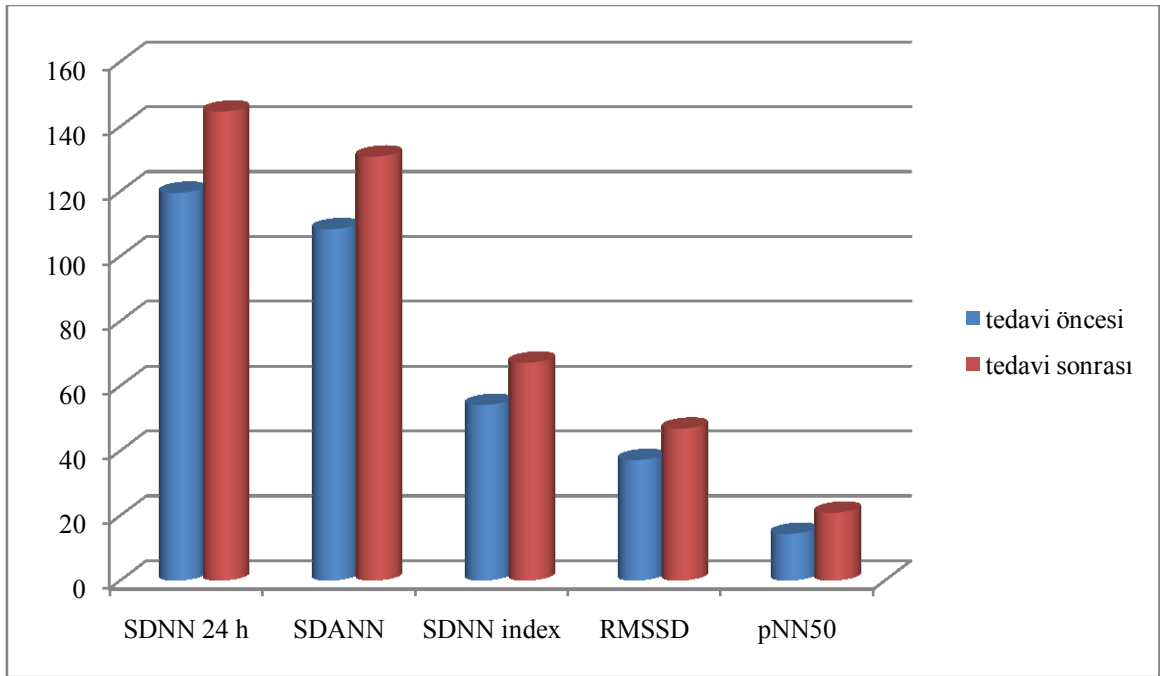
Tablo 17. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal değerler

	Tedavi öncesi Ort±SD	Tedavi sonrası Ort±SD	p değeri
Demir(µg/dl)	14,88±15,66	78,48±44,52	0,000
TDBK(µg/dl)	368,60±71,58	270,28±58,02	0,000
Ferritin(ng/ml)	2,80±1,32	15,70±9,44	0,000
TS(%)	4,07±4,73	34,11±44,31	0,003

Demir eksikliği anemi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırıldığında SDNN 24 h, SDANN, SDNN index, RMSSD ve pNN50 indekslerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliği parametreleri

	Tedavi öncesi Ort±SD	Tedavi sonrası Ort±SD	p değeri
SDNN 24 h (ms)	119,52±23,4	144,56±41,27	0,002
SDANN (ms)	108,28±23,68	130,68±40,83	0,005
SDNN index (ms)	54,08±13,14	67,12±16,54	0,001
RMSSD (ms)	37,08±11,49	46,76±15,54	0,005
pNN50 (%)	14,32±8,10	20,84±11,43	0,010



Grafik 3. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliği indeksleri

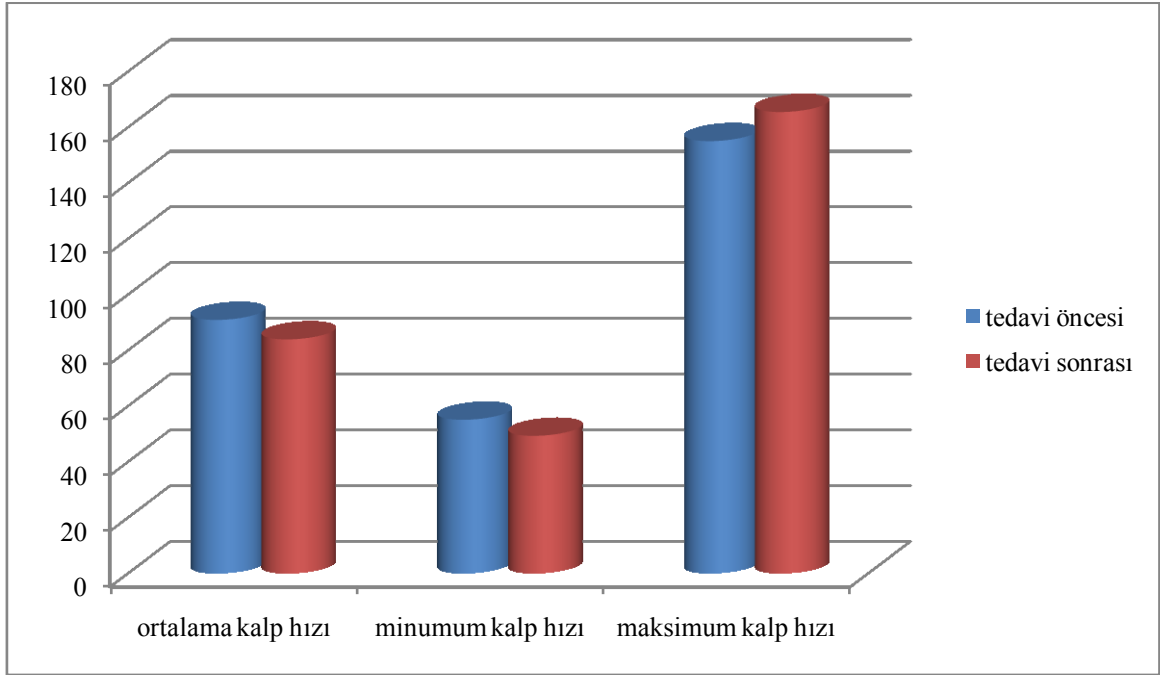
Minimum kalp hızı tedavi öncesi $55,08 \pm 7,80$, tedavi sonrası $49,32 \pm 6,63$ olarak belirlendi. Bu değişimdeki azalma da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,006$). Ortalama kalp hızı olarak bakıldığında tedavi öncesi $90,9 \pm 7,69$, tedavi sonrası $83,92 \pm 8,81$ saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0,001$) (Tablo 19).

Tedavi öncesi maksimum kalp hızı $155,04 \pm 19,83$, tedavi sonrası maksimum kalp hızı $165,48 \pm 23,00$ olarak saptandı. Tedavi sonrası maksimum kalp hızı daha yüksekti. Bu

yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,068$). Bu yüksekliğin de, demir tedavisi sonrası hastalardaki klinik iyileşme ve fiziksel kapasitelerindeki artışa bağlı olabileceği düşünüldü.

Tablo 19. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı parametreleri

	Tedavi öncesi Ort±SD	Tedavi sonrası Ort±SD	p değeri
Ort.kalp hızı	90,9±7,69	83,92±8,81	0,001
Min.kalp hızı	55,08±7,80	49,32±6,63	0,006
Max.kalp hızı	155,04±19,83	165,48±23,00	0,068



Grafik 4. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı dağılımı

Kalp hızı değişkenliği indekslerindeki azalmanın özellikle Hb ve Hct değerlerine bağlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu nedenden dolayı demir eksikliği anemisi olan 25 hastayı, hemoglobün değerlerine göre kendi içinde tekrar gruplandırarak KHD parametrelerini karşılaştırdık.

Tablo 20. Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi hemoglobin değerlerine göre kalp hızı değişkenliği

	Hemoglobin <8 g/dl Ort±SD	Hemoglobin 8-10 g/dl Ort±SD	Hemoglobin >10 g/dl Ort±SD	p değeri
SDNN 24 h(ms)	106,85±21,95	119,50±16,43	130,62±28,82	0,149
SDANN (ms)	97,28±18,80	107,70±18,28	118,62±30,78	0,225
SDNN index(ms)	44,14±15,73	56,10±9,31	60,25±11,00	0,042
RMSSD (ms)	28,85±12,52	38,90±9,21	42,00±10,46	0,064
pNN50 (%)	8,57±8,22	15,50±6,81	17,87±7,62	0,065
Ort.kalp hızı	95,42±8,77	90,10±6,52	88,12±7,21	0,170
Min.kalp hızı	60,14±11,12	53,30±4,90	52,87±6,01	0,127
Max.kalp hızı	151,14±18,89	160,40±22,70	151,75±17,65	0,563

Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesinde hemoglobin değerlerine göre kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırdığında; Hb <8 g/dl olan hastaların KHD parametrelerinin hepsi (SDNN 24 h, SDANN, SDNN indeks, RMSSD ve pNN50), Hb >8 g/dl olan hastalara göre daha düşük saptandı. İstatistiksel olarak baktığımızda ise SDNN indeksi dışındakilerde anlamlı farklılık tespit edilmedi. Hemoglobin değeri yükseldikçe KHD indekslerinin de yükseldiği görüldü (Tablo 20).

Hemoglobin değerlerine göre ortalama kalp hızına baktığımızda; Hb <8 g/dl olan hastaların 95,42±8,77, Hb 8-10 g/dl arasında olanların 90,10±6,52, Hb >8 g/dl olan hastaların ise 88,12±7,21 olarak saptandı. Görüldüğü üzere hemoglobin değeri yükseldikçe ortalama kalp hızı azalmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,170).

Hemoglobini <8 g/dl olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı değişkenliği indekslerini karşılaştırdığımızda bütün parametrelerde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında yükselme olduğu görüldü. İstatistiksel olarak baktığımızda ise SDNN, RMSSD ve pNN50 indekslerinde anlamlı farklılık saptandı (p=0,026, p=0,041, p=0,020) (Tablo 21).

Tablo 21. Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobini <8 gr/dl olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi Ort±SD	Tedavi sonrası Ort±SD	p değeri
SDNN 24 h (ms)	106,85±21,95	140,42±38,44	0,110
SDANN (ms)	97,28±18,80	123,42±44,13	0,225
SDNN index (ms)	44,14±15,73	69,42±17,20	0,026
RMSSD (ms)	28,85±12,52	49,00±17,23	0,041
pNN50 (%)	8,57±8,22	24,42±12,63	0,020
Ort.kalp hızı	95,42±8,77	84,42±9,14	0,096
Min.kalp hızı	60,14±11,12	50,14±8,13	0,151
Max.kalp hızı	151,14±18,89	168,28±21,27	0,070

Demir eksikliği anemisi grubundaki hastaların Hb, Hct, demir ve ferritin değerleri KHD parametreleri ile korelasyon testi yapılarak karşılaştırıldığında; demir ve ferritin KHD'de anlamlı rolü olmamasına karşın Hb ve Hct parametrelerinin SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 indeksleri ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 22; Tablo 23).

Tablo 22. Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin kalp hızı değişkenliği parametreleri ile korelasyonu

	Hemoglobin		Hematokrit	
	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı
SDNN 24 h(ms)	0,057	0,385	0,073	0,365
SDANN (ms)	0,131	0,311	0,171	0,283
SDNN indeks(ms)	0,003	0,568	0,003	0,576
RMSSD (ms)	0,007	0,522	0,008	0,515
pNN50 (%)	0,008	0,515	0,009	0,514
Min. Kalp hızı	0,026	0,444	0,040	0,413
Ort. Kalp hızı	0,018	0,470	0,021	0,458

Tablo 23. Demir eksikliği anemisi grubunda demir ve ferritin değerlerinin kalp hızı değişkenliği parametreleri ile korelasyonu

	Demir		Ferritin	
	p değeri	Korelasyon katsayısı	p değeri	Korelasyon katsayısı
SDNN 24 h (ms)	0,077	0,361	0,808	0,051
SDANN (ms)	0,056	0,386	0,517	0,136
SDNN indeks(ms)	0,732	0,072	0,372	0,187
RMSSD (ms)	0,932	0,018	0,246	0,241
pNN50 (%)	0,988	0,003	0,295	0,218
Min. Kalp hızı	0,794	0,055	0,442	0,161
Ort. Kalp hızı	0,583	0,115	0,240	0,244

Demir eksikliği anemisi grubundaki Hb <8 g/dl olan hastalar (7 vaka) KHD indeksleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KHD parametrelerinden SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerlerinin tümünün kontrol grubuna göre çok daha düşük olduğu görüldü. İstatistiksel olarak bakıldığında ise SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 parametrelerinin anlamlı oranda düşük olduğu saptandı (p=0,024, p=0,040, p=0,023) (Tablo 24).

Demir eksikliği anemisi grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması tablo 12’de sunulmuştu. İki grup arasında istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmamasına rağmen, Hb değeri azaldıkça bu farklılığın daha da belirgin olduğu ve istatistiksel olarak da anlamlı değerlere ulaştığı görüldü.

Tablo 24. Demir eksikliği anemisi grubunda Hb < 8 g/dl olan hastaların kontrol grubu ile kalp hızı değişkenliği parametrelerinin karşılaştırılması

	Hb < 8 g/dl Ort±SD	Kontrol Ort±SD	p değeri
SDNN 24 h (ms)	106,85±21,95	124,80±36,60	0,229
SDANN (ms)	97,28±18,80	108,52±34,61	0,419
SDNN index (ms)	44,14±15,73	62,64±18,74	0,024
RMSSD (ms)	28,85±12,52	45,40±19,09	0,040
pNN50 (%)	8,57±8,22	20,80±12,63	0,023
Ort.kalp hızı	95,42±8,77	88,92±10,99	0,161
Min.kalp hızı	60,14±11,12	51,20±5,36	0,005
Max.kalp hızı	151,14±18,89	151,88±18,16	0,926

5. TARTIŞMA

Eritrosit sayısı ve hemoglobin konsantrasyonunun o yaş grubu için belirlenen normal değerin altına düşmesi anemi olarak tanımlanır. Demir eksikliği anemisi ise hemoglobin yapımı için yeterli miktarda demir bulunmaması durumunda ortaya çıkan, çocukluk çağının en sık görülen hematolojik hastalığıdır. Tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte özellikle süt çocukluğu ve adölesan dönemde daha sıktır.⁽¹⁾

Demir eksikliği anemisinin çok çeşitli nedenleri olmakla birlikte en sık nedeni nutrisyonel eksikliğidir. Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Eksikliği durumunda tüm sistemler etkilenmekte ve pek çok sistemik belirtiler ve klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Çocuklardaki demir eksikliğinin klinik bulguları erişkinlerden bir miktar farklılık göstermekte, daha çok anemi dışındaki bulgular ön plana çıkmaktadır.⁽²⁾

Kardiyovasküler sistem açısından bakıldığında, anemi varlığında kompensatuar olarak kardiyak output, preload, kalp hızı ve stroke volüm artarken, afterload azalmaktadır. Bu yüzden; sempatik aktivitedeki artış anemili hastalardaki taşikardiyi açıklamaktadır. Hipoksiye karşı gelişen kardiyovasküler kompanzasyon sonucu taşikardi ve taşipne ortaya çıkarken, Hb düzeyleri düşükçe bu bulgular giderek daha da belirgin hale gelir.⁽⁸⁾

Bu aşırı aktivite kardiyomegali ve çok ileri durumlarda sol ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir. Taşikardi, taşipne, kardiyomegali, çabuk yorulma ve sistolik üfürüm görülebilen kardiyak bulgulardır. Bu çocuklarda kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve kardiyak dilatasyon görülebilir.^(6,8,56)

Kardiyovasküler sağlıkta, bireysel demir durumu önemli bir rol oynar. Demir fazlalığı veya eksikliği önemli problemlere yol açabilir. Stabil koroner kalp hastalığı olan hastalarda anemi, düşük KHD ile ilişkilidir ve düşük KHD'nin de potansiyel olarak kardiyak ölüm riskinin artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.^(101,102)

Kalp hızı, kardiyak otonomik aktiviteden birincil düzeyde etkilenir. Parasempatik aktivite kalp hızını yavaşlatırken, sempatik aktivite arttırır.⁽¹⁰³⁾ Kalp hızı üzerine parasempatik etki asetilkolin salgısıyla (nervus vagus aracılığı ile), sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile olmaktadır. Sempatik ve parasempatik aktiviteleri

arasındaki dengesizlik kalbin elektrofizyolojik özelliklerini bozabilir ve mortaliteyi arttırabilir.⁽⁹⁾ Otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkileri vardır. Bozulmuş otonom aktivitenin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁰⁴⁾ KHD, kardiyak otonom aktivitenin değerlendirilmesini sağlayan invaziv olmayan ve güvenilir bir metottur. Zaman ve frekans bağımlı parametrelerin yorumlanmasıyla sempatik ve parasempatik tonus hakkında bilgi edinilir. KHD'nin azalması, otonomik disfonksiyonu yansıtır.⁽¹⁴⁾ SDNN, SDANN, SDNN indekslerinin azalması, sempatik tonus artımının bir göstergesidir. Zaman aralıklı parametrelerden pNN50 ve RMSSD indekslerindeki azalma ise parasempatik etkide azalmayı göstermektedir. Bu bulguların mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir.⁽¹⁶⁾

KHD; astım,⁽¹⁰⁵⁾ obezite,⁽¹⁰⁶⁾ diyabetik nöropati,⁽¹⁰⁷⁾ kardiyak transplantasyon,⁽¹⁰⁸⁾ miyokardiyal disfonksiyon,⁽¹⁰⁹⁾ tetrapleji,⁽¹¹⁰⁾ okul öncesi çocuklarda kısa süreli gece uykusu,⁽¹¹¹⁾ alerjik rinit,⁽¹¹²⁾ fetal tip Minimata hastalığı,⁽¹¹³⁾ B bloker tedavisi,⁽¹¹⁴⁾ antiaritmik tedavi⁽¹¹⁵⁾ gibi birçok hastalık grubunda araştırılmıştır.

Kalp yetmezliği,⁽⁸³⁾ diyabetes mellitus,⁽⁹⁷⁾ ve akut miyokard infarktüsü⁽¹¹⁶⁾ gibi hastalıklarda kardiyak otonomik fonksiyonların bozulduğu ve bunun bir göstergesi olan KHD'nin de azaldığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Son zamanlarda azalmış KHD'nin, ani kardiyak arrest ve aritmileri belirlemede öncü olabileceğine dikkat çekilmektedir.^(14,117)

Yapılan çalışmalarda miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest durumlarında adrenalin ve noradrenalin seviyelerinin plazmada yüksek olduğu ve KHD'nin de azaldığı gösterilmiştir.⁽⁸¹⁾ KHD'nin azalması, çeşitli tipte kalp hastalıklarında mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilendirilmiştir.^(14,118) Van Hoogenhyze ve arkadaşları; KHD'nin azaldığı hastalarda ani ölüm riskinin daha fazla olduğunu vurgulamışlardır.⁽¹¹⁹⁾

Kardiyak otonomik fonksiyonlarla, anemi ilişkisi anemik hasta popülasyonunda daha önce çalışılmıştır.⁽⁹⁾ Anemi ve KHD ilişkisi; talasemi majör,^(120,121,122) vitamin B12 eksikliği⁽⁹⁸⁾ ve orak hücreli anemi^(99,123) gibi birkaç anemi tipinde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda anemili hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonlarının bozulduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte toplumda aneminin en sık nedeni olan demir eksikliği anemisine sekonder kardiyak otonomik fonksiyonlarla ilgili çok az sayıda çalışma vardır.⁽⁹⁾ Erişkinlerde aneminin, kardiyak hastalık ve ölüme katkıda bulunduğu dair kanıtlar artmaktadır.^(124,125) Örneğin; Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda aneminin,

kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu, kalp yetmezliği olan hastalarda ise morbidite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^(118,126)

Stabil koroner kalp hastalığı olan erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada; koroner kalp hastalığı olan hastalarda, ortalama KHD parametreleri anemisi olanlarda daha düşük bulunmuştur. Kalp hastalığı olan hastalarda azalmış KHD'nin, kalp hastalığından bağımsız olarak ani kardiyak ölüm ve mortalite ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Aneminin, kalp hastalıklarında KHD'nin azalmasına katkıda bulunduğu düşünülmüştür.⁽¹⁰²⁾

Yokuşoğlu ve ark. demir eksikliği anemisi olan erişkin hastalarda KHD analizini kullanarak, hastaların otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmişler. Çalışmaya 43 demir eksikliği anemisi ile 39 kontrol grubu alınmış. Ortalama kalp hızı, çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış. KHD'nin zaman aralıklı indekslerinden RMSSD haricindekiler çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş. KHD indekslerinden özellikle SDNN ve SDANN'deki azalmanın, artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktiviteye bağlı olabileceği düşünülmüş.⁽⁹⁾

Tuncer ve ark. demir eksikliği anemisi ile KHD parametreleri arasındaki ilişkiyi tanımlamak amacıyla kalp hastalığı ve kronik hastalığı olmayan erişkinlerde yaptıkları çalışmada, 23 demir eksikliği anemisi grubunu 10 sağlıklı gruba karşılaştırmışlar. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda kalp hızı önemli oranda yüksek olmasına rağmen, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KHD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış. Bu çalışma, hastanede yatan hastalarda yapıldığı için istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması hastaların sınırlı fiziksel aktivitesinin olmasına bağlanmış.⁽¹²⁷⁾

Bizim çalışmamızda; demir eksikliği anemisi, demir eksikliği ve talasemi trait hastalarında kardiyak otonom sistemin göstergesi olan kalp hızı ve KHD parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Vitamin B12 veya folik asit eksikliği, orak hücreli anemi ve kronik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmamıza demir eksikliği anemisi tanısı alan 25 hasta, demir eksikliği olan 25 hasta ve talasemi taşıyıcısı olan 25 hasta alınarak, 25 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Ayrıca demir eksikliği anemisi saptanan olgular oral demir tedavisi sonrasında tekrar değerlendirildi. Demir eksikliği anemisi ve demir eksikliği grubunda kız cinsiyetin daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Demir eksikliği anemisi grubunda ortalama kalp hızı ve minimum kalp hızı kontrol grubu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulundu. Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. KHD'nin zaman aralıklı

indekslerinden SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerleri demir eksikliği anemisi grubunda, kontrol grubu ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük bulundu. Fakat yine istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Talasemi majörlü hastalarda yapılan çalışmalarda; zaman ve frekans aralıklı KHD'nin tüm parametreleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında talasemi majörlü hastalarda önemli oranda azalma olduğu gösterilmiştir. Talasemi majörlü hastalardaki bu bulguların, kalp hastalığının prelinik evresinde azalmış sempatik aktiviteyi gösterebildiği ve kardiyak komplikasyonları saptamak amacıyla yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Kronik anemi ile karakterize talasemi majörlü hastalarda KHD'nin azalması sempatovagal aktivite bozukluğu ile açıklanmıştır.^(100,122,128) Talasemi majörlü hastalarda Hb ve Hct parametrelerindeki düzelmenin, KHD'de de düzelmeye neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır.⁽¹²⁹⁾ Bu hastalarda kardiyak fonksiyonlarda klinik bulgular olmadan da, KHD'nin zaman ve frekans aralıklı parametrelerinde erken dönemde azalma olabildiği de gösterilmiştir.^(120,121,130,131)

Literatürde talasemi majörlü hastalarda yapılmış çok sayıda KHD çalışması olmasına rağmen, talasemi trait hastaları ile ilgili olarak yapılmış çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda, demir eksikliği anemisinin eşlik etmediği 25 talasemi trait hastasında KHD parametreleri değerlendirildi. KHD'nin zaman aralıklı parametrelerinde ve kalp hızında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bu bulgu bize talasemi majörlü hastaların aksine talasemi taşıyıcılarında otonom sinir sisteminin etkilenmediğini düşündürmektedir. Talasemi taşıyıcılığının kardiyak otonomik bozukluk açısından ek bir risk yaratmadığı düşünülebilir.

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda da otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Tedavi edilmemiş pernisiyöz anemili erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında minimum, maksimum ve ortalama kalp hızı açısından anlamlı fark saptanmazken, KHD'nin zaman aralıklı parametrelerinden SDNN, SDANN ve RMSSD indeksleri B12 eksikliği olan hastalarda kontrol grubuna göre önemli oranda düşük bulunmuş. KHD'nin sempatik ve parasempatik komponentleri önemli oranda daha düşük saptanması vitamin B12 eksikliğinin otonomik disfonksiyona sebep olabileceğini düşündürmüştür.⁽⁹⁸⁾ Vitamin B12 eksikliği olan çocuklarda yapılan bir çalışmada da KHD'nin frekans aralıklı parametreleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Vitamin B12 tedavisi sonrası KHD

parametreleri kontrol grubu ile tekrar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.⁽¹³²⁾ Bizim çalışmamızda da olguların B12 ve folik asit düzeyleri kontrol edildi, düşük bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi ve gruplar arasında da fark olmadığı gözlemlendi.

Orak hücreli anemi hastalarında da kardiyak otonomik etkilenmeyi göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Orak hücre anemisi olan hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, KHD parametrelerinden SDNN, pNN50 ve RMSSD indekslerinin önemli oranda düşük olduğu görülmüştür. Bu otonomik değişikliklerin orak hücreli anemili hastalarda kan viskozitesi ve eritrosit deformabilitesi gibi değişmiş hematolojik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bu hastalarda fizyolojik bir adaptasyon olarak dokulara yeteri kadar oksijen sağlayabilmek için kan viskozitesini ve kalp hızını arttırdığı varsayılmıştır.^(123,133) Başka bir çalışmada da orak hücreli anemili hastalarda geçici hipoksiye yanıt olarak kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun bazı derecelerinin etkilendiği gösterilmiştir.⁽¹³⁴⁾

Akut lösemili hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, KHD parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lösemi grubunda daha düşük bulunmuştur. Çalışma grubunun Hb ve Hct değerlerinin daha düşük olmasının da KHD'ni etkileyebileceği düşünülmüştür. Akut lösemilerde KHD'nin azaldığı ve bununla ventriküler aritmi riskini arttırabildiği vurgulanmıştır.⁽¹³⁵⁾

Brucks ve ark. kalp yetmezliği ve ejeksiyon fraksiyonu normal olan 137 erişkin hastada anemi sıklığını ve etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada; hemogloblin konsantrasyonu ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında önemli korelasyon olduğunu görmüşlerdir.⁽¹³⁶⁾

Bizim çalışmamızda da; demir eksikliği anemisi grubu ile Hb ve Hct düzeyi normal olup demir depoları azalmış olan demir eksikliği grubu karşılaştırıldığında, demir eksikliği anemisi grubunda ortalama kalp hızının daha yüksek, KHD parametrelerinin daha düşük olduğu görüldü. Bu durum bize kardiyak otonom sinir sistemi disfonksiyonu açısından depo demirinden ziyade Hb ve Hct değerlerinin daha önemli olabileceğini göstermektedir. Literatürde demir eksikliği olup anemik olmayan hastalarda yapılmış çalışma yoktur. Demir eksikliği grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında Hb ve Hct değerlerinde farklılık olmadığından dolayı KHD parametrelerinde ve ortalama kalp hızında da hiçbir değişiklik olmadığı görüldü.

Anemisi olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, otonomik fonksiyonu değerlendirmek için erişkinlerde yapılan bir çalışmada; 16 kronik böbrek yetmezlikli hastaya başlangıç döneminde ve hemoglobin değerleri normale döndükten sonra (eritropoetin tedavisi sonrası) KHD analizi yapılmıştır. Başlangıç döneminde tedavi almamış olan hastalarda yapılan zaman aralıklı KHD analizi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Eritropoetin tedavisi ile hemoglobin değerleri normale döndükten sonra tekrarlanan KHD parametrelerinde, ilk yapılan değerlere göre yükseklik olduğu görülmüştür. KHD parametreleri azalmış olan hastaların otonomik fonksiyonlarının da bozulmuş olduğu düşünülmüştür.⁽¹³⁷⁾ Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada ise aneminin, KHD'deki azalmanın bağımsız ve ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.⁽¹³⁸⁾

Bizim çalışmamızda; demir eksikliği anemisi olan 25 hastaya 4 aylık oral demir tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesi hematolojik, biyokimyasal ve KHD parametreleri bakılarak tedavi sonrası ile karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ile sonrası arasında hastaların hematolojik, biyokimyasal ve KHD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Tedavi öncesine göre hastaların Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC gibi hematolojik parametreleri ve demir, ferritin gibi biyokimyasal parametreleri tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası KHD parametreleri karşılaştırıldığında; ortalama kalp hızı ve minimum kalp hızı tedavi sonrası istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulundu. SDANN, SDNN, RMSSD, pNN50 gibi zaman aralıklı KHD parametreleri, tedavi öncesinde tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Bu da daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumlu şekilde demir eksikliği anemisinde kardiyak otonomik fonksiyonların etkilendiğini göstermektedir. Altta yatan başka kronik hastalığı olmayan hastalarda bile aneminin tek başına KHD'de azalmaya neden olabileceği gösterildi.

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir tedavisi sonrası Hb parametrelerinde önemli oranda düzelme gözlenirken aynı zamanda KHD parametrelerinde de düzelme olduğu görüldü. Bu da sempatovagal dengede gelişme olduğunu göstermektedir. KHD'nin bütün parametreleri ile Hb, Hct düzeyleri arasında önemli oranda korelasyon olduğu belirlendi. Bu bulgular demir tedavisinin hemoglobini yükseltip anemiye düzelterek kardiyak parasempatik aktiviteyi arttırdığını düşündürmektedir. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda, aneminin düzeltilmesinin, sempatovagal dengeyi düzelttiği kardiyak otonomik etkilenmenin önlenebileceğini düşündürmektedir.

Literatürde Hb ve Hct değerlerinin daha düşük olmasının KHD'ni etkileyebileceği ve bu parametrelerdeki düzelmenin de KHD'de düzelmeye neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^(129,135) Bu sebepten dolayı demir eksikliği anemisi olan hastalar, Hb değerlerine göre kendi içinde tekrar gruplandırılarak KHD açısından değerlendirildi. İlk olarak hastalar tedavi öncesi Hb değerlerine göre karşılaştırıldı. Hb değeri <8 g/dl olan hastaların KHD parametrelerinin tümü, Hb değeri > 8 g/dl olan hastalara göre daha düşük bulundu. Hb değeri yükseldikçe KHD parametrelerinden SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerlerinin yükseldiği gözlemlendi. Fakat SDNN indeksi dışındakilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ortalama kalp hızında ve minimum kalp hızında Hb değeri yükseldikçe azalma olduğu görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması, bu incelemenin sadece demir eksikliği anemisi grubunda (25 hasta) yapıldığı için vaka sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Demir eksikliği anemisi grubundaki hemoglobin değeri < 8 g/dl olan hastalar tedavi sonrası KHD açısından tekrar değerlendirildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrasında KHD'nin tüm parametrelerinde yükselme olduğu görüldü. SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,026, p=0,041, p=0,020). Demir eksikliği anemisi grubundaki tüm hastaların hematolojik, biyokimyasal parametreleri ile KHD indeksleri korelasyon testi ile karşılaştırıldığında, demir ve ferritin değerlerinin KHD'de anlamlı rolü olmamasına karşın Hb ve Hct parametrelerinin SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 indeksleri ile ilişkili olduğu görüldü.

Literatürde demir eksikliği anemisinde sempatik aktivitenin daha baskın olduğu belirtilmektedir. Bu da; bu hasta grubunda gelecekteki kardiyovasküler hastalık ve aritmiye bağlı ölümler ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu hipotezin de gelecekte morbidite ve mortalite çalışmaları ile araştırılması gerekmektedir.⁽¹³⁹⁾ Müller ve ark. yaptığı bir çalışmada anemik hastalarda plazma katekolamin ve alfa reseptör yoğunluk seviyelerindeki artışın sempatik aktiviteyi desteklediği gösterilmiştir.⁽¹⁴⁰⁾

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan hastalarda otonomik sempatik ve parasempatik sinir aktivitesinde etkilenme olduğu, demir tedavisi sonrasında da bu etkilenmenin düzeldiği gösterildi. KHD parametrelerinin, demir eksikliği anemisi ile ilişkili olduğu belirtilerek, demir eksikliği anemisi olan hastalarda tedavi ile KHD parametrelerinde artış saptandı.

KHD analizi, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda otonomik aktiviteyi değerlendirmek için güvenilir bir tekniktir. Yine de; demir eksikliği anemisi olan hastalarda kullanımı tam olarak araştırılmamıştır. Önceki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde doku oksijen ihtiyacının artması, sempatik aktivitede artış ve parasempatik aktivitede azalma ile sonuçlanabildiği sonucuna varılabilir.

Diyabetik otonomik nöropatinin erken teşhisi ve miyokardiyal infarktüs sonrası hastalarda riski belirleme haricinde KHD'nin klinik kullanımı sınırlıdır. Bu araştırmalara rağmen KHD'nin fizyolojik mekanizmaları tartışılan bir konu olmaya devam etmektedir. Bu nedenden dolayı KHD'deki değişiklikler çoğu zaman tahmin edilemez, çeşitli klinik durumlarda bireysel araştırmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bu veriler ve bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda çocukluk çağının en sık hastalıklarından biri olan demir eksikliği anemisinde otonom sinir sisteminde çeşitli bozukluklar olabileceği görülmektedir.

Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı sonuçlar bulunmamış olması örnek büyüklüğünün küçük olması ile açıklanabilir. Zira demir eksikliği anemisi grubunda tüm KHD parametrelerinin ortalama değerlerinin daha düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca demir tedavisi öncesi ve sonrası KHD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan hastalarda ortalama kalp hızı ve sempatik aktivitenin arttığı, parasempatik aktivite azaldığı ve sempatovagal dengenin bozulduğu görüldü. Literatürde özellikle demir eksikliği anemisi olan çocuklarda yapılmış fazla çalışma olmadığı göz önüne alındığında çalışmamızın bu konuda önemli veriler sunduğu ortadadır.

Her yaş grubunda oldukça sık rastladığımız demir eksikliği ve anemisinin tüm organ ve sistemler üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir. Bu çalışmada diğer yönden sağlıklı çocuklarda bile subklinik kardiyak etkilenmelerin olabileceği gösterilmiş ve erkenden tanı ve tedavinin önemi bir kez daha vurgulanmak istenmiştir.

6. SONUÇLAR

Demir eksikliği anemisi, talasemi taşıyıcılığı ve demir eksikliği olan çocuklarda kardiyak otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla yaptığımız çalışmanın sonuçları;

- 1- Demir eksikliği anemisi olan hastalar kalp hızı değişkenliği açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kalp hızı değişkenliğinin tüm parametreleri demir eksikliği anemisi grubunda daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmamıştır ($p > 0,05$).
- 2- Demir eksikliği olan hastalar (hemoglobin ve hematokrit değeri normal olan) kalp hızı değişkenliği açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kalp hızı değişkenliği parametrelerinde iki grup arasında farklı sonuçlar elde edilmemiştir ($p > 0,05$).
- 3- Talasemi taşıyıcılığı olan hastalar kalp hızı değişkenliği açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kalp hızı değişkenliği parametrelerinde yine iki grup arasında farklı sonuçlara rastlanmamıştır ($p > 0,05$).
- 4- Demir eksikliği anemisi tanısı konularak demir tedavisi verilen hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası hematolojik parametreler yönünden karşılaştırıldığında; tedavi sonrası tüm hematolojik parametrelerde yükselme olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).
- 5- Demir eksikliği anemisi tanısı konularak demir tedavisi verilen hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırıldığında; tedavi sonrası serum demiri ve ferritin değerlerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).
- 6- Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırıldığında; SDNN 24 h, SDANN, SDNN index, RMSSD ve pNN50 indekslerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0,05$).
- 7- Demir eksikliği anemisi grubunda ortalama ve minimum kalp hızının tedavi öncesine göre tedavi sonrası anlamlı derecede azaldığı görülmüştür ($p < 0,05$).

- 8- Demir eksikliği anemisi grubunda maksimum kalp hızı tedavi öncesine göre tedavi sonrasında daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).
- 9- Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi hemoglobini $< 8\text{g/dl}$ olan hastaların kalp hızı değişkenliği parametrelerinin tümünün hemoglobini $> 8\text{g/dl}$ olan hastalardan daha düşük olduğu görülmüştür. Fakat sadece SDNN indeksinde anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,042$).
- 10- Demir eksikliği anemisi grubundaki hastalarda hemoglobin değeri yükseldikçe kalp hızı değişkenliği parametrelerinin tümünün yükseldiği gözlenmiştir.
- 11- Demir eksikliği anemisi grubunda tedavi öncesi hemoglobini $< 8\text{g/dl}$ olan hastaların ortalama kalp hızının hemoglobini $> 8\text{g/dl}$ olan hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,170$).
- 12- Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobini $< 8\text{g/dl}$ olan hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızı değişkenliği açısından karşılaştırıldığında; bütün parametrelerde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında yükselme olduğu görülmüştür. SDNN, RMSSD ve pNN50 indekslerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$, $p=0,041$, $p=0,020$).
- 13- Demir eksikliği anemisi grubunda hemoglobin ve hematokrit değerlerinin kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDNN, RMSSD ve pNN50 değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür ($p = 0,003$, $p = 0,007$, $p = 0,008$).
- 14- Demir eksikliği anemisi grubunda demir ve ferritin değerlerinin kalp hızı değişkenliği parametreleri ile korelasyon göstermediği gözlenmiştir ($p > 0,05$).
- 15- Demir eksikliği anemisi olan hastalarda hemoglobin değeri $< 8\text{g/dl}$ olanlar kalp hızı değişkenliği indeksleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kalp hızı değişkenliği parametrelerinden SDANN, SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 değerlerinin tümünün kontrol grubuna göre çok daha düşük olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak bakıldığında ise SDNN indeksi, RMSSD ve pNN50 parametrelerinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır ($p=0,024$, $p=0,040$, $p=0,023$).
- 16- Farklı hemoglobin değerlerine sahip olan demir eksikliği anemisi grubundaki tüm hastalar kalp hızı değişkenliği açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, hemoglobin değeri $< 8\text{g/dl}$ olan hastalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma neticesinde demir eksikliği anemisi olan hastalarda Holter EKG kayıtlarından elde edilen kalp hızı değişkenliği parametrelerindeki azalma otonomik aktivitede etkilenme olduğunu ve tedavi sonrası hematolojik parametreler normal değerlere ulaştığında bu otonomik aktivitedeki etkilenmenin de düzeldiği görülmüştür. Hemoglobin ve hematokrit değerleri normal olan demir eksikliği grubunda ve hafif azalmış olan talasemi taşıyıcılığı grubunda kalp hızı değişkenliği parametrelerinin etkilenmediği görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Karakaş Z, Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 2.2B. İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri 2010; 1297-1310.
2. Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. *Pediatrics* 2003; 112: 846-854.
3. Dallman PR, Yip R, Oski FA. Iron deficiency and related nutritional anemias. *Hematology of Infancy and Childhood*, 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1993; 413-450.
4. Nelson Testbook of Pediatrics, Türkçe çeviri Dr. Akçay T 2008: 1614-1634
5. Guyton A, Tıbbi Fizyoloji Çev. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Cilt 1.3. B İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1989; 59-71.
6. Karahan Z, İltümür K, Toprak N. Kalp yetersizliği ve anemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2006; 34: 59-65.
7. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. *Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd Ed. Churchill Livingstone. 2000: 33-49.
8. Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Wintrobe's clinical hematology*. 9th ed. Philadelphia: Lea & Fabiger; 1993: 808-810.
9. Yokuşoğlu M, Nevruz O, Baysan O, Demirkol S, Uzun M, Avcu F, et al. The altered autonomic nervous system activity in iron deficiency anemia. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 212: 397-402.
10. Akgül F, Batyraliev T, Pershukov I. Kalp hastalıklarında kalp atım hızı değişkenliği. *Türk J Cardiology* 2007; 10: 25-33
11. La Rovere MT. Heart Rate Variability. *Türk aritmi, pacemaker ve elektrofizyoloji dergisi* 2007; 5: 26-29.
12. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 36-44.
13. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88-101.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement,

- physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996; 93: 1043-1065.
15. Hamaas A, Lip GYH, Macfadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med* 2004; 36: 448-461.
 16. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-484.
 17. Donovan A, Andrews N.C. The molecular regulation of iron metabolism, *Hematol. J* 2004; 5: 373-380.
 18. Donovan A, Brownlie A, Dorschner MO. The zebrafish mutant gene chardonay encodes divalent metal transporter 1. *Blood* 2003; 100: 4655-4659.
 19. Finch CA, Huebers AH. Iron Metabolism. *Clin Physio Biochem* 1986; 4: 5-10.
 20. Gümrük F, Altay Ç. Demir Metabolizması ve Demir Eksikliği Anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi*; 1995; 3: 265-272.
 21. Andrews NC, Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 6 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2003; 6: 456-497.
 22. Baynes RD. Refining the assessment of body iron status. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 793-794.
 23. Adamson J.W, Kasper D.L, Fauci A.S, Longo D.L, Braunwald E, Hauser S.L, Jameson J.L.: Iron Deficiency And Other Hypoproliferative Anemias Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2005; 586-592.
 24. Kern W.F. : Çeviri: Ferhanoğlu B. Demir Eksikliği Anemisi. In: PDQ Hematoloji, 1. baskı, 49-58, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005.
 25. Aron A. Does plasma transferrin regulate iron absorption? *Scandinavian Journal of Haematology* 1985; 35: 451-454.
 26. Kınık S, Altay Ç. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Pediatric Gelişmeler Ankara* 1999; 745-765.
 27. Conrad ME, Umbreit JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 29: 336-355.
 28. Lum JB. Infante AJ et al. Transferrin synthesis by inducer. *J Clin invest* 1986; 3: 41-49.

29. Huebers HA, Finch CA. The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1997; 67: 520-582.
30. Virgil F. Iron metabolism in. Ernest B, Barrys C, Marshalla L, Thomas J editörs. *Williams Hematology sixth edition*. McGraw-Hill Medical publication division, Newyork. 2001; 24: 295-302.
31. Breuer W, Ermers MJJ, Pootrakul P. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assesing chelation therapy. *Blood* 2001; 97: 792-798.
32. Cin S. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *Çocuk Hastalıkları*. Antıp A.S.Ankara 1997: 301-316.
33. Virgil F, Ernest B, Barrys C, Marshalla L, Thomas J. Iron metabolism. *Williams Hematology sixty edition*. McGraw-Hill Medical publication division, Newyork. 2001; 24: 295-302.
34. Eisenstein R.S, Ross K.L. Novel roles for iron regulatory proteins in the adaptive response to iron deficiency, *J Nutr* 2003; 133: 1510-1516.
35. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new Mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is over expressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276: 7811-7819.
36. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron Homeostasis and the assesment of the iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.
37. Leong W-I, Lonnerdal B, Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorbtion. *J Nutr* 2004; 134: 1-4.
38. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. A rapid decrease in the expression of DMT1 and Dcytb but not Ireg1 or hephaestin explains the mucosal block phenomenon of iron absorbtion. *Gut* 2003; 52: 340-346.
39. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, et al. Effect of hepcidin on intestinal iron absorbtion in mice. *Blood* 2004; 103: 3940-3944.
40. Yeh K.Y, Yeh M, Glass J. Hepcidin regulation ferroportin1 expression in the liver and intestine of the rat, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver* 2004; 286: 385-394.
41. Carpenter CE, Mahoney A W. Contributions of heme and non-heme iron to human nutrition. *Crit. Rev. Food Ser. Nutr.* 2002; 31: 333-367.
42. Sherwood RA, Pippard MJ, Peters TJ. Iron Homeostasis and the assesment of the iron status. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 693-708.

43. Musaiger AD. Iron Deficiency anemia among children and pregnant women in the Arab Gulf Countries the needd for action. Nutr Health abstract 2002; 16: 161-171.
44. Sküme BS, Fiowers CH, Cook TD. Serum transferrin receptor. A quantitative measure of tissue iron deficiency. Blood 1999; 75: 1870-1876.
45. Andrews NC. The molecular regulation of iron metabolism. Fifth Congress of the European Haematology Association. Birmingham, UK 2000; 191-196.
46. Garby L, Sjölin S. Studies on erythrokinetics in infancy IV. The longterm behavior of radioiron in circulating foetal and adult hemoglobin and its faecal excretion. Acta Pediatr Scand 2001; 53: 33-42.
47. Yıldız İ. Demir eksikliği anemisi. 39. Türk Pediatri Kongresi Konuşma Metinleri ve Bildiri Özetleri 2003: 357-364.
48. Teziç T, Gedik Y, Kumandaş S ve ark. Trabzon merkez ve köylerindeki 12-17 yaş grubu demir eksikliği prevalansı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1990; 33: 209-218.
49. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde anemi görülme sıklığı ve nedenleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.1994; 37: 267-271.
50. Onağ A, Taşyenen V.Ü. Manisa yöresinde demir eksikliği anemi prevalansı ve demir eksikliği anemisinde tarama testi olarak rutin hemogram, RDW ve ferritinin kullanımı. 2006.
51. Lee GR, Foerster J, Lukens J. Iron deficiency and iron deficiency anemia in Lee GR Wintrobe's Clinical Hematology 10th edition. Mess Publications pennsylvania, 1999; 979-1011.
52. Atıcı A, Güneşer S, Alparslan N, et al. Iron deficiency in infancy: Influencing factors. Ann Med Sci 1993; 2: 31-34.
53. Gorten MK and Cross ER. Iron metabolism in premature infants. II. Prevention of iron deficiency. J Pediatr 1994; 64: 509-515.
54. Person RN Jr, Holt PR, et al. Aspirin and gastrointestinal bleeding. Cloromate 51 blood loss studies. Am J Med 1991; 31: 259-265.
55. Soekarjo DD, de Pee S, Bloem MW, Tjiong R, et al. Socio-economic status and puberty are the main factors determining anaemia in adolescent girls and boys in East Java, indonesia. Eur J Clin Nutr 2001; 55: 932-939.
56. Cook JD, Skikne BS. Iron deficiency: definition and diagnosis. Journal of Internal Medicine 2000; 226: 349-355.

57. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131: 649-668.
58. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Development* 1998; 69: 24-36.
59. Lozoff B, Brittenham GM. Developmental deficits in iron-deficient infants: Effects of age on severity of iron lack. *J Pediatr* 1992; 101: 948-952.
60. Naiman JL, Oski FA. The gastrointestinal effects of iron deficiency anemia. *Pediatrics* 2000; 33: 83-89.
61. Soyca LY. Çocukta anemiye yaklaşım: Sınıflama ve Ayırıcı Tanı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemi Sempozyumu; 2001.
62. Dallman PR. Diagnosis of anemia and iron deficiency: analytic and biologic variation of laboratory test. *Am J Clin Nutr* 2004; 39: 937.
63. Walters MC, Abelson HT. Interpretation of the complete blood count. *Pediatric Clinics of North America* 1996; 43: 599-622.
64. Aslan D, Gümrük F, Gürgey A, Altay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol* 2002; 69: 31-33.
65. Kolıgo Y, Nıslhısatı T, et al. Circulating transferrin receptor in human serum. *Br J Hematol*. 1996; 64: 2227.
66. Tüzmen Ş, Schechter A.N.: Genetic diseases of hemoglobin: diagnostic methods for elucidating β -Thalassemia mutations. *Blood*.2001; 15: 19-29.
67. Borgna-Pignatti C. Galanello R.: Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.2004; 1319-1365.
68. Weatherall D. The Thalassemias: The Role of Molecular Genetics in an Evolving Global Health Problem. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 385-392.
69. Kattamis C, Panayotis L, Metaxotou-Mavromati A, Matsaniatis NJ.: Serum iron and unsaturated iron binding capacity in beta-thalassemia trait: their relation to the level of haemoglobins A, A2 and F. *Med Gen*. 1974; 9: 154-159.
70. Wasi P, Disthasongchan P, Na-Nakorn SC.: The effect of iron deficiency on the levels of haemoglobin A2. *J Lab Clin Med*.1968; 71: 85-91.
71. Eldibany MM, Totonchi KF, Joseph NJ, Rhone D.: Usefulness of Certain Red Blood Cell Indices in Diagnosing and Differentiating Thalassemia Trait From Iron-Deficiency Anemia. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111(5): 676-682.

72. Fargion S, Taddei MT, Cappellini MD, Piperno A, Fiorelli G.: The Iron Status of Italian Subjects with Beta-Thalassemia Trait. *Acta Haematologica*. 1982; 68(2): 109-114.
73. Forget BG, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. *Thalassemia Syndromes*. Hematology, Basic Principles and Practise. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Company. 2000; 485-506.
74. Guyton, Tibbi Fizyoloji, 10. Baskı. Nobel Tıp Kitapları, İstanbul, 2001.
75. Toledo E. Linear and nonlinear characteristics of the human ECG as markers for cardiovascular functioning. PHD Thesis Tel Aviv University, Israil 2002.
76. Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nevre abnormality. *Diabetologica* 1977; 13: 137-140.
77. Pieper SJ, Hammill SC. Heart Rate Variability tecnique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-964.
78. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber H, Jennings RB,. *The heart and cardiovascular system*. Raven Press, New York 1986: 403.
79. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87: 814-826.
80. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests:10 years experience in diabetes. *Diabetic Care* 1985; 8: 491.
81. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262.
82. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-1074.
83. Brunner-La-Rocca HP, Esler MD, Jennings GL, Kaye DM. Effect of cardiac sympathetic nervous activity on mode of death in congestive heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1136-43.
84. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, Mancia G. Body weigth reduction sympathetic nerve traffic and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation*. 1998; 97; 2037-2042.

85. Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic Modulation of cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife I (eds). *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside*. W.B. Saunders, Philadelphia 2000: 300-314.
86. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 65-69.
87. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193.
88. Açıkgöz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji* 1996; 3: 275-278.
89. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10: 487-498.
90. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127: 1376-1381.
91. Bigger JT, Fleiss JL, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 891-898.
92. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238-245.
93. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 327-334.
94. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL. Regional sympathetic denervation following myocardial infarction in humans detected non invasively using 1-123 metaiodobenzylguanadine. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1519-1526.
95. Singh GK, Greenberg SB, Yap YS, Delany DP, Keeton BR, Monro JL. Right ventricular function and exercise performance late after primary repair of tetralogy of Fallot with transannular patch in infancy. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 1378-1882.
96. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 42: 141-148.
97. Surwit RS, Feinglos MN. Stress and autonomic nervous system in type II diabetes: a hypothesis. *Diabetes Care*. 1988; 11: 83-85.

98. Sözen A.B, Demirel Ş, Akkaya V, Kudat H, Tükek T, Yeneral M, Özcan M, Güven O, Korkut F. Autonomic dysfunction in vitamin B12 deficiency: a heart rate variability study. *J. Auton Nerv. Syst.* 1998; 71: 25-27.
99. Romero Mestre J.C, Hernandez A, Agramonte O, Hernandez P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? *Clin. Auton. Res.* 7, 121-125.
100. Gürses D, Ülger Z, Levent E, Aydınok Y, Özyürek AR. Time domain heart rate variability analysis in patients with thalassaemia major *Acta Cardiol.* 2005; 60: 477-481.
101. Turner LR, Premo DA, Gibbs BJ, Heathway ML, Motsko M, Sappington A. Adaptations to iron deficiency: cardiac functional responsiveness to norepinephrine, arterial remodeling, and the effect of beta-blockade on cardiac hypertrophy. *BMC Physiol.* 2002; 2: 1.
102. Gehi A, Ix J, Shlipak M, Pipkin SS, Whooley MA. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the Heart and Soul study). *Am J Cardiol.* 2005; 95: 1474-1477.
103. Bigger J.T, Fleiss J.L, Steinman R.C, Rolnitzky L.M, Schneider W.J, et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1936-1943.
104. Eckberg DL. Sympathovagal balance: A critical appraisal. *Circulation* 1997; 96: 3224-3232.
105. Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I, et al. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiol Int* 1997; 14: 597-606.
106. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero G, Cerutti F, Carra R, Veglio F. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res.* 2001; 11: 87-91.
107. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari M.R, Vandeia I, Finardi G, Fratino P. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation*, 1992; 86: 1443-1452.
108. Sands K.E, Appel M.L, Lilly L.S, Schoen F.J, Mudge G.H, Cohen R.J. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation*, 1989; 79: 76-82.

109. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhashi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 1162-1167.
110. Inoue K, Miyake S, Kumashiro M, Ogata H, Yoshimura O. Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am. J. Physiol.* 1990; 258: 1722-1726.
111. Dundaroz M.R, Denli M, Uzun M, Aydın H.I, Sarıcı S.U, Yokuşoğlu M, Ülgen S. Analysis of heart rate variability in children with primary nocturnal enuresis. *Int. Urol. Nephrol.* 2001; 32: 393-397.
112. Yokuşoğlu M, Öztürk S, Uzun M, Baysan O, Demirkol S, Çalışkaner Z, Dundaroz R, Sağ C, Karaayvaz M, Işık E. The heart rate variability in patients with allergic rhinitis. *Mil. Med.* 2007; 172: 98-101.
113. Oka T, Matsukura M, Okamoto M, Harada N, Kitano T, Miike T, Futatsuka M. Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients: assessment of heart rate variability. *Tohoku J. Exp. Med.* 2002; 198: 215-221.
114. Adamson P.B, Huang M.H, Vanoli E, Foreman R.D, Schwartz P.J, Hull S.S, Jr. Unexpected interaction between β -adrenergic blockade and the heart rate variability before and after myocardial infarction: a longitudinal study in dogs at high and low risk for sudden death. *Circulation.* 1994; 90: 976-982.
115. Zuanetti G, Latini R, Neilson J.M.M, Schwartz P.J, Ewing D.J, the Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 604-612.
116. Casolo G.C, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, Sulla A, Lazzarini S. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation.* 1992; 85: 2073-2079.
117. Stein KM, Borer JS, Hochreiter C, Okin PM, Herrold EM, Devereux RB, et al. Prognostic value and physiological correlates of heart rate variability in chronic severe mitral regurgitation. *Circulation.* 1993; 88: 127-135.
118. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation.* 2005; 112: 1121-1127.
119. Van Hoogenhuyze D, Martin GJ, Weiss JS, Schaad J, Fintel D, Singer DH. Heart rate variability. An update. *J Electrocardiol* 1989; 22: 204-208.

120. De Chiara B, Crivellaro W, Sara R, Ruffini L, Parolini M, Fesslova V, et al. Early detection of cardiac dysfunction in thalassemic patients by radionuclide angiography and heart rate variability analysis. *Eur J Haematol.* 2005; 74: 517-522.
121. Franzoni F, Galetta F, Di Muro C, Buti G, Pentimone F, Santoro G. Heart rate variability and ventricular late potentials in beta-thalassemia major. *Haematologica,* 2004; 89: 233-234.
122. Veglio F, Melchio R, Rabbia F, Molino P, Genova G.C, Martini G, Schiavone D, Piga A, Chiandussi L. Blood pressure and heart rate in young thalassemia major patients. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 539-547.
123. Connes P, Martin C, Barthelemy JC, Monchanin G, Atchou G, Forsuh A, et al. Nocturnal autonomic nervous system activity impairment in sickle cell trait carriers. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006; 26: 87-91.
124. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. *Tex Heart Inst J.* 2006; 33: 340-344.
125. Petering DH, Stemmer KL, Lyman S, Krezoski S, Petering HG. Iron deficiency in growing male rats: a cause of development of cardiomyopathy. *Ann Nutr Metab.* 1990; 34: 232-243.
126. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154-2169.
127. Tuncer M, Güneş Y, Güntekin U, Gümrukçuoğlu H.A, Eryonucu B, Güler N, Dilek İ, Demir C. Heart Rate Variability in Patients with Iron Deficiency Anemia *Arq Bras Cardiol.* 2009; 92: 368-371, 385-388, 400-403.
128. Engle MA. Cardiac involvement in Cooley's anemia. *Ann NY Acad Sci* 1964; 119: 694-702.
129. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, Martin M, Koren G, Cohen AR. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 574-578.
130. Kardelen F, Tezcan G, Akçurin G, Ertuğ H, Yeşilipek A. Heart Rate Variability in Patients with Thalassemia Major *Pediatr Cardiol.* 2008; 29: 935-939.
131. Rutjanaprom W, Kanlop N, Charoenkwan P, Sittiwangkul R, Srichairatanakool S, Tantiworawit A, Phrommintikul A, Chattipakorn S, Fucharoen S, Chattipakorn N.

- Heart rate variability in beta-thalassemia patients *European Journal of Haematology* 2009; 83: 483-489.
132. Aytemir K, Aksöyek S, Büyükaşık Y, Haznedaroğlu I, Atalar E, Özer N, Övünç K, Özmen F, Oto A. Assessment of autonomic nervous system functions in patients with vitamin B12 deficiency by power spectral analysis of heart rate variability *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000; 23: 975-978.
133. Romero Mestre J.C, Hernandez A, Agramonte O, Hernandez P. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia: a possible risk factor for sudden death? *Clinical Autonomic Research.* 1997; 7: 121-125.
134. Sangkatumvong S, Coates TD, Khoo MC Abnormal autonomic cardiac response to transient hypoxia in sickle cell anemia *Physiol Meas.* 2008; 29: 655-668.
135. Nevruz O, Yokuşoğlu M, Uzun M, Demirkol S, Avcu F, Baysan O, Koz C, Çetin T, Sağ C, Ural A.U, Işık E. Cardiac Autonomic Functions are Altered in Patients with Acute Leukemia, Assessed by Heart Rate Variability *Tohoku J. Exp. Med.* 2007; 211: 121-126.
136. Brucks S, Little WC, Chao T, Rideman RL, Upadhy B, Wesley-Farrington D, Sane DC Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1055-1057.
137. Furuland H, Linde T, Englund A, Wikström B, Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization *JNEPHROL* 2008; 21: 45-52.
138. Tamura K, Tsuji H, Nishiue T, Yajima I, Higashi T, Iwasaka T. Determinants of heart rate variability in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 602-606.
139. Vaishnav S, Stevenson R, Marchant B, Lagi K, Ranjadayalan K, Timmis A.D. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 653-657.
140. Muller R, Steffen H.M, Brunner R, Saric J, Pollok M, Baldamus C.A, Kaufmann W. Changes in the alpha adrenergic system and increase in blood pressure with recombinant human erythropoietin therapy for renal anemia. *Clin. Invest. Med.* 1991; 14: 614-622.