



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN ÇOCUKLARDA TEDAVİ
ÖNCESİNDE VE SONRASINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Grv. Dr. Merve HİÇYILMAZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ayhan PEKTAŞ

AFYONKARAHİSAR 2018

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN ÇOCUKLARDA
TEDAVİ ÖNCESİNDE VE SONRASINDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Merve HİÇYILMAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ayhan PEKTAŞ

AFYONKARAHİSAR 2018

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Demir Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Tedavi Öncesinde ve Sonrasında Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Merve HİÇYILMAZ

Tez Savunma Tarihi: 21.09.2018

Tez Kabul Tarihi: 21.09.2018

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayhan PEKTAŞ

İş bu çalışma jürimiz tarafından ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan
Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ

Üye
Doç.Dr. Ayhan PEKTAŞ

Üye
Doç.Dr. Ebru Yılmaz KESKİN

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Çocuk sağığı ve hastalıkları uzmanlığı eğitimim süresince eğitime katkıda bulunan, tezimi hazırlarken her aşamada büyük katkısını ve desteğini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Ayhan PEKTAŞ'a,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Ayşegül BÜKÜLMEZ, Doç. Dr. Tolga Altuğ ŞEN, Doç. Dr. Ahmet Afşin KUNDAK, Dr. Öğretim Üyesi İbrahim EKER ve Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Tolunay OFLU'ya,

Sonsuz desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlık eğitimim süresince yaşamın karşıma çıkardığı zorluklarla baş edebilmem için beni gayretlendiren kıymetli eşim Murat HİÇYILMAZ'a,

Tüm hayatım boyunca yanımda olmaktan asla vazgeçmeyen, sevgisini üzerimden eksik etmeyen çok kıymetli babam Mustafa ALOŞ, annem Ayşe ALOŞ, abim Murat ALOŞ'a,

Her türlü yükü birlikte paylaştığım bölümdeki değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine ve personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar ÇİZELGESİ	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ.....	VI
I.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.GENEL BİLGİLER	2
2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ	2
2.1.1. Demir Metabolizması.....	3
2.1.1.1. Gelişimsel Hematopoez	3
2.1.1.2. Eritropoez	4
2.1.1.3. Hemoglobin Yapısı ve Fonksiyonları.....	4
2.1.1.4. Demir	5
2.1.1.5. Ferritin.....	6
2.1.1.6. Transferrin.....	6
2.1.1.7. Demir Dağılımı ve Depolanması	8
2.1.1.8. Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesinin Moleküler Kontrolü.....	9
2.1.1.9. Sistemik Demir Düzenlenmesinin Kontrolü.....	9
2.1.2. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri	10
2.1.3. Demir Eksikliği Anemisi Evreleri.....	12
2.1.4. Klinik Bulgular.....	12
2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı	14
2.1.6. Ayırıcı Tanı	16
2.1.7. Tedavi.....	18
2.1.7.1. Oral Tedavi	19
2.1.7.2. Parenteral Tedavi	20
2.1.7.3. Tedaviye Yanıt.....	20

2.1.8. Demir Eksikliği Anemisinden Korunma	21
2.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	22
2.2.1. Otonom Fonksiyonların Değerlendirilmesi	22
2.2.1.1. Sempatik ve Parasempatik Sistem	22
2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi	23
2.2.2.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Zaman Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları	24
2.2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. ETİK ONAM	28
3.2. ÇALIŞMA TASARIMI	28
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
IV. BULGULAR	31
4.1 HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ.....	31
4.2. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HEMATOLOJİK PARAMETRELER	32
4.3. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI EKOKARDİYOĞRAFİ PARAMETRELERİ.....	34
4.4. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	35
V. TARTIŞMA	43
VI. ÖZET	51
VII. ABSTRACT	53
VIII. SONUÇLAR	55
IX. KAYNAKLAR.....	57
X. EKLER.....	71

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

Sayfa

Tablo I: Demir Eksikliği Anemisinin Evreleri	12
Tablo II: Yaşa ve Cinsiyete Göre Hemoglobin, Hematokrit ve Ortalama Eritrosit Hacmi Değerleri	16
Tablo III: Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısında Kullanılan Testler	18
Tablo IV: Kalp Hızı Değişkenliğinin Zaman Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları	26
Tablo V: Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları	27
Tablo VI: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	31
Tablo VII: Tedavi Öncesi ve Sonrasında Hematolojik Parametreler.....	32
Tablo VIII: Tedavi Öncesi ve Sonrası Ekokardiyografi Parametreleri.....	34
Tablo IX: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri	35
Tablo X: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Parametreleri	36
Tablo XI: Tedavi Öncesinde Hematoloji ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Korelasyonu.....	37
Tablo XII: Tedavi Sonrasında Hematoloji ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Korelasyonu.....	39
Tablo XIII: Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup 1 ve Grup 2 için Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri.....	40
Tablo XIV: Grup 1 için Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri	41
Tablo XV: Grup 2 için Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri	41

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Hastaların Yaş Dağılımı	31
Şekil 2: Hastaların Cinsiyet Dağılımı	32
Şekil 3: Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametreler	34
Şekil 4: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri.....	36
Şekil 5: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Parametreleri	37
Şekil 6: En Düşük Kalp Hızı-Hemogloblin ve Ortalama Kalp Hızı-Eritrosit Dağılım Genişliği Korelasyonu	38
Şekil 7: En Yüksek Kalp Hızı-Demir, En Yüksek Kalp Hızı-Transferrin, RMSSD-Transferrin Korelasyonları	39

KISALTMALAR LİSTESİ

DEA: Demir eksikliği anemisi

DMT1: Divalan metal transporter 1

EKG: Elektrokardiyografi

Hb: Hemoglobin

HF: Yüksek frekans

IRE: Demir duyarlı eleman

IRIDA: Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi

IRP: Demir düzenleyici protein

KHD: Kalp hızı değişkenliği

LF: Düşük frekans

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

NN: Normal-normal aralıkları

NN50: Tüm kayıt boyunca ardışık olup 50 milisaniyeden büyük fark olan NN aralıklarının sayısı

OSS: Otonom sinir sistemi

PNN30(%): 24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN intervalleri arasında 30 msn'den büyük fark olanların yüzdesi

pNN50: NN 50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranı

RDW: Eritrosit dağılım genişliği

RMSSD: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalaması

SD: Standart sapma

SDANN: 5 dakikalık kayıt bölümlerinin ortalama NN aralıklarının standart sapması

SDNN: Kayıt boyunca bütün NN aralıklarının standart sapması

SDNN indexi: Her 5 dakikalık segmente ait NN intervallerinin standart deviasyonunun ortalaması

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

Tf: Transferrin

TfR: Transferrin reseptörü

Triangular index: Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN intervali sayısına bölümü

TSY: Transferrin saturasyonu yüzdesi

ULF: Ultra düşük frekans

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Varinndex: Değişkenlik indeksi

VLF: Çok düşük frekans

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Anemi; hemoglobin, hematokrit veya eritrosit değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre normal ortalama değerlerinin 2 standart sapma (SD) altında olmasıdır (1). Demir eksikliği, tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksikliktir. Anemi durumunda taşikardi, kardiyomegali ve sistolik üfürüm gibi kardiyak bulgular görülmektedir. Anemi ile seyreden çeşitli hastalıklar (B12 vitamini eksikliği, orak hücreli anemi ve talasemi) sırasında kardiyak otonom fonksiyonların zarar gördüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Demir eksikliği anemisi (DEA) olan ve çocukluk çağında bulunan hastalarda otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan çalışmalar çok az sayıdadır (2).

Kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kabul edilen kalp hızı değişkenliği (KHD), sinus düğümü düzeyinde otonomik tonüsteki dalgalanmaları ve etkileşimleri belirlemek için kullanılan ve invazif olmayan bir yöntemdir. Kardiovasküler sistem; kalbi, damarları ve otonom sinir sistemini (OSS) içermektedir. OSS ise sempatik ve parasempatik sistemden oluşmaktadır. Kalp hızı OSS etkisi altındadır. Kalp hızının solunuma, ortostatik değişime ve valsava manevrasına verdiği cevaplar, parasempatik sistemi değerlendirmede; kan basıncının el sıkmaya, mental işlemlere, ortostatik değişime ve soğuğa verdiği cevaplar ise, sempatik sistemin değerlendirilmesinde kullanılır. Ancak, klasik testlerin otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kaldığı bilinmektedir. Günümüzde sağlıklı bireylerde OSS'ni değerlendirmek için kalp hızı değişkenliği (KHD) ve barorefleks duyarlılığı gibi yöntemler kullanılmaktadır (3).

Bu çalışma, OSS'nin kalp üzerindeki etkisinin invaziv olmayan bir göstergesi olarak değerlendirilen KHD'nin anemili çocuklarda tedavi öncesi ve sonrasında nasıl değiştiğini belirlemeyi ve aneminin OSS üzerindeki etkisini göstermeyi amaçlamaktadır.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Demir eksikliği, vücutta hemoglobin (Hb) yapımına yetecek miktarda demir bulunmaması durumudur. DEA ise, Hb değerinin demir eksikliğine bağlı olarak yaş ve cinsiyete göre normal değer -2 SD altında olması durumuna denir (1,2). En sık neden besinsel demir eksikliği ve artmış demir gereksinimidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2001 yılındaki verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş grubundaki çocuklarda %30, 5-14 yaş arası çocuklarda ise %48 oranında anemi görülmektedir. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalar incelendiğinde, DEA sıklığının %15.2 ile %62.5 arasında değiştiği gözlemlenmiştir (4-7).

Anemiler, ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerlerine göre mikrositik, normositik ya da makrositik olarak 3 grupta incelenmektedir (7). DEA, mikrositer anemiler içinde en sık görülenidir. DEA, çocukluk çağında eritrosit ve hemoglobinin yapım yetersizliğine, eritrositlerin aşırı yıkımına, akut ve kronik kan kaybına bağlı olarak gelişebilir.

Doğumdan sonraki ilk 4 ay içinde demir depoları yeterli olarak bulunur. Daha sonraki dönemde ise takviye olmaması durumunda eksiklik oluşmaya başlar. Beslenme bozukluğu ya da alım eksikliği nedenli demir eksikliği anemisi en sık 6 ay - 24 ay arasında ortaya çıkmaktadır (8, 9). DEA, bebeklik ve çocukluk döneminin en sık görülen kan hastalığıdır (8).

2.1.1. Demir Metabolizması

2.1.1.1. Gelişimsel Hematopoez

Hematopoez; dokulara oksijen taşınması, kanamanın kontrol edilmesi, immun sistemin işlemesi gibi birçok mekanizmayı kontrol eden kan hücrelerinin gelişmesi sürecidir. İlk kez, Maximov, 19. yüzyıl başlarında, kan hücrelerinin kemik iliğinde belli bir olgunluğa eriştikten sonra dolaşıma katıldığını iddia etmiştir (10).

Gelişimsel hematopoez; mezoblastik, hepatik ve myeloid olmak üzere üç evrede meydana gelmektedir. Birinci evre olan mezoblastik dönem; ekstraembriyonik yapı olan vitellus kesesinde (yolk sak), mezodermal hücreler tarafından gestasyonun 7. gününde başlatılmaktadır. Daha sonraki dönemde, embriyonik aorta yakınındaki paraaortik splanchnopleura olarak isimlendirilen aort-gonad-mezonefroz bölgesinde hematopoez devam etmektedir (11).

Gebeliğin 6-8. haftalarından 20-24. haftalarına kadar süren hepatik dönemde ise en önemli hematopoez yeri karaciğerdir. Gebeliğin yedinci ayında başlayarak hayat boyu devam eden hematopoez yeri ise kemik iliğidir. Kemik iliğinde hematopoez 11. haftada, santral bir arterin etrafında yoğun fibriler yapı ile desteklenmiş özel mezodermal yapılarda başlamaktadır (12). Hematopoez; ergenlik dönemine girmemiş çocuklarda femur ve tibia gibi uzun kemiklerde etkinden, daha sonraki dönemlerde ise uzun kemiklerin proksimalinde, kafa kemiklerinde, pelvik kemiklerde, omurlar, kostalar ve sternumda daha etkindir (12). İntrauterin dönemde, her hematopoetik organda, farklı hücre serileri daha fazla yapılmaktadır (13).

2.1.1.2. Eritropoez

Eritropoez, hematopoezin en önemli basamaklarından birisidir. Erişkin bir kişide, günlük kırmızı küre döngüsü 10^{11} hücre sayısını geçer. Hemoliz ve/veya kanama gibi sebepler ile artmış eritrosit kaybı durumlarında, eritrosit üretimi hızlı ve çok belirgin bir şekilde artmaktadır. Eritropoez, fetusun kontrolü altındadır (14).

Kök hücre faktörü, trombopoietin ve interlökin-3 gibi birçok büyüme faktörü ile multipotent hematopoietik kök hücre eritroid progenitörlere yönlendirilir. Eritroid progenitörlerin en immatür basamağı yaklaşık 7 günde colony-forming-unit erythroide farklılaşan burst-forming-unit erythroiddir. Her bir colony-forming-unit erythroid, 7 gün içerisinde birçok farklılaşma basamağından sonra (proeritroblast, bazofilik eritroblast, polikromatofilik eritroblast ve ortokromatofilik eritroblast) 8-64 arasında matür bir eritroblast kümesi geliştirir. Ortokromatofilik eritroblastlar bölünmezler, fakat çekirdekleri ayrılır (enükleasyon) ve retikülosit olarak isimlendirilen olgunlaşmamış eritrositleri oluştururlar. Dolaşıma salınan ve bir gün geçiren retikülositler eritrositlere dönüşmektedir. Eritroid progenitör hücrelerin normal çoğalması ve farklılaşması; demir, folat ve vitamin B12 gibi birçok esansiyel besinlere, stromal hücreler ile etkileşime ve eritropoietin (EPO) uyarısına gereksinim göstermektedir (15).

2.1.1.3. Hemoglobin Yapısı ve Fonksiyonları

Sağlıklı bir insanın kanında % 95-96 oranında Hb A, %2.5-3.5 oranında Hb A2 ve %1' den az miktarda Hb F bulunur. Hb A; 2α ve 2β , HbA2; 2α ve 2δ ve HbF, 2α ve 2γ zincirinden oluşmaktadır. Kandaki eritrosit hücrelerinde bulunan Hb, vücudun neresinde gereksinim duyulursa oraya oksijen taşır. Her bir kırmızı kan hücresinde 300 milyon Hb molekülü bulunur. Bileşik protein yapısında olan

ve 2 parçadan meydana gelen Hb molekülü, “globin” adı verilen protein kısmıyla “hem” denilen prostetik grubu içerir (16). Molekülün globin kısmında 4 adet polipeptit zinciri bulunur. Bu polipeptitlerin her biri, bir hem grubuna bağlı olarak bulunur (17-20).

Embriyonik Hb tipleri, Hb Gower I (2ζ , 2ε) ve Gower II (2ε , 2α) olarak isimlendirilir. Daha sonra, gama zinciri sentezlenmeye başlar ve Hb Portland (2ζ , 2γ) oluşur.

2.1.1.4. Demir

Demir (Fe), pek çok canlı için esansiyel bir elementtir ve yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği ile oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezi gibi birçok olayda görev alır (21). Pek çok enzimin yapı ve işlevi ile nörolojik fonksiyonlar ve gelişimi için de gereklidir. Demir fonksiyonları, taşınması ve depolanması sırasında hücrelerde ve vücut sıvılarında daima iki oksidasyon durumu olan ferrik (Fe^{3+}) veya ferröz (Fe^{2+}) şekilde bulunur (22).

Demirin bu elektron değişimi, redoks aktivitesi nedeniyle gerekli ve yararlı olurken diğer taraftan demir fazlalığı durumlarında oluşan serbest demir, prooksidan olarak serbest oksijen radikallerinin yapılmasına yol açmaktadır. Demir transferinle taşınır, ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanır. Organizmada demirin %60-70'i Hb parçası olarak dolaşımdaki eritrositlerde, %10'u miyoglobinde, %3 non-hem enzimlerde, %22'si depo demiri olarak ferritin ve hemosiderin şeklinde ve %0.1'i transferrinle taşınan demir olarak bulunmaktadır (23, 24).

2.1.1.5. Ferritin

Ferritin, bir demir depo proteini olup 24 adet iki farklı alt birimden oluşmuştur ve molekül ağırlığı 460-550 kDa arasındadır (25). Hücre içindeki ferritin, düz endoplazmik retikulumda sentezlenir. Plazma ferritini ise granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir ve golgi cisimciğinde glikolizlenir.

Ferritin ölçümünün, hem demir metabolizması bozukluklarında hem inflamasyon sürecini içeren pek çok durumda, akut faz reaktanı olarak klinik değeri vardır.

Ferritin; karaciğerde, dalakta ve kemik iliğinde bulunur. Serum ferritin seviyesinin ölçümü demir depoları hakkında fikir verir. Ferritin seviyesinin düşük olması; demir depolarının boşaldığını göstermektedir. Ferritin akut faz reaktanı olduğundan, akut veya kronik inflamasyon varlığında serum ferritin düzeylerini değerlendirmek güçleşebilmektedir.

Hemosiderin; kemik iliğinde, dalakta ve karaciğerde bulunan monositlerin ve makrofajların içinde bulunmaktadır. Ferritinden daha fazla miktarda demir içeren hemosiderinde bulunan demir oldukça yavaş çözünmektedir. Ferritin yıkımı sonucu açığa çıkan demir, vücut tarafından yeniden kullanılır veya hemosiderin şeklinde depolanır (23, 26).

2.1.1.6. Transferrin

Vücut demirinin yaklaşık olarak %0.1'i dolaşımda bulunur ve tamamına yakın bir kısmı da transferrine (Tf) bağlanır (27). Başlıca demir transport proteini Tf'dir. Karaciğerde sentezlenen Tf proteinine iki demir atomu bağlanmaktadır. Plazma Tf konsantrasyonu demir eksikliğinde artarken vücutta demir birikmesi

durumunda azalmaktadır (14, 27-30). Gebelik dönemlerinde Tf düzeyi artarken; nefrotik sendrom, protein kaybı yapan bağırsak bozuklukları, malnütrisyon ve hemoliz durumlarında Tf azalmaktadır (31). Tf ile ilgili daha sık olarak kullanılan parametre transferrin saturasyon yüzdesi (TSY)'dir. Tf' nin ortalama 1/3'ü sature olarak bulunmaktadır.

Transferrin reseptörü (TfR); hücre içine demir alımını düzenleyen önemli bir membranöz proteindir (28). Demir ihtiyacının arttığı durumlarda hücre yüzeyinde bulunan TfR ekspresyonu artmaktadır. Bunun plazmada bulunan kısmına çözünebilir transferin reseptörü denilmektedir. DEA durumunda çözünebilir TfR düzeyi artar (14, 28, 32).

Normal batı diyeti toplamda 15-20 mg demir içerir. Diyetle alınan demirin %10'u hem formundayken %90'ı iyonik yapıda ve hem olmayan formdadır. En fazla demir emilimi, ince bağırsağın duodenum kısmında olur ve günlük olarak 1-2 mg miktarındadır. Dökülen bağırsak mukoza hücreleri, menstruasyon ve diğer kan kayıpları demir emilimini dengelenmektedir. Artan demir gereksinimine bağlı olarak (büyüme, hamilelik ve kan kaybı) emilimi artabilir. Diyetteki hem olmayan demir öncelikle okside (Fe^{3+}) formda bulunmaktadır. Bu form, biyolojik olmadığı için, bağırsak epitelinden taşınmadan önce, koenzim olarak C vitamini kullanan ferrik reduktaz enzimi tarafından Fe^{2+} formuna indirgenmelidir. Demirin enterosite geçişi çinko, bakır, kobalt gibi metal iyonlarını da taşıyan divalan metal transporter 1 (DMT1) tarafından gerçekleştirilmektedir. Demir eksikliği durumunda DMT1 üretimi çok artar (33).

Plazmada bulunan hem ise, hemopeksin tarafından temizlenip karaciğere taşınmakta ve yıkılmaktadır. Çoğu zaman, Fe^{2+} bağırsak epitel hücresine girince ferroportin 1 tarafından bazolateral membrana salınır ve hephaestin tarafından Fe^{3+} 'e çevrildikten sonra plazmada Tf molekülüne bağlanır. Ferroportin, ayrıca hepatositler, makrofajlar ve fetal dolaşıma demir girişini kontrol eden

sinsityotrofoblastlar tarafından eksprese edilmektedir. Demirin emilmesindeki moleküler mekanizmalar son yıllarda tanımlanmıştır (34, 35).

2.1.1.7. Demir Dağılımı ve Depolanması

Kana salınan demir, Tf molekülüne bağlanarak kullanılacağı ve depolanacağı yerlere taşınmaktadır. Tf molekülüne bağlı demir, hedef hücreler olan eritroid, immün ve hepatik hücreler tarafından reseptör bağımlı endositozla alınmaktadır.

Oluşan Tf-TfR kompleksi, hücre içine alınmakta ve bir endozom oluşmaktadır. Bu endozomun içindeki pH, proton pompası yardımıyla endozom içine alınan hidrojen (H^+) iyonları tarafından düşürülmektedir. Asidik etkiyle Tf demirden ayrılmakta ve ferrik (Fe^{3+}) demir tekrar ferröz (Fe^{2+}) şekline indirgenmektedir. Demirin endozomal membrandan sitoplazmaya geçişi ise DMT1 ile olur. Hem globin ile birleşip Hb oluşurken hemin fazlası sitozolik hem taşıyıcılar ile eritroid hücrelerden uzaklaştırılır. Gereksinim fazlası demir ise ferritin şeklinde depolanır. Makrofajlar ve karaciğer en önemli depolar olmasına rağmen transferine bağlı demir, fonksiyonel ihtiyacı karşılayan en önemli kaynaktır (36).

TfR1, duodenal kript bazolateral membranında ve demiri transferrinden alan tüm hücrelerde (özellikle de kemik iliği eritroid öncüllerinde) bulunurken TfR2, en çok karaciğerde, kan hücrelerinde ve duodenal kript hücrelerinde bulunur. Karaciğere demir depoları ile ilgili sinyalleri iletmede TfR2 önemli rol oynar (36, 37). TfR moleküllerinin ekstrasellüler parçası serumda bulunur. Serum TfR ölçümü, dolaylı olarak organizmanın demire olan gereksinimini, plazma demir döngüsünü ve eritropoetik etkinlik düzeyini öngörmek amacıyla kullanılabilir.

Günlük üretilen 300 milyon adet eritrosit için gerekli demirin (20-30 mg) çoğu makrofajlardaki demir döngüsünden elde edilir. Bu sebeple, günlük 1-2 mg demir Emilimi ancak günlük demir kaybını karşılayabilir ve eritropoez için demirin vücuttaki iç döngüsü çok önem taşır. Makrofajlar, fagosite ettikleri eritrositlerden demir alırlar. Makrofajlarda açığa çıkan demir, makrofaj ferroportini ile plazmaya salınır ya da makrofaj içinde ferritin olarak depolanır. Ferroportin, enterositlerde olduğu gibi hücrenin tek demir atıcısıdır. Hepatositten ve makrofajdan demir plazmaya verilirken transferine yüklenebilmesi için yine ferrik (Fe^{3+}) forma dönüştürülmeli ve okside edilmelidir. Bu oksidasyon işleminde, plazmada bulunan ve bakıra bağlı ferrioksidaz işlevi gören seruloplazmin rol alır (38).

2.1.1.8. Hücresel Düzeyde Demir Düzenlenmesinin Moleküler Kontrolü

Demirin taşınması, depolanması ve kullanımı ile ilgili tüm ana proteinlerin sentezi posttranskripsiyonel düzeyde hücre içi demirle düzenlenmektedir. Bu düzenlenme, sitoplazmada bulunan ve hücre demire duyarlı proteinler olan iron regülatuar proteinler (IRP) ile demir proteinlerinin mRNA'ları üzerinde 30 nükleotidlik bölgeyi içeren iron responsive elementler (IRE) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Hücre içinde demir eksikliği olduğunda, IRP ile IRE bağlanır. Hücre demir fazlalığında ise IRP yapısal olarak değişip IRE ile bağlanamayacağı için TfR mRNA stabilizasyonu bozulur, TfR yıkılımı artar, hücre içine demir alımı durur, ferritin sentezi artar ve demir depolanır. TfR2 genindeki mutasyonlar, insanlarda karaciğerde demir depolanması ile giden bir tür herediter hemokromatoza (HFE3) yol açmaktadır (39).

2.1.1.9. Sistemik Demir Düzenlemesinin Kontrolü

Hepsidin, vücuttaki artmış demire veya inflamasyona bağlı olarak hepatositlerde sentezlenen ve 25 aminoasit içeren bir peptittir. Depo demirine ve eritropoez gereksinimine göre, demiri hücreden dışarı çıkaran ve hücre yüzeyinde

bulunan ferroportinin ekspresyonunu kontrol eder. Hepsidin sentezi, demir tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir.

Hepsidin, enterositlerde ve makrofajlarda bulunan ferroportine bağlanarak onun hücre zarından ayrılmasına ve sitoplazmada yıkılmasına neden olur (40, 41). Hepsidin arttığı bütün durumlarda anemi olduğu gösterilmiştir. Anemi ve hipokside ise tersine hepsidin sentezi azalır ve hücre yüzeyinde ferroportin artar. Bunun sonucunda, demir emilimi ve makrofajlardan dolaşıma tekrar verilen demir miktarı artar (42).

2.1.2. Demir Eksikliği Anemisi Nedenleri

Bebeklerde doğum sırasında demir depolarının yetersiz olması, demirin besin maddeleriyle yetersiz miktarda alınması, gereksinimin veya kayıpların artması ya da bu durumların hepsinin beraber bulunması durumunda eksiklikler ortaya çıkar. Demir eksikliği ortaya konulduğu zaman mutlaka etiyolojik nedenler de araştırılmalıdır (43,44).

Erken doğum, perinatal dönemde olan kan kaybı, göbek kordonunun erken klemplenmesi ve düşük doğum ağırlığı, demir depolarının yetersiz olmasına sebep olarak demir eksikliğin ortaya çıkmasını kolaylaştırır.

En sık demir eksikliği nedeni, demirin besinlerle yetersiz olarak alınmasıdır. Bu durumun başlıca nedenleri arasında maddi yetersizlik veya beslenme alışkanlıkları sebebiyle demirden fakir bitkisel gıdalarla beslenmedir (örneğin vejetaryen beslenme). Yemeklerle beraber alınan çay, kahve ve kakao gibi içeceklerde bulunan polifenol bileşikler de demiri bağlayarak emilimini azaltır. Bitkilerin çoğunda bulunan demirin emilimi sınırlı ve biyoyararlanımı azdır. İçeriklerinde bulunan doğal şelatörler (buğday ürünlerinin içinde bulunan fitat, tanin ve kepek) demiri bağlayarak bağırsaklardan emilimini önler. Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ise hem formundaki ve hem olmayan formdaki

demirin emilimini azaltır. Askorbik asit ve sitrik asit içeren meyveler, meyve suları ve sebzeler ise demirin bağırsakta çözünmesine yardım ederek demir emilimini arttırır (44). Ette bulunan hem formundaki demir, biyoyararlanımının yüksek olması nedeniyle hem formunda olmayan demirin emilimini de hızlandırır (44, 45).

Anne sütünde bulunan demirin %20 -50'si emilir. Bu düzey, ilk aylarda yeterli iken 5-6 aylıktan büyük çocukların gereksinimini karşılayamaz. İnek sütünde bulunan demirin biyoyararlanımı düşüktür. Tam inek sütü içerisindeki proteinler, gastrointestinal sistem yüzeyini olumsuz etkileyerek düşük dereceli kronik kanamaya sebep olur (43).

Emilim bozukluğuna sebep olan durumlar, kronik ve tekrarlayan DEA sebebidir. Yüksek mide pH'ı, inorganik olan demirin çözünürlüğünü azaltır ve emilimini engeller. Mideye yapılmış olan cerrahi girişimler, mide asitliği azaltan ilaçlar ve Helicobacter pylori gastriti gibi durumlar demir eksikliğine neden olabilir (9, 10). Önemli bir bağırsak segmentinin, özellikle duodenumun cerrahi olarak çıkartılması, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (özellikle Crohn hastalığı); demir emilimini bozarak eksikliğine yol açar (43-47).

Yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde vücudun hızlı büyümesine ve özellikle eritrosit kitlesinin artışına cevap olarak demir gereksinimi artar. Adet gören ergen kızlar ve kadınlar, ilave olarak günlük ortalama 1 mg demir kaybettiğinden diyetteki demir gereksinimleri daha fazla olmaktadır (43, 44).

Kronik veya tekrarlayan kanamalar, demir kaybının önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Gastrointestinal sistem, en yaygın kan kaybı yeridir. Üriner sistem hastalıkları da kan kayıplarına sebep olabilir. Bunun dışında, hemostaz bozuklukları, özellikle Von Willebrand hastalığı, adet kanamalarının miktarını ve süresini artırabilir.

Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA), otozomal resesif olarak geçen bir durumdur ve erken yaşta demir eksikliğine yol açar (48).

2.1.3. Demir Eksikliği Anemisi Evreleri

DEA; prelatent, latent ve DEA olmak üzere üç evrede incelenmektedir. Prelatent dönemde anemi görülmez. Eritrositlerin sayısı, görünümü ve büyüklüğü normaldir. Demir depolarının boşalması nedeniyle ferritin düşük bir düzeydedir.

Latent dönemde ise, depo demiri ve bununla beraber serum demiri ve TSY azalmıştır. Eritrosit protoporfirini ve çözünebilir TfR düzeyi artmıştır ancak Hb ve hematokrit değerleri normal sınırlardadır. DEA döneminde ise serum ferritin, transferin saturasyonu, Hb ve eritrosit indeksleri azalmıştır (49-52).

Tablo I: Demir Eksikliği Anemisinin Evreleri (53)

Parametre	I. Evre	II. Evre	III. Evre
Ferritin	Azalmıştır	Azalmıştır	Azalmıştır
Demir	Normal	Azalmıştır	Azalmıştır
Çözünebilir transferin reseptörü	Normal	Artmıştır	Artmıştır
Serum demir bağlama kapasitesi	Normal	Artmıştır	Artmıştır
Transferrin saturasyonu	Normal	Azalmıştır	Azalmıştır
Ortalama eritrosit hacmi	Normal	Normal	Azalmıştır
Eritrosit dağılım genişliği	Normal	Normal	Artmıştır
Hemoglobin	Normal	Normal	Azalmıştır
Hematokrit	Normal	Normal	Azalmıştır

2.1.4. Klinik Bulgular

Demir, vücutta tüm hücreler için gerekli olan esansiyel bir elementtir. Bu nedenle, DEA tüm sistemleri etkileyerek pek çok klinik bulguya ve sistemik belirtiyeye neden olur.

Yenidoğanların ve bebeklerin nörolojik gelişiminde kalıcı hasara yol açması sebebi ile demir eksikliğinin anemi öncesi dönemde tanınması ve engellenmesi çok önemlidir (54,55).

Klinik bulgular genelde aneminin derecesine bağlı olarak çok çeşitlidir. Demir depolarının boşalmaya başladığı dönemde hiç bir klinik bulgu olmayabilir. En önemli bulgulardan biri solukluktur ancak serum hemoglobin değeri 7-8 g/dl olana kadar fark edilmez. Bunun yanı sıra, hafif eksiklikler, rastlantısal olarak laboratuvar incelemeleri sırasında tesadüfen saptanır.

DEA varlığında gastrointestinal sistemde iştahsızlık, angüler stomatit, atrofik glosit, yutma güçlüğü, pika ve glutene duyarlı enteropati oluşabilir (14). Pikalı çocuklarla ilgili yapılan bir çalışmada, en sık yenilen maddeler şöyle sıralanmıştır: toprak (%85.9), duvar sıvaları (%15.9), kömür (%9.3), taş parçaları - kum (%7.5) ve kil (%5.6) (56). DEA durumunda, Hb düzeyi ve oksijen miktarı azalır. Böylelikle, efor kapasitesi azalır ve egzersiz kısıtlılığı gelişir. DEA, T-lenfosit ve polimorf nüveli lökositlerin işlevlerini bozarak enfeksiyonlara karşı direnci azaltır.

Ağır anemilerde dolaşım sistemi de etkilenmektedir. Kardiyomegali, sistolik üfürüm, taşikardi, dispne ve galoritmi bulunabilir. Kalp yetmezliğine bağlı olarak hepatomegali gelişebilir (14). Kalp yetmezliği olgularındaki demir eksikliği sıklığı ise %6-%21 arasında değişir (26). Göz bulguları olarak konjunktival solukluk ve mavi sklera görülebilir (57).

Lozoff ve arkadaşları, DEA tanısı konulan çocukların tamamen sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldıklarında daha kolay yorulduklarını, daha az oyun oynadıklarını ve daha tutuk olduklarını göstermiştir (58). Bu hastalar tedavi edildikten on yıl sonrasında da bu etkilerin devam ettiği görülmüştür (59). Anemi

olmadan sadece demir eksikliği olması da mental ve motor işlevlerde bozulmaya sebep olabilir ve bu etkiler kalıcı hale gelebilir.

Demir eksikliğinin dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığını, miyelinizasyonu bozduğunu veya sinir dokusunda görevli çeşitli enzimlerin işlevlerini olumsuz etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (60, 61). Demir eksikliği, süt çocuklarında bilişsel işlevleri etkilerken, büyük çocuklarda okul başarılarının azalmasına sebep olur (62). Katılma nöbetleri olan hastalarda oral demir tedavisi ile nöbetlerin düzeldiği bilinmektedir (63). Katılma nöbeti geçiren çocuklarda anemi olmasa dahi çeşitli evrelerde demir eksikliği olabilir.

Demir eksikliğinin diğer klinik bulguları arasında mukoza, deri ve tırnak yatağında solukluk, koilonişya (kaşık tırnak) ve keliyozis yer alır (14). Keliyozis ve glossit, DEA için spesifik olmamakla birlikte sadece ağır anemilerde görülür (64).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Çocuklarda yaş gruplarına göre Hb değerlerinin -2 SD'nin altında olması anemi olarak kabul edilir. Serum ferritin düzeyi, depo demir düzeyini yansıtır. Normal düzeyi yaş gruplarına göre değişmesine rağmen serum düzeyinin 12 µg/ml'nin altında olması demir eksikliğini düşündürür.

Enfeksiyon ve inflamatuvar hastalık gibi durumlarda, serum ferritin düzeyi 30-50 µg/ml'ye kadar yükselebilir. Ferritin düzeyleri düştükten sonra serum demir seviyesi düşer (<30 g/dl), demir bağlama kapasitesi artar (>350 g/dl) ve TSY değeri azalır (<%16). TSY, serum demirinin total demir bağlama kapasitesine bölünmesi ile elde edilir (serum demiri/TDBK x 100). TSY, %10-15 düzeylerine düştüğünde Hb sentezlenmesi için yeterli demir olmadığından serbest eritrosit

protoporfirini olarak isimlendirilen hem öncülleri artar ve hatta bu öncüllerin serum düzeyi 40 mg/dl'nin üzerine çıkar (65). Genellikle Hb 10 g/dl altına düştüğünde bulgular belirginleşir ve periferik yayma incelendiğinde hipokromi, mikrositoz, poikilositoz ve anizositoz görülür.

DEA olgularında genellikle trombositoz görülür. Çok nadiren, DEA nedenli trombositopeni görülebilir (66). Lökosit sayısı genellikle normal olmakla birlikte %20 oranında hafif bir lökopeni görülebilir.

Kanamayla birlikte olan şiddetli DEA incelendiğinde retikülosit değerlerinin sıklıkla normal olarak bulunduğu ancak olguların yaklaşık %3 ila %4 kadarında retikülosit değerlerinin arttığı görülür. DEA olgularında eritrosit sayımı genellikle 5 milyonun altındadır.

DEA varlığında ortalama MCV, ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) normal değerlerin altına düşer. MCV, aneminin mikrositik, makrositik ve normositik olup olmadığının belirlenmesinde önemli rol oynar. DEA olgularında MCV değeri genellikle 80 fl'den küçük olmakla birlikte MCV değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. MCV'nin alt sınırı (fl) = $70 + \text{yaş (yıl)}$ şeklinde hesaplanabilir (67). MCH, bir eritrosite düşen gram cinsinden Hb miktarını gösterir ve normal değeri $29 + 2$ pikogramdır. MCHC, 100 ml eritrosite düşen Hb miktarını gram cinsinden gösterir. DEA olgularında en son MCHC etkilenir ve % 30'un altına iner.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), anizositozun göstergesidir ve normal değeri $13.4 + 1.2$ 'dir. DEA olgularında RDW 15 fl'den düşüktür ve hipokrom mikrositer anemilerin ayırıcı tanısında bu rakamın büyük önemi vardır.

DEA tanısında, kemik iliği incelemesi rutin olarak uygulanmaz. Özellikle demir depolarını göstermek için prusya mavisi ile boyanan preparatlar incelenir. DEA durumunda boyanma çok azdır veya hiç görülmez.

Tablo II: Yaşa ve Cinsiyete Göre Hemoglobin, Hematokrit ve Ortalama Eritrosit Hacmi Değerleri (67)

Yaş (Yıl)	Hemoglobin (g/dl)		Hematokrit (%)		Ortalama eritrosit hacmi (fl)	
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır
0.5-1.9	12.5	11	37	33	77	70
2-6	12.5	11.5	37	34	81	75
6-12	13.5	11.5	40	35	86	77
12-18 Kız	14	12	41	36	90	78
12-18 Erkek	14.5	13	43	37	88	78

2.1.6. Ayırıcı Tanı

DEA için ayırıcı tanı yapılırken diğer hipokrom mikrositer anemiler olan beta talasemi taşıyıcılığı, bakır eksikliği, sideroblastik anemi, kurşun zehirlenmesi, demir transport yetersizliği anemisi (atransferrinemi) gibi anemiler ve kronik hastalık anemisi düşünülmelidir. Tedavi önlemleri başlanmadan önce, bu durumlar ile DEA ayırt edilmelidir.

Mikrositozun en sık nedeni %58 oranında görülen DEA iken diğerleri %35 oranında saptanan talasemi taşıyıcılığı, %6 oranında belirlenen enfeksiyon ve %1 oranında kronik böbrek hastalığına ikincil anemi olarak sıralanabilir (68).

Hemoglobinopatiler, ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. DEA; ilk olarak beta talasemi taşıyıcılığından ayırt edilmelidir. Beta talasemi taşıyıcılığında, Hb elektroforezinde Hb A2 değeri %3.5'in üzerindedir ve MCV'nin eritrosit sayısına bölünmesiyle elde edilen Mentzer indeksi 13'ün

altındadır. DEA durumunda ise RDW artmıştır ve Mentzer indeksi normaldir (69). Demir tedavisi verilen, DEA tedavisine yanıtı olmayan ve HbA₂ düzeyi normal olan ailesel hipokrom mikrositer anemi vakalarında alfa talasemi taşıyıcılığı da araştırılmalıdır. Talasemi taşıyıcılığı düşünülen hastalarda, tanı koymak için Hb elektroforezi yapmadan önce, demir eksikliği olup olmadığının belirlenmesi çok önemlidir çünkü demir eksikliği, globin sentezini azaltarak HbA₂ değerinin yükselmesini sağlar. Bu durumda, demir tedavisi verildikten sonra Hb elektroforezini değerlendirmek daha uygun olur.

Ayrııcı tanıda diğer düşünülmesi gereken bir diğer mikrositer anemi nedeni, kurşun zehirlenmesidir. Kurşun zehirlenmesini öncelikle öykü, belirtiler ve bulgular düşündürür. Periferik yayma incelendiğinde bazofilik noktalanma görülür. Kan kurşun düzeyi ve serbest eritrosit protoporfirini artmışsa da serum ferritin ve TSY düzeyleri normal değer aralığındadır (14).

Hem sentezi sırasında mitokondriyal reaksiyonlarda meydana gelen bozukluklar, eritroid öncüllerde demir birikimine ve sideroblastik anemiye yol açar. Doğumsal ya da edinsel olarak gelişir. Serum demiri artmıştır ve demir mitokondrilerde birikir. Kemik iliğindeki sideroblastlar aşırı demir yüklüdür ve bu nedenle halkalaşmıştır. Bu sideroblastlar, Prusya mavisi ile boyanarak gözlemlenebilir. Öte yandan, Hb A₂ normaldir. Özellikle genetik geçişli olan bozukluklar, yüksek doz B6 vitaminine cevap verir.

Kronik hastalık anemisi; inflamasyon, enfeksiyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, akut veya kronik immün etkilendirme sırasında görülen anemidir. Kronik hastalık anemisi, başlangıçta normokrom ve normositer iken zamanla hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir. Serum demir ve transferrin seviyeleri düşüktür. Transferrin saturasyonu normaldir ancak etkilenmiş olguların %20'sinde transferrin saturasyonu demir eksikliğinde görülen sınıra yakın ölçüde (%10 kadar) düşük

saptanabilir. Demir eksikliğinde hücre zarındaki TfR ve serumdaki çözünebilir TfR artar (70-72).

Tablo III: Demir Eksikliği Anemisi Ayırıcı Tanısında Kullanılan Testler (72)

Bulgu	Demir Eksikliği	Akut/Kronik Hastalık Anemisi	Talasemi Taşıyıcılığı
Hemoglobin	Düşük	Düşük	Düşük
Ortalama eritrosit hacmi	Düşük	Normal veya düşük	Düşük
Ferritin	Düşük	Normal veya yüksek	Normal
Total demir bağlama kapasitesi	Yüksek	Düşük	Normal
Serum demiri	Düşük	Düşük	Normal
Transferrin saturasyonu	Düşük	Normal	Normal
HbA2	Normal	Normal	Artmış
Eritrosit dağılım genişliği	Artmış	Normal	Normal veya artmış

2.1.7. Tedavi

DEA tedavisinde temel amaçlar; demir eksikliğine sebep olan durumun araştırılarak ortadan kaldırılması, eksikliğin yerine konulması, beslenmenin düzeltilmesi, hastanın ve ailenin eğitimi olmalıdır.

Diyette ana protein kaynağı olarak et, tavuk eti, balık eti veya sakatat bulunmalıdır ve diyetle hem formundaki demir oranının arttırılması önemlidir. Kuru baklagiller, kuru meyveler, pekmez, tahin ve yeşil sebzeler beslenme programında yer almalı ve demir emilimini arttırmak için C vitamini içeren besinler (portakal, yumru bitkiler) günlük olarak tüketilmelidir. Demir emilimini baskılayan çay, fosfat ve fitat içeren besinlerin az tüketilmesine özen gösterilmelidir (73).

2.1.7.1. Oral Tedavi

Etkili, ekonomik ve güvenilir olması nedeniyle tercih edilir. Demirin ferrik şekli emilim için önce ferröz şekle dönmelidir. Bundan dolayı, biyolojik olarak önemi olan +2 değerlikli ferröz demirdir. Ağızdan tedavide en sık kullanılan iki değerlikli ferröz demir preparatları ferröz sülfat, ferröz glukonat, ferröz fumarat ve ferröz süksinattır. Bunlardan en ucuzu ve etkini, ferröz sülfattır (40). Günde iki veya üç kez verilir. Hafif anemilerde demir ilaçları tek doz olarak da verilebilir. +2 değerli demir tuzlarının +3 değerlilere oranla daha iyi emildiği tespit edilmiştir. İlacın dozu, hastanın anemisinin derinliğine göre 3-6 mg/kg/g elementer demir içerecek şekilde düzenlenir.

Demir preparatlarının aç karnına alınması tavsiye edilir çünkü aç alındığında emilim daha fazla olmaktadır. Oral tedavinin en önemli yan etkisi gastrointestinal irritasyon yapmasıdır. Buna bağlı olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık ve ishal görülebilir. Demir preparatları gaytayı siyah renge boyar. Dişlerin siyaha boyanmasını en aza indirmek için, damla veya şurup formunun dilin arkasına doğru, dişlerle temas etmeyecek şekilde; meyve suyu veya su ile seyreltilerek veya bir pipet ile verilmesi önerilir. Oral demir ilacı kullanımına tahammülsüzlük sıktır. Böyle bir durumla karşılaşırsa, ilacı 1-2 gün kestikten sonra düşük bir dozdan başlanarak ve hasta tolere ettikçe dozu artırılarak 4-5 gün içinde ideal doza çıkılır. (8, 74, 75). Hastanın anemisi uygun demir ilaçları kullanılarak ve altta yatan hastalığı tedavi ederek 6-8 haftada düzeltilir (76). Anemi düzeldikten sonra 2-3 ay daha vücut demir depolarını doldurmak için tedaviye devam edilir.

Oral demir tedavisinde başarısızlık söz konusu ise tanının yanlış olup olmadığı gözden geçirilir ve hipokrom mikrositer anemiler bakımından ayırıcı tanı yapılır. Bunun yanı sıra, hastanın ilacı belirtilen şekilde kullanıp kullanmadığı ve ailenin ilacı düzenli ve uygun biçimde verip vermediği sorgulanmalıdır.

Alınandan daha fazla demir kaybı oluyorsa ya da demir gastrointestinal sistemden yeterli miktarda emilmiyorsa da tedavi başarısız olabilir. Bu nedenle, demir emilimini bozacak ilaç kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır.

2.1.7.2. Parenteral Tedavi

Oral demir tedavisine uyumsuzluk varsa ve devamlı kan kaybına neden olan herediter telenjiyektazi, menoraji veya kronik hemoglobinüri gibi bir durum mevcutsa parenteral demir tedavisi verilebilir. Parenteral tedavide demir sükröz, demir dekstran veya demir glukonat kullanılabilir (8, 77). Aşağıdaki formül yoluyla da verilecek parenteral demir miktarı bulunabilir:

$$\text{Verilecek Parenteral Demir} = \frac{\text{Normal Hb-Hasta Hb}}{100} \times \text{Kan hacmi (80 ml/kg)} \times 5,1$$

Parenteral tedaviye bağlı en önemli ve tehlikeli yan etki, anafilaksidir. Bundan başka; lokal reaksiyon, ateş, miyalji, lenfadenopati, tromboflebit ve lokal ısı artışı gibi yan etkiler de görülebilir.

Komplikasyonsuz DEA olgularında kan transfüzyonun yeri yoktur fakat ani kan kayıpları, Hb seviyesinin hızla yükseltilmesi gerektiği dekompanse kalp yetmezliği, ciddi pulmoner hastalık, serebral iskemi ve anjina gibi acil durumlarda yaşamsal bulgular yakından takip edilerek eritrosit süspansiyonu verilebilir (23).

2.1.7.3. Tedaviye Yanıt

Tedaviye başlanması ile huzursuzluk ve iştahsızlık gibi bulgular hızla kaybolur ve kilo alımı başlar (27). Ağır DEA varlığında ağızdan demir tedavisine retikülosit cevabı 3-5. günlerde başlar ve 7-8. günlerde en yüksek değere ulaşır.

Tedavi sırasında Hb değeri günde 0.25–0.4 mg/dl ve hematrit değeri günde % 1 artar (23,31,49,78). Ağızdan demir tedavisine yanıt, özellikle nörolojik işlevlerde olmak üzere hızlı subjektif düzelmeyi (24-48 saat), retikülositozu (48-72 saat), Hb artışını (4-30 gün) ve demir depolarının dolmasını (1-3 ay) içerir (79). Mikrositoz, 3-4 ay civarında düzelir. Bu nedenle, demir depolarını doldurmak için tedaviye 3-4 ay devam edilir (27). Epitel bozuklukları ise daha uzun sürede iyileşir (28).

2.1.8. Demir Eksikliği Anemisinden Korunma

DEA gelişimini önlemek için en iyi tedbir, miadında doğmuş sağlıklı çocukların ilk 4-6 ay hiçbir ek besin verilmeden sadece anne sütü ile beslenmeleridir. Tüm dünyada en sık görülen besinsel yetersizlik olan demir eksikliğinin önlenmesi için DSÖ, Amerikan Pediatri Akademisi ve diğer bilinen pediatri örgütleri birçok öneride bulunmuştur. Bunlar; anne sütünün yetersiz olduğu dönemlerde demirden zenginleştirilmiş hazır mamaların verilmesi, besinlerin demirden zenginleştirilmesi, inek sütünün yaşamın ilk bir yılında verilmemesi, bebeklerin demir eksikliği açısından 9-12. ayda taranması ve bebeklere demir profilaksisi verilmesi olarak sıralanabilir (80).

C vitamini içeren besinler (limon, portakal, domates gibi) , demir emilimini kolaylaştırdığı için önerilir. Buna karşılık, fitat ve fosfat içeren besinler ve çay, demir emilimini bozduğu için verilmesi önerilmez (29, 31). Bütün süt çeşitlerinin (keçi sütü ve soya sütü de dahil), çok az demir içermelerinden ve demir emilimini azaltmasından dolayı günde 500 ml'den fazla tüketilmesi uygun değildir.

Çocuklarda DEA gelişimini engellemek için term bebeklere 4. ayda 1 mg/kg/gün ve prematüre bebeklerde 2. ayda 2 mg/kg/gün demir tedavisi verilmesi tavsiye edilir. Bu önerilerle, süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliği prevelansının azalacağı ileri sürülmektedir (31, 49).

2.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. Otonom Fonksiyonların Değerlendirilmesi

2.2.1.1. Sempatik ve Parasempatik Sistem

OSS; kalp kası, düz kaslar ve salgı bezleri dâhil olmak üzere neredeyse vücutta her organı innerve eden, aferent ve eferent kısımları olan bir sistemdir. Bilinç dışı çalışan OSS'nin eferent kısmı, etkileri çoğu kez birbirine zıt iki sistem olan sempatik ve parasempatik sinir sisteminden oluşur. Somatik sinir sistemi, hareketlerin istemli olarak yapılmasını sağlarken OSS hareketlerin istem dışı çalışmasına neden olur.

Sempatik sinir sisteminin presinaptik nöronları, medulla spinalisin birinci torakal ve ikinci lomber segmentleri arasındaki nucleus intermediolateralisde bulunur. Bu nöronlardan başlayan aksonlar, salgı bezlerine, damarların ve barsakların düz kaslarına, ekstremitelere, kalbe, bronşlara, mesaneye ve göze ulaşır.

Parasempatik sistemde; presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasında ve postsinaptik nöronla hedef organ arasında açığa çıkan nörotransmitter madde asetilkolindir. Sempatik sinir sisteminde ise presinaptik nöron ile postsinaptik nöron arasında asetilkolin açığa çıkarken postsinaptik nöron ile hedef organ arasında noradrenalin etki eder. Ter bezleri sempatik sistem tarafından innerve olmasına karşılık postsinaptik nöron ile hedef organ arasında asetilkolin açığa çıkar.

Parasempatik sistem gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalbin kontraktilitesini ve koroner kan akımını artırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını yavaşlatır ve periferik damarlarda vazodilatasyona yol açar. Sempatik sinir sistemi gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalbin kontraktilitesini ve koroner akımını artırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını hızlandırır ve periferik damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur (81-84).

Valsalva manevrası, barorefleks duyarlılığı, pressör ilaçların infüzyonu, karotis sinüs masajı gibi invazif testlerin yapıldığı hastalarda ventriküler fibrilasyon ve asistol gelişme riski söz konusudur. Bu nedenle, invazif olmayan yöntemler tercih edilir.

Bunlar arasında özellikle daha önce kardiyovasküler problemleri olan hastalarda otonom disfonksiyonu gösteren ve 24 saat holter elektrokardiografi (EKG) bilgilerine dayanan kalp hızı türbülansı, KHD ve QT dinamisitesi yer almaktadır (85- 87). KHD, zaman içinde kalp hızında ortaya çıkan değişiklikleri veya kalp ritminde ortaya çıkan periyodik farklılıkları tanımlamak için kullanılır. Kalp hızı türbülansı, baroreseptör sensitivitesinin iyi bir göstergesi olup kalp üzerindeki merkezi kontrolün barorefleks duyarlılığı hakkında fikir verir (88). Anormal QT dinamisitesi ise ventriküler repolarizasyona anormal hız adaptasyonunu gösterir ve myokardiyal hassasiyetin önemli bir göstergesidir. Ventriküler repolarizasyon anormallikleri, otonom sinir sisteminin myosit aksiyon potansiyeline etkilerini gösterir (85).

2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi

Kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olan KHD, zaman içerisinde sinüs hızında meydana gelen döngüsel değişiklikler olarak tanımlanır (89). Diğer bir ifadeyle, ortalama kalp hızındaki dalgalanmalardır. Sağlıklı bir kalpte atımlar saat

gibi düzenli değildir. Fiziksel etkinliğe, duygusal strese, solunumsal ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonom tonusla ilişkili değişiklikler meydana gelir. Kalpteki otonom tonusun bir ölçütü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olan KHD, sempatik-parasempatik denge hakkında bilgi verir (90,91). Otonom tonustaki değişikliklere verilen kardiyovasküler yanıtları değerlendirmede KHD oldukça umut verici bir parametredir (89, 91).

KHD analizi zaman ve frekans alanı ölçümleri aracılığıyla yapılabilir. Zaman alanı ilişkili parametrelerin analizi ile sinüs düğümünden çıkan normal atımlar arasındaki mesafeler ve kalp hızı, kaydın tümünde her an için hesaplanır (92). Zaman alanı ölçüm analizi, kalp ritmindeki değişimin miktarını gösterirken frekans alanı ölçümleri analizi, kalp hızının farklı frekanslardaki periyodik dalgalanmalarını ölçer (93). Zaman ve frekans alanı ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur (92, 94).

Devamlı bir EKG kaydında tüm QRS kompleksleri belirlenir ve normal-normal aralıkları (NN) diye isimlendirilir. Dolayısıyla, KHD, NN aralığındaki anlık kalp hızı değişimlerini gösterir.

2.2.2.1. Kalp Hızı Değişkenliğinin Zaman Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları

SDNN: Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. Kayıt süresi kısaldıkça SDNN azalırken kayıt süresi uzadıkça SDNN artar. Kısa süreli (5 dakikalık) kayıtlar incelendiğinde yüksek frekanslı değişiklikleri ve uzun süreli (24 saatlik) kayıtlar incelendiğinde düşük frekanslı değişiklikleri göstermektedir. Karşılaştırılacak SDNN değerlerini belirlemek için kullanılan kayıtların süreleri standart olmalıdır. SDNN bütün EKG kaydının başından sonuna kadar olan KHD'ni yansıtır (95).

SDANN: Yirmi dört saat boyunca beşer dakikalık kayıtlardaki ortalama NN aralıklarının standart sapmasıdır. Kalp hızında 5 dakikadan daha uzun süreli olan değişiklikleri belirler (95).

SDNN indeksi (SDNNi) : Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtlardaki NN aralıklarına ait standart sapmaların aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında beş dakikadan daha kısa süreli olan değişiklikleri belirler (95).

RMSSD: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın karekökünün aritmetik ortalamasıdır (95).

NN50: Ardışık NN aralıkları arasındaki farkın 50 milisaniyenin (ms) üzerinde olduğu aralık sayısıdır (95).

pNN50: NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır (95).

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. Yirmi dört saatlik kalp hızı değişkenliğini yansıtır. Yüksek frekanslardan ziyade düşük frekanslardan etkilenir. Doğru değerlendirme için yeterli sayıda NN intervali bulunması gerekir (95).

Tablo IV: Kalp Hızı Değişkenliğinin Zaman Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları (92)

Parametre	Anlamı
HR	Kalp hızı ortalaması
HR.DAY	Gün içi kalp hızı ortalaması
HR.NIGHT	Gece kalp hızı ortalaması
SD	5 dakikalık kalp hızı değişkenliği dönemlerinin aritmetik ortalaması
SDNN(ms)	İnceleme boyunca NN aralıklarının standart sapmasıdır
SDNN indeksi(ms)	Her 5 dakikalık bölüme ait NN aralıklarının standart deviasyonunun ortalaması
SDANN (ms)	24 saatlik kayıt süresince 5'er dakikalık dilimlere ait ortalama NN intervallerinin standart sapması
PNN50(%)	24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN aralıkları arasında 50 ms'n'den büyük fark olanların yüzdesi
PNN30(%)	24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN aralıkları arasında 30 ms'n'den büyük fark olanların yüzdesi
RMSSD (ms)	24 saatlik kayıt süresince ardışık normal NN aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü
Triangular indeks	Tüm NN aralıkları sayısının mod uzunluğundaki NN aralıkları sayısına bölümü
Varindex	Değişkenlik indeksi

2.2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları

Bu yöntem, kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır (Şekil 7). Temel ilkesi, basit ancak teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada, değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı osilasyonlarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir. Beş dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik uzun dönem kayıtların beşer dakikalık bölümlerinden incelenebilir.

Kalp hızı sinyallerine ait frekanslar, spektral dansitelerine göre 5 banda ayrılır (96). Beş dakika gibi kısa süreli kayıtlardan VLF (çok düşük frekans), LF (düşük frekans) ve HF (yüksek frekans) bantları hesaplanırken 24 saat gibi uzun süreli kayıtlardan ULF (ultra düşük frekans) ve çok düşük frekans (VLF) bantları hesaplanabilir. ULF ve VLF bantlarının fizyolojik bileşenleri bilinmediğinden

klirik kullanımları kısıtlıdır. Çalışmalarda genellikle LF/HF oranı kullanılır ve düşük LF/HF oranı, vagal uyarımdaki artışın ölçütü olarak değerlendirilir.

Frekans alanlı ölçümlerde, 2-5 dakikalık kayıtlardan elde edilen üç parametre mevcuttur. Bunlar; VLF (0.03-0.04 Hz), LF (0.04-0.15 Hz) ve HF (0.15-0.4 Hz) parametreleridir.

Tablo V: Kalp Hızı Değişkenliğinin Frekans Alanı İlişkili Parametreleri ve Anlamları (92)

Değişken ve Özellikleri	Kısaltma	Anlamları
Total güç (ms²) (≤0,4 Hz) HF, LF, VLF ve ULF toplamıdır.	TMPS	Total güç milisaniye
	TPLN	Total gücün doğal logaritması
LF (ms²) (0,04-0,15 Hz) Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	LFMS	Düşük frekans, milisaniye
	LFLN	Düşük frekans, doğal logaritması
	LFYUZDE	Düşük frekans yüzdesi
	LFYZDENU	Düşük frekans yüzdesi, normalize edilmiş ünitesi
HF (ms²) (0,15-0,4 Hz) Parasempatik etkinleşmeyle ilgilidir. Solunumdan etkilenir.	HFMS	Yüksek frekans, milisaniye
	HFLN	Yüksek frekans, doğal logaritması
	HFYUZDE	Yüksek frekans yüzdesi
	HFYZDENU	Yüksek frekans yüzdesi, normalize edilmiş ünitesi
LF/HF Sempatik etkinliğin göstergesidir.	LF/HF	Düşük frekans/yüksek frekans
VLF (ms²) (≤0,003-0,04 Hz) Önemi net olarak bilinmiyor	VLFMS	Çok düşük frekans, milisaniye
ULF (ms²) (≤0,003 Hz) Önemi net olarak bilinmiyor	ULFMS	Ultra düşük frekans

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK ONAM

Bu çalışma kapsamında, Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniği'ne 28.09.2017 ile 21.05.2018 tarihleri arasında başvuran, DEA tanısı konulan ve 7-18 yaş aralığında bulunan 30 hasta, ileri dönük olarak değerlendirildi. Nöropsikiyatrik hastalığı, kronik hastalığı, doğumsal - edinsel kalp hastalığı ve ritim bozukluğu bulunan hastalar ile çalışmaya katılmak istemeyen hastalar değerlendirmeye alınmadı. Çalışmaya katılan tüm çocukların anneleri ve/veya babaları, çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya katılmaları için yazılı onamları alındı. Çalışmanın etik onamı, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 07.04.2017 tarih ve 2017/4-99 sayılı karar ile alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI

Hb değerlerinin yaşa ve cinsiyete göre normal değerinin -2 SD altında olması anemi olarak kabul edilirken MCV değerinin yaşa ve cinsiyete göre -2 SD altında olması mikrositer anemi olarak değerlendirildi. Transferin saturasyonunun <%16, ferritin düzeyinin 7-14 yaş için <10 µg/L ve 15-18 yaş için <12 µg/L olması da demir eksikliği olarak kabul edildi. TSY, serum demiri ve serum total demir bağlama kapasitesi kullanılarak hesaplandı.

$$TSY = \text{Serum Demiri} / \text{Serum TDBK} \times 100$$

Tüm olguların öncelikle yaşları ve cinsiyetleri kaydedildi. Vücut ağırlıkları, boyları, kalp hızları ve oksijen saturasyonları pediatri hemşiresi tarafından

ölçüldü. Ağırlık ve boyları ölçülen hastaların vücut kitle indeksleri, ağırlık / boy² (kg/m²) formülasyonu ile hesaplandı.

Tedavi öncesinde ve sonrasında hastaların tam kan sayımı, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin tetkikleri yapıldı. Tam kan sayımı, Mindray marka ticari kitler kullanılarak Mindray BC-6800 hematoloji analizöründe gerçekleştirildi. Serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi tetkikleri, Roche marka ticari kitler kullanılarak Roche Cobas C501 otoanalizöründe çalışıldı. Serum demir ve serum demir bağlama kapasitesi sonuçları, µg/dl biriminden verildi. Ferritin tetkiki, Roche marka ticari kitler kullanılarak Roche Cobas E601 otoanalizöründe çalışıldı ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

Yukarda belirtilen ölçütlere göre DEA tanısı konulan hastalarda bulunması olası doğumsal ya da edinsel kalp hastalıklarını dışlamak için ekokardiyografi görüntülemesi yapıldı. Bu işlem sırasında ejeksiyon fraksiyonu ve kısalma fraksiyonu ölçüldü. Ekokardiyografi incelemesi, çocuk kardiyolojisi polikliniğinde bulunan Penta Vivid S6 marka cihazın 4s ve 6s problemleri kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastaların 24 saatlik holter EKG kayıtları alınırken normal günlük etkinliklerine devam etmeleri istendi. Veriler 3 kanallı analog holter cihazlarınca elde edilerek Sentinel holter sistemine yüklendi. Holter programı ile analiz edilmeden önce tüm kayıtlar gözden geçirildi ve artefaktlar manuel olarak değerlendirme dışı bırakıldı. Veriler, yazılım programı ile analiz edildiğinde zaman ilişkili KHD parametreleri otomatik olarak hesaplandı. Alınan 24 saatlik EKG kayıtlarından yapılan analiz sonucu ortalama kalp hızı, en düşük kalp hızı, en yüksek kalp hızı, triangular indeks, SDNN, SDNNi, SNN50De, RMSSD ve percent analyzed değerleri elde edildi.

DEA tanısı konularak çalışmaya alınan 30 hastaya 3-6 mg/kg dozunda demir tedavisi başlandı ve 3 ay sonra tüm hastalarda DEA tablosunun düzeldiği görüldü. Hastalara tekrar holter EKG monitörizasyonu ve ekokardiyografi yapılarak tedavi öncesi ve sonrası KHD karşılaştırıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında Sosyal Bilimler için İstatistiksel Paket programı (sürüm 20.0) ile değerlendirildi. Nicel değişkenler, aritmetik ortalama, medyan (ortanca), yüzde değişimi ve standart sapma değerleri ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. İki bağımlı grubun ortalaması karşılaştırılırken parametrik koşulların sağlandığı durumlarda eşlenmiş örneklem t testi, sağlanmadığı durumlarda ise Wilcoxon testi kullanıldı. İki ölçüm arasındaki ilişkinin belirlenmesinde korelasyon analizi (Pearson katsayısı) yapıldı. Tüm istatistiksel analizler % 95 güven aralığında ve $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

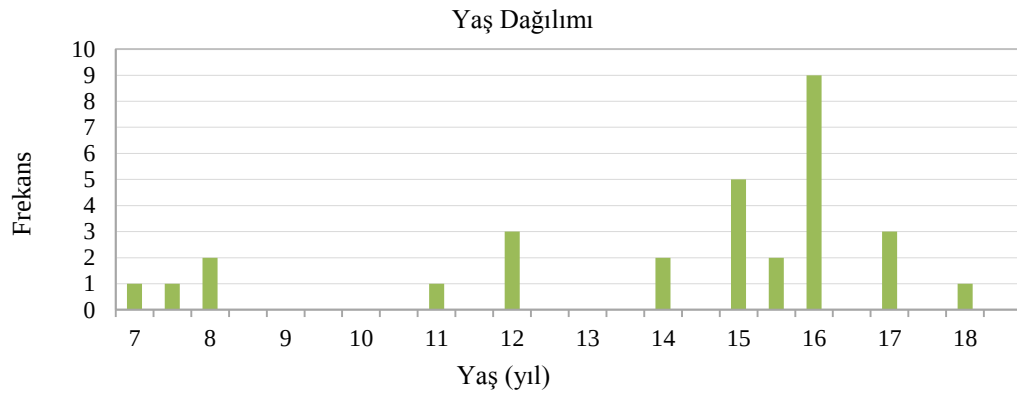
4.1 HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan ve DEA tanısı konulan 30 hastanın yaşı, ağırlığı, boyu, vücut kitle indeksi, kalp hızı ve oksijen saturasyonu ile ilgili veriler Tablo VI'da özetlenmiştir.

Tablo VI: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

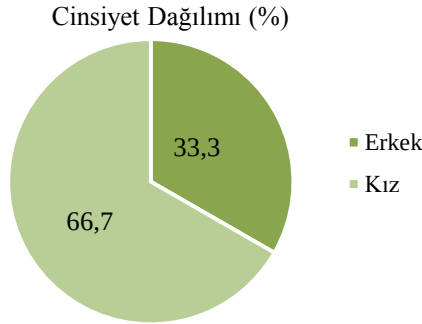
Parametre	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	En küçük değer	En büyük değer
Yaş (yıl)	14.15	3.06	15.25	7	18
Ağırlık (kg)	48.96	15.69	49.5	19.8	87
Boy (cm)	155.7	16.06	160	112	175
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	19.67	4.13	18.83	13.88	28.94
Kalp Hızı (1/dk)	97.63	17.48	95.5	68	121
Oksijen Saturasyon(%)	97.03	2.03	97	92	100

Şekil 1, hastaların yaş dağılımını göstermektedir. Hastaların yaşları 7-18 arasında değişmekte olup ortalama yaş 14.15 ± 3.06 yıl olarak bulundu.



Şekil 1: Hastaların Yaş Dağılımı

Şekil 2’de hastaların cinsiyet dağılımı görülmektedir. Çalışmada incelenen 30 hastanın 9’u erkek (%33) ve 21’i (%66.7) kız çocuğudur.



Şekil 2: Hastaların Cinsiyet Dağılımı

4.2. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HEMATOLOJİK PARAMETRELER

Tablo VII’de tedavi öncesi ve sonrası yapılan tam kan sayımlarının sonuçları karşılaştırıldı. Buna göre tedavi öncesi ortalama Hb ve hematokrit değerleri sırasıyla 9.97 ± 1.28 g/dl ve $\% 33.97 \pm 4.46$ iken 3 aylık tedavi sonrası sırasıyla 12.70 ± 1.54 g/dl ve $\% 38.81 \pm 6.31$ olarak saptandı. Ortalama Hb ve hematokrit değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı idi (ikisi için $p=0.001$).

Tablo VII: Tedavi Öncesi ve Sonrasında Hematolojik Değerler ve Standart Sapmaları

Parametre (birim)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin(g/dl)	9.97 ± 1.28	12.70 ± 1.54	0.001 *
Hematokrit (%)	33.97 ± 4.46	38.81 ± 6.31	0.001*
Ortalama eritrosit hacmi (μm^3)	72.45 ± 7.83	82.15 ± 8.25	0.001 *
MCH(pg)	21.39 ± 3.35	26.01 ± 3.48	0.001 *
MCHC (g/dl)	29.31 ± 1.67	31.50 ± 1.42	0.006 *
Eritrosit sayımı (mm^3)	4.65 ± 0.55	4.84 ± 0.43	0.036 *
Platelet ($10^3/\text{uL}$)	339.57 ± 105.83	302.37 ± 62.92	0.006 *
Eritrosit dağılım genişliği (%)	17.28 ± 2.56	15.26 ± 2.60	0.001 *
Demir ($\mu\text{g/dl}$)	27.5 ± 9.33	66.58 ± 38.85	0.001 *
Total demir bağlama kapasitesi ($\mu\text{g/dl}$)	419.64 ± 60.32	383.73 ± 53.33	0.002 *
Ferritin (ng/dl)	6.42 ± 5.24	23.62 ± 20.34	0.001 *
Transferrin saturasyonu (%)	6.76 ± 2.71	17.69 ± 10.01	0.001 *

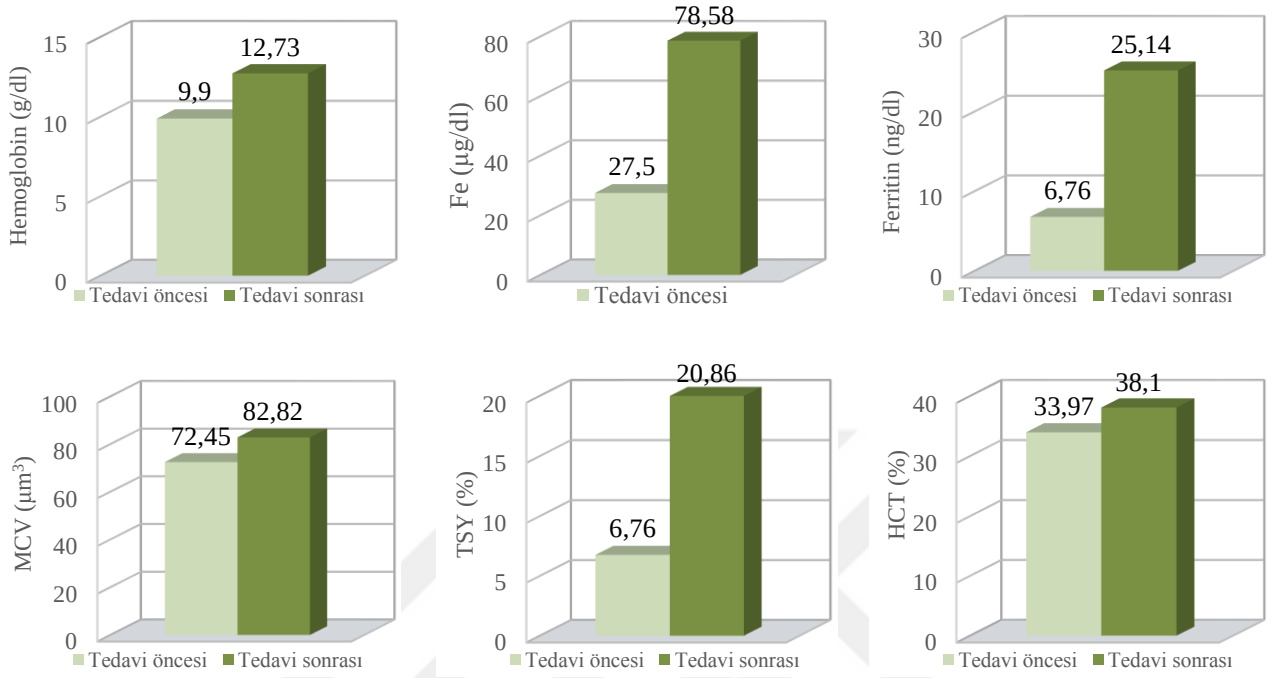
* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi öncesi ve sonrası MCV değerleri sırasıyla $72.45 \pm 7.83 \mu\text{m}^3$ ve $82.15 \pm 8.25 \mu\text{m}^3$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası MCH değerleri, sırasıyla $21.39 \pm 3.35 \text{ pg}$ ve $26.01 \pm 3.48 \text{ pg}$ olarak ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası MCHC değerleri ise sırasıyla $29.31 \pm 1.67 \text{ g/dl}$ ve $31.50 \pm 1.42 \text{ g/dl}$ idi. Tedavi sonrası MCV, MCH ve MCHC değerlerinde kaydedilen artışlar istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.006$).

Eritrosit sayımı, tedavi öncesinde $4.65 \pm 0.55 \text{ mm}^3$ iken tedavi sonrasında $4.84 \pm 0.43 \text{ mm}^3$ olarak saptandı. Platelet sayımı, tedavi öncesi $339.57 \pm 105.83 \text{ } 10^3/\text{uL}$ iken tedaviden sonra $302.37 \pm 62.92 \text{ } 10^3/\text{uL}$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası RDW değerleri, sırasıyla $\%17.28 \pm 2.56$ ve $\%15.26 \pm 2.60$ idi. Bu değerlerdeki değişimler, istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.006$ ve $p=0.001$). Serum demir düzeyi ve total demir bağlama kapasitesi değerleri sırasıyla tedavi öncesi $27.5 \pm 9.33 \mu\text{g/dl}$ ve $419.64 \pm 60.32 \mu\text{g/dl}$ iken tedavi sonrası $66.58 \pm 38.85 \mu\text{g/dl}$ ve $383.73 \pm 53.33 \mu\text{g/dl}$ olarak kaydedildi. Bu değerlerdeki değişimler de istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.002$).

Tedavi öncesi ferritin düzeyi $6.42 \pm 5.24 \text{ ng/dl}$ iken tedavi sonrası $23.62 \pm 20.34 \text{ ng/dl}$ değerine yükseldi. Tedavi öncesi TSY değeri $\% 6.76 \pm 2.71$ iken tedavi sonrası $\%17.69 \pm 10.01$ değerine çıktı. Bu değerlerdeki artışlar da, istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.002$).

Şekil 3'te tedavi öncesi ve sonrası kaydedilen hematolojik parametreler gösterilmektedir.



Şekil 3: Tedavi Öncesi ve Sonrası Hematolojik Parametreler

4.3. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI EKOKARDİYOGRAFİ PARAMETRELERİ

Tablo VIII'de tedavi öncesi ve sonrası kaydedilen ekokardiyografi parametreleri incelendi. Buna göre, tedavi öncesi ve sonrası fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu değerlerinde anlamlı bir değişiklik yoktu ($p>0.05$).

Tablo VIII: Tedavi Öncesi ve Sonrası Fraksiyonel Kısalma ve Ejeksiyon Fraksiyonu

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Fraksiyonel kısalma (%)	44.40±7.61	43.90±8.14	0.782
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	76.50±8.67	75.07±8.68	0.478

4.4. TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

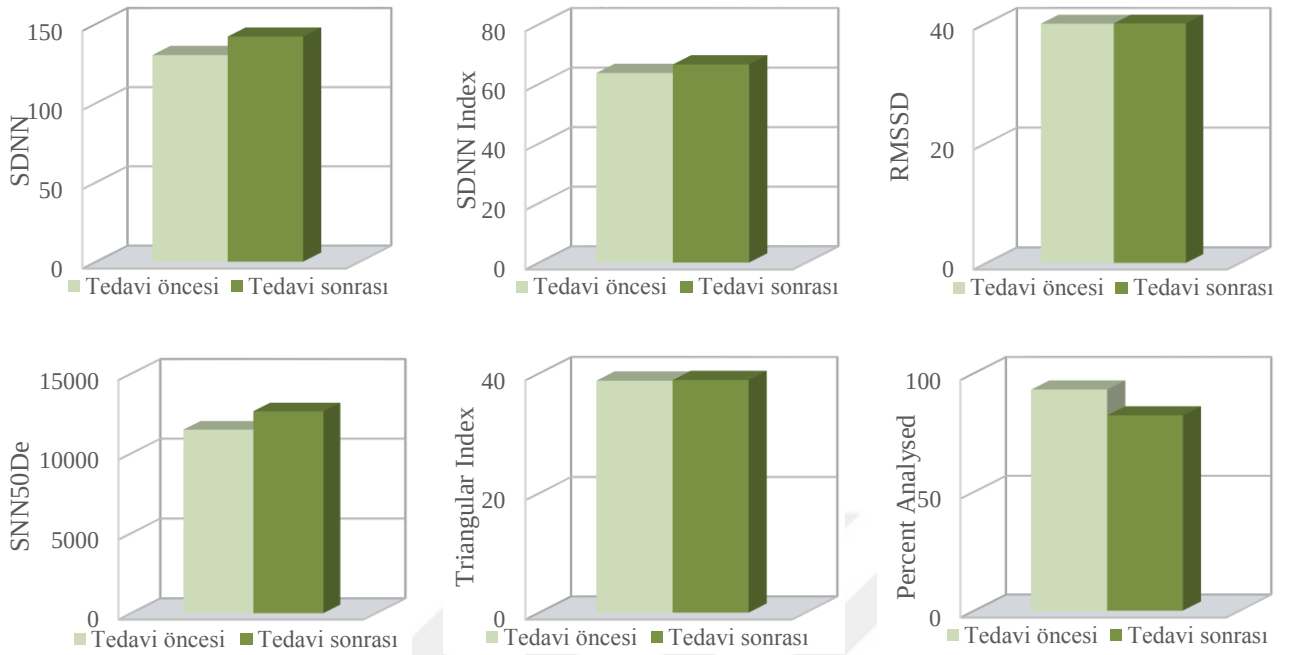
Tedavi öncesi ve sonrası kaydedilen KHD parametreleri Tablo IX'da özetlendi. Buna göre tedavi öncesi ortalama SDNN 24 h değeri tedaviden önce 130.40 ± 29.90 ms iken sonrasında 142.07 ± 29.18 ms olarak saptandı. Tedavi öncesi ortalama SDNN index değeri ise 63.63 ± 10.97 ms iken tedavi sonrasında 66.53 ± 14.30 ms olarak belirlendi. Buna göre, SDNN 24 h değerinde anlamlı artış varken ($p=0.041$), SDNN index değerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$)

Tablo IX: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kap Hızı Değişkenliği Parametreleri

Parametre (birim)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
SDNN 24 h(ms)	130.40 ± 29.90	142.07 ± 29.18	0.041 *
SDNN index(ms)	63.63 ± 10.97	66.53 ± 14.30	0.220
RMSSD(ms)	39.97 ± 11.41	40.83 ± 12.05	0.656
SNN50De	11450 ± 5687	12653 ± 6509	0.296
Triangular index	38.77 ± 10.31	38.87 ± 11.37	0.951
Percent Analyzed	93.07 ± 5.80	82.20 ± 16.98	0.001 *

* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tedavi öncesi ortalama RMSSD değeri 39.97 ± 11.41 ms iken 40.83 ± 12.05 ms olarak kaydedildi. Tedavi öncesi ortalama SNN50De değeri başlangıçta 11450 ± 5687 iken sonrasında 12653 ± 6509 değerine yükseldi. Triangular index değeri ise başlangıçta 38.77 ± 10.31 iken sonrasında 38.87 ± 11.37 değerini aldı. Bu üç değerdeki değişiklik, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Buna karşılık, percent analysed değeri tedaviden önce 93.07 ± 5.80 iken tedavi sonrasında 82.20 ± 16.98 değerine geriledi. Bu düşüş ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Şekil 4'te tedavi öncesi ve sonrası kaydedilen ortalama kalp hızı değişkenliği parametreleri görülmektedir.



Şekil 4: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

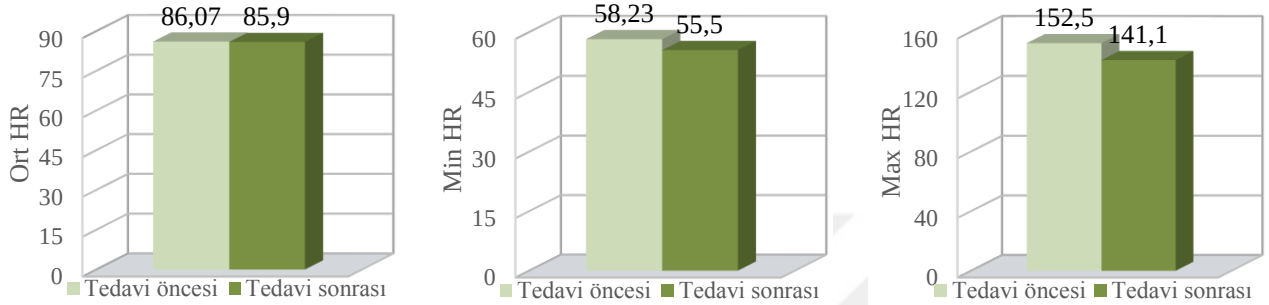
Tedavi öncesi ve sonrası ölçülen kalp hızı parametreleri Tablo X’de sıralandı. Tedavi öncesi ortalama kalp hızı dakikada 86.07 ± 6.88 atım iken tedavi sonrası 85.90 ± 9.06 atıma düştü. Tedavi öncesi en düşük kalp hızı ortalaması, dakikada 58.23 ± 7.33 atım iken tedavi sonrası 55.50 ± 15.82 atıma geriledi. Ancak, bu değerlerdeki değişiklikler, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo X: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Parametreleri

Parametre (birim)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ortalama kalp hızı (atım/dk)	86.07±6.88	85.90±9.06	0.403
En düşük kalp hızı (atım/dk)	58.23±7.33	55.50±15.82	0.375
En yüksek kalp hızı (atım/dk)	152.50±14.39	141.17±13.37	0.001 *

* $p < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

En yüksek kalp hızı ortalaması, tedavi öncesi 152.50 ± 14.39 (atım/dk) iken tedavi sonrası 141.17 ± 13.37 (atım/dk) değerine geriledi. Bu gerileme, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Şekil 5’te, tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı parametrelerinde kaydedilen değişiklikler gösterilmektedir.



Şekil 5: Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Parametreleri

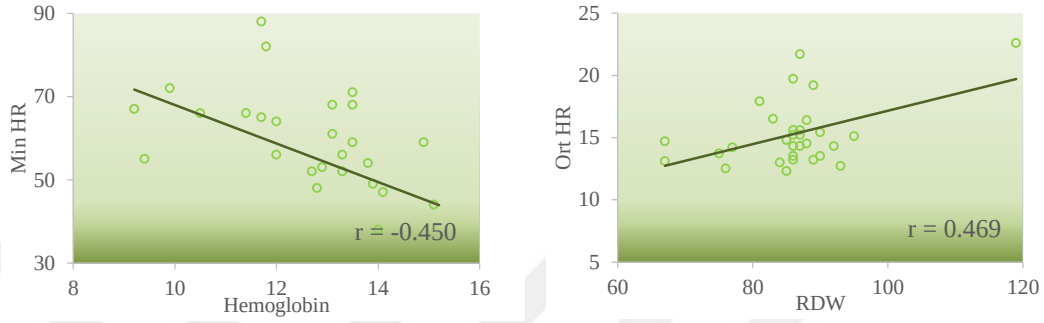
Hematolojik parametreler ile kalp hızı ve kalp hızı değişkenliği parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını anlamak için korelasyon testleri yapıldı. Bu testlerde, bağımsız değişken olarak hematolojik parametreler ve bağımlı değişken olarak kalp hızı değişim parametreleri alındı (Tablo XI). Buna göre, tedavi öncesi SDNNi ile RDW değerleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0.420$, $p=0.038$).

Tablo XI: Tedavi Öncesinde Hematoloji ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Korelasyonu

Parametre	Hemoglobin	RDW	Demir	Ferritin	Transferrin	Hematokrit
	p	p	p	p	p	p
Ortalama kalp hızı	0.845	0.916	0.526	0.389	0.609	0.598
En düşük kalp hızı	0.947	0.986	0.475	0.477	0.626	0.532
En yüksek kalp hızı	0.361	0.081	0.173	0.929	0.392	0.662
SDNN	0.428	0.149	0.654	0.980	0.888	0.209
SDNNi	0.152	0.038 *	0.094	0.372	0.101	0.101
RMSSD	0.786	0.712	0.730	0.166	0.577	0.656
SNN50 De	0.505	0.419	0.281	0.072	0.207	0.425
Triangular index	0.353	0.365	0.986	0.767	0.795	0.147
Percent analyzed	0.843	0.488	0.786	0.952	0.490	0.799

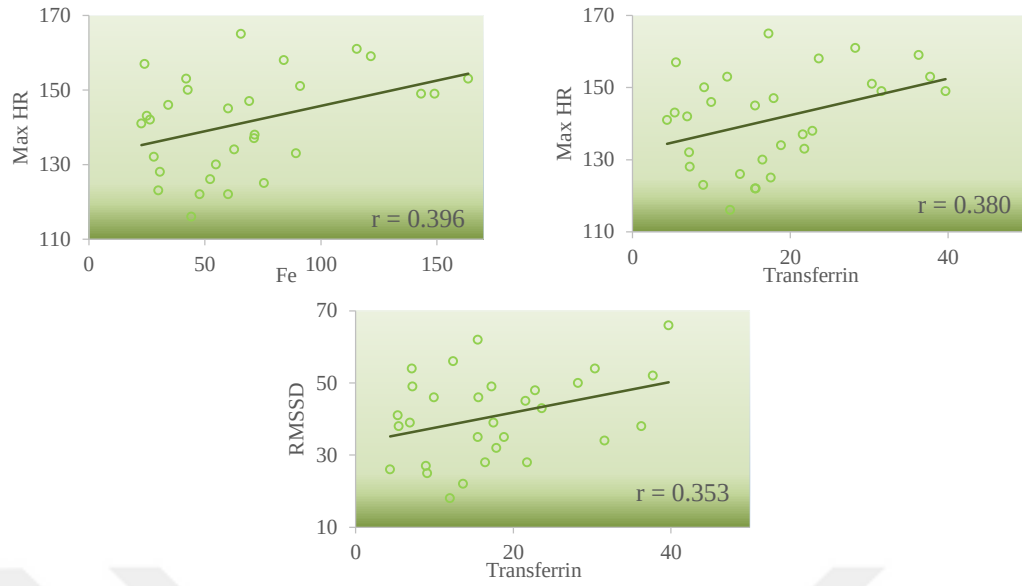
* $p<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tedavi sonrasında ise en düşük kalp hızı ortalaması ve Hb değerleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon bulundu ($r=-0.450$, $p=0.012$). Ortalama kalp hızı ve RDW değerleri arasında da anlamlı ve pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r= 0.469$, $p=0.009$). Şekil 6’da bu korelasyonlar gösterilmektedir.



Şekil 6: En Düşük Kalp Hızı-Hemoglobin ve Ortalama Kalp Hızı-RDW Korelasyonları

Tedavi sonrası en yüksek kalp hızı ve serum demiri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.396$, $p=0.046$). En yüksek kalp hızı ve transferrin arasında da anlamlı ve pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0.380$, $p=0.038$). RMSSD ve transferrin değerleri arasında da anlamlı ve pozitif bir korelasyon belirlendi ($r=0.353$, $p=0.048$). Şekil 7’de bu korelasyonlar gösterilmektedir.



Şekil 7: En Yüksek Kalp Hızı-Demir, En Yüksek Kalp Hızı-Transferrin ve RMSSD-Transferrin Korelasyonları

Tedavi sonrasında hematoloji ve KHD parametrelerinin korelasyonu Tablo XII’de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan yaşı 7-12 yıl arasında değişen ve Hb<9 g/dl olanlar, yaşı 12-18 yıl arasında değişen ve Hb<10 g/dl olan kızlarla Hb<11 g/dl olan erkekler Grup I olarak isimlendirildi. Yaşı 7-12 yıl arasında değişen ve Hb≥9 g/dl olanlar, yaşı 12-18 yıl arasında değişen ve Hb≥10 g/dl olan kızlarla Hb≥11 g/dl olan erkekler Grup II olarak adlandırıldı.

Tablo XII: Tedavi Sonrasında Hematoloji ve Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerinin Korelasyonu

Parametre	Hemoglobin	RDW	Demir	Ferritin	Transferrin	Hematokrit
	p	p	p	p	p	p
Ortalama kalp hızı	0.309	0.009 *	0.504	0.567	0.485	0.396
En düşük kalp hızı	0.012 *	0,075	0.140	0.310	0.090	0.304
En yüksek kalp hızı	0.066	0.983	0.046 *	0.786	0.038 *	0.909
SDNN	0.251	0.424	0.252	0.416	0.297	0.257
SDNNi	0.600	0.194	0.398	0.679	0.233	0.327
RMSSD	0.292	0.278	0.145	0.294	0.048 *	0.547
SNN50 De	0.243	0.670	0.126	0.314	0.108	0.880
Triangular index	0.095	0.638	0.246	0.392	0.377	0.091
Percent analyzed	0.394	0.506	0.194	0.522	0.212	0.893

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tablo XIII: Tedavi Öncesi ve Sonrası Grup 1 ve Grup 2 için Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

	Grup I	Grup II	p
Tedavi öncesi	n=14	n=16	
Ortalama kalp hızı	85.1±7.8	87.7±4.9	0.323
En düşük kalp hızı	57.4±7.4	59.7±7.4	0.405
En yüksek kalp hızı	151.2±14.9	154.7±13.8	0.528
SNN50De	11576.7±6220.3	11366.6±4911.6	0.924
SDNN	141.5±29.6	143.0±29.9	0.897
SDNNI	62.6±10.2	65.5±12.4	0.499
RMSSD	40.6±13.0	38.8±8.3	0.682
Triangular index	38.2±11.6	39.7±8.0	0.705
Percent analyzed	92.7±6.1	93.6±5.5	0.690
Fraksiyonel kısalma	46.2±6.4	41.3±8.8	0.087
Ejeksiyon fraksiyonu	77.3±6.4	75.1±11.8	0.574
Tedavi sonrası			
Ortalama kalp hızı	84.9±11.2	87.6±2.7	0.434
En düşük kalp hızı	55.8±15.5	55.0±17.1	0.898
En yüksek kalp hızı	142.2±13.7	139.5±13.2	0.602
SNN50De	12477.9±6520.5	12955.8±6794.1	0.850
SDNN	132.8±31.9	126.2±27.0	0.566
SDNNI	67.6±15.5	64.6±12.5	0.589
RMSSD	39.6±12.5	37.5±9.5	0.637
Triangular index	41.1±13.2	40.4±10.4	0.874
Percent analyzed	76.9±19.1	91.4±6.1	0.006*
Fraksiyonel kısalma	44.9±8.5	42.1±7.6	0.364
Ejeksiyon fraksiyonu	76.4±8.6	72.7±8.8	0.269

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Tablo XIII'te Grup 1 ve 2 için tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı. Buna göre; kalp hızı, kalp hızı değişkenliği, fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Öte yandan, percent analyzed değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi (p=0.006).

Tablo XIV: Grup 1 İçin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

Parametre (birim)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ortalama kalp hızı (atım/dk)	86.43±7.87	85.64±11.48	0.684
En düşük kalp hızı (atım/dk)	58.07±7.53	54.00±17.32	0.375
En yüksek kalp hızı (atım/dk)	149.79±13.03	143.21±10.77	0.121
SDNN 24h (ms)	137.43±32.07	140.07±28.78	0.725
SDNN index (ms)	62.00±11.05	68.21±17.48	0.182
RMSSD (ms)	38.78±12.35	42.07±12.20	0.265
SNN50De	10286±5021	13634±6212	0.045 *
Triangular index	39.00±12.13	37.86±10.12	0.605
Percent analyzed	92.43±6.06	79.29±18.81	0.013 *

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Grup I için tedavi öncesi ve tedavi sonrası KHD parametreleri Tablo XIV’de sıralandı. Buna göre; ortalama, en düşük ve en yüksek kalp hızı, SDNN 24h, SDNN index, RMSSD ve triangular index değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. Öte yandan, SDNN50De değerinde anlamlı artış bulunurken percent analyzed değerinde anlamlı bir düşüş kaydedildi (sırasıyla p=0.045 ve p=0.013).

Tablo XV: Grup 2 İçin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kalp Hızı Değişkenliği Parametreleri

Parametre (birim)	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Ort. kalp hızı (atım/dk)	85.75±6.14	86.13±6.66	1.000
Min. kalp hızı (atım/dk)	58.38±7.38	56.81±14.82	0.720
Max. kalp hızı(atım/dk)	154.88±15.50	139.38±15.42	0.001 *
SDNN 24 h(ms)	124.25±27.39	143.81±30.34	0.021 *
SDNN index (ms)	65.06±11.06	65.06±11.21	1.000
RMSSD (ms)	41.06±10.80	39.75±12.21	0.613
SNN50De	12561±6172	11795±6838	0.597
Triangular index	38.56±8.82	39.75±12.63	0.633
Percent Analyzed	93.63±5.70	84.75±15.35	0.023 *

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Grup 2 için tedavi öncesi ve tedavi sonrası KHD parametreleri Tablo XV’de listelendi. Buna göre; ortalama kalp hızı, en düşük kalp hızı, SDNN index, RMSSD, SNN50De ve triangular index değerlerinde anlamlı bir değişiklik kaydedilmedi. Buna karşılık, en yüksek kalp hızı ve percent analyzed değerlerinde anlamlı düşüş ve SDNN 24 h değerinde anlamlı artış saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.023$ ve $p=0.021$).



V. TARTIŞMA

Vücutta Hb yapımına yetecek miktarda demir bulunmaması durumuna demir eksikliği denir. Hb değerinin demir eksikliğine bağlı olarak yaşa ve cinsiyete göre normal değer -2 SD altında olması durumu ise DEA olarak tanımlanır (1, 2). En sık neden nütresyonel demir eksikliği ve artmış demir ihtiyacıdır. DEA, bebeklik ve çocukluk döneminin en sık görülen kan hastalığı olarak tespit edilmiştir (8).

DEA durumunda serum ferritin, transferin saturasyonu, Hb düzeyleri ile birlikte eritrosit indeksleri azalmıştır (49-52). Demir vücutta tüm hücreler için gerekli olan bir elementtir. Dolayısıyla DEA sadece hematolojik sistemi etkilemekle kalmaz, multisistemik bozukluklara da yol açabilir (23, 97, 98).

Ağır anemilerde kardiyomegali, sistolik üfürüm, taşikardi, dispne ve galoritmi gibi kardiyovasküler bulgular saptanabilir (14). Anemiye yanıt olarak kalp tarafından pompalanan kan miktarı, kalp atım hacmi, kalp hızı ve preload artarken afterload azalır. Bu yüzden; sempatik aktivite tetiklenir ve taşikardi ile taşipne ortaya çıkar. Hb düzeyleri düştükçe bu bulgular giderek daha da belirgin hale gelir.

Anemiyle birlikte çizgili kaslarda ortaya çıkan en önemli bulgular, egzersiz kapasitesinde azalma ve çabuk yorulmadır. Bunun sebebi kas hücrelerine ait mitokondrilerdeki oksijen metabolizmasının bozulmasıdır. Ayrıca kalp kasında da elektrofizyolojik değişiklikler oluşur. Bu değişikliklerin en önemlisi olan elektrokardiyografideki ST segment çökmeleri, demir tedavisiyle tamamen düzelir. Derin anemilerde kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. Demir eksikliği olduğunda, demirin yapısına katıldığı sitokromların ve enzimlerin fonksiyonlarında bozukluklar oluşabilir (99, 100). Kalp hipertrofisi ve plazma

hacminde artış; DEA ile ilişkili diğer bulgulardır (101, 102). Kalp yetmezliği olgularındaki demir eksikliği sıklığı, %6 ile %21 arasında değişir (103).

Türkiye’de 1974 yılında Köksal ve arkadaşlarının 0-5 yaş arasındaki çocuklarda yaptığı araştırmada, anemi prevalansı %73 olarak bulunmuştur (104). Çetin ve meslektaşları tarafından 1997 yılında yayımlanan çalışmada, yaşı 0 ile 19 arasında değişen 910 çocuk için anemi prevalansı %44.3 olarak bulunmuştur (105).

Çalışmamızda, DEA tanısı konulan ve yaşı 7 ile 18 arasında değişen hastaların ortalama yaşı 14.15 ± 3.06 yıl olarak hesaplanmıştır. İncelenen 30 hastanın 9’u erkek (%33) ve 21’i (%66.7) kız çocuğudur. Tedavi öncesinde hastalarda hemogram, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi ve ferritin ölçümleri yapıldı ve KHD parametreleri değerlendirildi. Üç aylık demir replasmanı sonrasında hastaların hematolojik, biyokimyasal ve KHD parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görüldü. İlk olarak tedavi sonrasında hastaların Hb, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, eritrosit sayımı, TSY, demir ve ferritin gibi hematolojik parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Buna karşılık, demir tedavisi sonrasında RDW, total demir bağlama kapasitesi ve platelet sayımı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı.

OSS; kalp kası, düz kaslar ve salgı bezleri dahil neredeyse vücutta her organı innerve eden, aferent ve eferent kısımları olan bir sistemdir. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminden oluşur. Parasempatik sistem; gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalbin kontraktilitesini ve koroner kan akımını artırır, kalp atım hızını ve solunum sayısını yavaşlatır ve periferik damarlarda vazodilatasyona yol açar. Sempatik sinir sistemi ise gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalbin kontraktilitesini ve koroner akımını artırır, kalp atım

hızını ve solunum sayısını hızlandırır ve periferik damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur (81-84).

Çalışmamızda, tedavi öncesi ve sonrası hastalar ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Buna göre, tedavi öncesi ve sonrası fraksiyonel kısalma ve ejeksiyon fraksiyonu değerlerinde anlamlı bir değişiklik kaydedilmemiştir ($p>0.05$). Benzer çalışmaların aksine, hastalarımızda semptomatik kalp yetmezliği ve sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmadı.

Kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olan KHD, zaman içerisinde sinüs hızında meydana gelen döngüsel değişiklikler olarak tanımlanabilir (89). Diğer bir ifadeyle, ortalama kalp hızı çevresindeki dalgalanmalardır. Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Fiziksel ve duygusal strese, egzersize, solunumsal ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler ortaya çıkar. Sempatik-parasempatik denge hakkında bilgi veren KHD, kalbe ait otonom tonusun bir ölçütü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak kullanılır (90, 91). KHD analizi, zaman alanı ve frekans alanı ölçümleri analizi olarak isimlendirilen iki yöntemle yapılır. Zaman ve frekans alanı ölçümleri arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (92, 94).

Zaman ve frekans bağımlı parametrelerin yorumlanmasıyla sempatik ve parasempatik tonus hakkında bilgi edinilir. KHD'nin azalması, otonomik disfonksiyonu ve dolayısıyla kötü prognozu yansıtmaktadır (103). SDNN, SDANN, SDNN indekslerinin azalması ise artmış sempatik tonus ve azalmış parasempatik tonusun bir göstergesidir. Zaman aralıklı parametrelerden pNN50 ve RMSSD indekslerindeki düşüş ise parasempatik etkideki azalmaya işaret eder. Bu bulguların mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir (106).

Çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası zaman aralıklı KHD parametreleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında SDNN 24 h, SDNN index, RMSSD, SNN50De ve triangular index değerlerinin arttığı ve bunlardan SDNN 24 h indeksindeki artışın istatistiksel olarak anlam arz ettiği saptandı. Bununla birlikte, percent analyzed değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş belirlendi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kalp hızları karşılaştırıldığında, en düşük, ortalama ve en yüksek kalp hızı değerlerinin azaldığı ve en yüksek kalp hızı değerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlam arz ettiği bulundu.

KHD; miyokard enfarktüsü (107), kardiyak transplantasyon (108), miyokardiyal disfonksiyon (109,110), hipertansiyon (111, 112) olgularının yanı sıra beta blokörler (113), antiaritmikler (114), skopolamin (115), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçları kullananlarda (116, 117, 103), egzersiz yapanlarda (118), provakatif manevralar sırasında (103) ve davranış durumlarında (103, 119) değerlendirilmiştir. KHD, akut miyokard enfarktüsü sonrası riski belirlemede ve diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak klinik pratikte kullanılmaktadır (96).

Miyokard enfarktüsü geçiren olgularda sempatik tonus artarak ventrikül fibrilasyon için eşiği düşürmektedir. Tüm miyokard enfarktüsü olgularında, stabil anjina pectorisli olgulara ve aynı hastaların birkaç ay sonraki durumuna göre KHD parametreleri belirgin olarak azalmıştır. Miyokard enfarktüsü sonrası iyileşme periyodu değerlendirildiğinde, 3. aya doğru KHD parametrelerinin arttığı ve 9. aya doğru plato yaptığı, ancak sağlıklı kontrollere göre her zaman düşük kaldığı gözlenmiştir (120-121).

Azalmış KHD; miyokard enfarktüsü, kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği ve kronik mitral yetersizlik gibi çeşitli kalp hastalıklarında da artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (103). Kalp hastalarında, SDNN

değerinin 100 ms'den yüksek olması, belirgin olarak daha düşük mortalite riski ile ilişkilidir (122).

Diyabetin önemli ve sık bir komplikasyonu olan otonom nöropatide, ince sinir liflerinde yaygın nöronal dejenerasyon söz konusudur. Diyabetik nöropati, kendini postural hipotansiyon, persistan taşikardi, aşırı terleme, mesane atonisi, nokturnal diare ve gastroparezis şeklinde yansıtır ve KHD'nin zaman alanlı ölçümlerinde azalma meydana gelir (123). Diyabetik nöropatide ise LF ve HF azalır ancak LF/HF oranı değişmez (92, 124).

Anil ve arkadaşları, stabil koroner kalp hastalığı olan 874 hastayı kesitsel olarak incelemiş, Hb ≤ 12 g/dl olan hastalarda 24 saatlik elektrokardiyografi ile kalp hızı değişkenliğini değerlendirmiştir. Anemisi olan 90 hastanın % 41'inde KHD parametrelerinin azaldığı tespit edilmiştir. Stabil koroner kalp hastalığı olan hastalarda aneminin düşük KHD ile ilişkili olduğu ve azalmış KHD'nin artmış kardiyak riskle ilişkilendirilebileceği ifade edilmiştir (125).

Furuland ve meslektaşları, kronik böbrek hastalığı olan diyaliz hastalarında KHD parametrelerinin belirgin olarak azaldığını ve ani ölüm riskinin arttığını bildirmiştir. Ayrıca, diyaliz hastalarından anemisi olanlarda KHD parametrelerinin azaldığı, fakat Hb değeri düzeldikten sonra KHD parametrelerinin tamamen normalleşmediği rapor edilmiştir (126).

Schwartz ve arkadaşları, miyokard enfarktüsü sonrası kardiyak mortaliteyi tahmin etmek için SDNN parametresini kullanmıştır (127). Panikocus ve meslektaşları, dilate kardiyomyopati olgularında mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak SDNN değerinin azaldığını ve RMSSD değerinin değişmediği görülmüştür (128). Huikuri ve arkadaşları ise, koroner ateroskleroz olgularında SDNN değerinin hastalığın ilerlemesine işaret ettiğini ifade etmiştir (129).

Anemi olgularında kalbin otonomik fonksiyonlarının nasıl değiştiği daha önce incelenmiştir (119). Talasemi majör (130-133), B12 vitamini eksikliği (134) ve orak hücreli anemi (135) gibi anemi tiplerinde KHD parametrelerinin nasıl farklılaştığı araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, anemili hastalarda kalpteki otonomik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, toplumdaki aneminin en sık nedeni olan DEA ile ilişkili olarak kalbin otonom fonksiyonlarında ortaya çıkan değişiklerle ilgili çok az sayıda çalışma vardır (119).

Kudret ve meslektaşları, B12 vitamini eksikliği olan 15 yaşındaki hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyonlarını incelemiş ve B12 vitamini replasmanından sonra sempatik ve parasempatik sinir etkinliğin düzeldeğini göstermiştir (136).

Fırat ve arkadaşları ise talasemi majör tanısı konulmuş olan 32 hastayı değerlendirmiş ve kontrol grubuna göre talasemi majör hastalarında KHD parametrelerinin anlamlı olarak azaldığını belirlemiştir. Buna göre, talasemi majör hastalarının KHD parametrelerindeki azalma, kalpteki otonomik nöropatinin erken bir kanıtı olarak yorumlanabilir. Dolayısıyla, talasemi majör hastalarının, kalp tutulumu açısından KHD analizi kullanılarak taranabilir (137).

Tuncer ve meslektaşları, KHD parametreleri ile demir eksikliği arasındaki ilişkiyi göstermek için yaptıkları çalışmada, 23 DEA hastasıyla 10 sağlıklı kişiyi 24 saat boyunca EKG ile takip ederek karşılaştırmıştır. Kontrol grubuna göre anemik hastalarda ortalama kalp hızının anlamlı olarak arttığını, ancak kontrol grubuyla anemik hastalar arasında KHD parametreleri açısından anlamlı fark olmadığını belirtmiştir. Öte yandan, bu çalışmadaki örneklem büyüklüğünün nispeten küçük ve frekans alanlı KHD parametrelerinin kullanılmamış olması, elde edilen verilerin gücünü kısıtlamıştır. Ayrıca, demir tedavisi sonrası KHD parametrelerinin iyileşebileceği, bu nedenle KHD parametrelerinin demir tedavisi sonrası yeniden değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (138).

Yokuşoğlu ve arkadaşları, DEA tanısı konulan erişkin hastalarda KHD analizi yaparak hastaların otonomik fonksiyonlarını değerlendirmiştir. Çalışmaya alınan 43 DEA hastasının KHD değerleri, 39 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulgunun azalmış parasempatik etkinliği gösterdiği düşünülmüştür. Anemi durumunda karotis cisimcikleri aracılığıyla algılanan hipoksinin sempatik aktiviteyi tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Yeterli kanıt olmamasına karşı, karotis cisim aktivasyonunun hipoksiye bağlı olarak potasyum kanallarını baskılayacağı, dolayısıyla mitokondriyal respiratuar zincirinin çalışmayacağı ve hücre içi kalsiyum birikiminin meydana geleceği ifade edilmiştir. Dolayısıyla, DEA hastalarında otonomik dengenin değişebilir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, anemik hastalarda, KHD'nin zaman aralıklı indekslerinden RMSSD haricindekiler daha düşük bulunmuştur. KHD indekslerinden özellikle SDNN ve SDANN değerlerindeki azalmanın, sempatik etkinlikteki artışa ve parasempatik etkinlikteki azalışa bağlı olabileceği düşünülmüştür (119).

Çalışmamızda ise, demir tedavisi öncesi ve sonrası KHD parametreleri karşılaştırıldığında, SDNN, SDNN index ve RMSSD değerlerinin arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlam arz etmediği bulunmuştur. Ancak, en düşük, ortalama ve en yüksek kalp hızı değerlerinin düşmesi ve KHD parametrelerinin artması, demir tedavisinden sonra kalbe ait otonom sinir sisteminde parasempatik etkinin arttığını ve sempatik etkinlikle bir dengeye ulaştığını düşündürmektedir. Bu bulgular, sempatovagal dengede iyileşme olduğunu göstermektedir. Özetle, demir desteği, Hb değerini yükselterek anemiyi düzeltmekte ve kalpteki parasempatik etkinliği iyileştirmektedir.

Frekans bağımlı ölçümler, kalp hızı sinyallerini frekans ve yoğunluklarına göre ayırır. Güç spektral yoğunluk analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0.5 Hz arasında değişen 5 frekans bandından oluşmaktadır (139). Bu frekans bantlarından en sık HF, LF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. Bunlardan LF'nin artması sempatik etkiyi, HF'nin artması ise parasempatik etkiyi

göstermektedir (140). Sağlıklı bireylerde LF/HF, sempatik ve vagal tonus arasındaki denge hakkında bilgi vermektedir. Bu oranın yüksek olması sempatik etkinliğin baskın olduğunu gösterir (141).

Azalmış KHD, otonomik disfonksiyonun ve kalp hastalıklarında kötü prognozun göstergesidir. Artmış sempatik etkinlik ya da azalmış parasempatik etkinlik ile ölümcül aritmilere eğilim arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (141).

Literatürde Hb ve hematokrit değerlerinin daha düşük olmasının KHD parametrelerini etkileyebileceği; Hb ve hematokrit değerlerindeki düzelmenin de KHD parametrelerinde düzelmeye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (129, 135). Bundan dolayı, çalışmamızda incelenen DEA hastaları, Hb değerlerine göre kendi içinde tekrar gruplandırılarak KHD parametreleri açısından değerlendirildi. Yaşa ve cinsiyete göre daha derin anemisi olan çocuklar grup 1 olarak adlandırıldı ve diğer çocuklar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Bu grupların tedavi öncesi ve sonrası KHD parametreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamış ve bu durumun örneklem büyüklüğünün nispeten az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu varsayımı destekleyen en önemli kanıt, Hb ile en düşük kalp hızı arasında, demir ile en yüksek kalp hızı arasında ve TSY ile en yüksek kalp hızı arasında anlamlı korelasyonlar bulunmasıdır.

Bu sonuçlar daha önce erişkinlerde yapılan çalışmalara benzer şekilde demir eksikliği olan çocuklarda da kalbe ait otonomik fonksiyonların etkilendiğini göstermektedir. DEA tedavisi için uygulanan demir desteği ise çocuklardaki KHD parametrelerini artırarak kalbin otonomik fonksiyonlarını olumlu yönde etkilemektedir. Çalışmamızın gücünü kısıtlayan en önemli faktörler; hasta sayısının nispeten az sayıda olması, frekans alanlı KHD parametreleri için ölçüm yapılmamış olması ve uzun vadeli verilerin kaydedilmemiş olmasıdır.

VI. ÖZET

Amaç: Demir eksikliği tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliği anemisi, sadece hematolojik sistemi etkilemekle kalmaz, multisistemik bozukluklara da yol açabilir. Ağır anemilerde; kardiyomegali, sistolik üfürüm, taşikardi, dispne ve galoritmi gibi kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. Anemi ile seyreden çeşitli hastalıkların (orak hücreli anemi, talasemi majör, B12 vitamin eksikliği) kalbin otonomik fonksiyonlarına zarar verdiği gösterilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniklerine başvuran; nöropsikiyatrik hastalığı, kronik hastalığı, doğumsal-edinsel kalp hastalığı, ritim bozukluğu olmayan, demir eksikliği anemisi saptanan ve yaşı 7 ile 18 arasında değişen 30 hasta (21 kız, 9 erkek) alındı. Hastalara tam kan sayımı, ferritin, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi tetkikleri yapıldı. Tüm hastalara 24 saatlik Holter elektrokardiyografi monitörizasyonu yapılarak zaman aralıklı kalp hızı değişkenliği parametreleri (SDNN, SDNNİ, SNN50De, RMSSD, triangular index, percent analyzed) hesaplandı. Ayrıca ekokardiyografi yapılarak ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerleri ölçüldü. Üç aylık demir tedavisi verilen bu hastalar, hematolojik parametreler ve kalp hızı değişkenliği açısından tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Demir eksikliği anemisi olan hastalarda, kalp hızı değişkenliği parametreleri tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldığında; SDNN 24 h, SDNN index, RMSSD, SNN50De ve triangular index değerlerinin arttığı görülmüştür. Tedavi sonrasında SDNN 24 h indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, percent analyzed değerinde ise anlamlı bir azalma bulunmuştur. Tedavi sonrasında ortalama, en düşük ve en yüksek kalp hızı değerleri azalırken en yüksek kalp hızındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tartışma: Demir eksikliği anemisinin çocuklarda kalbin otonomik etkinliğini olumsuz etkilediği; buna karşılık, tedavi sonrası aneminin ortadan kalkmasıyla birlikte kalbin otonomik etkinliğinin düzeldiği gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, demir eksikliği, anemi, çocuk



VII. ABSTRACT

Objective: Iron deficiency is the most common nutritional deficiency in the world and it is a major public health problem especially in developing countries. Iron deficiency anemia is a clinical entity which not only affects the hematological system but also leads to multisystemic disorders. Severe anemia may cause cardiomegaly, systolic murmurs, tachycardia, dyspnea and heart failure. It has been shown that cardiac autonomic functions might be harmed by various anemias as sickle cell anemia, thalassemia major and vitamin B12 deficiency. However, studies that evaluate the autonomic functions of pediatric patients with iron deficiency anemia are very limited.

Methods: This is a prospective review of 30 patients (21 girls, 9 boys) who were admitted to the out-patient pediatrics clinics of Afyon Health Sciences University Hospital and who were diagnosed with iron deficiency anemia. The patients with neuropsychiatric diseases, chronic diseases, dysrhythmias, congenital and acquired cardiac diseases were excluded. Complete blood counts, ferritin, serum iron, serum iron binding capacity tests were performed. Time-domain heart rate variability parameters (SDNN, SDNNI, SNN50 De, RMSSD, triangular index, percent-analyzed) were calculated by 24-hour Holter electrocardiography monitorization. Ejection fraction and fractional shortening were also measured by echocardiography. The patients with iron deficiency anemia were reevaluated in terms of hematological parameters and heart rate variability after 3 months of iron supplementation.

Results: When the heart rate variability parameters of patients before and after treatment were compared, SDNN 24 h, SDNN index, RMSSD, SNN 50De and triangular index values were found to be increased. Moreover, there was a statistically significant increase in SDNN 24 h index and a significant decrease in percent analyzed values after iron supplementation. After treatment, the minimum, mean and maximum heart rates were decreased and the decrease in maximum heart rate was statistically significant.

Conclusion: Iron deficiency anemia adversely affects cardiac autonomic activity in children and this impairment is significantly improved by iron supplementation.

Key words: Heart rate variability, iron deficiency, anemia, child



VIII. SONUÇLAR

Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda tedavi öncesinde ve üç aylık demir tedavisi verildikten sonra kalbin otonomik fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmanın sonuçları;

- 1- Çalışmaya Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Genel Polikliniğine 28.09.2017 ile 21.05.2018 tarihleri arasında başvuran; nöropsikiyatrik hastalığı, kronik hastalığı, doğumsal - edinsel kalp hastalığı, ritim bozukluğu bulunmayan ve demir eksikliği anemisi tanısı konulan 30 hasta katıldı.
- 2- Hastaların yaşları 7 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama yaş 14.15 ± 3.06 yıl olarak bulundu.
- 3- Hastaların 9'u (% 33.3) erkek ve 21'i (% 66.7) kız çocuğu idi.
- 4- Hastaların ortalama vücut ağırlıkları 48.96 ± 15.69 kg, boyları 155.70 ± 16.06 cm, vücut kitle indeksleri 19.67 ± 4.13 kg/m², kalp hızları 97.63 ± 17.48 atım/dk ve oksijen saturasyonları 97.03 ± 2.03 olarak kaydedildi.
- 5- Tedavi sonrasında, Hb, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, eritrosit sayımı, TSY, demir ve ferritin değerleri anlamlı olarak arttı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.006$, $p=0.0036$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.001$).
- 6- Tedavi sonrasında eritrosit dağılım genişliği, total demir bağlama kapasitesi ve platelet sayımı anlamlı olarak azaldı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.002$ ve $p=0.006$).
- 7- Tedavi öncesinde ve sonrasında ekokardiyografi ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

- 8- Tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırıldığında SDNN 24 h değerindeki artış, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.041$).
- 9- Tedavi öncesi ve sonrası kalp hızı değişkenliği parametreleri karşılaştırıldığında percent analyzed değerindeki düşüş, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$)
- 10- Tedavi sonrasında en yüksek kalp hızı değerindeki azalma, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$).
- 11- Tedavi öncesinde SDNNİ ile eritrosit dağılım genişliği arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0.420$, $p=0.038$).
- 12- Tedavi sonrasında en düşük kalp hızı ve hemoglobin değerleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon bulundu ($r=-0.450$, $p=0.012$). Ortalama kalp hızı ve eritrosit dağılım genişliği arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.469$, $p=0.009$).
- 13- Tedavi sonrasında en yüksek kalp hızı ve serum demiri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulundu ($r= 0.396$, $p=0.046$).
- 14- Tedavi sonrasında en yüksek kalp hızı ve transferrin değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulundu ($r= 0.380$, $p=0.038$).
- 15- Tedavi sonrasında RMSSD ve transferrin değerleri arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon bulundu ($r= 0.353$, $p=0.048$).
- 16- Yaşı 7-12 yıl arasında değişen ve $Hb<9g/dl$ olan hastalarda, yaşı 12-18 yıl arasında değişen ve $Hb<10 g/dl$ olan kız ve $Hb<11$ olan erkek çocuklarında, tedavi sonrası SDNN50De değeri anlamlı olarak artarken ($p=0.045$), percent analyzed değeri anlamlı olarak azalmıştı ($p=0.013$).
- 17- Yaşı 7-12 yıl arasında değişen ve $Hb \geq 9g/dl$ olan hastalarda, yaşı 12-18 yıl arasında değişen ve $Hb \geq 10 g/dl$ olan kız ve $Hb \geq 11g/dl$ olan erkek çocuklarında, tedavi sonrası en yüksek kalp hızı ve percent analyzed değerleri anlamlı olarak azalırken ($p=0.001$ ve $p=0.023$), SDNN 24 h değeri anlamlı olarak artmıştı ($p=0.021$).

IX. KAYNAKLAR

1. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. Hematology of Infancy and Childhood (5th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1998: 430-76.
2. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D. Look A.T. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood (6th ed). Philadelphia: WB Saunders, 2003; 6:456-97.
3. Akgül F, Batyraliev T, Pershukov I. Kalp hastalıklarında kalp atım hızı değişkenliği. Türk J Cardiol 2007; 10: 25-33
4. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
5. Gökçay G, Kılıç A. Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 3-13.
6. Evliyaoğlu N, Altıntaş D, Atıcı A. Anne sütü, inek sütü ve formula mamalarla beslenenlerde demir durumu. Türkiye Klinikleri J Pediatri 1996; 5: 249-59.
7. Gür E, Yıldız I, Celkan T. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. J Trop Pediatr 2005; 51: 346-50.
8. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Klavuzu II. Bölüm 2011.
9. Tershakovec AM, Stallings VA. Çocukta Beslenme ve Beslenme Bozuklukları. Nelson of Pediatrics 3. Baskı Türkçe. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2001:56-92.
10. Maximov AA, Alexander A. Über Zellformen des lockeren binde gewebes. Arch Micr Anat 1905; 67: 680-757.

11. Magnon C, Frenette PS. Hematopoietic stem cell trafficking. The Stem Cell Research Community: StemBok 2008.
12. Tavian M, Peault B. Embryonic development of the human hematopoietic system. *Int J Dev Biol* 2005; 49: 243-50.
13. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 2008; 132: 631-44.
14. Gedikoğlu G, Ağaoğlu L. Kan Hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt 2. 2.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri İzmir*, 1993 s: 347-63.
15. Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Current Opinion in Pediatrics* 2011; 23:14–20.
16. Dönbak L. İnsan hemoglobin varyantları. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi* 2005; 8(2):13-22.
17. Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. *Bailliere's Clinical Haematology* 1993; 6: 1-30.
18. Lukens JN. The abnormal hemoglobins-general principals. In: Lee G, Foerster J, Lukens J, et al. *Wintrobe's Clin Hem* 11. Batimore: Lippincott Williams and Wilkins 2004: 1247–62.
19. Huisman THJ. Human hemoglobin. *Blod Disease of Infancy and Childhood*, Mosby-Year Book. Baehner 1995; 7: 85.
20. Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E. *Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul* 1997: 100-210.
21. Karakaş Z, Ağaoğlu L. Kan hastalıkları In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatric Cilt2 2.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri İzmir*, 2010: 1297-310.
22. Baynes RD. Refining the assessment of body iron status. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 793-4.

23. Gümrük F, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. *KatkıPediatri Dergisi* 1995; 3: 265-72.
24. Andrews NC, Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 6: 456-97.
25. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol* 2008; 88(1):7-15.
26. Kınık S, Altay Ç. Demir metabolizması ve demir eksikliği anemisi. In: Özalp I, Yurdakök M, Coşkun. *Pediatric Gelişmeler*. Sinem Basırnevi Ankara 1999: 745-60.
27. Ünal S, Yetkin S. Demir eksikliği anemisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2004; 16: 327-45.
28. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anemia. *Br J Haematol* 1999; 105: 19-26.
29. Pettersson T, Kivivuori SM, Siimes MA. Is serum transferrin receptor useful for detecting iron deficiency in anaemic patients with chronic inflammatory disease. *Br Rheumatol* 1994; 33:740-4.
30. Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood* 1990; 75: 102-7.
31. Yıldız İ, Yüksel I. Kan hastalıkları. In: *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eksen Yayınları*, İstanbul 1996: 611-6.
32. Suominen P, Punnonen K, Rajamäki A, Irjala K. Evaluation of new immunoassay for measuring soluble transferrin receptor to detect iron deficiency in anemic patients. *Clin Chem* 1997; 43: 1641-6.
33. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122:789-801.

34. Andrews NC. Forging a field the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112: 219-30
35. Beaumont C. Molecular mechanisms of iron homeostasis. *Med Sci (Paris)* 2004; 20: 68-72.
36. Kawabata H, Yang R, Hiramata T, et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J Biol Chem* 1999; 274: 20826-32.
37. Graham RM, Chua AC, Herbison CE, et al. Liver iron transport. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4725-36.
38. Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4617-26.
39. Camaschella C, Roetto A, Cali A, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000; 25: 14-5.
40. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-3.
41. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, et al. The presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and downregulated by hepcidin. *Blood* 2005; 106: 3979-84.
42. Evim MS, Baytan B, Güneş AM. Demir ve demir metabolizması. *Güncel Pediatri* 2012; 10: 65-9.
43. Fleming MD. Lastic disorders of iron and copper metabolism, the sideroblastic anemias and lead toxicity. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, Philadelphia 2015; 8: 344-81.
44. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition* (2nd ed). Sun Fung, China 2004: 246-78.

45. Engelmann MD, Davidson L, Sandstrom B, Walczyk T, Hurrell RF, Michaelsen KF. The influence of meat on nonheme iron absorption in infants. *Pediatr Res* 1998; 43: 768-73.
46. Ertekin V, Tozun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron-deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 334-8.
47. McDonagh MS, Blazina I, Dana T, Cantor A, Bougatsos C. Screening and routine supplementation for iron deficiency anemia: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 135: 723-33.
48. DeFalco L, Silvestri L, Kannengiesser C, et al. Functional and clinical impact of novel TMPRSS6 variants in iron-refractory iron-deficiency anemia patients and genotype-phenotype studies. *Hum Mutat* 2014; 35: 1321-9.
49. Oski AF, Brugnara C, Nathan GD. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan and Oski's ed. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 409-19.
50. Thomas C, Thomas L. Biochemical and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066–76.
51. Suominen P, Möttönen T, Rajamaki A, Irjala K, Virtanen A, Alanen M, et al. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem* 2001; 47: 935-9.
52. Choi JW, Pai SH. Reticulocyte subpopulations and reticulocyte maturity index rise as body iron status falls. *Am J of Hematol* 2001; 67: 130-5.
53. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.
54. Lozoff B, Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and development effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full term infants. *Pediatrics* 2003; 112:846-54.

55. Yalçın SS, Yurdakök K, Açıkgöz D, Ozmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. *Pediatr Int* 2000; 42: 625-30.
56. Koç A, Erel Ö, Kösecik M, Ataş A, Haspolat K. Pıkalı çocuklarda demir eksikliği, anemi ve paraziter barsak infeksiyonu. *Türkiye Klinikleri Medical Res* 1999; 17(2): 65-9.
57. Scott JP. Hematoloji. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. *Nelson Essentials of Pediatrics*, Çev. Tuzen S. 3.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2001: 545-56.
58. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, et al. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev* 1998; 69: 24-36.
59. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, et al. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105:E51.
60. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, et al. Iron deficiency decreases dopamine D(1) and D(2) receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001; 69: 409-18.
61. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131:568-79.
62. Karakaş Z, Ünüver A. Anemik hastaya yaklaşım. *Çocuk Dergisi* 2001; 1: 159-63.
63. Gençgönül H, Cin Ş, Aker N, Deda G. Iron and zinc levels in breath-holding spells. *Journal of Ankara Medical School* 2002; 24(3): 99-104.
64. Berkow R, Fletcher AT, Editors. *The merck manuel tanı-tedavi el kitabı*, Çev. Ed. Keklikoğlu M, Tuzcu M. Cilt1. 16.Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1995: 1147-52.
65. Ağaoğlu L. Kan hastalıkları. Anemiler In: Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatrici*. Cilt2. 16.Baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İzmir, 2002: 1042-64.

66. Özdemir N, Celkan T, Kebudi R, Bor M, Yıldız İ. Cytopenia associated with iron deficiency anemia and iron therapy: a report of two cases. Turk J Haematol 2011; 28;243-4.
67. Lanzkowsky P. Hematologic reference values. In Lanzkowsky P (eds). Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press, California, 2000: 751-73.
68. Mates M, Heyd J, Souroujon M, Ben SA, Manny N, Hershko C. The hematologist as watchdog of community health by full blood count. QJM 1995; 88(5);333-9.
69. Timur Ç, Ulukutlu L, Yüksel L, Ergeneman G, Yıldız İ. Demir eksikliği ile beta talasemi taşıyıcılarının ayırıcı tanısında RDW'nin değeri. Türk Pediatri Arşivi 1999; 34: 39-42.
70. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352: 10-11.
71. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anemia of chronic disease. Blood Rev 2002; 16: 87.
72. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. In: Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 3rd Ed. Churchill Livingstone, New York, 2000: 33-49.
73. Akarsu S, et al. Treatment of iron deficiency anemia with intravenous iron preparations. Acta Haematol 2006; 116: 51-7.
74. Smith NJ. Iron as a therapeutic agent in pediatric practice. J Pediatr 1958; 53: 37-50.
75. Lanzkowsky P. Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. Academic Press, New York 2011, 33-49.
76. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a metal-ion transporter. Nature 1997; 388:482-88.
77. Coşkun T. B12 vitamini. Katkı Pediatri Dergisi 2003; 25: 419-33.

78. Schwartz E. Iron deficiency anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 1469-71.
79. Behrman R. Diseases of the blood. In Kliegman R, Nelson W, Vaughan V (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 14 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 1614-16.
80. Baker RD, Greer FR. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition, Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). Pediatrics 2010; 126:1040-50.
81. Guyton, Tıbbi fizyoloji, 10. Baskı. Nobel Tıp Kitapları, İstanbul, 2001.
82. Ropper AH, Victor M: Adams & Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill Professional, 8th edition, 2005.
83. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi. Metu Press, 1998.
84. Rowland LP: Merritt's Neurology. Lippincott Williams & Wilkins, 10th edition, 2000.
85. Zareba W, Bayes de Luna A. QT dynamics and variability. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10(2): 256-62.
86. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. Lancet 1999; 353(9162): 1390-6.
87. Zareba W. QT-RR slope: dynamics of repolarization in the risk stratification. J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14(3): 234-5.
88. Zareba W, Moss AJ. Noninvasive risk stratification in postinfarction patients with severe left ventricular dysfunction and methodology of the MADIT II noninvasive electrocardiology substudy. J Electrocardiol 2003; 36: 101-8.

89. Pieper SJ, Hammill SC: Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-64.
90. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opinion Cardiol* 1998; 13: 36-44.
91. Corr PB, Yamada KA, Witkowski FX. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AN, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*, New York 1986: 1343-1403.
92. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5): 1043-65.
93. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 1994; 127(5): 1376-81.
94. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, Chung MK, Cook JR, Rolnitzky LM, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 68(6): 626-30.
95. Açıkgöz S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardiyoloji* 1996; 3: 275–78.
96. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 238–45.
97. Prasad AN, Prasad C. Iron deficiency; non-hematological manifestations. *Prog Food Nutr Sci* 1991; 15: 225-83.
98. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001; 131(2): 568-80.
99. Wilson DB. Disorders of iron metabolism and sideroblastic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Gingsburg D, Look TA, eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6.th edit. Philadelphia: WB Saunders, 2009; 522-42.

100. Dallman PR, Beutler E, Finch CA. Annotation: Effects of iron deficiency exclusive of anemia. *Br J Haem* 1978; 40: 179-84.
101. MacDonald VW, Charache S, Hathaway PJ. Iron deficiency anemia: Mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase in guinea pig skeletal muscles. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 11-8.
102. Mehta BC, Panjwani DD, Jhala DA. Electrophysiologic abnormalities of heart in iron deficiency anemia-effect of iron therapy. *Acta Hematol* 1983; 70: 189-93.
103. 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 J* 1996; 93: 1043-65.
104. Köksal O. Türkiye'de beslenme-Ulusal beslenme sağlık ve besin tüketimi araştırması raporu. Ankara, 1977.
105. Çetin E. İstanbul'da Yaşayan Çocuk ve Adölesanlarda Anemi Prevelansının Araştırılması (Uzmanlık Tezi), İstanbul, 1977.
106. 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: 478-84.
107. Kleiger RE, Miller IP, Bigger JT, Moss AJ, and the Multi-center Post - Infarction Research Group: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-62.
108. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amurhashi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1162-7.
109. Casolo GC, Stroder P, Sulla A, Chelucci A, Freni A, Zeraushek M: Heart rate variability and functional severity of congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 360-7.

110. Bonaduce D, Petretta M, Marciano F, et al. Independent and incremental prognostic value of heart rate variability in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138:273-84.
111. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM, et al. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1073-7.
112. Kaftan AH, Kaftan O. QT intervals and heart rate variability in hypertensive patients. *Jpn Heart J* 2000; 41: 173-82.
113. Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, et al. Beta blocking effect of propafenone based on spectral analyses of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1028-34.
114. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, et al. Risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients based on heart rate variability ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 687-97.
115. Casadei B, Pipilis A, Sesa F, Conway B, Sleight P. Low doses of scopolamine increase cardiac vagal tone in the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 353-7.
116. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 36-44.
117. Pieper SJ, Hammill SC. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 955-64.
118. Ferri R, Parrino L, Smerieri A, et al. Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. *J Sleep Res* 2000; 9: 13-8.
119. 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.

120. Bigger JT, Fleiss IL, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1643-9.
121. Suchanan LM, Cowan M, Burr R, Waldron C, Kogan H: Measurement of recovery from myocardial infarction using heart rate variability and psychological outcomes. *Nurs Res* 1993; 42: 74-8.
122. Nolan J, Batin PD, Andrews R, et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart). *Circulation* 1998; 98: 1510.
123. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177-81.
124. May O, Arildsen H. Assessing cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus: how many tests to use. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 7-12.
125. Gehi A, Ix J, Shlipak M. Relation of anemia to low heart rate variability in patients with coronary heart disease (from the heart and soul study). *Am J Cardiol* 2015; 95: 1474-7.
126. Furuland H, Linde T, Englund A. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol* 2008; 21: 45-52.
127. Schwartz PJ, La Rovere MT, et al. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: 177-91.
128. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lily LS, Wilson S, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by the heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1292-99.

129. Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S, et al. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 90: 121-6.
130. 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: 517-22.
131. 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: 233-34.
132. Zeynep K, Şükrü Ç, Kıvanç Y, et al. Talasemi major'lu hastalarda qt dispersiyonu ve kalp hızı değişkenliğinin ferritin ile ilişkisi: yüksek ferritin kalp demir yükünden çok sempatovagal disregulasyonu mu gösteriyor? *Child* 2012; 12: 125-31.
133. 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: 539-47.
134. Sözen AB, 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: 25-7.
135. 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* 1997; 121-5.
136. Aytemir K, Aksöyek S, Büyükaşık et al. 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: 975-8.

137. Kardelen F, Tezcan G, Akcurin G et al. Heart rate variability in patients with thalassemia major. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 935-9.
138. Tuncer M, Güneş Y, Güntekin U, Gümrükçüoğlu HA, Eryonucu B, Güler N, Dilek İ, Demir C. Heart rate variability in patients with iron deficiency anemia. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92: 368-71.
139. Malik M, Xia R, et al. Influence of the recognition artefact in the autonomic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comp* 1993; 31: 539-44.
140. Iellamo F, Legramente M, et al. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 2588-92.
141. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13: 36–44.

X. EKLER

EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Birimi : Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı
Kodu : 2011-KAEK-2
Sayı : 2017/ 113
Konu : Tıbbi Etik Kurul Kararı

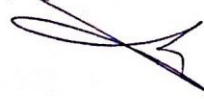
14.04.2017

Sn: Yrd.Doç.Dr. Ayhan PEKTAŞ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Öğretim Üyesi
AFYONKARAHİSAR

İlgi: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.04.2017 tarih ve 2017/4-99 sayılı kararı.

Sorumluluğunuzda yürütülecek olan “Demir Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi” başlıklı Girişimsel Olmayan çalışmanıza ilişkin ilgi sayılı Etik Kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Dağıstan Tolga ARIÖZ
Etik Kurul Başkanı



EK:
1-İlgi sayılı karar (1 sayfa)

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	07.04.2017	Toplantı Numarası	2017/4	Toplantı Saati	09:30	Etik Kurul Kodu
						2011 -KAEK-2

KARAR – 99

Yrd.Doç.Dr. Ayhan PEKTAŞ'ın sorumluluğunda yürütülecek olan “**Demir Eksikliği Anemisi Olan Çocuklarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi**” başlıklı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyularak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan klavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında **etik sakınca olmadığına** toplantıya katılan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.


ASLI GIBİDİR.

07.04.2017

Yrd. Doç. Dr. Evrim Suna ARIKAN TERZİ

Raportör